

# Dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca

## Dermatitis herpetiformis and celiac disease

Mariana Santos<sup>1</sup>, Lucía Nicola<sup>2</sup>, Sabrina Meik<sup>3</sup>, María Inés Hernández<sup>3</sup>, Carla Trila<sup>4</sup> y Alejandra Abeldaño<sup>5</sup>

### RESUMEN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad crónica y ampollar caracterizada por la presencia de lesiones intensamente pruriginosas, de ubicación característica, y por asociarse en todos los casos a enfermedad celíaca (EC) (sintomática o no). Ambas entidades se consideran una expresión, en diferentes órganos, de hipersensibilidad al gluten. Se presenta una serie de cuatro pacientes de sexo femenino, con un promedio de 46 años, que consultaron por la aparición de pápulas, lesiones erosivocostrosas, excoriaciones y ampollas, pruriginosas, localizadas predominantemente en los codos, las rodillas y el dorso superior. Referían brotes intermitentes con un tiempo de evolución de entre 6 meses y 10 años. Se realizó una biopsia cutánea y estudio histopatológico que evidenció la presencia de una dermatosis ampollar subepidérmica con

neutrófilos e IFD positiva en tres de las pacientes, y que confirmó el diagnóstico de dermatitis herpetiforme.

Los hallazgos de laboratorio y la videoendoscopia digestiva alta con toma de biopsia fueron compatibles, en todos los casos, con enfermedad celíaca.

Se les indicó dieta libre de gluten (DLG) a todas las pacientes; en una de ellas fue suficiente para lograr la remisión completa de las lesiones después de 3 meses; las tres restantes requirieron tratamiento con dapsona para controlar la enfermedad.

**Palabras clave:** dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, dermatitis ampollar subepidérmica.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (4):183-188

### ABSTRACT

*Dermatitis herpetiformis (DH) is a chronic, bullous disease, which is characterized by intensely pruritic lesions, property location and diagnosis in all cases of celiac disease (CD) (symptomatic or not). Both entities are considered expression in different organs of hypersensitivity to gluten.*

*A series of four female patients is presented with an average of 46 years who consulted by the appearance of papules, erosivocostrosas injuries, abrasions and blisters, itchy, localized predominantly on elbows, knees and upper back. Intermittent outbreaks concerned with evolution time between 6 months and 10 years.*

*IFD positive skin biopsy and histopathological study showed*

*subepidermal bullous dermatosis with neutrophils was performed, and in three of the patients confirmed the diagnosis of dermatitis herpetiformis.*

*Laboratory findings and upper gastrointestinal video endoscopy with biopsy were compatible in every case with celiac disease.*

*Gluten-free diet in all patients indicated, one of them was enough to achieve complete remission of lesions after three months; the remaining three required starting dapsona for disease control.*

**Key words:** dermatitis herpetiformis, celiac disease, subepidermal bullous dermatitis.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (4):183-188

<sup>1</sup> Médica Residente de Dermatología. Cursista de la Carrera de Especialista de la SAD

<sup>2</sup> Médica Especialista en Dermatología

<sup>3</sup> Médica de Planta Especialista en Dermatología

<sup>4</sup> Médica Anatomopatóloga

<sup>5</sup> Jefa de la Unidad de Dermatología  
Unidad de Dermatología Hospital General de Agudos  
Dr. Cosme Argerich, CABA, Argentina

Contacto del autor: Mariana Santos

E-mail: santos\_mariana07@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/12/2015

Fecha de trabajo aceptado: 1/12/2016

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis herpetiforme o enfermedad de Dühring-Brocq (ED) es una patología ampollar crónica autoinmunitaria<sup>1</sup>.

En la actualidad, se la considera una expresión cutánea de hipersensibilidad al gluten, caracterizada clínicamente por la aparición de pápulas, ampollas y excoriaciones que se localizan con mayor frecuencia en las áreas de extensión, la región sacra y los glúteos<sup>1-6</sup>.

