



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS**  
**DE LA DERMATITIS HERPETIFORME**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**DESCRIPTIVO**



**PRESENTADO POR: DRA. BEATRIZ CORTES CARMONA**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**  
**ASESORES DE TESIS: DRA. JOSEFINA DE PEÑA**  
**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**

**2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**Características clínicas y epidemiológicas de la Dermatitis  
Herpetiforme**

**Dra. Beatriz Cortes Carmona**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación**

**Características clínicas y epidemiológicas de la Dermatitis  
Herpetiforme**

**Dra. Beatriz Cortes Carmona**

**Vo. Bo.**

**Dra. Josefina de Peña Ortiz  
Jefa de la clínica de Ampollas**

**Vo. Bo.**

**Dr. Daniel Alcalá Pérez  
Jefe de Enseñanza e Investigación**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Doy las gracias, en primer lugar, a la Dra. Josefina de Peña, mi asesora de tesis, por la paciencia que me tuvo al realizar el presente trabajo, ya que siempre estuvo dispuesta a facilitarme los expedientes para poder extraer los datos necesarios de éstos.**

**También agradezco a mi novio Mario Avila por la paciencia que me tuvo para ayudarme a realizar todo lo relacionado con la computadora pues hay muchas cosas de ésta que yo ignoraba y también por estar siempre alentándome y tenazmente recordándome que tenía que realizar mi tesis; pues muchas veces uno lo va dejando para después y nunca llega a realizarlo y debo aceptar que me tarde demasiados años en decidirme terminarla.**

<b>Índice</b>	
<b>Historia.....</b>	<b>3</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>5</b>
<b>Patogénesis .....</b>	<b>7</b>
<b>Predisposición genética .....</b>	<b>8</b>
<b>Enteropatía sensible al Gluten.....</b>	<b>9</b>
<b>Anticuerpos circulares .....</b>	<b>13</b>
<b>Depósitos Granulares de IgA .....</b>	<b>14</b>
<b>Infiltración de neutrofilos .....</b>	<b>15</b>
<b>Sustancias que incrementan y mejoran las lesiones .....</b>	<b>18</b>
<b>Trastornos asociados y malignidad .....</b>	<b>19</b>
<b>Características clínicas .....</b>	<b>22</b>
<b>Histopatología .....</b>	<b>25</b>
<b>Diagnóstico .....</b>	<b>27</b>
<b>Enfermedades con vesículo-ampollas agrupadas .....</b>	<b>31</b>
<b>Enfermedades con pústulas agrupadas.....</b>	<b>33</b>
<b>Tratamiento .....</b>	<b>34</b>
<b>Efectos adversos de la sulfona .....</b>	<b>38</b>
<b>Dieta libre de gluten .....</b>	<b>40</b>

<b>Protocolo de estudio .....</b>	<b>43</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>43</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>44</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>45</b>
<b>Variables .....</b>	<b>46</b>
<b>Descripción del estudio .....</b>	<b>49</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>64</b>

## DERMATITIS HERPETIFORME

La Dermatitis Herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollosa autoinmune de la piel pruriginosa, crónica, polimorfa y que se desarrolla en pacientes con enteropatía por sensibilidad al gluten.

### HISTORIA.

El Dr Louis Duhring describe la DH en la Universidad de Pensilvania, esta fue la primera enfermedad de la piel descrita por un dermatólogo americano.

### Referencias Históricas.

<b>1884</b>	Louis Adolfo Duhring de Filadelfia describió el cuadro clínico y la historia natural de la <i>DermatitisHerpetiforme</i> (DH).
<b>1888</b>	Jean Louis Brocq de Paris cambio de nombre a " <i>Dermatitis Pruriginosa Polimorfa</i> ".
<b>1890</b>	T. Caspar Gilchrist destacó los cambios histológicos de DH, los cuales fueron incluidos en la edición de 1897 del libro Duhring's <i>Textbook Cutaneous Medicine: Un tratado de Enfermedades Sistémicas de la piel.</i>
<b>1940</b>	Costello demostró la eficacia de la Sulfapiridina en el tratamiento de la D.H.La respuesta clínica a este medicamento, se convirtió en una prueba de diagnóstico
<b>1950</b>	Dicke, una pediatra Holandesa, observó que pacientes con enfermedad celiaca (CD) mejoraron durante la II Guerra Mundial, cuando el pan era escaso, y su enfermedad se agravó cuando los suministros de cereales se restauraron.
<b>1953</b>	Diamino-difenil sulfona el compuesto origen de la sulfapiridina también demostró ser eficaz en DH..
<b>1960</b>	Pierard y Wimster y Mac Vicar y Cols encontraron que las lesiones tempranas de Dermatitis Herpetiforme se caracterizan por microabscesos de neutrófilos en la dermis papilar
<b>1966</b>	Marks y Cols fueron los primeros en observar la asociación entre DH y anormalidades intestinales.
<b>1966</b>	.Fry y Cols; y Shuster Cols identificaron la afección intestinal como una enteropatía sensible al gluten

---

<b>1967</b>	Cormane encontró que la piel de pacientes con DH contenían depósitos de inmunoglobulina granular en la dermis papilar.
<b>1967</b>	Se hizo la correlación entre DH con Enfermedad Celiaca (EC)
<b>1969</b>	JB van der Meer encontró que la inmunoglobulina depositada en las papilas de piel no afectada en DH regularmente era IgA
<b>1972</b>	Stephen Katz enlaza la DH al antígeno HLA-B8. Esto fortalece la asociación entre CD y DH ..
<b>1973</b>	Fry y Cols demostraron que la estricta adherencia a la dieta libre de gluten puede mejorar las manifestaciones en piel así como revertir las anomalías intestinales
<b>1979</b>	Chorzelski, Jablonska y Cols distinguieron los pacientes con depósitos de IgA lineales de los granulares
<b>1986</b>	Los anticuerpos antiendomiso de clase resultaron ser altamente específicos para DH y CD.
<b>1997</b>	DH y CD se encontró que tienen una inmunogenética común de fondo con estricta asociación con HLA alelos DQA1*0501 y B1*02 que codifican HLA - DQ2 heterodímeros
<b>2003</b>	La Transglutaminasa epidérmica fue identificada como el autoantígeno de la DH.

Tabla 1 Fechas históricas de la Dermatitis Herpetiforme

## **EPIDEMIOLOGÍA.**

La Dermatitis herpetiforme es más común en personas originarias del norte de Europa y poco común en africanos, americanos y asiáticos.<sup>32</sup>

La prevalencia y presentación de la DH varía geográficamente. El norte de Europa parece tener el mayor número de casos, pero la D.H. cuando se presenta en niños es más común en países mediterráneos; esto puede estar relacionado con la diferencia en la dieta o la predisposición genética de esa población.

Los estudios epidemiológicos que existen son del Norte de Europa (Finlandia) y de U.S.A. sobretodo del estado de Utah .De acuerdo a un estudio hecho en Finlandia en 1978, la prevalencia de la D.H. es de 10.4 por 100,000 habitantes y la incidencia anual es de 1.3 por 100,000 . La edad media de inicio de la enfermedad es en la cuarta década de la vida pero puede presentarse desde los 2 hasta los 90 años ; sin embargo hay reportes de presencia de la enfermedad desde los 8 meses de edad.Los adolescentes y pre-puberes son afectados con poca frecuenciaEn los adultos los hombres superan a las mujeres en una proporción de 2 a 1, pero en niños hay un predominio en mujeres.<sup>7</sup>

De1979 a 1996 la incidencia familiar de DH en Finlandia fue estudiada prospectivamente. Se realizó el diagnóstico en 1018 pacientes y 10.5% de estos tenían uno o más familiares de primer grado afectados. De estos 4.4% fueron de Dermatitis Herpetiforme(DH) y 6.1% de Enfermedad Celiaca(CD).

El análisis de las 105 familias mostró que 13.6% de los padres, 18.7% de hermanos y14.0 % de niños estaban enfermos, con un patrón de segregación el cual se adapta bien a un modo dominante de la herencia Mendeliana.

El género también es importante, ya que tanto los familiares de primer grado con DH como los que tenían CD eran en su mayoría mujeres<sup>5</sup>

En 1987 se hizo un estudio en Utah y la prevalencia fue de 11.2 por 100,000 habitantes, semejante a la observada en Europa. La edad media para el hombre fue de 40.1 años y para la mujer fue de 36.2 años. La proporción de hombre a mujer fue de 1.44:1.<sup>1</sup>

.La mayoría de los pacientes presentan el inicio de los síntomas durante los meses más cálidos del año.<sup>2</sup>

## **PATOGÉNESIS.**

La fisiopatología de la DH involucra una interacción compleja entre HLA, predisposición genética y medio ambiente.<sup>2</sup>

Nuestro conocimiento de la patogénesis de la DH está basado en un número de observaciones clínicas y de laboratorio. Las observaciones claves que han sido integradas dentro de teorías de la patogénesis son:

- Una fuerte asociación genética con HLA, genotipo DQA1\*0501, B1\*02 ( que codifica HLA-DQ2 heterodímeros) en suma a otros genes HLA no identificados.
- Algún grado de enteropatía sensible al gluten en la biopsia de intestino delgado, en virtualmente todos los pacientes.
- Depósitos granulares de IgA en la dermis papilar.
- Infiltración de neutrófilos en la dermis papilar.
- Dramática mejoría de síntomas al recibir tratamiento con dapsona y empeoramiento de los síntomas relacionados con la ingesta de yodo inorgánico.<sup>1</sup>

