



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DERMATITIS HERPETIFORME : ESTUDIO DE 6 CASOS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**AMELIO AMADOR, PATRICIA XOCHITL**

ASESOR: LATAPI, FERNANDO

MÉXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11212

3

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA  
S.S.A. A.M.A.L., A.C.

DIRECTOR: DR. FERNANDO LAJAPY

TESIS DE POSGRADO EN DERMATOLOGIA  
LEPROLOGIA Y MICROLOGIA

28742

AUTOR: DRA. PATRICIA X. AMELYO AMADOR

México, D.F. Julio de ~~1999~~

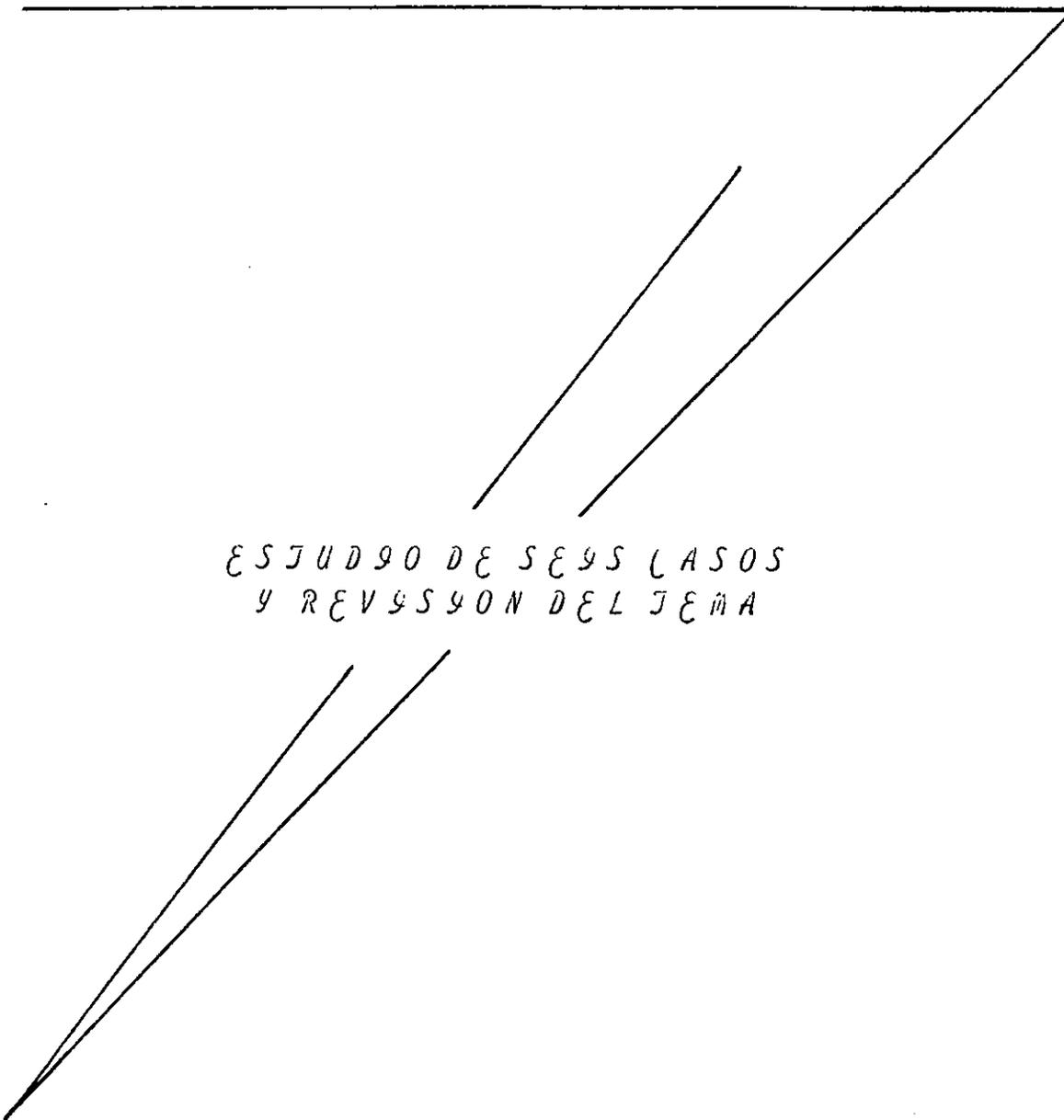
2001

---

DERMATITIS HERPÉTIFORME

---

ESTUDIO DE SEIS CASOS  
Y REVISIÓN DEL TEMA



Con agradecimiento a todas aquellas personas que de una forma u otra contribuyeron a mi formación dermatológica, especialmente a Los Doctores Fernando Latapi, Obdulia Rodríguez, A mado Saul, Roberto Arenas y María Teresa Zambrano.

A mis padres y a mi hija

Al Dr. Jorge Fernández Díez, patólogo del Hospital General del Centro Médico Nacional por su colaboración y asesoramiento en este trabajo, gracias.

# CONTENIDO

1.- Introducción.

2.- Historia.

3.- Dermatitis Herpetiforme.

- a).- Dermatitis Herpetiforme y enf. celiaca.
- b).- Tratamiento.

4.- Penfigoide Ampolloso.

- a).- Tratamiento.
- b).- Penfigoide benigno de mucosas.

5.- Diagnosticos diferenciales

- a).- Herpes gestationis.
- b).- Penfigos.
- c).- Eritema polimorfo.
- d).- Enf. crónica benigna bulosa del niño.
- e).- Prurigo por insectos.
- f).- Incontinencia pigmenti.
- g).- Pustulosis subcornea de Sneddon Wilkinson.

6.- Material y métodos.

7.- Resultados y conclusiones.

8.- Bibliografía.

## INTRODUCCION

La Dermatitis Herpetiforme y el Penfigoide ampolloso son padecimientos descritos desde hace muchos años y comparten numerosos aspectos clínicos y microscópicos, lo que hace en ocasiones imposible el diagnóstico diferencial entre ellos.

De Gosse y Lapière consideraron a estas dos enfermedades como variantes de una misma entidad " Teoría Unicista " ; Rook y Waddington definen a estas dos enfermedades como entidades nosológicas diferentes " Teoría Dualista " . Existen algunos reportes en la literatura sobre formas intermedias o mixtas de estos dos padecimientos lo que ha creado mas confusión al respecto.

A través de los años, la microscopía de luz, la microscopía electrónica y la inmunofluorescencia se han perfeccionado lo que ha permitido separar a enfermedades tales como el Penfigoide Ampolloso y la Dermatitis Herpetiforme. Algunos autores han encontrado diferencias unicamente con técnica de inmunofluorescencia y refieren que en la Dermatitis Herpetiforme existen depósitos granulares de IgA en la papila dermica, sin anticuerpos circulantes, mientras que en el Penfigoide Ampolloso existen depósitos lineales de IgG, IgA y complemento en la unión dermoepidérmica y se detectan anticuerpos circulantes.

Tuve la oportunidad de estudiar un paciente desde el punto de vista clínico e histológico con una enfermedad ampollosa sugestiva de Dermatitis Herpetiforme, la inmunofluorescencia directa resultó negativa y no respondió al tratamiento con Dianino Diferil Sulfona, situación que me motivó a considerar si realmente existen formas intermedias de éstos dos padecimientos ya que la paciente respondió a los esteroides como sucede en el Penfigoide Ampolloso; al mismo tiempo decidí estudiar en forma integral éste tipo de pacientes, su asociación con neoplasias, la mala absorción intestinal y valorar la efectividad de las sulfonas como medicamento primario.

## HISTORIA

Desde la antigüedad el término Pénfigo ya era confuso. Rhazés, Hipócrates y Galeno usaron la expresión "Febnis Pemhigoides" al designar una enfermedad febril acompañada de "pústulas" dentro de la boca. Brocq (1881) en su primera memoria menciona un cuadro de evolución aguda de 20-30 días, difícil de diferenciar del "Eritema Polimorfo". En 1862 Bazin hablaba de una enfermedad ampollosa y pruriginosa a la cual designó "Hidroa bulosa", Tilbury Fox la llamó "Hidroa herpetiforme".

En 1884 Duhring hace la descripción de una dermatosis dentro del confuso grupo de los "Pénfigos" y le dio el nombre de Dermatitis Herpetiforme, estaba caracterizada por eritema, pápulas, vesículas y ampollas con prurito y buen estado general.

En 1899 Brocq en una conferencia dada en el Hospital Broca-Pascal designa bajo el nombre de "Dermatitis polimorfas y dolorosas" a un grupo amplio de afecciones cutáneas caracterizadas clínicamente por:

- a) Fenómenos dolorosos de intensidad variable presentes siempre con los fenómenos eruptivos.
- b) Erupciones de aspecto polimorfo (eritema, vesículas, ampollas, pápulas y pústulas, agrupadas o diseminadas).
- c) Tendencia a evolucionar por brotes.
- d) Buen estado general y ocasionalmente algunos casos con terminación fatal.

El mismo Brocq en 1907 dice que la "Dermatitis Polimorfa" se puede transformar en un Pénfigo Foliáceo.

En 1907 Hallopeau le da el nombre a esta entidad de "Enfermedad de Duhring-Brocq".

Brocq completa la descripción de Duhring y hace hincapié en la forma clínica de grandes ampollas, el polimorfismo de las lesiones y el gran predominio del prurito así como dolor ocasional, y le da el nombre de "Dermatitis herpetiforme polimorfa y dolorosa".

Algunos autores le llamaron " Penfigus " de ahí el nombre de " pénfigo polimorfo recidivante " o " pénfigo recidivante ".

Brocq distingue 4 variedades de la " Dermatitis herpetiforme ".

- a) La variedad vulgar o polimorfa, la mas frecuente.
- b) La variedad herpetiforme que corresponde a la " Dermatitis herpetiforme " de Duhring.
- c) La variedad ampollosa, caracterizada por el predominio de ampollas.
- d) Una variedad pustulosa.

Brocq consideró que el grupo de las " Dermatitis polimorfas y dolorosas " constituirían un síndrome.

Rook y A. Lido simplificaron ésta clasificación en dos tipos:

- a) El tipo Dermatitis Herpetiforme
  - b) El tipo Penfigoide
- que son consideradas como entidades diferentes.

En 1894 Brocq afirmó que el yodo y el bromo actúan como reactógenos de la piel en ésta entidad.

Jadassohn demuestra la intolerancia de los enfermos de Duhring al yoduro de potasio al friccionar la piel o inclusive a la ingesta de pociones yoduradas.

Civatte en 1943, recurre a los criterios clínicos dados por Darier y Brocq de las enfermedades ampollosas y después de observar las equivocaciones clínicas que se tenían para el diagnóstico agregó un nuevo criterio; el examen histopatológico, y deja asentado que la ampolla en la " Dermatitis herpetiforme " es siempre subepidérmica.

En 1953 Lever describe por primera vez el " Penfigoide Ampolloso ", lo separa de los penfigos; hace notar que en esta entidad no se presentan lesiones eritematopapulosas, no hay prurito y agrega que es una enfermedad crónica y no acantolítica.

En el mismo año Rook y Waddington reportan 38 casos de penfigoide y suprimen el término ampolloso por ser un pleonasma.

En 1954 Arthur C. Allen fue el primero en señalar que los microabscesos de eosinófilos y neutrófilos en las papilas dèrmicas son característicos de la Dermatitis herpetiforme.