La histología no es concluyente y la evidencia, en la inmunofluorescencia directa (IFD), de depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas o en la unión dermoepidérmica es patognomónica<sup>4,7</sup>.

El interés de esta presentación radica en considerar esta entidad en los diagnósticos diferenciales de las dermatosis papulovesiculares pruriginosas para evitar la demora en el diagnóstico y enfatizar el aumento de la incidencia de otras enfermedades autoinmunitarias y del linfoma intestinal en estos pacientes, por lo que la dieta libre de gluten es un pilar esencial para el pronóstico a largo plazo.

## CASO CLÍNICO 1

Mujer de 36 años, con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) desde los 28 años en tratamiento con deflazacort 6 mg/día, y osteopenia lumbar. Consultó por lesiones en los codos y el pabellón auricular, intensamente pruriginosas, en brotes y remisiones, de 6 meses de evolución.

En el examen físico presentaba una ampolla tensa que alternaba con escasas erosiones en ambos codos (Foto 1) y una erosión en la oreja derecha.

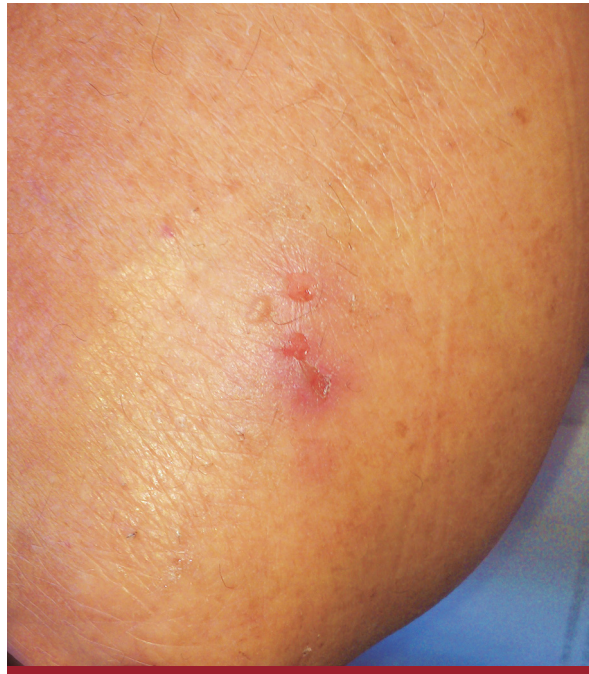


FOTO 1: Ampolla tensa y algunas erosiones en el codo derecho.

## CASO CLÍNICO 2

Mujer de 45 años, con antecedentes de asma, DBT tipo 2 e hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto. Refirió la aparición de lesiones en la piel de 6 años de evolución, en brotes, asociadas a intenso prurito con diagnóstico previo de ecema.

En el examen físico presentaba múltiples erosiones y pápulas eritematosas excoriadas localizadas en los codos, el dorso superior (Foto 2) y la raíz de los miembros.



FOTO 2: Múltiples erosiones y pápulas eritematosas excoriadas en el dorso superior.

### CASO CLÍNICO 3

Mujer de 55 años, con antecedentes de gastritis, hipertensión arterial y artrosis. Consultó por lesiones generalizadas, también pruriginosas y de larga data (7 años), como en los casos mencionados. El cuadro había sido diagnosticado como eccema y escabiosis. Acudió con los resultados de los estudios de laboratorio y VEDA con toma de biopsia, compatibles con enfermedad celíaca, en seguimiento por el Hospital Udaondo.

En el examen físico presentaba erosiones y algunas ampollas en ambos codos (Foto 3).

### CASO CLÍNICO 4

Mujer de 48 años, con antecedentes de hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto y anemia ferropénica en tratamiento con hierro. Consultó por lesiones muy pruriginosas en brotes, localizadas en los antebrazos, de 3 años de evolución.