## **PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.**

Ambas sensibilidades; al gluten y a la DH, tienen un fuerte componente genético como es revelado por un número de casos estudiados en gemelos monocigotos. Diversos estudios han demostrado que la incidencia de CD y DH entre familiares de primer grado fue 15 veces mayor que en la población general.<sup>1</sup>

La DH tiene notable asociación HLA, específicamente con los antígenos clase I HLA-B8 y HLA-A1 y con antígenos clase II HLA-DR3 y HLA-DQ2.<sup>10</sup>

Los estudios iniciales mostraron que 58% de pacientes con DH tenían HLA-B8 en contraste con el 20-30% de los controles, este mismo marcador genético fue encontrado en 88% de pacientes con Enteropatía sensible al gluten (GSE) comparado con 22% de los controles, además los enfermos con GSE también tenían una frecuencia aumentada de HLA-A1, HLA-DR3 y HLA-DQw2. Una asociación más fuerte se encontró con HLA-DR3 y HLA-DQw2 en 95 y 100% respectivamente.<sup>3</sup>

Algunos genes específicos HLA, los cuales codifican moléculas que interactúan con receptores de cels T, se cree que proporcionan la especificidad antigénica que procesa el antígeno gliadina en individuos susceptibles genéticamente. Esta asociación HLA es la misma para pacientes con CD y su manifestación cutánea DH., 95% de los pacientes con DH son HLA DQ2 positivos con alelos DQA1\*0501/ DQB1\*0201; DQA1\*0501/DQB1\*202; DRB1\*3/ DRB1\*05/07, de los cuales 5% de ellos son HLA-DQ8 positivo y tienen los alelos DQA1\*0301/ DQB1\*302, DRB1\*4.

Las razas asiáticas carecen de este patrón HLA. Hay pocos pacientes de Japón con presencia de TGE pero no con auto-anticuerpos TGT.<sup>8</sup>

La previa descripción de asociaciones con HLA-B8 así como HLA-DR3 y HLA-DR5/DR7, representa la clase I y clase II de moléculas que están en desequilibrio y vinculación con DQ2. Sin embargo, ha sido establecido que menos del 50% de

la predisposición genética en CD y DH es debido a genes HLA específico. Búsquedas genómicas para genes no HLA actualmente en curso y un locus de susceptibilidad para la CD (cromosoma 4q27) ha sido propuesto el cual incluye los genes para IL-2 y IL-21.

Un gen que ha sido encontrado ser genéticamente vinculado a CD y débilmente a DH en alguna población ha sido la Miosina IXB(MYO9B) en el cromosoma 9p13.

Este enlace no estuvo presente en toda la población estudiada, pero el posible papel de la MYO9B en la patogénesis de la CD y DH es interesante.

La MYO9B interviene en la señalización y regulación del citoesqueleto dinámico de la actina regulando así la integridad celular y la permeabilidad de la barrera intestinal, esto ha sugerido que el aumento de la permeabilidad del intestino puede permitir que haya más penetración de gluten y que una subsecuente activación inmunológica resulte en la manifestación clínica de CD ó DH.<sup>2</sup>

### **ENTEROPATIA SENSIBLE AL GLUTEN.**

La DH y la CD están íntimamente relacionadas y forman parte del espectro de enteropatías de hipersensibilidad al gluten (GSE).

Aproximadamente un 20% de los casos la DH se asocia a un cuadro clásico de mal absorción, la CD severa no se asocia jamás a la DH.<sup>6</sup>

Las biopsias de intestino delgado del 75 al 90% de los pacientes con D.H. tienen algún grado de GSE (enteropatía sensible al gluten).. La anomalía del intestino es causada por el gluten, una familia de proteínas de cereales presentes en trigo, centeno, cebada e híbridos de estos granos ( ej kamet, espelta y triticale) , pero no en la avena. La Gliadina es la *fracción alcohol-soluble* del gluten y se cree que es el componente antigénico principal.

El espectro del daño intestinal oscila entre un mínimo de atrofia del yeyuno con infiltración linfocítica intraepitelial a atrofia vellosa total del intestino delgado. La enteropatía es con frecuencia irregular y puede requerir múltiples muestras de intestino delgado para el diagnóstico. La mala absorción sintomática ocurre en 20% de los pacientes con D.H. y silenciosa en 60%.

La patogénesis propuesta de DH y CD esta representada en la Fig#1.

Después de la ingestión del gluten contenido en los granos, uno de los productos de digestión es la gliadina, una vez que la gliadina es absorbida a través de la lámina propia, residuos de glutamina en gliadina son desaminados por la transglutaminasa tisular (TG2) y se forman enlaces covalentes cruzados (isopeptidil-bonos) se forman entre los residuos de lisina TG2 y las glutaminas de la gliadina (Fig #1A).

La transglutaminasa tisular (tTG) juega un papel central en la patogénesis de la intolerancia al gluten. Primero la tTG modifica la fracción alcohol-soluble del gluten conocida como gliadina, en un autoantígeno eficiente con fuerte afinidad por HLA-DQ2 en las células presentadoras de antígeno, resultando en la estimulación de las células T y la subsiguiente respuesta inflamatoria.<sup>2</sup>

Los péptidos desaminados de gliadina se unen a la ranura de la molécula HLA-DQ2 en las células dendríticas presentadoras de antígeno Fig #1a y el antígeno gliadina es presentado para sensibilizar las células T helper en el contexto de especificidad del HLA-DQ2. Estas células T helper pueden estimular a las células B, con células plasmáticas diferenciadas produciendo anticuerpos Ig A a los múltiples antígenos, incluyendo gliadina, gliadina cruzada ligada a TG2, TG2, y transglutaminasa epidérmica, además estimula los linfocitos natural killer causando hiperplasia en las criptas y atrofia vellosa. (Fig #1B)

Este proceso patogénico también activa los neutrófilos circulantes (Fig#1C). Los depósitos de anticuerpos IgA antitransglutaminasa epidérmica dentro de la papilas dérmicas son el resultado de la infiltración de neutrófilos activados a partir de la

circulación. en las papilas dérmicas. (Fig #1D), la degranulación de estos y la liberación de proteasas que rompen la lamina lucida y produce una ampolla subepidérmica.

Es evidente que el gluten de proteínas en la dieta es central en las manifestaciones cutáneas. Además es el antígeno HLA clase II el que actúa como una puerta a través del cual el gluten puede llegar a las células inflamatorias e iniciar el proceso autoinmune.

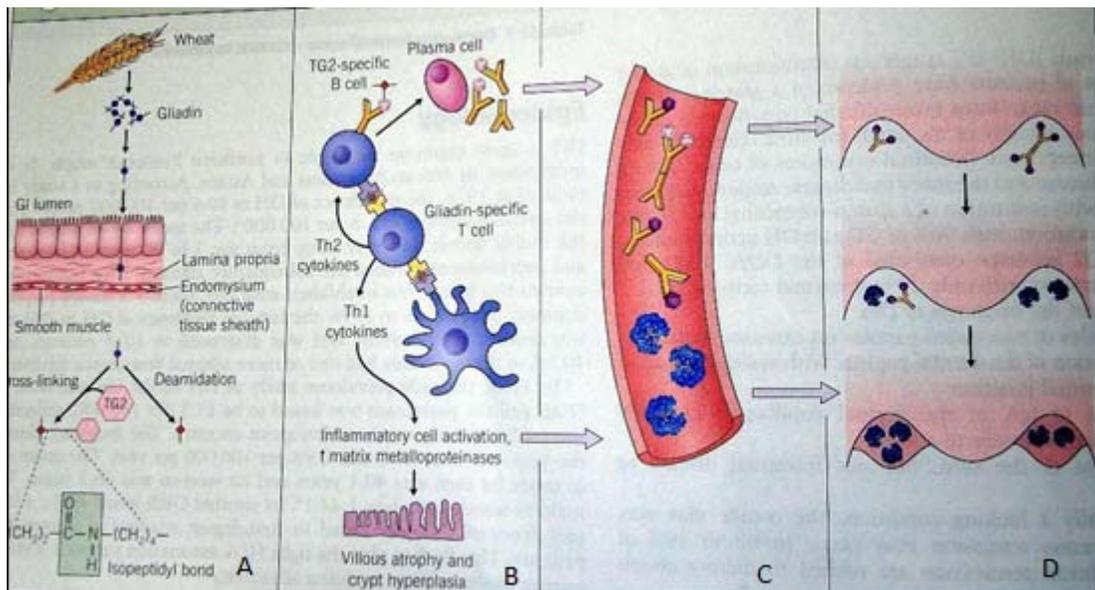


Fig 1 Esquema de patogénesis de DH y CD

En la CD en este campo genético particular los péptidos derivados del gluten (proteínas de trigo, cebada y de centeno) no se digieren y se infiltran en la pared del intestino, sometiéndose a modificaciones enzimáticas por la transglutaminasa tisular, (enzima sintetizada por los fibroblastos de la pared intestinal)

La acción de la tGT sobre la gliadina genera la aparición de un neoepítoto desaminado particularmente bien presentado por HLA-DQ2 o DQ8 a las células T del intestino delgado. Un fenómeno de difusión de la autoreactividad contra los epítotoes expuesto a estos complejos, lleva a la aparición sucesiva de Ac antigliadina y anti tGT. El papel clave de la tGT en la patogénesis de la CD es

ahora mas claro. Los mecanismos que subyacen a la reactividad cruzada entre tGT y eTG no son aún conocidos.<sup>6</sup>

Los cambios histológicos del intestino delgado en la DH son idénticos aunque menos severos a los que se encuentran en las GSE o CD

A pesar de la diferencia en la presentación clínica de pacientes con DH y aquellos con GSE (Enteropatía Sensible al Gluten) aislada, comparten muchas características en común: Además de la sensibilidad al gluten, comparten la misma asociación HLA: HLA-A1, B8, DR3, DQ2, ambos tienen IgA anti tisular, anticuerpos eTG y las mismas características histológicas de atrofia vellosa del intestino delgado. En contraste los pacientes con D.H. no se quejan de distensión, dolor abdominal, y diarrea que típicamente afectan a pacientes con GSE aislada. Solamente alrededor de 20% de los pacientes con D.H. presentan esteatorrea e incluso fiebre, <10% presentan distensión abdominal, diarrea y mal absorción; además los pacientes con aislada GSE no tienen depósitos cutáneos de IgA o ampollas en la piel.