J. Piérard y A. Dupont se unen a la teoría unicista y A. Rook, A. Lido y Lutovieck se adhieren a la teoría dualista.

En 1955 Prakken y Woerdeman proponen el término "parapenfigo" a la enfermedad descrita por Lever.

En 1957 Piérard, Dupont y Fontaine afirman que efectivamente los microabscesos descritos por Allen son típicos de la Enfermedad de Duhring-Brocq. Lever en 1963 señala que los microabscesos en las papilas dérmicas también se observan en el eritema que precede a las ampollas del Penfigoide ampolloso.

Rook en 1964 hace notar que no se podrá hacer una clasificación definitiva durante largo tiempo hasta no conocer mejor las modificaciones biológicas y sobre todo los agentes etiológicos de estas entidades.

La escuela francesa representada por Lapière señala que el grupo de Dermatitis de Duhring-Brocq debe dividirse en 3 variedades.

a) El tipo herpetiforme

b) El tipo vulgar polinorfo

c) El tipo penfigoide (el más raro, con las "formas de paso" entre las diferentes entidades).

En ese mismo año Lever dice que las diferencias histológicas entre la Dermatitis herpetiforme y Penfigoide ampolloso a veces resultan imposibles de distinguir.

Marks y Shuster en 1968 observan una relación entre la Dermatitis herpetiforme y la Enfermedad celíaca en los adultos.

Van der Meer en 1969 propone estadios intermedios.

A ctualmente Chorselski y Jablonska sostienen la teoría dualista y reafirman la existencia de formas intermedias y mixtas.

Sulzberger fue el primero en mencionar un tratamiento eficaz para la Dermatitis herpetiforme a base de sulfopiridina.

## DERMATITIS HERPETIFORME O ENFERMEDAD DE DUHRING Y BROUQ

Es una dermatosis vesiculo ampollosa de etiología desconocida, de evolución crónica, cursa con periodos de remisiones y exacerbaciones y su pronóstico es bueno.

Existen varias teorías que no explican satisfactoriamente todas las preguntas hechas respecto a la etiología, tales como la teoría alérgica la cual se ha explicado debilmente por la sensibilidad a los halógenos, la eosinofilia encontrada en la sangre periférica y el líquido de las ampollas. La teoría viral por haber encontrado ocasionalmente inclusiones virales en el núcleo de las células epidérmicas. La teoría infecciosa la mas débil de todas se explica porque esta enfermedad responde satisfactoriamente al uso de las sulfonas. Recientemente se ha postulado el mecanismo inmunológico con la participación de anticuerpos del tipo IgA dirigidos contra algun componente de las fibras reticulares, además debe señalarse la repetida asociación de ésta enfermedad con la enfermedad celíaca, la presencia de anticuerpos antitiroideos ( antitiroglobulina y antimicrosomales ) y anticuerpos antimucosa gástrica, lo que apoya mas la teoría inmunológica como causa de ésta enfermedad. No se ha encontrado evidencia de transmisión genética.

La frecuencia es variable si comparamos los datos proporcionados por autores extranjeros, en Inglaterra se calcula que de cada 800 consultas dermatológicas, 1 ( 0.12% ) corresponde a Dermatitis Herpetiforme. La mayoría de los autores no han encontrado predilección por ninguno de los sexos; excepto Rook que menciona predominio por el sexo masculino 2:1. Esta enfermedad se puede presentar a cualquier edad aunque es mas frecuente en niños y adultos jóvenes.

El cuadro clínico está caracterizado por lesiones polimorfas, simétricas, la topografía habitual es en los pliegues de extensión de los codos (75%), rodillas, regiones glúteas, pliegues axilares, también puede afectar cara y piel cabelluda. La mucosa oral generalmente está respetada; la morfología esta dada por placas eritematosas muy pruriginosas y en ocasiones dolorosas, sobre las cuales se desarrollan vesículas y ampollas de contenido claro, tensas

que var de 0.3 mm. a 2 cms. , rara vez sobrepasan estas medidas, las lesiones se agrupan o forman placas policíclicas con bordes circinados que en ocasiones se describen como urticarianas, al mismo tiempo se pueden observar manchas hiperpigmentadas y cicatrices con hipopigmentación; el signo de Nikolsky es negativo y no hay ataque al estado general.

Se ha reportado que el 40% de los pacientes con Dermatitis herpetiforme presentan algunas lesiones activas después de 10 años aun con tratamiento. Las remisiones se presentan entre el 12 y 30%.

La Dermatitis herpetiforme se asocia con enteropatía por sensibilidad al gluten del 90-100% de los casos aproximadamente y con padecimientos neoplásicos en el 50%, se ha observado que enfermos con Dermatitis herpetiforme y Enfermedad celíaca tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias del tubo digestivo y los que no presentan ésta asociación las neoplasias malignas pueden aparecer en cualquier otro sitio; se han reportado casos con linfoma de Hodgkin, carcinoma broncogénico, de próstata, del pulmón, del testículo etc.

Los estudios de laboratorio y gabinete son inespecíficos, en algunos enfermos se encuentra en la citología hemática eosinofilia moderada en el 10% de los casos; en el estudio citológico obtenido del contenido de las ampollas se observan numerosos eosinófilos y algunos neutrófilos, estos cambios son inespecíficos y de muy poca ayuda para descartar otros padecimientos ampolleros.

En el estudio histológico la ampolla es subepidérmica, pequeña puede o no estar a tensión; en su interior hay líquido proteináceo, fibrina, neutrófilos y eosinófilos, además hay escasas células epiteliales de descamación. El piso de la ampolla está constituido por las papilas dérmicas con edema y dilatación vascular; el techo de la ampolla está formado por la epidermis bien conservada, en las áreas vecinas a la vesícula, la dermis papilar exhibe microabscesos de eosinófilos, dilatación vascular y edema. No hay acantolisis.

El estudio de microscopía electrónica ha contribuido en la Dermatitis herpetiforme unicamente para ver donde se inicia la vesícula, se observa edema y depósitos de fibrina en la dermis papilar por debajo de la membrana basal, ésta última se encuentra indemne, se han descrito cambios inespecíficos que carecen de valor.

En la inmunofluorescencia directa el hallazgo característico son los depósitos de inmunoglobulina IgA en la dermis papilar tanto en la piel afectada

como en la piel sana. El depósito más común de la IgA es de tipo granular, se han observado otros tipos de depósitos tales como los fibrilares, homogéneos y los moteados; ocasionalmente se ha observado depósitos con patrón lineal. Se ha identificado depósito de IgG, IgM y C3 (vía alterna). En la inmunofluorescencia indirecta no se encuentran anticuerpos circulantes en el suero de estos pacientes. Hay algunos reportes (1979) donde se describe la presencia de anticuerpos IgG e IgA circulantes sobre todo en pacientes que cursan al mismo tiempo con enfermedad celíaca sin que esto modifique la evolución en el tratamiento o el pronóstico.

Los estudios de microscopía electrónica con inmunoperoxidasa nos han demostrado que los depósitos de IgA con patrón granular están asociados a los haces de "tejido elástico" y "fibras reticulares" de la dermis papilar; también se han identificado los depósitos IgA con patrón lineal a lo largo de las fibras de anclaje y el granular fino en el espacio intermembrana (célula basal, membrana basal).

## DERMATITIS HERPETIFORME Y ENFERMEDAD CELÍACA

Shuster y Marks en 1966 fueron los primeros en describir la relación entre la Dermatitis herpetiforme y la enteropatía por gluten. Ellos encontraron en 17 pacientes de 24 con Dermatitis herpetiforme atrofia de las vellosidades de mucosa del yeyuno; estos hallazgos han sido confirmados por muchos otros investigadores. Los estudios de Parker indican que la mayoría de los pacientes ( 90% ) con Dermatitis herpetiforme se acompañan de daño en la mucosa intestinal en el área duodeno-yeyunal. Otros autores afirman que la asociación entre Dermatitis herpetiforme y la Enfermedad celíaca es mera coincidencia ya que el síndrome de mala absorción responde bien a la dieta libre en gluten y ésta no modifica la dermatosis y que la "diamino difenil sulfona" no mejora la mala absorción intestinal y actúa únicamente sobre el cuadro dermatológico.

Shuster y Marks en 1970 clasifican la relación entre el síndrome de mala absorción y la Dermatitis herpetiforme en 4 grupos.

- a) La mala absorción como causa de la dermatosis
- b) La dermatosis como causa de mala absorción
- c) El intestino y la piel involucrados en el mismo proceso
- d) La relación indirecta entre el desorden intestinal y la dermatosis.

Ellos mismos se inclinan a pensar que la relación entre estas dos entidades queda comprendida en el grupo "d" de la clasificación anterior. Sabemos que en la enfermedad celíaca existe un defecto en la absorción de las grasas, del hierro, ácido fólico, calcio, vitamina K y complejo vitamínico B.

No todos los pacientes con Dermatitis herpetiforme presentan sintomatología de mala absorción, algunos se encuentran asintomáticos y sin embargo existen alteraciones microscópicas de la mucosa intestinal que varía desde una mucosa normal hasta grados muy acentuados de atrofia de las vellosidades acompañado de infiltrado linfocitario en la lámina propia. La mala absorción se debe a la intolerancia de la fracción proteica del gluten, mas específicamente a la gliadina. La prueba de absorción a la D-xilosa es la mas específica de todas y está alterada en el 95% de los

casos; hay pruebas menos sensibles tales como la curva de tolerancia a la lactosa, ésta se encuentra alterada en el 60-70% de los casos. Como índices indirectos de absorción intestinal está la determinación en sangre de vitamina B12, ácido fólico, hierro, carotenos.

En algunos estudios recientes se ha demostrado que al suprimir el gluten de la dieta se puede disminuir también la dosis de sulfona hasta en el 93% de los casos. En los pacientes que no se suspendió el gluten de la dieta solo se pudo disminuir la dosis de "diamino difenil sulfona" en el 16% de los casos.

En la inmunofluorescencia se ha encontrado aumento de 2-5 veces sobre los valores normales de IgA, IgE, IgG e IgM. Como una prueba más sofisticada para el diagnóstico de Dermatitis herpetiforme y Enfermedad celíaca esta la detección de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DW3 y HLA-B8 presentes hasta en el 70% de los casos.

## TRATAMIENTO

La experiencia clínica ha demostrado que la sulfapiridina y las sulfonas son efectivas y suprimen las lesiones dermatológicas en la Dermatitis herpetiforme.

El mecanismo de acción de éstas drogas es desconocido, algunos autores piensan que la "diamino difenil sulfona" interfiere con la mieloperoxidasa H202 y con el sistema citotóxico de los leucocitos polinucleares; se sabe que el sistema mieloperoxidasa ayuda a la actividad antimicrobiana y es un modulador de la reacción inflamatoria, la acción del medicamento podría explicarse en parte por su efecto sobre éste sistema.

La dosis usada para la supresión del cuadro puede variar para cada paciente. La sulfapiridina se usa a dosis de 2 grs. diarios hasta llegar a dosis decreciente de 0.5 a 1 gr. diario como dosis de sosten.

La diamino difenil sulfona se puede usar inicialmente 100 mgs. por día y se puede incrementar a 300 mgs., al controlar el cuadro se disminuye paulatinamente hasta 25-50 mgs. diarios o suspensión total.