En el examen físico presentaba ampollas agrupadas en el codo y la cara anterior del miembro superior derecho, y erosiones y máculas hiperpigmentadas de aspecto residual en los codos y las rodillas (Foto 4).

En todas las pacientes presentadas cabe resaltar el largo período de evolución de las lesiones y el importante prurito asociado.

Con el diagnóstico presuntivo de DH se realizaron los estudios consignados en la Tabla 1 y se indicó DLG. En la paciente del caso 1 las lesiones se resolvieron después de 3 meses de restricción dietaria; las otras pacientes requirieron tratamiento con dapsona, en dosis de entre 50 y 100 mg/día, que no se pudo suspender a causa de las recaídas. Todas presentaron remisión del cuadro cutáneo, buena tolerancia a la medicación y, en la paciente del caso 4 se observó, después de 2 años de DLG, la negativización de los anticuerpos y la normalización de los hallazgos endoscópicos.

### COMENTARIOS

La DH o enfermedad de Dühring-Brocq es una dermatosis ampollar subepidérmica infrecuente que se encuentra, junto con la EC, dentro del espectro de patologías secundarias a la intolerancia al gluten<sup>3</sup>. En ambas entidades la mayoría de los pacientes presenta los haplotipos HLA-DQ2 (90%) y HLA-DQ8, los cuales tienen baja especificidad, pero alto valor predictivo negativo (baja probabilidad de presentar la enfermedad si estos no están presentes) para el diagnóstico de DH<sup>3,5</sup>.

Si bien la DH puede manifestarse a cualquier edad, el pico de incidencia se encuentra entre los 30 y los 40 años, como ocurrió en las pacientes 1 y 2<sup>1,5</sup>.

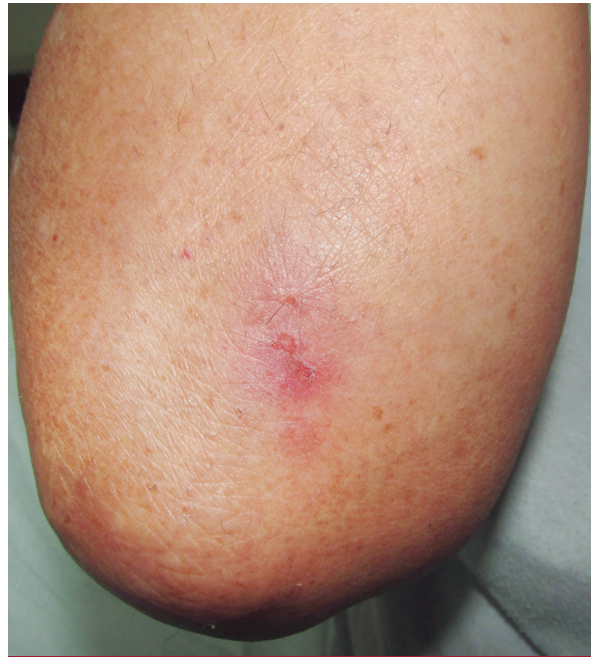


FOTO 3: Erosiones y dos ampollas tensas en el codo derecho.

Esta entidad, en contraposición con los casos presentados y lo que ocurre en la EC, se manifiesta más frecuentemente en los varones<sup>1,3,5</sup>.

Es una patología autoinmunitaria desencadenada por la exposición a la gliadina, molécula que forma parte de la estructura del gluten, presente en cereales como el trigo, el centeno, la cebada y, en algunos casos, la avena, con la consecuente formación de anticuerpos frente a esta proteína<sup>3,7</sup>.