Esta diferencia en las características clínicas puede ser debido a una diferencia en la respuesta intestinal a citoquinas .de la dieta con gluten.

La reacción en cadena de polimerasa y el análisis de biopsias de intestino delgado de pacientes con D.H. muestra una mayor expresión de interleucina 4 (IL4) mRNA y menor expresión de interferón  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$  ) comparado con pacientes con GSE aislada<sup>3</sup>

## **ANTICUERPOS CIRCULANTES.**

En 2002 se describió la primera diferencia serológica entre DH y CD y la eTG(transglutaminasa epidérmica) fue identificada como el autoantígeno de la DH., fue también encontrada con IgA en la dermis papilar de pacientes con DH.

LaTGe es expresada en muchos tejidos del cuerpo y complejos inmunes. están presentes en el suero. Hasta la fecha complejos no circulantes Ig A, un anticuerpo que se une a las papilas dérmicas de la piel con DH han sido identificados. Estos hallazgos le dan credibilidad a la hipótesis de que los complejos inmunes circulantes formados por IgA y TGe son responsables del depósito de Ig A en la piel de DH y son fundamentales para la inmunopatogénesis .<sup>1</sup>

La evaluación de la subclase de IgA presente en piel de DH, demostró que los depósitos de IgA cutánea fueron IgA1 y que la unión a cadenas puede no ser detectada. Debido a que la IgA1 es la subclase predominante, sérica de IgA, y la IgA2 es la subclase predominante en secreción mucosa se sugiere que la IgA no es de origen mucoso.

Pacientes con anticuerpos circulantes IgA contra la reticulina y endomisio, también tenía estos anticuerpos en las secreciones intestinales.

Los estudios han demostrado que la respuesta inmune al gluten puede conducir a anticuerpos IgA de origen mucoso, los cuales pueden persistir en la circulación, y que un grupo específico de estos anticuerpos IgA antitransglutaminasa 3 ( anti-TG3) (eTG) se depositan en la piel.

La eTG ó TG3 ha sido identificada como el auto-antígeno blanco en la DH. Se expresa fuertemente en la epidermis superior, pero también puede ser encontrado en la membrana basal renal.<sup>3</sup>

La IgA circulante y/o IgG anti/tTG y Ac antigliadina son encontrados en pacientes con CD activa. Sin embargo en pacientes con DH, la eTG parece ser el auto-antígeno dominante y este se co-localiza con depósitos en la piel de IgA.<sup>9</sup>

La expresión de eTG es más limitado que tTG y es vista en forma primaria en la epidermis, el estómago, intestino delgado, cerebro y los testículos.<sup>6</sup> Los pacientes con DH parecen tener anticuerpos IgA que son específicos para eTG y anticuerpos Ig A que reaccionan con ambos eTG y tTG.. La mayoría de los niños con CD tienen mayores niveles de anti tTG que eTG y anticuerpos IgA comparado con los adultos ya sea en CD ó DH. Los adultos a la inversa tienen mayores niveles de anti-TGe e IgA.<sup>2,11,12</sup>

LaTGe es normalmente sintetizada por los queratinocitos suprabasales y tienen un papel importante dentro de la cornificación, se expresa dentro de los estratos suprabasales de la epidermis y más específicamente a nivel de capas granulares y espinosa, su localización dentro de los queratinocitos es citoplásmica. Es sintetizada bajo la forma de un zimógeno inactivo de 77 kDa el cual se fragmentará por proteólisis en 2 fragmentos de 30 y 47 kDa en el curso de la diferenciación queratocitaria.<sup>6</sup> En la DH también se encuentra, por una razón aun no conocida, dentro de las papilas dérmicas esto puede resultar de una reacción local cruzada con la tTG altamente expresado en la piel y ser depósitos de complejos inmunes circulantes.

### **DEPOSITOS GRANULARES DE IgA.**

Los depósitos de IgA juegan un papel que es desconocido en la fisiopatología de la formación de ampollas. La localización de estos depósitos en todos los sitios de la piel, no solamente en la piel lesionada, hace que se postulen algunas hipótesis; para explicar el inicio de la lesión, esos factores adicionales activan la IgA y esta a su vez al complemento, probablemente a través de la vía alterna, con la

subsecuente quimiotaxis de neutrófilos que liberan sus enzimas y producen la lesión del tejido.<sup>10</sup>

Dos clases de auto-anticuerpos IgA que son altamente específicos para la GSE han sido descritos en años recientes, uno de éstos ocurre en prácticamente todos los casos de enfermedad celiaca, en cerca del 70-80% de casos de D.H. y en todos los casos de este último con coexistencia de atrofia de las vellosidades. La evidencia disponible indica que la aparición de depósitos de Ig A en la papila que caracteriza a la DH, se presenta antes que los anticuerpos y el desarrollo de atrofia vellosa. Los ya mencionados autoanticuerpos son de la clase de anticuerpos IgA endomisio, detectados en tejidos de primates, primariamente músculo liso del tracto gastrointestinal descrito por Chorselski y la algo menos sensible pero igualmente específica Ac clase IgA reticulina detectados primariamente en riñón de rata y secciones de hígado como se describe por Hallstrom. Estos 2 anticuerpos pueden ser detectados antes de que aparezca la atrofia de las vellosidades., en DH y CD<sup>13</sup>

El depósito granular de IgA en la dermis papilar es el sello de la DH. Los depósitos de IgA granular dentro de la piel se cree que son el resultado del proceso inflamatorio intestinal, pero no hay datos de anticuerpos circulantes o complejos inmunes responsables del depósito de Ig A en DH.

Anticuerpos Ig A para el antígeno endomisio ( tTransglutaminasa) han sido identificados en inmunofluorescencia indirecta usando un sustrato de esófago de mono, y estos anticuerpos se correlacionan con el grado de enteropatía sensible al gluten.

### **INFILTRACION DE NEUTROFILOS.**

Aunque el proceso exacto de quimiotaxis por el cual los neutrófilos son atraídos a la dermis papilar aún no conocido, es probable que el depósito granular de Ig A

de las papilas dérmicas sea fundamental para éste proceso de quimiotaxis. Enzimas lisosómicas liberadas por los neutrófilos que proteolíticamente unirán el punto más débil de la membrana basal, la lámina lúcida y resultando una ampolla subepidérmica.<sup>1</sup>

A nivel histológico se observa un intenso infiltrado inflamatorio compuesto casi enteramente de neutrófilos que se localizan en la dermis papilar, la zona donde los depósitos de IgA son encontrados. Poca o nula acumulación de neutrófilos es vista alrededor de los vasos sanguíneos o difusamente en la dermis, como se observa en las vasculitis o dermatosis neutrofilicas respectivamente.<sup>1</sup>

La marginación de neutrófilos a la superficie endotelial y la subsecuente migración al tejido, requieren de células móviles y de células de adhesión; estos procesos son mediados por miembros de la selectina y  $\beta$ -integrina, familias de moléculas respectivamente y resultado de la firme adhesión de neutrófilos para sus ligandos endoteliales ante la diapedesis. Estudios experimentales han demostrado que siguiendo la estimulación de CSF/GM (factor estimulador de colonias / granulocito macrófago), los neutrófilos salen desde el compartimento vascular acompañados por un aumento en su expresión de superficie de CD11b. Estos estudios han demostrado que los neutrófilos circulantes de pacientes con DH muestran un aumento de células de superficie CD11b, disminución en la expresión de superficie de L-selectina y aumento en la función del receptor Fc IgA; estas observaciones sugieren un mecanismo general a través del cual la inflamación desde un sitio distante, como es el intestino puede afectar células inflamatorias y conducir a la manifestación clínica de la enfermedad en la piel.<sup>3,14</sup>

Los marcadores de superficie muestran su activación en caso de DH activa, forma en que expresan significativamente el CD11b y el receptor CD89 por el fragmento Fc de la IgA. Las células endoteliales de vasos de la dermis superficial también expresan marcadores de activación en el curso de la DH. mediante el aumento de integrinas, como la selectina E a nivel de la membrana, estas células favorecen la diapedesis de PMN dentro de la dermis; a esto sigue una secreción mayor de

citoquinas y la activación del complemento, los PMN liberan sus enzimas lisosomales y son los responsables de la ruptura de la lámina lúcida. Los reordenamientos de la matriz celular son el origen del desprendimiento subepidérmico y son favorecidos por la expresión de metaloproteinasas de la matriz especialmente MMP 1,3 y 9. El desequilibrio entre esas proteinasas y sus moduladores ya se ha estudiado en penfigoide buloso y parece confirmar en la patogénesis de la D.H. ya que los PMN como los queratinocitos para expresar esas proteinasas.<sup>6</sup>

El infiltrado dérmico y perivascular en la DH, el cual es principalmente compuesto de linfocitos CD4<sup>+</sup>, neutrófilos y eosinófilos, se cree que juegan una parte importante en la patogénesis de la enfermedad. Estudios previos sugieren que las citoquinas tales como interleucina (IL-8), Factor estimulador de colonias granulocito- macrófago (CSF/GM) y la IL-4 y IL-5 pueden estar implicados en la patogénesis de la DH; estas citoquinas parecen causar infiltración de tejidos y maduración de eosinófilos. Parte del efecto de T helper (Th) y de las citoquinas tipo -2 (IL-4, IL-5) en eosinófilos puede ser mediado por eotaxina, la cual es una proteína quimiotáctica altamente específica inducida por varios conjuntos de citoquinas [IL-4, IL-13, el factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$  y el interferon  $\gamma$ ].