No debemos olvidar los efectos tóxicos de ésta droga generalmente hematológicos, entre ellos la metahemoglobinemia al parecer por los compuestos de hidroxilamina que contiene la diamino difenil sulfona.

Degowin (1966) reportó anemia en pacientes que habían tomado 200 mgs. diarios de diamino difenil sulfona por 21 días, no así en los que tomaron 100 mgs. diarios por el mismo tiempo.

En cuanto a la relación de ésta droga con la Dermatitis herpetiforme desde 1959 (Smith y Alexander) señalaron la relación de hemólisis con la administración de éste medicamento.

También hay que tomar en cuenta que se puede presentar el síndrome sulfónico caracterizado por fiebre, dermatitis exfoliativa, ictericia con necrosis del hígado y linfadenitis.

Como datos de intolerancia a la droga podemos mencionar, náusea, vómito, cefalea, fiebre y nefritis.

Se sabe que dentro del pronóstico de la Dermatitis herpetiforme se pueden presentar nuevos brotes, pero nunca llega a poner en peligro la vida del enfermo. El pronóstico dependerá también de la asociación con alguna neoplasia maligna o intolerancia al gluten.

## PENFIGOIDE AMPOLLOSO

Es una enfermedad ampollosa de etiología autoinmune de evolución crónica, relativamente benigna, autolimitada y responde bien al tratamiento con esteroides.

La etiología no se sabe con certeza pero la presencia de autoanticuerpos en el suero de pacientes con Penfigoide ampolloso orienta a pensar que se trata de una enfermedad autoinmune; es la única enfermedad ampollosa que presenta una ampolla subepidérmica y que tiene anticuerpos circulantes.

Son numerosos los reportes en la literatura de la asociación de Penfigoide ampolloso con otras enfermedades autoinmunes tales como el Lupus Eritematoso Sistémico, Dermatomiositis, Artritis Reumatoide, Leucemia y neoplasias del tubo digestivo sin que haya una explicación satisfactoria.

El Penfigoide ampolloso es una enfermedad poco frecuente. Se presenta comúnmente en personas de edad avanzada, puede ocurrir en forma ocasional en los niños. No se ha demostrado ninguna prevalencia racial y afecta a ambos sexos.

Aunque la distribución de las lesiones puede ser sobre cualquier superficie de la piel, la topografía habitual es en las regiones inguinales, axilares, caras flexoras de antebrazos y en el abdomen, en el 30% de los pacientes están afectadas las mucosas con predilección de la mucosa oral aunque pueden estar lesionadas también la faríngea, conjuntiva, vulvar y el ano; las ampollas son de gran tamaño e irregulares, por lo general tensas algunas con el contenido hemorrágico pueden estar generalizadas sobre piel sana pero también sobre piel eritematosa y de bordes activos, ocasionalmente las ampollas llegan agruparse; el signo de Nikolsky es negativo y puede el cuadro acompañarse de prurito.

Al microscopio de luz la ampolla es subepidérmica con cantidades variables de neutrófilos y eosinófilos en la luz de la vesícula.

Braun y Falco (1967) señalan que al microscopio electrónico la ampolla se forma entre la membrana basal y la membrana de las células basales, en éste hallazgo coinciden la mayoría de los autores, además se describe gran edema y discontinuidad en la membrana basal, disociación de los haces de

colágena por debajo de la ampolla, hay depósitos de sustancia amorfa mal definida entre las fibrillas y abundantes eosinófilos dentro de la ampolla.

En la inmunofluorescencia directa se identifican depósitos lineales de IgG, C3 y C4 en la membrana basal; estos hallazgos pueden observarse también en la piel vecina a la vesícula.

En la inmunoelectromicroscopía se ha demostrado la presencia de edema en el tejido conectivo sube idérmico así como depósitos de IgG y complemento en las paredes de los vasos sanguíneos. En la piel eritematosa no hay cambios al microscopio electrónico no obstante que con inmunofluorescencia se encuentran pequeñas cantidades de IgG-complemento entre los espacios intercelulares de la capa de las células basales.

En la mayoría pero no en todos los pacientes con Penfigoide ampolloso se encuentra IgG sérico, éste descubrimiento fué una contribución importante para entender el mecanismo de ésta enfermedad (Jordon 1964).

(Chorzelski, Weiner en 1966 demostraron la existencia de un anticuerpo específico contra la membrana basal del epitelio escamoso estratificado en el suero de la mayoría de los pacientes con Penfigoide ampolloso activo. También se señala la presencia de C3 y en ocasiones C4 disminuido.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que no existe una correlación estricta entre la actividad de la enfermedad y los títulos séricos de anticuerpos circulantes.

## TRATAMIENTO

Se sabe que el medicamento de elección para el tratamiento del Penfigoide ampolloso es la prednisona a dosis que varía de 40 a 180 mgrs. diarios ( promedio 70 mgrs. ) y se disminuye gradualmente.

Se cuenta con otros medicamentos tales como el metrotexate solo o en combinación con la prednisona dependiendo del cuadro dermatológico. La dosis aconsejable de metrotexate cuando se usa solo es de 25 mgrs. semanales por vía oral o intramuscular.

También se han ensayado otros medicamentos asociados a la prednisona como es el caso de la azatioprina (1977) a dosis de 1.5 mg/Kg día promedio de 100 mgrs. diarios con gran beneficio en el tratamiento del Penfigoide ampolloso ya que se puede reducir la dosis de prednisona en forma importante y se evitan los efectos colaterales de la terapia cortisónica (osteoporosis, pruritis, diabetes etc.).

Algunos casos de Penfigoide ampolloso se han tratado con dianirodifenil-sulfona con remisión del cuadro y se menciona que cuando se inicia con terapia sulfónica se disminuye al mínimo la dosis de prednisona.

En cuanto al pronóstico se sabe que la evolución del Penfigoide ampolloso es crónica de meses hasta varios años, cursa con exacerbaciones y remisiones, el estado general de los pacientes es bueno excepto cuando son demasiado viejos y la enfermedad es muy agresiva o hay complicaciones.

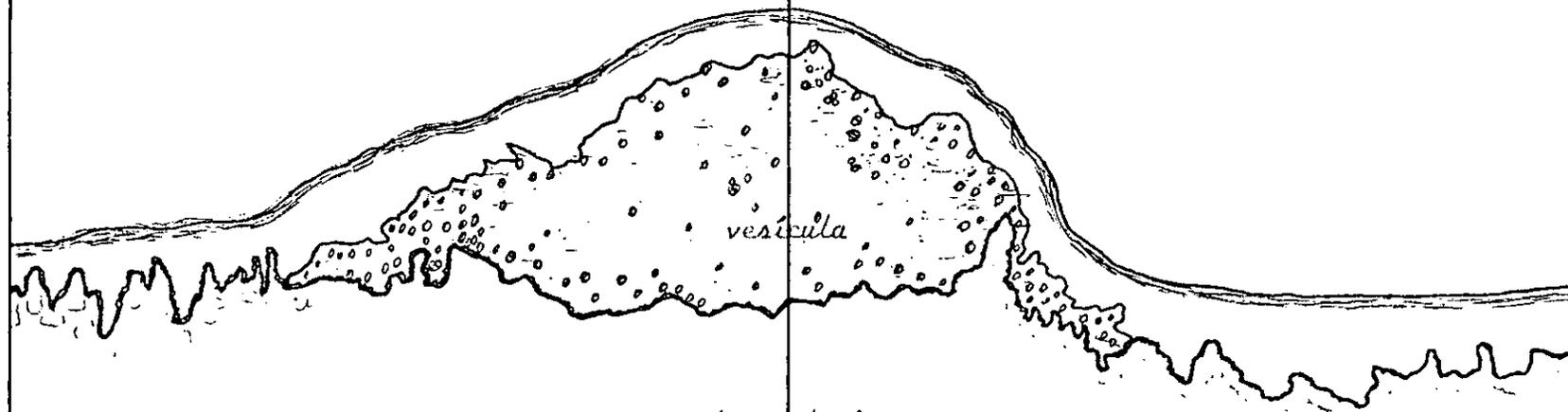
*Dermatitis Herpetiforme*

*Clinica*

*Histología*

*Tratamiento*

*Penfigoide Ampolloso*



*Inmunología*

*Ig A*

*C3 (via alterna)*

*Patrón granular*

*Ig G*

*Ig M*

*Ig A*

*C1-C3*

*Patrón lineal*

## PENFIGOIDE BENIGNO DE MUCOSAS O PENFIGOIDE CONJUNTIVAL

Es una enfermedad rara, no se conoce su etiología pero si el mecanismo patogénico, hay anticuerpos contra la membrana basal de las mucosas. Hoy en día se considera una variedad del Penfigoide ampolloso, se presenta en pacientes mayores de 60 años y no tiene prevalencia racial.

En el pasado se creyó que se trataba de un pénfigo ocular y se señalaron algunas características como su tendencia a dejar cicatrices, el curso de la enfermedad que es crónico y benigno, sólo a la tercera parte de los pacientes afecta la piel.

Se sabe que pueden encontrarse lesiones en nariz, faringe, esófago, pene, vagina y ano.

La conjuntiva es la que mas frecuentemente se afecta aunque algunos casos presentan las lesiones después de varios años de haber aparecido en otras áreas, pero el hallazgo de la afectación de la conjuntiva es muy importante para el diagnóstico.

Pueden estar involucrados ambos ojos aunque con diferente intensidad.

A l principio aparenta ser una simple conjuntivitis de evolución lenta pero se pueden observar adherencias fibrosas entre el párpado y el bulbo de la conjuntiva, es raro encontrar vesículas, esto progresa hacia la cicatrización y fibrosis de la conjuntiva la cual puede quedar obliterada y opaca, se produce entropión que causa triquiasis y daño de la córnea, a través de los años puede resolverse espontaneamente.

En la mucosa oral es raro que haya cicatrices y lo mas frecuente es encontrar vesículas y grandes áreas denudadas, las cuales son poco dolorosas, casi no hay edema y los labios no se afectan.

Los hallazgos de histopatología muestran una ampolla subepidérmica no acantolítica indistinguible del Penfigoide ampolloso, en lesiones sin vesículas el cuadro corresponde a una enfermedad inflamatoria no específica. Se detectan anticuerpos del tipo IgG, IgM, IgA y C3 con patrón lineal en la membrana basal con la técnica de inmunofluorescencia directa. No se

detectan anticuerpos circulantes contra la membrana basal por lo cual Bear y cols. (1972) piensan que el Penfigoide cicatrizal puede representar una forma frustrada del Penfigoide ampolloso con predilección por las mucosas y con tendencia a dejar cicatrices.

En cuanto al tratamiento se han usado glucocorticoides por vía sistémica con resultados inconstantes. En caso de entropión se hace electrolisis para evitar la fricción a la córnea además de medidas sintomáticas.

## DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

### HERPES GESTACIONES.

El nombre fue dado por Milton en 1872 para designar al antiguo Pénfigo agudo pruriginoso del embarazo. Esta entidad ha recibido numerosos nombres como Pénfigo gravídico, hidroa gravídica, herpes circinado buloso, Pénfigo histérico y dermatitis multiforme gestacional.

La mayoría de los autores la han agrupado dentro de la Dermatitis herpetiforme por sus características clínicas, hay quienes la consideran dentro del Penfigoide ampolloso por los hallazgos inmunológicos y por último se ha pensado que se trate de una entidad independiente.