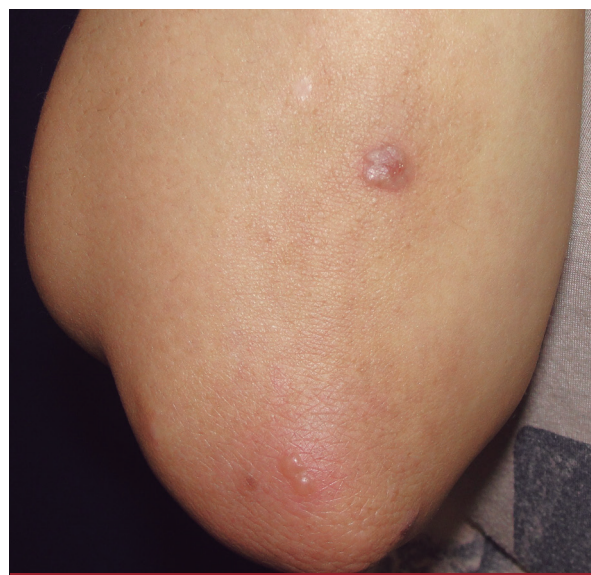


FOTO 4: Ampollas tensas agrupadas en ramillete que asientan sobre la piel eritematosa y el codo derecho.

El principal autoantígeno es la transglutaminasa epidérmica (TGe), presente en el citoplasma de los queratinocitos de la epidermis y homóloga a la transglutaminasa tisular (TGt), blanco de la celiacía<sup>3</sup>.

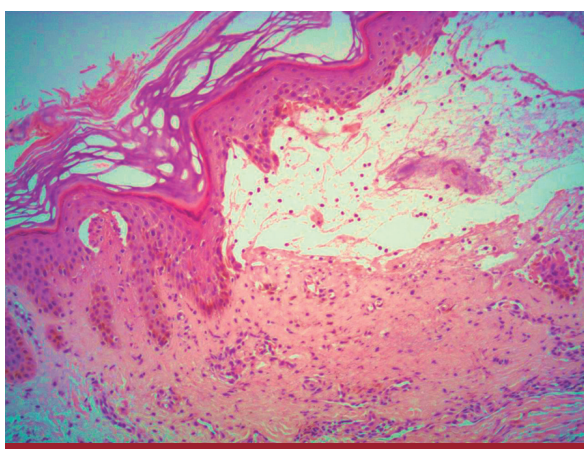
Los inmunocomplejos formados desencadenan la cascada inflamatoria, con la consecuente liberación de factores quimiotácticos que estimulan el flujo de neutrófilos, y las enzimas liberadas por estos son responsables de la separación dermoepidérmica. Además, se describe que los microtraumatismos en la piel pueden inducir la liberación de citoquinas y la quimiotaxis de los neutrófilos, lo que explicaría la topografía tan particular de la enfermedad<sup>2</sup>.

Clínicamente cursa con brotes de pápulas eritematosas, excoriaciones y, en ocasiones, pequeñas ampollas tensas agrupadas, que le dan el aspecto polimorfo a esta entidad. Las lesiones son intensamente pruriginosas y se localizan con mayor frecuencia en los codos (zona afectada en todas las pacientes presentadas), las rodillas, la región sacra y los glúteos<sup>5,6,8</sup>.