La eotaxina se expresa principalmente en las puntas de la dermis papilar dentro de los microabscesos, fue también encontrada en el infiltrado linfomonocítico de la dermis, la IL-13 fue expresada en el infiltrado dérmico y TNF-  $\alpha$  fue encontrado en el infiltrado inflamatorio y en las células dérmicas vasculares. Estos hallazgos confirman la importancia del infiltrado linfomonocítico y de las citoquinas Th2 en la patogénesis de esta enfermedad, lo que sugiere que la infiltración del tejido en DH es mediada por células específicas quimioquinas tales como la eotaxina y no solamente por citoquinas no específicas tales como IL-8.<sup>15</sup>

## **SUSTANCIAS QUE INCREMENTAN Y MEJORAN LAS LESIONES.**

La ingestión de yodo produce un dramático empeoramiento de la D.H. y la aplicación tópica de yodo sobre la piel normal de paciente con DH produce lesiones que son histológicamente idénticas a lesiones espontáneas. Incluso en sujetos normales, el yodo tópico puede producir pústulas eosinofílicas foliculares, esto implica pero no prueba, que el yodo estimula la infiltración de neutrófilos. En la actualidad el mecanismo por el cual esto se lleva a cabo, no está claro.<sup>1</sup>

El yodo contenido en algunos alimentos como los mariscos, y en la terapia tiroidea de reemplazo, ha sido implicado en la exacerbación.<sup>16,18</sup>

En forma reciente se ha observado exacerbación de la DH, después de la exposición a triiodometano, (material de relleno usado en un diente con endodoncia) que se usa durante los procedimientos dentales.<sup>2,18</sup>

Las hormonas anticonceptivas, algunas drogas quimioterapéuticas, la indometacina y el acetato de leuprolide, se ha reportado que agravan la D.H.<sup>16,17</sup>

La Dapsona es conocida por tener un efecto en la quimiotaxis de los neutrófilos, sin embargo el mecanismo exacto de este benéfico efecto en la DH es no conocido, parece probable que la dapsona bloquea los neutrófilos mediante el proceso inflamatorio.

## **TRASTORNOS ASOCIADOS Y MALIGNIDAD.**

Existe una fuerte asociación entre DH y enfermedades de la tiroides, particularmente Tiroiditis de Hashimoto.

En un estudio, la presencia de algún tipo de anomalías de la tiroides fue encontrado en 26 de 50 pacientes con DH, 38% de estos pacientes tenían anticuerpos anti-tiroideos. El hipotiroidismo es más común que el hipertiroidismo.<sup>3</sup> Sin embargo la relación patógena entre DH y enfermedad de la tiroides es no conocida, esto puede representar una coexistencia de enfermedad autoinmune.<sup>1</sup>

La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo I (IDDM) está también aumentada en pacientes con DH y sus familiares en primer grado, en un rango de prevalencia que va de 2.3% hasta cerca de 5%, lo cual es similar al que se ve en CD pero mucho mayor que el reportado en la población general.<sup>19</sup>

Otras asociaciones que se han documentado son con; vitiligo, alopecia areata, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, dermatomiositis, lupus eritematoso <sup>21</sup>, esclerodermia, miastenia gravis, cirrosis biliar primaria y anemia perniciosa .(Tabla 1)<sup>1,8,19</sup>.

**Tabla 2 ENFERMEDADES AUTOINMUNES ASOCIADAS A  
DERMATITIS HERPETIFORME**

COMUNES:

- ◆ Enfermedad Tiroidea Autoinmune ( Tiroiditis de Hashimoto)
- ◆ Diabetes Mellitas insulina-dependiente.

POCO COMUNES:

- ◆ Anemia perniciosa

RARAS:

- ◆ Enfermedad de Addison
- ◆ Hepatitis Crónica Activa Autoinmune
- ◆ Alopecia Areata
- ◆ Miastenia Gravis
- ◆ Sarcoidosis
- ◆ Esclerodermia
- ◆ Síndrome de Sjogren
- ◆ Lupus eritematoso sistémico
- ◆ Vitiligo

En el síndrome de Down y síndrome de Turner también ha sido reportada<sup>8</sup>. La nefropatía Ig A a también sido descrita en pacientes con D.H. y cambios

mesangiales y depósitos de IgA pueden ser encontrados, incluso en ausencia de los síntomas renales relacionados.<sup>1,3</sup>

Los pacientes con CD tienen un alto riesgo de presentar osteoporosis y fracturas. Sin embargo aunque la DH pertenece al espectro de CD, los estudios hasta la fecha no han identificado un aumento de riesgo de fracturas ó anomalías de los huesos en estos pacientes . Lo cual puede ser atribuido a leves características clínicas de CD vista en pacientes con DH, sin embargo es necesario hacer estudios más grandes para llegar a una conclusión.<sup>2</sup>

También hay reportes de la presencia de Eritema Elevatum Diutinum el cual se presentó en un paciente y con la presencia de psoriasis y DH.<sup>20,22</sup>

Se ha informado que los pacientes con DH tienen un aumento en el riesgo de linfoma gástrico 2.3 veces mayor que la población normal con una incidencia tan alta como 6.4%., así mismo se ha visto relación con la adherencia a la dieta libre de gluten<sup>3</sup>, aunque no queda claro el tiempo de cumplimiento de la dieta libre de gluten para proteger contra el desarrollo de linfoma.<sup>2</sup>

En el estudio de Viljama y Cols, hecho en 1147 pacientes, se confirma la ausencia de sobre riesgo de cáncer sólido en la CD y la DH pero el aumento de riesgo de linfoma no hodgkin dentro de las 2 enfermedades, con un riesgo más elevado en la DH (2.4-12.4) que dentro de la CD (1-7.5).Pero hay otro reporte de West y cols hecho con 4,732 pacientes y en el que se demostró que 134 tenían algún tipo de neoplasia y mostraban un riesgo en padecer cáncer gastrointestinal y enfermedades linfoproliferativas.<sup>4,57.</sup>

Otros linfomas como los B o los linfomas cutáneos , han también sido descritos. El riesgo relativo de cualquier linfoma en DH y CD no tratada es elevado, mientras que una reducción de riesgo está bien documentada en la dieta estricta libre en gluten.<sup>8.</sup>

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

La lesión primaria de la DH es una pápula eritematosa, una placa de aspecto urticariforme like, o más comúnmente una vesícula; las ampollas grandes se presentan en forma poco frecuente.

Las vesículas si se presentan especialmente en las palmas y plantas pueden ser hemorrágicas, aunque este hallazgo es más común en niños, puede haber pápulas y nódulos en dermis profunda y lesiones faciales.<sup>2,7</sup> La continua aparición y desaparición de lesiones pueden dejar hiper o hipopigmentación.

Los pacientes pueden presentar solo lesiones costrosas. La agrupación herpetiforme (herpes like) de las lesiones está presente en áreas, pero se pueden también tener muchas lesiones aisladas.

Los síntomas varían considerablemente desde prurito y ardor severos que se presentan en la mayoría de los pacientes a la casi completa falta de los síntomas aunque esto es raro. El prurito puede preceder a las lesiones de la piel y rara vez no hay síntomas.<sup>8</sup>

La mayoría de los pacientes pueden usualmente predecir la erupción de una lesión 8-12 hrs antes de su aparición localizada con escozor, ardor ó picazón.

La distribución simétrica de las lesiones en codos, superficie extensora de antebrazos y piernas, rodillas(Fig 2 y 3), glúteos (Fig 4), espalda, hombros y zonas sacras es vista en la mayoría de los pacientes en un momento u otro.<sup>4,22,24,25,27</sup> Aunque estas regiones son las más comunes, la mayoría de los pacientes tienen lesiones de piel cabelluda y lesiones en la nuca.(Fig 5)<sup>1,10</sup> Otras áreas comúnmente afectadas son la cara, la zona de nacimiento del pelo, zona perioral, pabellón auricular (hay 4 casos reportados)<sup>25</sup> y la ingle. El intenso prurito de carácter quemante ó punzante conduce a presencia de escoriaciones secundarias y formación de costras. Si solo las costras hemorrágicas o

escoriaciones están presentes el diagnóstico puede ser sospechado en base a la distribución de las lesiones.<sup>1,26</sup>



Fig 2 Escoriaciones y costras



Fig 3 Lesiones en rodilla (pápulas)



Fig 4 Lesiones en gluteos (ampollas y escoriaciones)



5. Lesiones en cuello (pápulas y ampollas)

Las lesiones en la membrana mucosa son poco frecuente. Las condiciones asociadas a la DH tales como CD y enfermedades del tejido conectivo autoinmunes, pueden causar, independientemente, ulceraciones orales, complicando de este modo la evaluación de la causa del daño de la mucosa, a pesar de estas limitaciones, pocos reportes describen las lesiones orales en el contexto de un diagnóstico de DH. Si se presentan se pueden observar: vesículas, manchas eritematosas, erosiones en mucosa y/o lengua, que sangran y sanan lentamente, estas pueden estar acompañadas por sensación de dolor y ardor.