Se presenta generalmente en mujeres jóvenes y la frecuencia es de 1 en 3000 a 5000 embarazos, puede ocurrir en cualquier edad de la gestación aunque parece ser más frecuente en el primer trimestre, la dermatosis puede resolverse espontáneamente después del parto pero casi siempre regresa en los embarazos siguientes.

Es muy raro que los recién nacidos de madres afectadas desarrollen ésta enfermedad y cuando llega a ocurrir se presenta con las mismas características que en el adulto.

En cuanto a su etiología se desconoce y se invocan fenómenos de sensibilización, agentes infecciosos, daño en la función renal y hepática, factores endócrinos. La alta frecuencia de anomalías fetales y la historia de abortos espontáneos en mujeres con esta enfermedad sugiere que hay una sensibilización anormal contra los productos fetales, pero no ha sido comprobado. En el producto se puede reproducir la enfermedad por el paso de IgG y C<sub>1q</sub> a través de la placenta.

El cuadro clínico puede presentarse con cefalea, fiebre, náusea, días antes de la aparición del cuadro dermatológico consistente en pápulas liquenoides, vesículas pequeñas generalmente, costras hemáticas, exulceraciones, todas estas lesiones se hayan con frecuencia agrupadas tomando formas circinadas, puede estar involucrada la mucosa oral. Al final de la enfermedad puede quedar hiperpigmentación y algunas cicatrices.

En la Biometría hemática se puede encontrar eosinofilia.

Al examen histopatológico se observa una ampolla subepidérmica la cual contiene eosinófilos y algunos linfocitos, no hay células acantolíticas, estos hallazgos pueden ser indistinguibles del Penfigoide ampolloso y la Derma-

-titis herpetiforme así como del Eritema multiforme.

En la inmunofluorescencia directa se han encontrado IgG, (Iq properdin con un patrón lineal, la inmunofluorescencia indirecta generalmente es negativa pero se puede encontrar IgG.

En cuanto al tratamiento se ha utilizado diaminodifenilsulfona con buenos resultados, 100 mgr. diarios, sulfapiridina 0.5 a 1 gr. diario, progesterona 50 a 100 mgr. diarios por vía IM., piridoxina 400 a 600 mgr. diarios por vía oral y por último se han ensayado los corticoesteroides y en ocasiones es el medicamento de elección si no hay contraindicaciones.

## PÉNFIGOS

Los Péñfigos constituyen una enfermedad crónica ampollosa, adquirida de pronóstico incierto que afecta con la misma frecuencia a ambos sexos, evoluciona por brotes y se sabe que los judíos tienen una mayor susceptibilidad.

En cuanto a su etiología no es conocida aunque se piensa que tiene relación con la autoinmunidad y esto se ha basado en 6 puntos.

- 1) El suero de los enfermos contiene anticuerpos antisustancia intercelular del epitelio estratificado.
- 2) La localización de estos anticuerpos corresponde al sitio donde se produce la acantolisis.
- 3) Los títulos de anticuerpos son proporcionales a la severidad de la enfermedad.
- 4) La IgG es detectada en el área intercelular del epitelio estratificado.
- 5) En animales se han reproducido anticuerpos y lesiones cutáneas con acantolisis similares a las de los péñfigos.
- 6) Asociación significativa estadísticamente de la miastenia gravis, timomas y Lupus Eritematoso Sistémico con el Péñfigo.

Se distinguen 4 variedades clínicas.

Péñfigo Vulgar Es la forma más grave. La edad en que se presenta es entre los 40 y 60 años. No hay regla en cuanto a la distribución de las lesiones pero habitualmente se presenta en zonas de roce o fricción como la espalda

axilas, ingles y pies. También se pueden encontrar afectados la nariz, alrededor de la boca y los ojos. En mas de la mitad de los casos está afectada la mucosa oral y parece ser uno de los primeros sitios de iniciación de la enfermedad, pueden presentarse lesiones también en laringe, faringe, vulva, conjuntiva y ano. La morfología consta de ampollas flácidas que pueden aparecer sobre piel sana o eritematosa, frágiles que se rompen con facilidad dejando areas denudadas y en su periferia la epidermis separada, éstas areas muestran tendencia a la curación formandose costras hemorrágicas que dejan hiperpigmentación como lesion resicual. El prurito casi siempre esta ausente y lo que predomina es el dolor. El signo de Nikolsky es positivo. Las lesiones se pueden encontrar en diferentes periodos de evolución. El estado general está afectado y el pronóstico antes del uso de los corticosteroides era fatal.

**Pénfigo Vegetante:** Se supone que es una variedad del pénfigo vulgar y que se presenta en individuos con mayor resistencia. Existen dos formas, el tipo Neumann (maligna) y que termina usualmente en pénfigo vulgar, la única variación es que en las zonas denudadas hay formaciones vegetantes, secas y con apariencia queratósica. La evolución es mas larga que en el pénfigo vulgar y se han reportado remisiones espontaneas.

El tipo Hallopeau es la forma benigna y la lesion primaria es una pústula pudiendose encontrar además vesículas seguidas de vegetaciones verrugosas; las areas mas frecuentemente afectadas son también pliegues. El curso puede ser cronico o remitir sin tratamiento.

En la Biometría hemática puede encontrarse eosinofilia la que es mas marcada en el pénfigo vulgar. En el citodiagnóstico se observan células acantolíticas.

En la histopatología el hallazgo característico es la acantolisis y grietas inmediatamente por encima del estrato basal, hay también ampollas intraepidérmicas y la presencia de células acantolíticas recubriendo la ampolla y dentro de la cavidad. Hay desaparición de las uniones intercelulares entre los queratinocitos (acantocitosis) como consecuencia del edema. La capa basal esta conservada. La dermis muestra infiltrado inflamatorio con eosinófilos.

En el Pénfigo vegetante tipo Neumann y Hallopeau además de lo ya mencionado en el vulgar hay papilomatosis, acantosis así como proliferación

irregular de todas las capas de la epidermis, se pueden encontrar abscesos de eosinófilos intraepidémicamente en forma mas notoria que en el Pénfigo vulgar.

Con el microscopio electrónico se ha tratado de investigar el mecanismo de la acantolisis y la hipótesis mas aceptada es que se produce disolución de la sustancia de cemento intercelular que es la encargada de mantener las células juntas y se consideran los cambios morfológicos de los tonofilamentos como secundarios y resultantes de las lesiones de los desmosomas. En la epidermis alrededor de la ampolla la membrana plasmática de las células basales esta ondulada y contiene semidesmosomas así como vesículas picnóticas. En la capa de Malphigi hay edema y agrandamiento de los espacios intercelulares en donde se puede observar sustancia amorfa así como entre las células hay leucocitos.

En la inmunofluorescencia directa se ha confirmado la existencia *in vivo* de inmunoglobulinas IgG distribuidas en forma de malla siguiendo los espacios intercelulares de las capas superiores de la epidermis, parece ser que se ha encontrado participación del complemento. Gordon en 1971 encontró IgA en un caso. Cornman en 1970 señaló que en los cortes de lesiones de pénfigo o de la piel alrededor los depósitos de inmunoglobulinas y complemento no solo se encontraban en la epidermis sino en la parte superior de la dermis y en las paredes de los vasos.

En la inmunofluorescencia indirecta hay autoanticuerpos circulantes específicos del tipo IgG y también C3. Generalmente los títulos son proporcionales a la gravedad de la enfermedad y pueden ser una ayuda para ajustar la dosis de corticosteroides.

**Pénfigo Foliaceo:** Es una variedad rara del pénfigo. Las edades en las que se presenta son variables habiéndose reportado casos en niños hasta de 3 años. El predominio en la raza judía es menos notorio que en el pénfigo vulgar.

En ocasiones la primera lesión se localiza en el centro de la cara con distribución en alas de mariposa, puede también extenderse a piel cabelluda, tronco en su parte anterosuperior y posteriormente generalizarse. Las lesiones en mucosas practicamente estan ausentes y cuando existen son erosiones superficiales o unicamente eritema.

Las ampollas usualmente estan presentes durante la fase temprana de la enfermedad, éstas son pequeñas y flácidas, pueden aparecer sobre piel sana o eritematosa, se rompen fácilmente por su superficialidad dejando costras bajo las cuales hay una superficie que tiende a sangrar, posteriormente predominan las características exfoliativas generalizadas y las ampollas se pueden ver ocasionalmente en palmas y plantas. El signo de Nikolsky es positivo. Puede haber prurito intenso, dolor o ardor pero el estado general no está afectado. El curso de la enfermedad es crónico y puede durar varios años. Se puede confundir con la Dermatitis exfoliativa generalizada.

**Pénfigo Eritematoso:** Fue descrito por Senear y Usher en 1926. Recibe también el nombre de Pénfigo Seborreico y se piensa que puede tratarse de una variedad del Pénfigo vulgar, Pénfigo foliaceo o de ambos.

El cuadro clínico es muy parecido al descrito en el Pénfigo exfoliativo ya que se presenta en cara ( alas de mariposa ), piel cabelluda y tronco pero este permanece en estos sitios sin extenderse inclusive sin tratamiento esteroideo. Las ampollas son raras y predomina la descamación oleosa y brillante, No hay lesiones en mucosa por lo regular. Se puede confundir con el Lupus Eritematoso y la Dermatitis Seborreica.

En el estudio histopatológico se observan áreas de acantolisis en la epidermis superior por lo general en la capa granulosa produciéndose una grieta subcórnea la cual se puede transformar en ampolla. Las células que rodean la grieta carecen de puentes intercelulares. A menudo el número de células acantolíticas que rodean las ampollas es pequeño. Las lesiones mas antiguas muestran acantosis, papilomatosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Son frecuentes los cambios disqueratoticos en las células de la capa granulosa y sus células aparecen basófilas y contraídas. La dermis puede mostrar células inflamatorias que en general son eosinófilos.

En el Pénfigo eritematoso el cuadro clínico es identico al pénfigo foliaceo o lo que al parecer la hiperqueratosis folicular con acantolisis y la disqueratosis de la capa granulosa son mas pronunciadas.

Al microscopio electrónico se observa pérdida de la sustancia del cemento intercelular, disminución de los desmosomas en la dermis superior, en la capa granulosa hay muchas células que muestran organización perinuclear

de los tonofilamentos y horogeinización como evidencia de disquerulosis. En las células granulosas la cantidad de queratocitos está aumentada. En los estudios de inmunofluorescencia no hay ninguna variación con respecto al pénfigo vulgar, solo cabría agregar que en el Pénfigo eritematoso se ha llegado a encontrar también depósitos de IgG en la unión dermo-epidérmica como sucede en el Lupus Eritematoso.

En cuanto al tratamiento la administración de glucocorticoides sigue siendo hasta el momento la droga de elección (prednisona). También en formas menos severas se usa el metotrexate o cuando las altas dosis de prednisona no logran hacer que el cuadro remita.

**Eritema Polimorfo:** Fue descrito por Hebra en 1860 y le llamó "Eritema Exudativo Multiforme", desde entonces se han distinguido varias formas con numerosas manifestaciones clínicas e histológicas. Se considera como un síndrome de hipersensibilidad producido por una reacción antígeno-anticuerpo. El polimorfismo es característico de esta enfermedad, algunos autores agrupan al síndrome de Stevens Johnson en esta entidad. El comienzo es brusco y pueden predominar las pápulas, vesículas, ampollas, placas policíclicas, anulares y circinadas afectando cualquier sitio. El tipo vesiculo-ampolloso nos haría pensar en Pénfigoide aunque las ampollas están rodeadas por un anillo hiperémico en el Eritema multiforme. La etiología es muy variada y se han invocado agentes infecciosos, fármacos, enfermedades malignas, alteraciones hormonales, etc. El estudio histopatológico muestra una ampolla subepidérmica con infiltrado linfocitario perivascular constante. La inmunofluorescencia es negativa. El tratamiento es sintomático hasta identificar la causa.