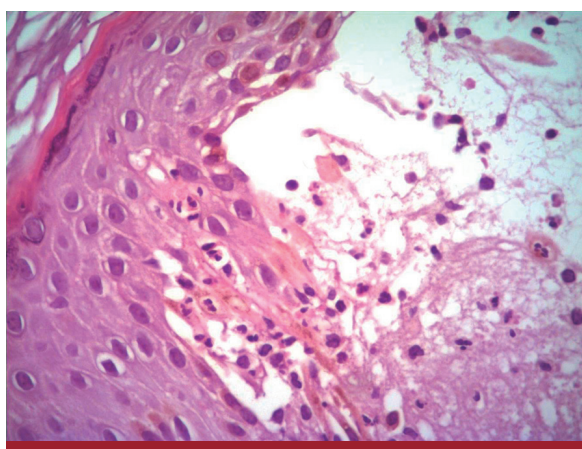
Los principales diagnósticos diferenciales clínicos son: dermatitis atópica, escabiosis, eccema y prurigo, algunos de los cuales se plantearon en las pacientes de los casos 2 y 3, lo que retrasó el diagnóstico definitivo, como suele ocurrir en esta dermatosis.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
<b>Estudio HP de biopsia cutánea -piel lesional- (Fotos 5 y 6)</b>	-Despegamiento subepidérmico de contenido neutrofilico -En dermis, edema y acúmulo de neutrófilos	-Lesión ampollar subepidérmica de contenido neutrofilico -Microabscesos papilares -Infiltrado perivascular superficial y profundo	-Dermatitis ampollar subepidérmica con presencia de neutrófilos	-Ampollas subepidérmicas con abundantes neutrófilos y escasa presencia de eosinófilos
<b>IFD -piel perilesional- depósito granular de IgA en la unión D-E y/o punta de papilas dérmicas</b>	+	+	-	+
<b>Anticuerpos positivos en esta serie de pacientes</b>	-IgA antitransglutaminasa tisular -IgA antiendomiso	-IgA antitransglutaminasa tisular -IgA e IgG antigliadina	- IgA antitransglutaminasa tisular	-IgA antitransglutaminasa tisular
<b>VEDA con biopsia y estudio HP</b>	-Duodenitis crónica atrófica (hallazgos mínimos)	-Duodenitis crónica atrófica (hallazgos mínimos)	-Duodenitis crónica atrófica (hallazgos mínimos)	-Duodenitis intensa edematosa, microerosiones del epitelio y áreas focales de displasia leve

**TABLA 1:** Estudios complementarios realizados.



**FOTO 5:** Estudio histopatológico con tinción de HyE, 10x. Ampolla subepidérmica de contenido neutrofilico. A la izquierda de la imagen se observa un microabsceso de neutrófilos en la punta de una papila dérmica.



**FOTO 6:** Estudio histopatológico con tinción de HyE, 40x. En la fotografía se puede observar con detalle la presencia de neutrófilos en el interior de la ampolla.

Si bien el 100% de los pacientes con DH tiene hipersensibilidad digestiva al gluten, el 60% no presenta síntomas intestinales en el momento del diagnóstico, como sucedió en esta serie. En estos casos, la afectación cutánea es primordial para pesquisar el daño intestinal y es indispensable la realización de una videoendoscopia digestiva alta con toma de biopsia en todos los pacientes<sup>1,3,5,7</sup>.

Se estima que solo alrededor de un 5% de los pacientes celíacos desarrollará una DH durante su vida<sup>5,7</sup>.

Se considera, entonces, la DH como una de las manifestaciones extraintestinales dermatológicas de la enfermedad celíaca, las cuales se enumeran en la Tabla 2<sup>9,10</sup>.

En la histopatología, los hallazgos de DH no son concluyentes. Puede haber edema de la dermis papilar, acúmulo de neutrófilos en la punta de las papilas dérmicas y ampollas subepidérmicas no acantolíticas con contenido neutrofílico<sup>1,3,6</sup>. Entre los diagnósticos diferenciales histológicos se encuentran la dermatosis ampollar IgA lineal, el lupus ampollar y la erupción pustulosa secundaria a drogas.

La positividad de la IFD con evidencia de depósitos granulares de IgA en las papilas dérmicas, en la membrana basal o en ambas es patognomónica e indispensable para la confirmación diagnóstica y, si es negativa, se debe valorar la presencia de otras dermatosis, como el prurigo nodular asociado a EC o el inicio previo de una DLG<sup>1-4,5,7,11</sup>. Sin embargo, se ha propuesto que la negatividad de la IFD (como ocurrió en la paciente del caso 3), en el contexto de anticuerpos anti-TG y/o antiendomiso (AEM) positivos (con alta sensibilidad y

especificidad tanto para EC como para DH); una clínica polimorfa, aunque sugestiva, y una buena respuesta a la dapsona no deberían descartar el diagnóstico<sup>12</sup>.