Es importante hacer notar sin embargo que la CD solo se ha asociado con aftosis oral y ulceración mucosa. Economopoulou y Laskaris reportaron lesiones maculopapulares en la cresta maxilar y pliegue de la mucosa labial que coalescen en placas sobre el paladar duro.<sup>27</sup>

Patinen y col no encontraron aumento del gama/delta receptor de cel T positivo en linfocitos en el epitelio de la DH, como se encontró en la mucosa de yeyuno de pacientes con CD, lo cual concluye que el receptor gama/delta de cels T positivo en linfocitos no se ha visto que éste presente en la patogénesis de las lesiones orales de DH.<sup>27</sup>

Finalmente, se han descrito anomalías dentales en pacientes con CD y DH estos incluyen; defectos del esmalte. Las más comunes en DH son: surcos horizontales, defectos en el color, "pits" en el esmalte y erupción retardada de los dientes.<sup>2</sup>

## **HISTOPATOLOGÍA.**

La histología de una lesión de la piel en etapas tempranas (clínicamente no vesicular) es caracterizada por acumulo en la dermis papilar de neutrófilos polimorfonucleares, edema en dermis papilar y subsecuente formación de vesículas en la zona de la membrana basal (microabscesos), número variado de eosinófilos, fibrina y a veces separación de las puntas papilares de la epidermis suprayacente. Fig 6. Además en tales lesiones tempranas la dermis superior y media y los vasos sanguíneos son rodeados por un infiltrado linfohistiocítico, (CD4), así como algunos neutrófilos y eosinófilos ocasionales. Las areas de eritema pueden mostrar edema en la dermis papilar e infiltración de neutrófilos asociado con un infiltrado superficial linfocítico perivascular.<sup>4,29</sup>

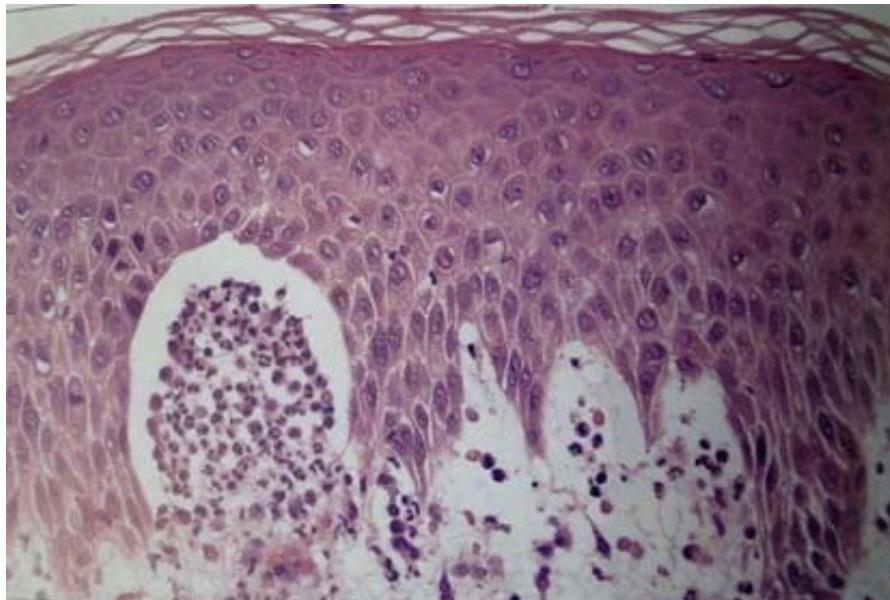


Fig 6 Microabscesos neutrofilicos en una papila dérmica

A veces las lesiones tempranas pueden ser difíciles o imposibles de diferenciar de las de la enfermedad IgA lineal, lupus ampolloso, penfigoide buloso o la epidermolisis bulosa adquirida.

La histología de lesiones más viejas muestra vesículas subepidérmicas que pueden ser difíciles de diferenciar de otras enfermedades ampollosas, tales como

penfigoide buloso, eritema multiforme, ampollas secundarias a dermatosis por medicamentos y herpes gestationis.<sup>10</sup>

Debido a que el infiltrado neutrofílico inicial y el edema son dentro de la dermis papilar, podría ser asumido que la vesícula se produce en el mismo lugar por debajo de la lámina densa. Clínicamente la formación de ampollas en la sub-lamina densa se caracteriza por cicatrices y formación de quistes de milium en enfermedades tales como epidermolisis bulosa adquirida (EBA) y epidermolisis bulosa distrofica; sin embargo la DH no produce ni cicatrices ni milium. En base a esta observación, es más probable que la formación de ampollas este por encima de la lámina densa en lugar de por debajo de la lámina densa. Según el estudio de Jeffrey y Cols se concluyó que la lámina lucida es destruida por enzimas proteolíticas y una vesícula madura es formada en la parte inferior de la lámina lúcida por enzima de la lámina densa.<sup>29</sup>

La falta de confirmación histológica e inmunopatológica es una fuente de errores de diagnóstico y confusión en DH, sin embargo confirmación inmunopatológica del diagnóstico es esencial en todos los casos. Con el advenimiento de la DIF, respuesta clínica a la dapsona o sulfapiridina ya no se considera un criterio para el diagnóstico.

## **DIAGNOSTICO.**

Para realizar el diagnóstico es importante tener un cuadro clínico característico y aunado a ello la histopatología de piel de una vesícula intacta . La característica clásica histológica vista por microscopia de luz incluye una hendidura subepidérmica de neutrófilos y pocos eosinófilos en las puntas de las papilas dérmicas. Estos resultados son a menudo acompañados por un infiltrado inflamatorio mixto perivascular.<sup>33</sup>

El estudio de inmunofluorescencia directa es importante para el diagnóstico definitivo; depósitos granulares de IgA en las puntas de las papilas dérmicas en piel de apariencia normal son patognomónicas, es el criterio más fiable para el diagnóstico de DH. Fig 7 Estos depósitos de IgA son no afectados por el tratamiento o por los fármacos pero pueden disminuir en intensidad o desaparecer después de largo tiempo de adherencia a la dieta libre en gluten.<sup>33,37</sup>

La inmunofluorescencia directa (DIF) en piel o membranas mucosas. La Inmunofluorescencia Indirecta (IIF) cuantifica la respectiva circulación de auto-anticuerpos en el suero del paciente.<sup>351</sup>

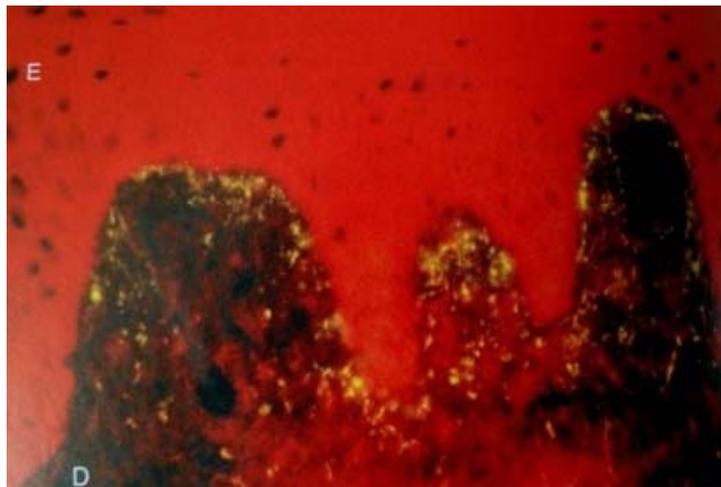


Fig 7 Inmunofluorescencia directa ( depósitos granulares de IgA)

El sitio óptimo de toma de biopsia para la prueba de inmunofluorescencia directa (DIF) es la piel de apariencia normal inmediatamente adyacente a una lesión.. Una falsa negativa DIF puede ocurrir si la piel lesionada es biopsiada, ya que el infiltrado inflamatorio puede destruir la Ig A. Un diagnóstico definitivo de DH no puede llevarse a cabo sin el hallazgo de la IFD. Los depósitos granulares de IgA localizados en la dermis papilar se encuentran en 85% de los casos de DH. Fig , mientras que el continuo depósito granular de IgA a lo largo de la membrana basal ocurre en 5% a 10% de los casos. Un patrón fibrilar de depósito de IgA se presenta en 2% de los casos entre la zona de la membrana basal donde la IgA se presenta como estrías lineales en lugar de gránulos finos.<sup>1,3,4,26</sup>

Debido a los depósitos de IgA en la piel, y la asociación entre DHy GSE, varios grupos han estudiado las subclases der IgA en la DH. IgA1 es la predominante ( o exclusiva) que ha sido identificada en la piel de pacientes con DH. La mayor parte de IgA1 es producida en la médula ósea, mientras que la mayoría de IgA2 es producida en sitios de mucosa. Esto no niega la posibilidad que la IgA1 en piel pueda ser de origen mucoso.