**Enfermedad Crónica Bulosa del Niño:** Esta enfermedad algunos autores la consideran como una variedad del Pénfigoide ampolloso infantil o de la Dermatitis herpetiforme, su etiología es desconocida, cursa con exacerbaciones y remisiones y se presenta solamente en niños. La topografía habitual es en el tronco, región pélvica, genitales y el tercio inferior de las extremidades, la morfología se considera de aspecto monomorfo caracterizada por grandes ampollas de contenido seroso y hemorrágico que pueden estar agrupadas, las áreas en la periferia de las ampollas se describen como en "roseta", puede haber prurito, el estado general no se afecta y no hay lesiones en mucosas. La ampolla al estudio histopatológico es subepidérmica sin eosinófilos y con discreto infiltrado de linfocitos. La inmunofluorescencia es negativa aunque se ha encontrado IgA en la zona de la membrana basal. El tratamiento es a base de sulfapiridina.

*Prurigo por Insectos:* Esta entidad tiene algunas variedades dependiendo de la lesión elemental que predomine, así tenemos prurigo papuloso, vesiculoso, papulovesiculoso etc. Se sabe que la picadura del insecto hematófago ( pulga, chinche y mosquito ) es la causa de esta enfermedad, pudiendo los ácaros dar el mismo cuadro. La topografía de las lesiones es en cintura pélvica y caras externas de las extremidades generalmente, hay prurito y remite espontáneamente. En el estudio histopatológico hay una ampolla multilocular intraepidérmica con acumulo de eosinófilos en su extremo, espongiosis muy acentuada, los vasos están dilatados y hay salida de globulos rojos, los filletes nerviosos están engrosados. La inmunofluorescencia es negativa. El tratamiento es el evitar la exposición al agente causal.

*Incontinencia Pigmenti:* También se le llama enfermedad de Bloch Sulzberger y es una genodermatosis que se hereda en forma autosómica dominante con expresión limitada al sexo y se manifiesta desde el nacimiento o en la primera semana. Se considera letal para los hombres; su topografía habitual es en el tronco, brazos y piernas en su tercio superior. La primera etapa suele estar constituida por ampollas que nos podrían hacer pensar en un Penfigoide, posteriormente hay pigmentación y verrugosidades, siguiendo un trayecto lineal y en ocasiones formando dibujos caprichosos (remolinos). Las lesiones ampollosas pueden durar semanas o meses. El signo de Nikolsky es negativo. El estado general no se afecta. En la biometría hemática se ha encontrado eosinofilia en el 50% de los casos. En el estudio histopatológico la ampolla es intraepidérmica hay espongiosis acentuada y numerosos eosinófilos (remolinos epidérmicos) posteriormente puede aparecer acantosis, hiperqueratosis y papilomatosis. No existe tratamiento para esta enfermedad y el cuadro empieza a desaparecer a la edad de 3 años.

Por último, se podría mencionar a la Pustulosis Subcornea de Sneddon Wilkinson como diagnóstico diferencial con la Dermatitis herpetiforme ya que algunos autores la mencionan como una variedad de ésta última aunque se encuentra principalmente en mujeres adultas, su topografía es en ingles, axilas, abdomen y caras de flexión de extremidades y la lesión que predomina es la pústula aunque se pueden observar vesículas. En el estudio histológico se observa una pústula subcorneana.

## MATERIA Y MÉTODOS

Se estudiaron 6 pacientes con lesiones ampollosas que pudieran corresponder clínicamente a la Dermatitis herpetiforme o Penfigoide ampolloso, todos ellos provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua en los últimos 14 meses. Como dato de interés cabe mencionar que en los últimos 10 años se vieron 14 casos de Dermatitis herpetiforme y 13 de Penfigoide ampolloso en dicho Centro.

Las edades de los pacientes quedaron comprendidas entre los 4 y 72 años, 5 de ellos fueron del sexo masculino y 1 del sexo femenino, todos ellos de raza mestiza.

Los pacientes fueron vistos en la etapa inicial de su padecimiento sin haber recibido medicación específica previa.

A cada uno de los enfermos se les hizo historia clínica completa, estudios de laboratorio y gabinete, citodiagnóstico de Tzanck, biopsia para estudio histopatológico de rutina, exámenes realizados en el Centro Dermatológico Pascua, también se efectuó biopsia para inmunofluorescencia la cual fue procesada e interpretada en el Departamento de Patología del Hospital General del Centro Médico Nacional; a todos los pacientes se les hizo la prueba de tolerancia a la D-xilosa en el Hospital de Pediatría de cicho (Centro Médico).

El medicamento empleado de primera intención con todos los pacientes fue la diamino difenil sulfona 100 mgr. por día, el período de observación fue de 2 a 18 meses dependiendo de la fecha de ingreso de cada paciente.

### Citodiagnóstico de Tzanck:

Se escogió una ampolla reciente, separando el techo de la misma con una hoja de bisturí raspando suavemente el piso, el material obtenido se colocó en el extremo del portaobjetos y con otro se deslizó para obtener el frotis. Se fijó con alcohol y eter a partes iguales, se agregaron 30 gotas de agua destilada, posteriormente 3 gotas de colorante (giemsa) dejándolo actuar por 30 minutos, se lavó con agua corriente dejando que se secase y se observó al microscopio.

### Prueba de Tolerancia a la D-xilosa:

Se citó al paciente en ayunas para tomarle una muestra de sangre en condiciones basales, se preparó una mezcla de D-xilosa 25grs. y 125 ml. de agua

quedando al 20% agitando hasta que desaparecieran los grumos, esto fué ingerido por el enfermo y después de una hora se tomó nueva muestra de sangre. Se considera mala absorción cuando a la hora de ingerida ésta sustancia se encuentra por abajo de los 20 mgr. por ml. en sangre.

#### Técnica de Inmunofluorescencia Directa:

- 1.- La biopsia se coloca en una cazuelita de papel de estaño donde se le agrega previamente Tissue-Tek como medio de inclusión, se introduce la piel con la orientación adecuada.
- 2.- La biopsia se introduce en nitrógeno líquido durante 15 seg.
- 3.- Se conserva a  $-60$  grados hasta ser cortada.
- 4.- Las secciones se obtienen en un criostato, no deben pasar de 5 micras, se obtienen 15 secciones en laminillas diferentes.
- 5.- Se incuban las secciones con inmunoglobulinas de conejo, antiglobulinas humanas marcadas con fluoresceína ( IgG, IgM, IgA, C3, C4, fibrina ), diluidas 1:8 con amortiguador de fosfatos Ph 7.3 durante 30 minutos en una cámara húmeda ( los antisueros utilizados son de la casa Hyl and ).
- 6.- Se lavan 3 veces durante 10 minutos, cada lavado con amortiguador de fosfatos.
- 7.- Se le aplica una gota de glicerina y se monta la preparación quedando lista para ser estudiada en el microscopio de fluorescencia.

CASO No. 1

Nombre: O.M.E.

Edad: 62 años

Sexo: F

Troncalia: Dermatitis disseminada a piel cabelluda, cara, tronco, Ms. Supr. e Infr. en todas sus caras.

Morfología: Placas eritematosas, circinadas, vesículas, ampollas de contenido seroso aisladas y exulceraciones. Muy pruriginosa.

Evolución: 2 meses.

Citodiagnóstico: Abundantes eosinófilos.

Biopsia: Ampolla subepidérmica, edema de papila ++, eosinófilos+++ , dilatación vascular alrededor de la ampolla ++. Inmunofluorescencia directa negativa.

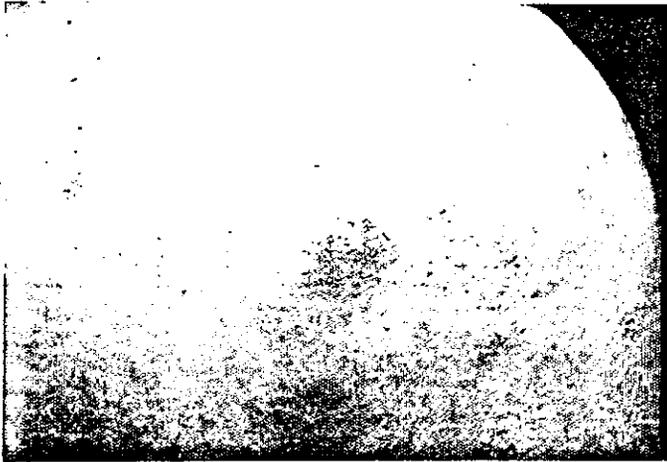
Prueba de Tolerancia a la D-xilosa: Normal.

Tratamiento: Inicial Diamino difenil sulfona (DDS) 200 mgrs. diarios sin ceder el cuadro. Prednisona 50 mgrs. diarios disminuyendo hasta 5 mgrs. diarios con remisión del cuadro en 1 mes aproximadamente.



Ampollas aisladas de contenido seroso sobre una base eritematosa.

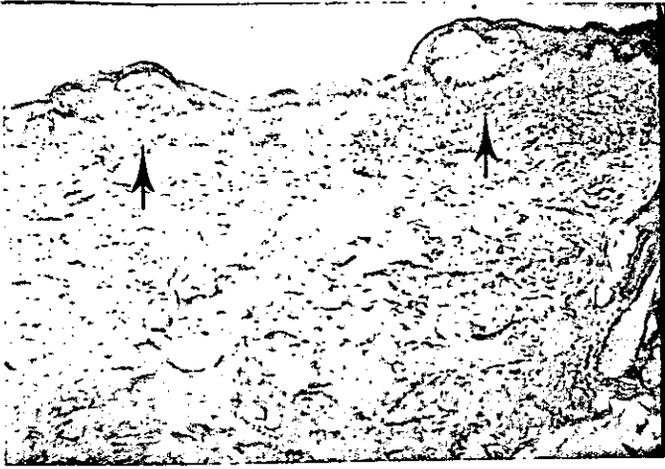
*Unas placas eritema-  
tosas aisladas. Nos recuer-  
da al Eritema Polinorfo.*