En cuanto a los anticuerpos, los AEM tienen una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad de entre 52 y 100% en la enfermedad de Dühring. Además, en el 95% de los pacientes se detecta anti-TGe y en el 75%, anti-TGt. Todos disminuyen con la restricción prolongada de gluten en la dieta (lo cual se observó en la paciente del caso 4), pero los anti-TGe permanecerían elevados aún en los pacientes con DLG estricta y persistencia de las lesiones cutáneas, por lo que se los considera el marcador serológico de esta patología<sup>3</sup>.

Se describió la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, entre las que se destacan: tiroiditis de Hashimoto, DBT tipo 1, síndrome de Sjögren, anemia perniciosa, dermatomiositis, polimiositis, vitiligo y artritis reumatoide<sup>1,3,5-7,13,14</sup>; por lo tanto, se sugiere la determinación de anticuerpos antitiroideos y antinucleares, hemograma, glucemia y función tiroidea en la evaluación de estos pacientes<sup>1,3,5</sup>.

A su vez, se encontró un aumento de la prevalencia de atopia relacionado con el daño de la mucosa intestinal, que favorecería el paso de alérgenos, acompañado de un aumento en la producción de IgE<sup>7</sup>.

En esta serie encontramos como asociaciones: hipotiroidismo (casos 2 y 4), artritis reumatoide (caso 1) y asma (caso 2).

El tratamiento de primera línea es la eliminación estricta del gluten de la dieta. Esto mejora la incidencia de enfermedades autoinmunitarias asociadas, la afectación intestinal (como ocurrió en el caso 4) y la subsecuente aparición de linfomas<sup>2-4,7</sup>.

Probadas	Mejoran con DLG	Posibles	Vinculadas a déficit nutricional
-Dermatitis herpetiforme	-Alopecia areata -Vasculitis cutánea -Psoriasis -Estomatitis aftosa recurrente -Dermatitis atópica	-Edema angiogénico hereditario -Dermatosis por IgA lineal -Dermatomiositis -Vitiligo -LES -Liquen escleroso -Prurigo nodular -Pustulosis palmoplantar -Amiloidosis cutánea -Ictiosis -Eritema anular -Pitiriasis rubra pilaris -Urticaria crónica -Enfermedad de Behçet	-Acrodermatitis enteropática (cinc) -Estomatitis angular, glositis, úlceras bucales, hiperpigmentación (vit. B <sub>12</sub> , ácido fólico) -Pitiriasis rubra pilaris (vit. A) -Coiloniquia, estomatitis angular, pérdida de cabello (hierro) -Pelagra (niacina)

**TABLA 2:** Manifestaciones extraintestinales dermatológicas de la enfermedad celíaca<sup>9,10</sup>.

La mejoría de las lesiones cutáneas puede tardar entre uno y dos años. La dapsona suprime en pocos días la sintomatología, pero no tiene acción sobre la enteropatía. Sus efectos adversos hematológicos son dependientes de la dosis: hemólisis y metahemoglobinemia<sup>3,5,7</sup>.

La restricción dietaria debe mantenerse de por vida, ya que al reincorporar el gluten la mayoría de los pacientes recaen y solo un 10 a 20% desarrollan tolerancia inmunitaria (consumir alimentos con contenido de gluten sin presentar lesiones cutáneas ni daño intestinal)<sup>5</sup>.