La fracción C3 del complemento es encontrado en forma frecuente en la misma localización que IgA, la presencia de C3 en piel normal y perilesional no está afectada por el tratamiento con dapsona, pero puede no ser detectado después del tratamiento con dieta libre de gluten, la fracción C5 y componentes de la vía alterna del complemento pueden también ser vistos en áreas correspondientes a los depósitos de IgA<sup>10</sup>

A nivel sérico, podemos encontrar anticuerpos antiendomiso que son muy específicos para CD y DH, y ellos son un índice para conocer la severidad de la GSE.. En pacientes conocidos que tienen CD y DH, los niveles de anticuerpos antiendomiso son un reflejo del grado de cumplimiento a la restricción del gluten de la dieta.Los anticuerpos antiendomiso son encontrados en aproximadamente 80% de pacientes con DH y > 95% de pacientes con CD activa. El endomiso es el tejido conectivo que cubre las capas del músculo liso del esófago, estómago e

intestino delgado. Estudios han confirmado una alta sensibilidad y especificidad para IgA Acs antirreticulina y antiendomiso en pacientes con DH y atrofia vellosa.<sup>1</sup>

La búsqueda de Ac IgA e IgG contra la Tgl-t de la MC y contra la TGe antígeno de la DH, es positivo en la mayoría de los pacientes. Ciertos pacientes solo tienen Ac anti eTG otros tienen los 2 tipos de Ac.<sup>4</sup>

Varios anticuerpos han sido descritos en DH y todos se correlacionan con lesiones intestinales: antigliadina (AGA), antirreticulina (ARA), antiendomiso (EMA). Este último es detectado por un método de inmunofluorescencia indirecta semicuantitativo y es considerado el más sensible y específico marcador de patología en el intestino delgado (sensibilidad >80%; especificidad 100%). La tTG, una enzima que metaboliza la gliadina, ha sido identificada recientemente como el auto-antígeno endomisial en pacientes con CD, lo que implica un papel de esta enzima en la inmunopatología de la GSE. Estos Ac contra la TGt se pueden detectar por ELISA. Este tiene un 97.6%-100% de especificidad y 90% de sensibilidad para DH y/o CD. El método de ELISA es una valiosa herramienta en la detección y monitorización de pacientes con ambas enfermedades.<sup>26,30,31,36,38</sup>

Se considera que la IFI con detección de ELISA de anticuerpos TGt es un método cuantitativo, objetivo, mínimamente invasivo y con menos costo, efectivo para el diagnóstico de DH que la biopsia de piel para la DIF.<sup>31</sup>

Varios fármacos han sido implicados en la presencia de deficiencia de IgA incluyendo, fenitoína, D-penicilamina, sulfasalazina, oro, y hidroxyclorequina. Arriba del 44% de pacientes con deficiencia de IgA han sido encontrados tener Ac específicos IgA, y deficiencia de IgA es conocida que coexiste con atopia y varios trastornos autoinmunes.<sup>34</sup>

Si tenemos una DIF negativa tenemos que echar mano de la combinación de cuadro clínico, histología y datos inmunológicos serológicos para apoyar el diagnóstico de DH tales como: 1) características clínicas compatibles con DH

(incluyendo el típico prurito, la formación de microvesículas y respuesta al tratamiento con dieta libre de gluten) 2) DIF detección típica de depósitos de la unión D-E de IgA ó 3) Pruebas séricas positivas para IgA anticuerpos EMA y/ó tTG. Beutner y cols proponen tener 2 de las 3 conclusiones clave para hacer el diagnóstico de DH <sup>30,37</sup>

<b>CARACTERISTICAS DE LA DH</b>	
<b>Lesiones cutáneas</b>	Pápulas agrupadas y pequeñas vesículas, escoriaciones
<b>Distribución</b>	Superficies extensoras , simétricas
<b>Histología</b>	Ampollas subepidérmicas con infiltrado de neutrófilos
<b>IFD</b>	IgA granular en dermis papilar
<b>Sitio de biopsia para IFD</b>	Piel adyacente de apariencia normal
<b>IFI</b>	Negativa
<b>Enteropatía</b>	> 90%
<b>HLA-DQ2</b>	> 90%
<b>Respuesta a la Dapsona</b>	Excelente

Tabla 3 Características de la Dermatitis Herpetiforme

### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.**

La D.H. puede ser confundida con numerosas otras condiciones: eritema multiforme, excoriaciones neuróticas, eczema, urticaria , herpes gestationis ,lupus eritematoso buloso y penfigoide buloso entre otras.<sup>1,10</sup>

En los niños el diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades pápulo-pruriginosas o erupciones papulovesiculares tales como: dermatitis atópica, escabiasis, urticaria papular, pitiriasis liquenoides y varioliformes agudas, y enfermedades ampollosas de la infancia mediadas por complejos inmunes como:

Enfermedad IgA ampollosa lineal/enfermedades ampollosas crónicas y penfigoide buloso.<sup>30</sup>

**Lesiones que pueden presentarse en una forma agrupada son tales como:**

Dishidrosis: ó pompholix, herpes simple y herpes zoster

**Enfermedades con vesículo-ampollas agrupadas:**

Herpes Gestationis:

El inicio de esta rara enfermedad es caracterizada por una placa eritematosa policíclica, pruriginosa que es rodeada por lesiones vesiculosas herpéticas like y más raramente por ampollas. Vesículas y ampollas son sustituidas con el tiempo por costras color marrón, que aparecen en etapa de embarazo.

Lupus eritematoso Subagudo:

Esta enfermedad es usualmente caracterizada por placas figuradas. Raramente la erupción es vesículo-ampollosa, con vesículas agrupadas en los bordes de la placa eritematosa.<sup>39</sup>

Pénfigo Herpetiformis:

Es una rara variante de pénfigo caracterizada por lesiones clínicas parecidas a DH asociadas con características histológicas e inmunológicas de pénfigo. Las lesiones en la piel son muy similares a la DH, con placas eritematosas con edema, con vesículas, ó ampollas y un intenso prurito, representa alrededor del 6% de todos los pénfigos, la mucosa raramente está afectada.

Sin embargo la distribución es en la parte proximal de las extremidades y tronco.

La histología puede mostrar espongiosis eosinofílica con aisladas células acantolíticas en las capas superiores de la epidermis, ampolla con discreta acantolisis o intraepidérmicas pústulas con neutrófilos y eosinófilos. La DIF de la piel perilesional revela depósitos intercelulares de IgG . intercelular depósitos de complemento pueden también ser observados así como desmogleina 1 y 3 (Dsg1 y 3). La IFI usualmente muestra auto-anticuerpos IgG contra las células epiteliales. Responde a tratamiento combinado con dapsona y bajas dosis de esteroide y en algunos casos necesitan uso de inmunosupresores como azatioprina y ciclofosfamida.<sup>39,40,41,42,45</sup>

## **Enfermedades con pústulas agrupadas.**

Psoriasis pustulosa:

En el tipo generalizado, pústulas aparecen en un patrón generalizado, pero una forma circinada o anular puede ocurrir especialmente en la infancia. Sin embargo en general si inicialmente pústulas son agrupadas en forma herpetiforme a lo largo del tiempo están confinados a la periferia de placas eritematosas, con expansión periférica y curación central.

Dermatitis Continua de Hallopeau

En esta rara variante de psoriasis, múltiples pústulas son agrupadas en una base eritematosa afectando uno o dos dedos a menudo asociada con onicodistrofia y Acro-osteolisis del dedo afectado. La enfermedad tiene un implacable curso a pesar de la medicación.<sup>39</sup>

Impétigo Herpetiformis:

Esta rara variante de psoriasis es caracterizada por pústulas estériles pruriginosas, comúnmente presentes en el tercer trimestre del embarazo o durante el puerperio y posiblemente con recurrencia en embarazos posteriores. Placas eritematosas son cubiertas por pústulas agrupadas distribuido en un patrón herpetiforme en cara, tronco y miembros.<sup>38</sup>

Otra entidad con la que se puede confundir la DH es el Eczema: Este es caracterizado por prurito y placas eritematosas con microvesículas de aparición aguda y escoriaciones y liquenificación, crónicamente con cambios

de la pigmentación post-inflamatorios en la histología hay vesículas intraepidérmicas y ampollas en sitios de espongiosis Y en esta entidad no hay DIF ni pruebas serológicas positivas.<sup>43</sup>

La patología que más comúnmente nos hace confundirnos es la Enfermedad Ig A lineal,

Puede ser más difícil de diferenciar clínicamente y histológicamente pero si hay diferencia inmunológica , En la DH se encuentra en la DIF un patrón granular en la union dermoepidérmica con concentración en las puntas papilares y sin embargo en la Enfermedad IgA lineal es como el nombre lo dice lineal. Sin embargo lo que nos ayuda enormemente a hacer el diagnóstico diferencial es la IFI, con determinación de Ac tTG y EMA .<sup>10,44</sup>

## **TRATAMIENTO.**

### **SULFONA.**

El tratamiento de la DH incluye dapsona y dieta libre de gluten. El prurito de la DH se alivia en un plazo de 48-72 hrs después de haber instituido el tratamiento con dapsona ( 4,4 diamino difenil sulfona), pero recurren en 24-48 hrs después de haber suspendido el medicamento. Desafortunadamente la dapsona no tiene un efecto en la patología intestinal.

La dosis inicial de la dapsona en el adulto es de 25-50 mg x día y 2 mg x Kg diariamente en niños. Dosis mayores simplemente aumentan la toxicidad con poco beneficio.<sup>10</sup>

Brotos de lesiones faciales y de cuero cabelludo, durante el tratamiento pueden ocurrir, pero es poco común y enfermedad facial puede ser refractaria a la terapia con sulfona.