*En todas ellas se observa el  
borde infiltrado.*

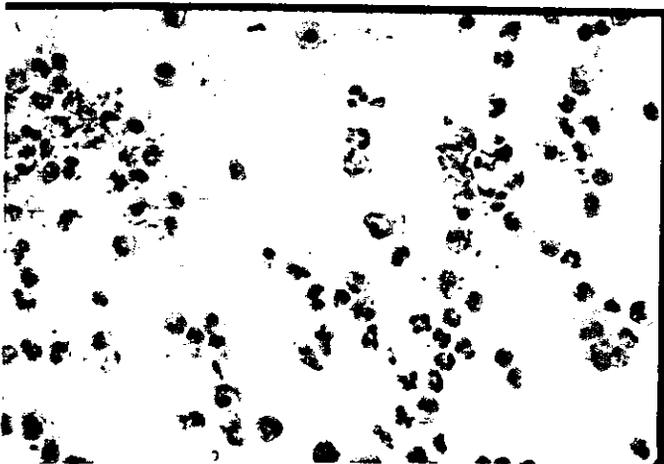
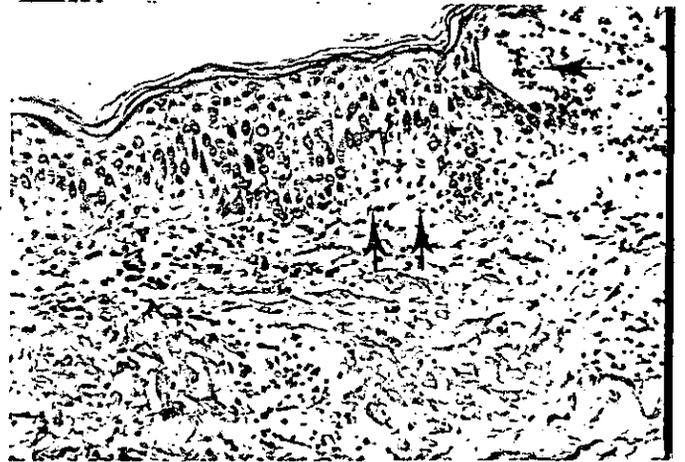
*Manchas hipercrómicas residua-  
les 3 meses después del trata-  
miento con Prednisona.*





*El techo de las ampollas está formado por la epidermis íntegra. Edema e inflamación en la base.*

*Edema en la papila dérmica con espongirosis focal, infiltrado de eosinófilos y formación de una microvesícula con eosinófilos. H-E, 400x.*



*Abundantes eosinófilos en el Citodiagnóstico. Coloración de Papanicolaou.*

CASO No. 2

Nombre: C.J.J.

Edad: 4 años

Sexo: M

Tonografía: Dermatitis diseminada a cara, tronco, Ms. Sups. e Infs. con predominio en cara posterior de muslos.

Morfología: Dermatitis constituida por vesículas, ampollas, costras sanguíneas sobre una base eritematosa agrupadas formando placas. Pruriginosa.

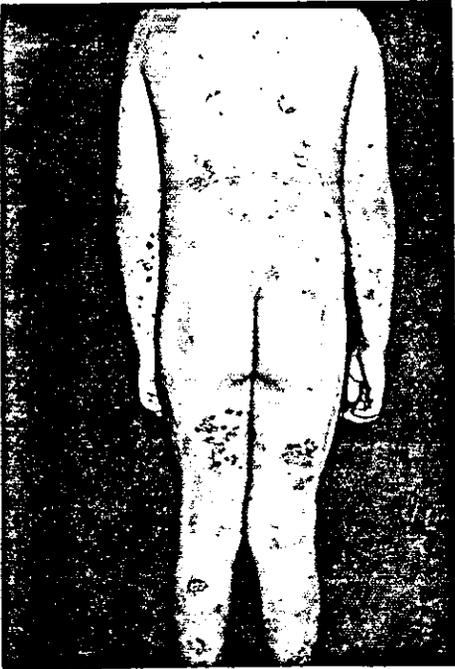
Evolución: 15 días.

Citodiagnóstico: Sin datos de importancia.

Biopsia: Ampolla subepidérmica, edema de papila +++, eosinófilos +, dilatación vascular alrededor de la ampolla +. Inmunofluorescencia neg.

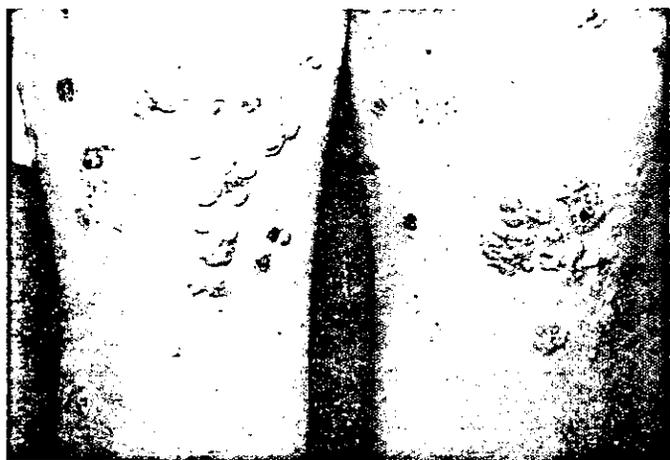
Prueba de tolerancia a la D-xilosa: Normal.

Tratamiento: DDS 100 mgs. diarios disminuyendo a 50 mg. diarios con remisión del cuadro a las 3 semanas.



Las caras posteriores en este caso estaban predominantemente afectadas.

*En las áreas afectadas sólo  
persiste hiperemia 3 sema-  
nas después del tratamiento  
con DDS.*



*Numerosas vesículas y ampollas  
agrupadas formando placas.*

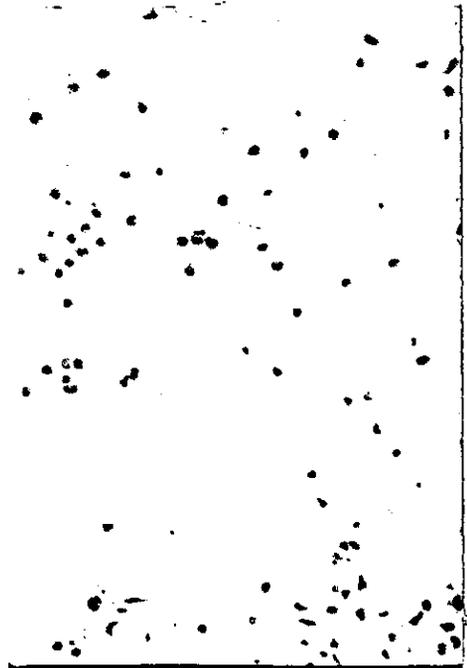
*Se iniciaba la remisión del  
cuadro 15 días después del  
tratamiento.*





*Panorámica de una vesícula subepi-  
dérmica con abundante material pro-  
teináceo y escasas células inflama-  
torias. H-E. 25x.*

*Detalle de la microfotografía anterior. H-E 400x.*



Caso No. 3

Nombre: H.O.J.

Edad: 57 años

Sexo: M.

Topografía: Dermatitis diseminada a tronco, Ms. Sups, e Infs. en todas sus caras.

Morfología: Dermatitis constituida por grandes ampollas sobre piel sana algunas y piel eritematosa otras, de contenido hemorrágico y exulceraciones.

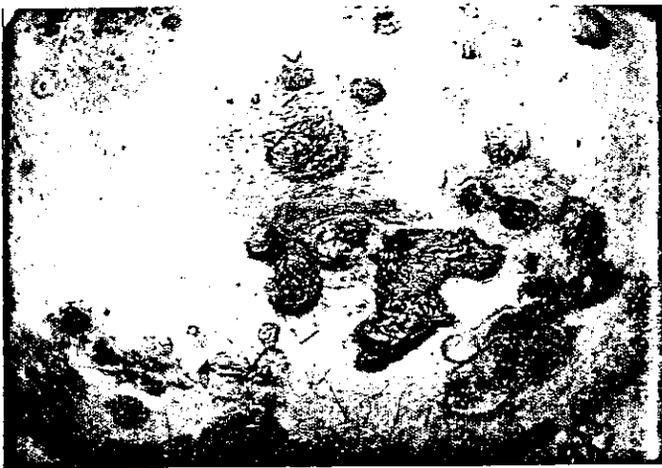
EVOLUCIÓN: 2 meses.

Citodiagnóstico: Sin datos de importancia.

Biosis: Vesícula subepidérmica, edema +++, eosinófilos +++, dilatación vascular alrededor de la ampolla ++. Inmunofluorescencia positiva con depósito de IgA patrón granular en la dermis papilar.

Prueba de tolerancia a la D-xilosa: Normal

Tratamiento: DDS 200 mgs. diarios y posteriormente 100 mgs. diarios con remisión del cuadro en 15 días.



Región periumbilical con grandes lesiones en diferente estado de evolución.

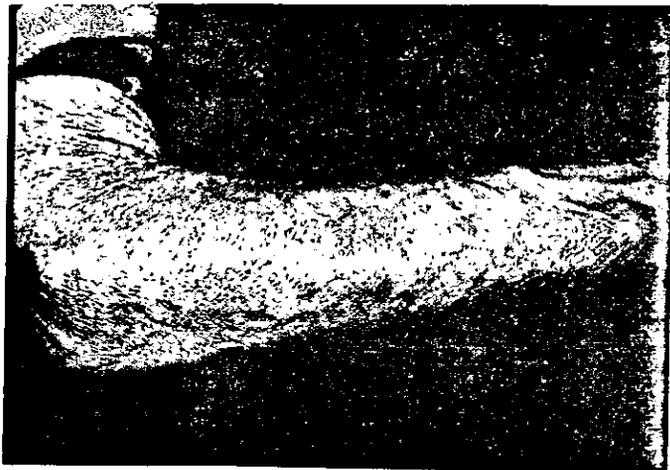


*La misma región 4 semanas después del tratamiento ininterrumpido con D.D.S.*

*Caras postero internas de antebrazo con gran cantidad de lesiones hemorrágicas.*



*La misma región sólo con hiperchromia 4 semanas después del tratamiento.*





*Se identificó en la dermis papilar denso infiltrado de eosinófilos "microabscesos de eosinófilos" H-E x 160.*

Caso No. 4.

Nombre: V. J. J.

Edad: 13 años

Sexo: M.

Topografía: Dermatitis generalizada que respeta palmas, plantas y mucosas.

Morfología: Dermatitis constituida por vesículas, grandes ampollas de contenido hemorrágico y seroso, exulceraciones formando placas de borde circinado y eritematoso. Poco pruriginosa.

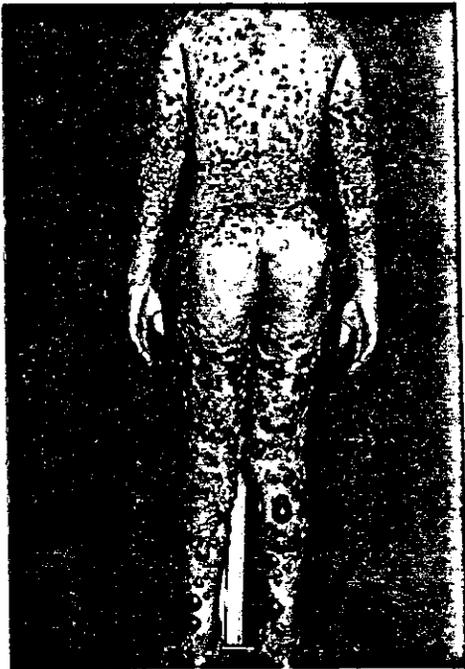
Evolución: 20 días.

Citodiagnóstico: Sin datos de importancia.

Biopsia: Vesícula subepidérmica, edema de papila ++, eosinófilos +++, dilatación vascular alrededor de la ampolla ++. Inmunofluorescencia positiva con depósitos de IgA con patrón granular en la dermis papilar.