Para concluir, hemos analizado 4 casos de una entidad infrecuente, con presentación clínica polimorfa, pero de localización característica, histopatología compatible e IFD patognomónica, con un significativo impacto social y económico. La importancia de su sospecha y confirmación diagnóstica radica en la asociación con otras patologías de origen autoinmunitario y la enteropatía presente en el 100% de los casos, lo que resalta la imprescindible instauración de una DLG para evitar la progresión al linfoma en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berti F, Hissa-Elian A, Milanez Morgado de Abreu M, Scaff Gonçalves V. Review: dermatitis herpetiformis. *An Bras Dermatol* 2013;88:594-599.
- Reunala T, Salmi T, Hervonen K. Dermatitis herpetiformis: pathognomonic transglutaminase IgA deposits in the skin and excellent prognosis on a gluten-free diet [en línea]. *Acta Derm Venereol* 2015;95:917-922 [consulta: 27 de octubre de 2015].3.
- Iranzo P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:5-15.
- Clarindo M, Soligo E, Ruaro R, Possebon A, et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol* 2014;89:865-877.
- Herrero González JE. Guía de diagnóstico y tratamiento de la dermatitis herpetiforme. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:820-826.
- Krishnareddy S, Lewis S, Green P. Dermatitis herpetiformis: clinical presentations are independent of manifestation of celiac disease. *Am J Clin Dermatol* 2014;15:51-56.
- Fuertes I, Mascaró JM, Bombí JA, Iranzo P. Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:699-705.
- Bussy R, Larraza M, Bernardini M, Estrella V, et al. Manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas. *Rev Méd Rosario* 2013;79:78-89.
- Fossati L. Enfermedad celíaca y piel. *Dermatol Argent* 2008;4:355-361.
- Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, et al. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy [en línea]. *Gastroenterol Res Pract* 2012 [consulta: 27 de octubre de 2015].11.
- Bonciolini V, Antiga E, Fabbri P, Caproni M, et al. Skin manifestations of celiac disease: not always dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2014;53:347-366.
- Huber C, Trüeb R, French L, Hafner J, et al. Negative direct immunofluorescence and nonspecific histology do not exclude the diagnosis of dermatitis herpetiformis *Dühring*. *Int J Dermatol* 2013;52:248-260.
- Ljubojevic S, Lipozencic J. Autoimmune bullous diseases associations. *Clin Dermatol* 2012;30:17-33.
- García Manzanares A, Lucendo A. Dermatitis herpetiformis – what lies beneath the skin? *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:183-186.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Caso Clínico ACROMEGALIA

Vanesa Guerrieri y Romina Lo Priore

Hospital José Luis María Penna, CABA, Argentina

Una mujer de 69 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y glaucoma, consultó por presentar lesiones en el cuello, de años de evolución, asintomáticas.

Al examen físico presentaba papilomas fibroepiteliales en el cuello y, como hallazgo, se observó un aumento del tamaño de las manos y los pies, con piel gruesa y pastosa, acentuación de los pliegues cutáneos sobre las prominencias óseas de las manos, seborrea facial, párpados gruesos y edematosos, prognatismo, labios engrosados y macroglosia. Dichos cambios ocurrieron en forma inadvertida en los últimos 30 años.

- ¿Cuál es su diagnóstico más favorable?
  - Rasgos familiares toscos.
  - Acromegalia.
  - Sarcoidosis.
  - Lepra lepromatosa.
  - Dermatitis atópica.
- ¿Qué estudios complementarios solicitaría?
  - Laboratorio de rutina.
  - Laboratorio de rutina, perfil hormonal y resonancia magnética de cerebro.
  - Laboratorio de rutina y biopsia con histología de papilomas fibroepiteliales.
  - Laboratorio de rutina e interconsulta con Traumatología.
  - Laboratorio de rutina y radiografía de tórax.
- ¿A qué otras manifestaciones cutáneas podría asociarse? (más de una respuesta correcta).
  - Alopecia areata.
  - Lesiones acneiformes.
  - Acantosis *nigricans*.
  - Queratosis seborreicas eruptivas.
  - Pitting* ungueal.
- ¿Cuál o cuáles son opciones terapéuticas apropiadas? (más de una respuesta correcta).
  - Tratamiento quirúrgico para erradicación del tumor.
  - Fototerapia.
  - Tratamiento médico con octreotida y pegvi somant.
  - Seguimiento solo por Endocrinología.
  - Manejo multidisciplinario.

La solución en la página 216