La dapsona es el medicamento ideal pero tiene varios efectos adversos tabla #4, el medicamento es bien tolerado por años en más del 90% de los pacientes.<sup>48</sup> En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la dapsona puede producir severa hemólisis; para minimizar los efectos de la hemólisis, la dosis diaria de dapsona no debe exceder de 1.5 mg/kg de peso corporal o 100 mg en personas normales sanas y 50 mg en personas con deficiencia de G6PD.<sup>46</sup>

La metahemoglobinemia es el más común efecto secundario y normalmente es bien tolerada en dosis bajas a moderadas de dapsona, pero puede convertirse en un problema serio cuando exceden los 200mg x día,<sup>46</sup> aunque la cantidad de metahemoglobina normalmente no debe exceder de 5%, pero hay pacientes que han mantenido niveles entre 10% y 15%. La metahemoglobinemia ante la ausencia de síntomas cardiopulmonares no requiere alteraciones de la dosis de dapsona. La cianosis aparece cuando las concentraciones de metahemoglobinemia se encuentran entre el 15-20%, y puede haber otros síntomas como cefalea, fatiga y disnea a partir de valores del 25-40%. Sin embargo se han descrito casos que han presentado cianosis y disnea con valores de metahemoglobina en sangre de entre 8-12%.<sup>47</sup> (Tabla4)

La agranulocitosis es otro efecto adverso que también se presenta con la ingesta de dapsona; usualmente ocurre después de 2-12 semanas de continuo tratamiento con dapsona. Una reacción de hipersensibilidad implica la formación de leucocitos aglutinina, que se ha visto es el mecanismo subyacente. Readministración de dapsona, causa entonces leucopenia en cuestión de horas. Una medida simple de advertir a la paciente de interrumpir el medicamento y reportar de inmediato si se presenta fiebre, dolor de garganta u otro signo de desarrollo de infección.(Tabla4)

Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona es una rara pero potencialmente severa reacción caracterizada por fiebre, rash y afección de órganos internos lo cual es usualmente visto. 2-7 semanas después de iniciar el tratamiento. La

manifestación cutánea varía desde una erupción morbiliforme a dermatitis exfoliativa, mientras que la manifestación sistémica incluye, fiebre, prurito, linfadenopatía, ictericia , una elevada velocidad de eritrosedimentación, leucocitosis, hepatomegalia, esplenomegalia y raramente eosinofilia. Otros medicamentos que causan Sx de hipersensibilidad incluyen antiepilépticos, sulfametoxazol, alopurinol, AINES , minociclina, terbinafina y azatioprina. En algunos pacientes hipotiroidismo puede presentarse 3 meses o más después de la reacción de hipersensibilidad.<sup>1,26,46,48</sup> Los pacientes deben ser educados acerca de este síndrome e instruirlos para suspender el tratamiento y notificar al médico si algunos de los signos mencionados se presentan.

Neuropatía periférica inducida por dapsona puede también ocurrir tan pronto como durante los primeros 4 meses de tratamiento. La neuropatía fue inicialmente reportada como una pura neuropatía motora, sin embargo afección pura motora, afección pura sensitiva y combinado motor y sensitiva neuropatías han sido reportadas. Lo cual ha sido implicado con altas dosis de dapsona 200-500 mg. Los músculos distales de las extremidades superiores e inferiores, en particular los músculos de la mano son comúnmente afectados. Los pacientes pueden quejarse de dificultad con las tareas manuales y alteraciones de la marcha. Daño axonal de nervios motores y sensoriales es confirmado por reducción de la amplitud de los potenciales de acción, con pérdida de potenciales de la unidad motora y fibrilaciones. Estudios de la conducción de los nervios muestra destrucción axonal, más que desmielinización. Bajos acetiladores son más probables a desarrollar neuropatía, lo que indica que la neuropatía por dapsona puede estar relacionada con la acetilación de este compuesto por el hígado. También se ha visto que la neuropatía es dosis dependiente.<sup>1</sup> (Tabla 4)

El tratamiento con sulfona requiere de algunos estudios como BH y PFH,, la BH cada semana el primer mes y luego cada mes los siguientes 5 meses y después cada 6 meses. Las PFH se pueden repetir cada 6 meses y después

cada año. La G6P debe ser determinada en Áfrico-americanos, Asiáticos, y en ascendencia del sur del mediterráneo

Si los pacientes tienen intolerancia a dapsona, el tratamiento con sulfapiridina puede ser considerada. La dosis inicial de sulfapiridina es usualmente de 500mg tres veces al día y esta puede ser incrementada sin peligro a 2 g tres veces al día. Sin embargo algunos pacientes pueden no responder a sulfapiridina en cualquier dosis. Adecuada ingesta de líquidos y alcalinización de la orina, disminuye el riesgo de nefrolitiasis.

Sulfapiridina no produce anemia hemolítica, pero el potencial para agranulocitosis existe. Por consiguiente seguimiento similar se recomienda con el tratamiento crónico de la sulfapiridina.<sup>1</sup>

### Colchicina

La colchicina fue aislada en 1820 por 2 químicos franceses P.S. Pelletier y J. Caventon, su mecanismo de acción puede ser antimitótico, anti-inflamatorio y acción inmunosupresiva. La dosis inicial es de 1 mg, se reduce a 0.5 mg cada 2-3 hrs hasta que hay alivio del dolor o ocurre toxicidad gastro-intestinal.

En Dermatología se ha usado en varias dermatosis como: Dermatitis papulo-escamosas como la psoriasis en la Estomatitis aftosa en dosis de 0.6 mg 2-3 veces al día, el Síndrome de Sweet con una dosis diaria de 1.5 mg diarios. En la Dermatitis Herpetiforme en dosis de 1.2 – 1.8 mg x día en pacientes con alergia a sulfonas y sulfapiridina<sup>58</sup>; Otras enfermedades ampollosas como la IgA lineal y Epidermolisis Bulosa Adquirida. En Vasculitis leucocitoclastica y Vasculitis Urticariana, así como Escleroderma y Amiloidosis. También ha sido usada en eritema nudoso leproso, Pioderma gangrenoso, acné quístico severo, calcinosis cutis, queloides, sarcoidosis, condiloma acuminado, fibromatosis, policondritis recidivante, anetoderma primario, dermatosis pustular subcornea, scleredema y Q. Actínicas.

Los efectos adversos Gastrointestinales (GI) son los más frecuentes e incluye diarrea, náuseas, vómito y dolor abdominal. La administración Intravenosa reduce los efectos GI, La administración por largo tiempo induce esteatorrea, mala-absorción con reducida absorción de Vit V 12, grasa, Na, K, Nitrógeno, Xylosa y otros azúcares. Esto puede causar disminución de colesterol, de concentración de carotenos. Puede haber supresión de M.O. con agranulocitosis, trombocitopenia, y anemia aplásica, ocurre después de tratamiento prolongado. Miopatía y neuropatía ocurre particularmente en pacientes con IRC. Los E. Adversos en piel son urticaria, necrólisis epidérmica tóxica y precipitación

De Porfirio cutánea tarda, alopecia ocurre 2-3 sem después de inicio de tratamiento e incluye axilas, cara y zona púbica. Debe monitorizarse al paciente con BH, PFH y función renal al menos cada 3 meses. No debe usarse en el embarazo por riesgo de teratogenicidad.<sup>59</sup>

<b>EFFECTOS ADVERSOS DE LA SULFONA</b>	
<b>Cel Rojas de la sangre toxicidad</b>	•Anemia Hemolítica
	•Metahemoglobinemia
<b>Cel Blancas de la sangre toxicidad</b>	•Leucopenia
	•Agranulocitosis
<b>Dapsona Síndrome de Hipersensibilidad</b>	•Hepatitis, linfadenopatía, fatiga, anorexia
<b>Reacciones Cutaneas</b>	
	•Urticaria
	•Erupción por drogas
	•Eritema nudoso
	•Dermatitis Exfoliativa
	•Síndrome de Steves-Johnson
	•Necrolisis epidérmica tóxica
	•Fototoxicidad
	•Lupus Eritematoso inducido por drogas
<b>Manifestaciones Gastrointestinales</b>	•Anorexia, náusea
	•Hepatitis
	•Ictericia Colestásica
	•Hipoalbuminemia severa
<b>Asociación neurológica</b>	•Dolor de cabeza, mareos
	•Neuropatía periférica
	•Visión borrosa, zumbido de oídos
	•Insomnio
	•Psicosis
<b>Miscelaneos</b>	•Fiebre
	•Síndrome nefrótico

Tabla 4 Efectos Adversos de la sulfona

## **DIETA LIBRE DE GLUTEN.**

La observación de que pacientes con DH tuvieran asociada enteropatía sensible al gluten (GSE) fue hecha por primera vez en 1967 y confirmada un año después. En 1968 se sugirió que las lesiones de la piel eran gluten-dependiente. y son necesarios muchos meses para que ocurra total resolución, aproximadamente después de 28 meses con estricta adherencia a la dieta se puede suspender la dapsona..<sup>50,51</sup>

Los pacientes pueden ser tratados también con dieta libre en gluten (los cuales incluyen maíz, arroz, trigo, centeno, cebada y avena).y también algunos multivitamínicos contienen gluten por lo que ha sido necesario suspender.<sup>54</sup>

Los alimentos que contienen gluten son los siguientes:

-Panes	-Empanizados
-Croutones.	-Productos marinados.
-Pastas	-Aderezos
-Carnes procesadas.	-Almidón o harina para espesar
-Caldos o sopas concentradas	-Hostias de comunión
-Sucedáneos de tocino frito	-Imitación de mariscos.
-Rellenos	-Salsas.