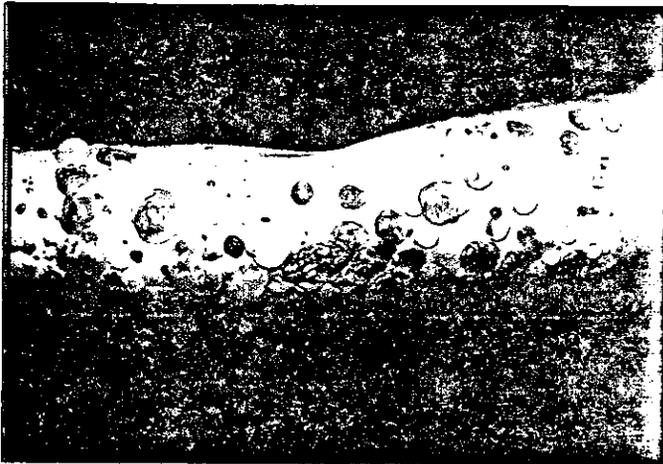
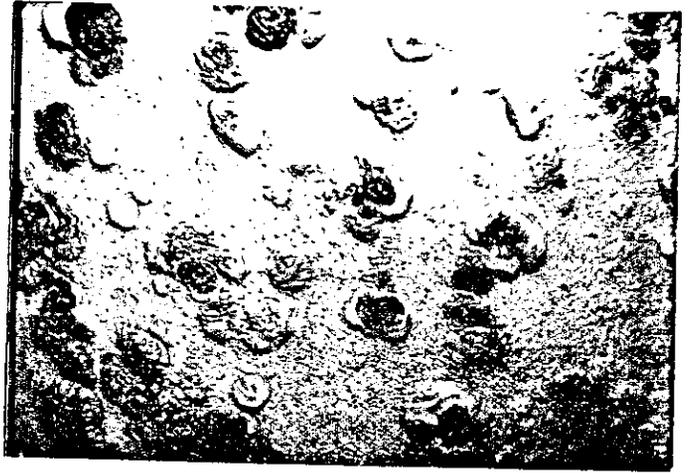
Prueba de tolerancia a la D-xilosa: Normal.

Tratamiento: DDS 100 mgr. diarios con remisión del cuadro en 15 días.



Pese a lo aparatoso del cuadro el estado general estaba conservado siendo la incomodidad su molestia principal.

*Un acercamiento de las lesiones de la espalda nos permite apreciar en algunas lesiones el borde circinado.*



*Gran número de lesiones con diferente evolución en la cara interna de miembro superior.*

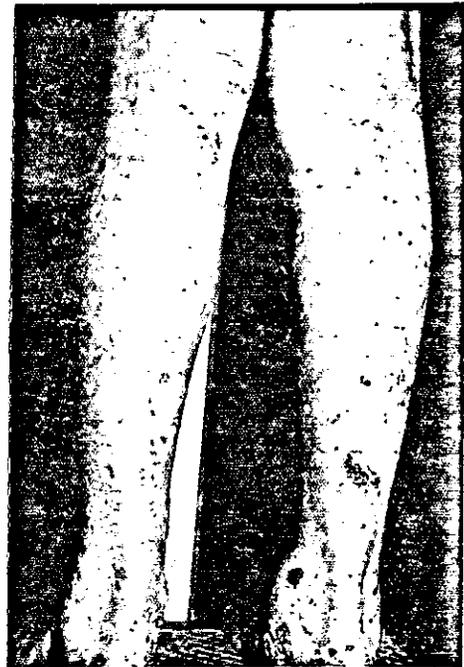
*Gigantescas ampollas de contenido hemorrágico predominaban en miembros inferiores.*



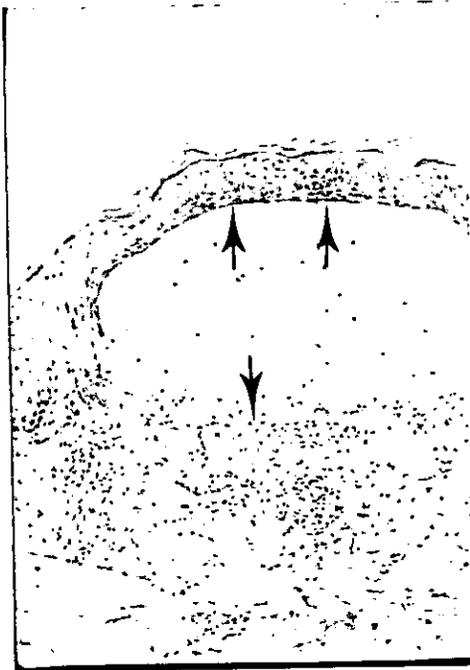


*4 semanas después del tratamiento con DDS.*

*Persisten algunas costras sanguíneas.*



*Ampolla subepidérmica con gran cantidad de infiltrado celular.*



*Un acercamiento nos permite  
observar gran cantidad de  
eosinófilos.*



*Se identifican depósitos de Ygr  
globular en la dermis papilar 160X.*

Caso No. 5.

Nombre: H. G. R.

Edad: 69 años

Sexo: M.

Topografía: Dermatitis diseminada a piel cabelluda y tronco en sus caras anterior y posterior.

Morfología: Dermatitis constituida por abundantes vesículas y exulceraciones, escasas ampollas, costras hemáticas agrupadas formando placas.

Evolución: 8 días.

Citodiagnóstico: Eosinófilos en regular cantidad.

Biopsia: Ampolla subepidérmica, edema papilar ++, eosinófilos ++, dilatación vascular alrededor de la ampolla ++. Inmunofluorescencia neg.

Prueba de tolerancia a la D-Xilosa: Anormal.

Tratamiento: DDS, 100 mgs. diarios con remisión del cuadro en 3 semanas.



Topografía y morfología  
semejando un Pénfigo se-  
borreico.



*Completa regresión del cuadro  
después de 3 semanas de trata-  
miento con DDS.*

*Un acercamiento nos muestra  
el predominio de vesículas y  
exulceraciones sobre base e-  
ritematosa.*



ESTA TESIS NO SALIÓ  
DE LA BIBLIOTECA

*Vesícula subepidérmica llena de material proteináceo, eosinófilo y neutrófilo, acentuado edema papilar. H-E. 400x.*



*Detalle de los eosinófilos en el contenido de la vesícula. H-E, 1000x.*

Case No. 6

Name: S.P.P.

Age: 40 years.

Sex: M.

Topography: Dermatitis disseminated to face, trunk on all sides and roots of limbs.

Morphology: Dermatitis constituted by vesicles, crusts hematic, sanguineous, ulcerations forming plaques. Very pruriginous.

Evolution: 15 days.

Citodiagnóstico: Abundant eosinophils.

Biopsy: Vesicle subepidermal, edema of papilla +++, eosinophils +-+++, vascular dilatation around the vessels ++. Immunofluorescence positive with granular deposits of IgA in the dermal papillae.

Intestinal symptoms: Diarrheal evacuations, flatulence, meteorism.

Test of tolerance to D-xilose: Abnormal.

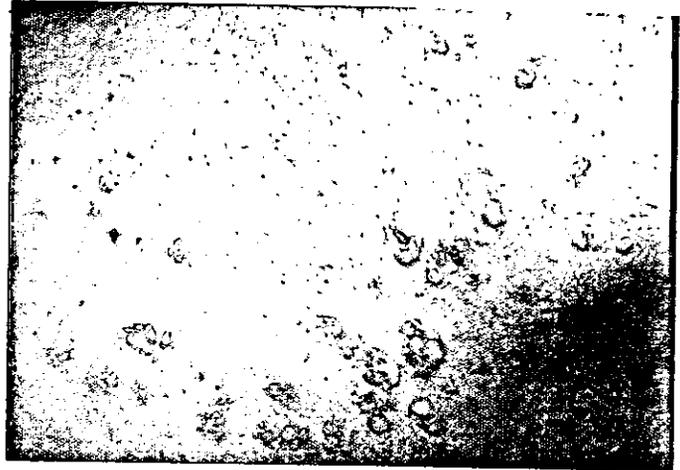
Treatment: DDS, 100 mg. daily with remission of the picture in 15 days.

The initial lesions were present on the face.





*Topografía y morfología clásica  
de la Dermatitis Herpetiforme.*



*Las lesiones se agrupan en racimos  
pequeños.*

*Vesícula subepidérmica con abundante material proteináceo, células inflamatorias, edema de la papila. H-E 160X.*



*Se identifican depósitos globulares de IgH en la vecindad de la epidermis. (360).*

## RESULTADOS

En nuestros pacientes, la edad fluctuó entre 4 y 79 años, solamente 2 fueron niños, 1 adulto joven y 3 sobrepasaban los 55 años de edad lo que difiere un poco con los reportes en la literatura donde se afirma que la edad más frecuentemente afectada es la niñez; 5 pacientes fueron masculinos y 1 femenino coincidiendo con Rook que reporta predominio en el sexo masculino. La aparición aguda de la enfermedad fue observada en nuestros pacientes y varió de 15 días a 3 meses. En cuanto a la topografía solo 1 paciente presentó las lesiones en pliegues de extensión lo que está reportado que ocurre en el 70%; en todos los pacientes estuvieron afectados el tronco, miembros superiores e inferiores sólo en uno de ellos las lesiones respetaron cara y piel cabelluda, en ninguno se afectaron las mucosas. Las lesiones predominantes fueron vesiculares, ampollas de diferentes tamaños en dos de ellos de contenido hemorrágico, costras hemáticas y sanguíneas, exulceraciones, en 3 pacientes se encontró borde circinado en las placas, solo en uno las lesiones aparecieron sobre piel sana. El prurito se presentó aunque con diferente intensidad en todos los pacientes lo que nos hace pensar que es un síntoma constante en esta enfermedad.

En dos pacientes se encontraron enfermedades asociadas pero sin importancia ni relación para el padecimiento. Únicamente en 2 pacientes la curva de tolerancia a la D-xilosa fue anormal y solo uno de ellos tenía sintomatología intestinal.

Se encontró eosinofilia en la biometría hemática de dos pacientes, se sabe que se presenta este dato positivo en el 10% de los casos por lo cual pensamos que no es un dato fidedigno.

En el estudio histológico las vesículas y las ampollas fueron siempre subepidérmicas y en todos ellos hubo edema de papila, eosinofilia y dilatación vascular parámetros aceptados en la literatura como característicos de esta enfermedad.

Solamente dos pacientes tuvieron abundantes eosinófilos en el citodiagnóstico por lo que creemos que no es un dato específico de la Dermatitis herpetiforme ya que éstas células se pueden encontrar en la vesícula de otros padecimientos como en el prurigo por insectos.

La inmunofluorescencia directa fué positiva en 3 pacientes siguiendo un patrón granular la inmunoglobulina IgA en la dermis papilar.

De los 6 pacientes solo 1 no respondió a la DDS y sí a la prednisona. En 3 de ellos se siguió su evolución por espacio de 5 a 18 meses en los que presentaron nuevos brotes al disminuir la DDS a 50 mgrs. diarios por lo que la dosis de sostén fué de 100 mgrs. diarios, esto confirma que las recidivas son frecuentes aun con el tratamiento. El tiempo en que se inició la mejoría del cuadro después de administrada la DDS fué de 8 a 10 días manifestandose por disminución de las lesiones y del prurito.

El diagnóstico clínico no tuvo mayores dificultades en 3 de 6 casos ya que desde el principio se penso en Dermatitis herpetiforme, la histología de las biopsias fué compatible en 2 de ellos y en otro reportó Penfigoide ampolloso, sólo en 1 de estos 3 casos fué positiva la inmunofluorescencia aunque esto de ninguna manera nos hace cambiar el diagnóstico ya que es sabido que en la Dermatitis herpetiforme la inmunofluorescencia puede ser negativa en el 50-70% de los casos y en el Penfigoide ampolloso únicamente en el 5%. La respuesta al tratamiento con DDS fué buena en estos 3 pacientes. (casos 2, 5 y 6). En uno de los pacientes (caso 4) la generalización de las lesiones nos hicieron pensar en una Tóxidermia ampollosa, Penfigoide infantil y por último en una Enfermedad crónica bulosa benigna infantil, pero el borde circinado alrededor de las vesículas y el prurito nos fué sugestivo de Dermatitis herpetiforme, el estudio histopatológico y sobre todo la inmunofluorescencia confirmaron el diagnóstico. La respuesta a la DDS fué excelente.

En los últimos dos casos (1 y 3) se pensó de primera intención en Penfigoide ampolloso por la edad de los pacientes, lo aislado de las lesiones y el escaso prurito. En ambos el estudio histopatológico reportó Dermatitis herpetiforme y la inmunofluorescencia fué positiva en uno de ellos el cual respondió satisfactoriamente al tratamiento con DDS, en el otro paciente no hubo ninguna respuesta a este medicamento por lo que se prescribió prednisona mejorando de su cuadro.

Aunque lo reportado anteriormente no tiene un valor estadístico por lo reducido del número de pacientes pienso que es de utilidad para el mejor estudio y entendimiento de la Dermatitis herpetiforme.

Tabla 1

(Clínica)

Caso	1	2	3	4	5	6
Edad	62 a	4 a	52 a	13 a	69 a	40 a
Sexo	F	M	M	M	M	M
Tiempo de evolución	3 m	15 d	2 m	20 d	8 d	15 d
Topografía	Cara, tronco, miembros sup. e inf.	Cara, tronco, miembros sup. predominio cara post. de muslos.	Tronco, - miembros sup. e inf.	Generalizada respeta plantas, palmas y mucosas.	Piel cabelluda, tronco en cara anterior y posterior	Cara, tronco, raíces de miembros
Morfología	Eritema, vesículas ampollas exulceraciones, placas circinadas	Vesículas costras - sanguíneas ampollas agrupadas base eritematosa	Ampollas - grandes hemorrágicas sobre piel sana.	Vesículas ampollas grandes hemorrágicas borde circinado, exulceraciones	Vesículas ampollas, exulceraciones, costras hemáticas agrupadas.	Vesículas costras hemáticas y - sanguíneas exulceraciones, placas circinadas
Prurito	+++	++	++	+	+++	+++
Enfermedades asociadas	Hipertensión arterial.	No	Pielonefritis crónica.	No	No	No
Síntomas intestinales	No	No	No	No	No	Si
Curva de tolerancia a la D-xilosa.	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Anormal
Laboratorio B. H.	Eosinofilia	Eosinofilia	Normal	Normal	Normal	Normal
Diagnóstico (Clínico).	Eritema polimorfo D. herpet.	Dermatitis herpetiforme.	Penfigoide D. herpetiforme	Penfigoide D. herpet. toxidermia ampollosa.	Penfigoide D. herpetiforme.	Dermatitis herpetiforme.

Tabla 2

## Patología

Caso	1	2	3	4	5	6
Verícula	Sub epidérmica	Sub epidérmica	Sub epidérmica	Sub epidérmica	Sub epidérmica	Sub epidérmica
Edema de papila	++	+++	+++	++	++	+++
Eosinófilos en papila	+++	+	+++	+++	++	++ - +++
Dilatación vascular al- rededor de la ampolla.	++	+	++	++	++	++
Citodiagnós- tico	Abundantes eosinófi- los	Eosinófilos en regular cantidad.	Sin datos de interes.	Sin datos de importan- cia.	Eosinófilos en regular cantidad	Abundantes eosinófilos
Inmunofluore- scencia directa.	Negativa	Negativa	Yg A patron granular	Yg A patron granular	Negativa	Yg A patron granular
Diagnóstico Histológico	Dermatitis herpetifor ne	Dermatitis herpetifor ne	Dermatitis herpetifor ne	Dermatitis herpetifor me	Penfigoide	Dermatitis herpetifor me
Tratamiento	Prednisona	D.D.S.	D.D.S.	D.D.S.	D.D.S.	D.D.S.
Respuesta al tratamiento	Remisión con brotes	Remisión con brotes	Remisión total	Remisión total	Remisión con brotes	Remisión total.

## CONCLUSIONES

- 1.- La Dermatitis herpetiforme y el Penfigoide ampolloso son entidades diferentes. El diagnóstico puede ser difícil y a veces imposible aún con los estudios paramédicos.
- 2.- Se debe de ser muy estricto con el cuadro clínico (topografía y sobre todo morfología) de la Dermatitis herpetiforme y del Penfigoide ampolloso ya que esto nos orienta al diagnóstico.
- 3.- En la Dermatitis herpetiforme es excepcional el ataque a las mucosas.
- 4.- Con la imagen histopatológica no se puede hacer un diagnóstico definitivo entre la Dermatitis herpetiforme y el Penfigoide ampolloso.
- 5.- En ocasiones la respuesta terapéutica con DDS en la Dermatitis herpetiforme puede no ser efectiva.
- 6.- El único parámetro que nos puede dar quizá en forma definitiva el diagnóstico entre Dermatitis herpetiforme y Penfigoide ampolloso es la inmunofluorescencia directa.
- 7.- Al paciente con Dermatitis herpetiforme y Penfigoide ampolloso se le debe estudiar en forma integral.

БИБЛИОГРАФИЯ

- 1.- Ahmed, R. et al: Bullous Pemphigoid. Arch. Dermatol. Vol 113:1043-46 Aug. 1977.
- 2.- Ahmed, R. et al: HLA in Bullous Pemphigoid. Arch. Dermatol. Vol 113: 1121, Aug 1977.
- 3.- Civatte, A.: Diagnostic histopathologique de la dermatite polymorphe douloureuse ou maladie de Duhring-Brocq. Ann. Derm. Syph. Paris 3:1-30 1943.
- 4.- Chorzelski, J. Jablonska, S.: Diagnostic significance of the immunofluorescent pattern in Dermatitis herpetiformis. Int. J. of Dermatol. Vol 14: 429-436, 1975.
- 5.- Díaz, A. Barry, C. Howard, V.: Juvenile Dermatitis herpetiformis. Arch. Dermatol. Vol 115: 584-86 May 1979.
- 6.- Estrada-Silon, C.: La enfermedad de Duhring. Rev. Fac. Med. Vol. XIV, 2: 119-21, 1971.
- 7.- Fraser, G. Ferguson, A.: Dermatitis herpetiformis in two patients with idiopathic steatorrhea. Br. Med. J. Vol 4:30-31, 1968.
- 8.- Fraser, N. Murray, D.: Structure and function of the small intestine in Dermatitis herpetiformis. Br. J. Dermatol. Vol 79:509-17, Oct 1967.
- 9.- Fraser, G.: Autoantibodies in Dermatitis herpetiformis. Br. J. Derm. Vol 83: 609-613, 1970.
- 10.- Fry, L. Keir, P.: Small intestinal structure and function and haematological changes in Dermatitis herpetiformis. The Lancet. Original Articles: 729-33, October 1967.

- 11.- *Harrist, M.: Cutaneous Immunopathology. Human Pathology. Vol 10, 6, Nov 1979.*
- 12.- *Honeyman, J. et al: Polymorphic Pemphigoid. Arch. Dermatol. Vol 115: 423-26, April 1979.*
- 13.- *Jablonska, S. Chorzelski, J.: Dermatitis herpetiformis and Bullous Pemphigoid. Intermediate and Mixed forms. Arch. Dermatol. Vol 112: 45-48, Jan 1976.*
- 14.- *Lancaster-Smith, M. Kumar, J.: The cellular infiltrate of the jejunum in adult coeliac disease and Dermatitis herpetiformis following reintroduction of dietary gluten. Gut 16: 683 1975.*
- 15.- *Lapière, L.: Bullous Pemphigoid de Lever et Dermatite herpétiforme de Duhring Brocq. Dermatologica 135: 46-53 1967.*
- 16.- *Ljunghall, K. Scheynius, A.: Circulating reticulin autoantibodies of IgA class in Dermatitis herpetiformis. Br. J. Dermatol. Vol 100: 173-76, 1979.*
- 17.- *Mac Vicar, N. Graham, H. H. Burgoon, J.: Dermatitis herpetiformis, Erythema multiforme and Bullous Pemphigoid. A comparative histopathological and histochemical study, J. Invest. Dermatol. 41: 289-300, 1963.*
- 18.- *Mansson, Jone.: Malignant Disease in Dermatitis herpetiformis. Acta Dermatoven. Vol 51: 379-82, 1971.*
- 19.- *Marks, R.: Small-Bowel abnormalities in Dermatitis herpetiformis. Br. Med. Journal. Vol 1: 552-55, 1968.*
- 20.- *Marks, J. Shuster, S.: Dermatitis herpetiformis. The role of gluten. Arch. Derm. Vol 101: 452-57, April 1970.*
- 21.- *Pierard, J.: The histological diagnosis of Dermatitis herpetiformis, Bullous Pemphigoid and Erythema multiforme. Br. J. Dermatol. Vol 73: 253-66, Jul, 1961.*
- 22.- *Pierard, J. Kirt, A.: Dermatite herpétiforme et Pemphigide Bulleuse. Etude comparative au microscope électronique du mécanisme de formation de la bulle. Ann Derm. Syph. Paris Vol 95, 4: 391-404, 1968.*

- 23.- Pehamberger, H. et al: Juvenile Dermatitis herpetiformis: an immunoelectron microscopic study. *Br. J. Dermatol.* 101: 271-77, 1979.
- 23.- Prystowsky & Gilliam.: Benign chronic bullous dermatosis of childhood. Linear IgA and C3 deposition on the basement membrane. *Arch. Dermatol.* Vol 112: 837-838, June 1976.
- 24.- Pock, Ch.: Milk sensitivity in Dermatitis herpetiformis. *Br. J. Derm.* Vol 83: 814, 1970.
- 25.- Rook, A. *Dermatitis herpetiformis "Textbook of Dermatology"*. Blackwell Scientific Publications. Third Edition. London, 1976.
- 26.- Shuster, S. Watson, A. Marks, J. Coeliac syndrome in Dermatitis herpetiformis. *The Lancet. Original articles:* 1101-1106, May 1968.
- 27.- Shuster, S. Watson, A. Marks, J.: Coeliac syndrome in Dermatitis herpetiformis. *The Lancet. Original articles:* 1102-1106, May 1968.
- 28.- Thune, P. Husby, G.: Immunologic and gastrointestinal abnormalities in Dermatitis herpetiformis. *Inter. J. of Dermatol.* Vol 18: 136-141, 1979.
- 29.- Vega-Franco, L et al: Absorción de la d-xilosa y recuperación del peso en el tratamiento de la enfermedad celiaca. *Bol. Med. Hosp. Inf.* Vol. XXXIII, 3: 621-28, 1976.
- 30.- Weinstein, W.: The small intestinal mucosa in Dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology.* Vol 60, 3: 362-69, March 1971.
- 31.- Yaoita, H.: Identification of IgA binding structures in skin of patients with Dermatitis herpetiformis. *Int. J. Inv. Der.* Vol 71: 213-16, 1978.