También se ha reportado que la dieta de Atkins mejora la DH y esto es debido a que esta dieta consiste en que hay ingesta de proteína y consumo de grasas ilimitada con ingesta restringida de carbohidratos y en la fase de mantenimiento la dieta es baja en cereales (trigo, centeno y cebada) y es por lo tanto baja en gluten. Existen reportes que cuando se suspende la dieta, se reactiva la enfermedad.<sup>55</sup>

Según el estudio hecho por Reunala y cols después de un año de una dieta libre de gluten los pacientes necesitaron en promedio cerca del 40% y después de 3 años cerca del 20% de la dosis de dapsona requerida para el control de síntomas. Los resultados mostraron que pacientes con o sin atrofia vellosa tuvieron una similar respuesta al tratamiento con dieta libre de gluten.<sup>49</sup>

Con una prolongada dieta libre de gluten, la IgA en la piel disminuye y eventualmente desaparece, pero con la reintroducción de gluten, la IgA en la piel se vuelve a depositar y retorna la enfermedad.

Según los resultados de un estudio la DH remitió en 12% de pacientes (10 de 86). Los resultados de este estudio enfatizan la importancia de reducir el tratamiento con sulfona o sulfapiridina y el intento de destetar a los pacientes con DH del medicamento y continuar con una bien controlada dieta libre de gluten de esta forma la DH puede entrar en remisión. Por lo tanto los médicos deben continuamente re-evaluar la necesidad de tratamiento médico y una dieta libre de gluten para los pacientes con DH bien controlada, con la idea de que pueda realmente haber remisión en algunos pacientes.<sup>52,53</sup>

#### CICLOSPORINA.

La dapsona es el tratamiento de elección en la D.H., lo mismo que la dieta libre en gluten, pero cuando hay resistencia a este tratamiento otra droga que puede ayudar a mejorarla es la ciclosporina. La ciclosporina es un potente fármaco inmunosupresor que específicamente interactúa con los linfocitos CD4. El efecto benéfico de la ciclosporina ha sido descrito en una variedad de dermatosis en las cuales las cels T se cree que contribuyen a la patogénesis tales como: psoriasis, liquen plano, y dermatitis atópica. Además la ciclosporina ha sido usada exitosamente en otras enfermedades mediadas por complejos inmunes y en dermatosis neutrofilicas tales como: enfermedad de Behcet's y pioderma gangrenoso. Ciclosporina también ha sido usada en varias dermatosis

ampollosas inmunes con tratamiento resistente tales como en pénfigo vulgar y penfigoide. La respuesta puede indicar la inmunidad mediada por células T es importante en la patogénesis de la DH. Tal vez el mayor efecto de la ciclosporina en DH es en la mediación de la inflamación de las células T que sigue al depósito de inmunoglobulina y no a la producción de inmunoglobulinas por células B. Sin embargo, esta producción de inmunoglobulinas puede efectuarse en cierto grado a través de la inhibición de células T. Los efectos adversos incluyen anomalías renales, lo cual puede ser reducido por la suplementación con aceite de pescado y hay aumento de la presión sanguínea. La dosis de mantenimiento es de 3 mg/kg/día, es usualmente bien tolerado y puede ser continuado por un largo periodo si el paciente es monitoreado cuidadosamente.<sup>56</sup>

## **Protocolo de estudio**

### **Planteamiento del problema**

La Dermatitis Herpetiforme es una enfermedad poco frecuente, pero que se presenta crónicamente y tiene una muy buena evolución si se llega a controlar a través de la dieta, por eso es importante hacer énfasis en los pacientes que su calidad de vida depende de que tan ordenados sean en llevar la dieta. Y por ello es importante hacer una revisión del tema así como un análisis de la prevalencia de esta enfermedad a 29 años en el Centro Dermatológico Pascua

### **Justificación**

La Dermatitis Herpetiforme que se desconoce la prevalencia a nivel mundial y afecta a sexo masculino más que al femenino en proporción de 2:1, sin embargo queremos observar cual es la relación que hay en el Centro Dermatológico Pascua.

Es una enfermedad con buena respuesta a la dapsona y a la dieta libre de gluten y de esta última dependen las exacerbaciones y remisiones por lo que queremos saber cuál ha sido el manejo que prevalece en los pacientes que se tienen registrados en el Centro Dermatológico Pascua

Es importante analizar cuál es la prevalencia en un Centro de Dermatología que tiene importante concentración de pacientes con esta patología, para poder tener conocimiento de cómo están los datos epidemiológicos.

La Dermatitis Herpetiforme que se desconoce la prevalencia a nivel mundial y afecta a sexo masculino más que al femenino en proporción de 2:1, sin embargo queremos observar cual es la relación que hay en el Centro Dermatológico Pascua, pues esta es una enfermedad que se presenta con mayor frecuencia en el norte de Europa .

Es una enfermedad con buena respuesta a la dapsona y a la dieta libre de gluten y de esta última dependen las exacerbaciones y remisiones por lo que queremos saber cuál ha sido el manejo que prevalece en los pacientes que se tienen registrados en el Centro Dermatológico Pascua

Es importante analizar cuál es la prevalencia en un Centro de Dermatología que tiene importante concentración de pacientes con esta patología, para poder tener conocimiento de cómo están los datos epidemiológicos en nuestro país

**Objetivos:**

- Conocer la incidencia y prevalencia de la Dermatitis herpetiforme en el CDP
- -Determinar las características epidemiológicas de los pacientes registrados en la clínica de enfermedades ampollas del CDP en el periodo de estudio.
- -Determinar las características de topografía, tiempo de evolución y edad más frecuente de la enfermedad en el CDP.
- -Conocer como fueron tratados los pacientes reportados en la clínica de ampollas desde el inicio de la clínica

## **MATERIAL Y METODOS**

### *Diseño del estudio:*

Retrospectivo Transversal Descriptivo

### ***Universo de trabajo:***

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Dermatitis Herpetiforme de la clínica de enfermedades ampollasas desde enero de 1982 a dic de 2011 corroborados por estudio histopatológico.

### ***Criterios de inclusión:***

Expedientes completos de los pacientes con cuadro clínico de DH

### ***Criterio de exclusión:***

Expedientes de pacientes diferentes al diagnóstico de DH

Expedientes de pacientes incompletos con diagnóstico de DH

***Criterios de eliminación***

Pacientes en quien no sea corroborado el Dx de Dermatitis Herpetiforme por Histología y cuadro clínico.

DEFINICION DE VARIABLES

***Variable demográficas***

Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Periodo transcurrido entre la fecha de nacimiento de la persona a la fecha de intervención.	Años cumplidos del sujeto al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.	Definido como el rol social del hombre o de la mujer	Cualitativa nominal	Masculino Femenino

**Variables de clínicas**

Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Topografía	Ubicación de las lesiones en los segmentos corporales	Se observará y describirá cada región corporal afectada	Cualitativa	Zonas afectadas:  -Cabeza : cara  -Cuello  -Extremidades superiores (brazos, antebrazos, manos, dedos) palmas  -Extremidades inferiores (muslos, piernas, pies, ortejos) plantas
Tiempo de evolución de lesiones	Tiempo durante el que se han desarrollado las lesiones	Se preguntará por el tiempo transcurrido desde que surgió la primera lesión	Cuantitativa  Discreta	Meses
Tratamientos previos	Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de D. Herpetiforme utilizadas	Se cuestionará por tratamientos médicos llevados a cabo	Cualitativa	1.- medicamentos  2.-Alimentos

**Variables de resultado**

Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Efectos adversos	Respuesta a un fármaco que es nociva o tóxica y se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad	Evaluated según la escala análoga visual aplicada a los pacientes a lo largo del estudio, a nivel local: dolor, eritema y edema.	Cualitativa  Nominal	Ausente  Leve  Moderado  Severo
Eficacia	Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera	Se evalúa en base a la respuesta observada por el clínico	Cuantitativa  Discreta	Expresada en porcentajes y la mejoría en categorías.

**DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:**

Se tomaran los pacientes con diagnóstico de Dermatitis Herpetiforme de las libretas de histopatología y después se revisaran los expedientes de la clínica de ampollas para poder tomar 1ª Etapa recolección De datos de las libretas de histopatología.

Revisión de expedientes en la clínica de ampollas.

Recolección de bibliografía y realización de marco teórico de la tesis.

Descarga de datos en la computadora y análisis estadístico de datos los datos necesarios

**CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

No se aplica

**MANEJO DE RIESGOS.**

No se aplica

## ANÁLISIS

Las variables sociodemográficas se describieron con medidas de tendencia central o de dispersión en caso de ser cuantitativas, y de distribución normal en caso de ser cualitativas y se expresarán en porcentajes y rango intercuartílico.

La variable resultados se midió con porcentajes.

## RESULTADOS

### *Incidencia y prevalencia*

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Dermatitis Herpetiforme de la clínica de enfermedades ampollasas que cumplieron con los criterios de inclusión de enero de 1982 a diciembre de 2012, encontrando 41 casos confirmados.

Año	Casos	Pts de la clinica	Incidencia
1982	3	15	20.0%
1983	1	27	3.7%
1984	1	20	5.0%
1985	1	24	4.2%
1986	2	27	7.4%
1987	0	21	0.0%
1988	0	16	0.0%
1989	0	17	0.0%
1990	1	21	4.8%
1991	1	29	3.4%
1992	4	27	14.8%
1993	0	28	0.0%
1994	1	34	2.9%
1995	0	27	0.0%
1996	1	27	3.7%
1997	1	31	3.2%
1998	2	47	4.3%
1999	0	43	0.0%

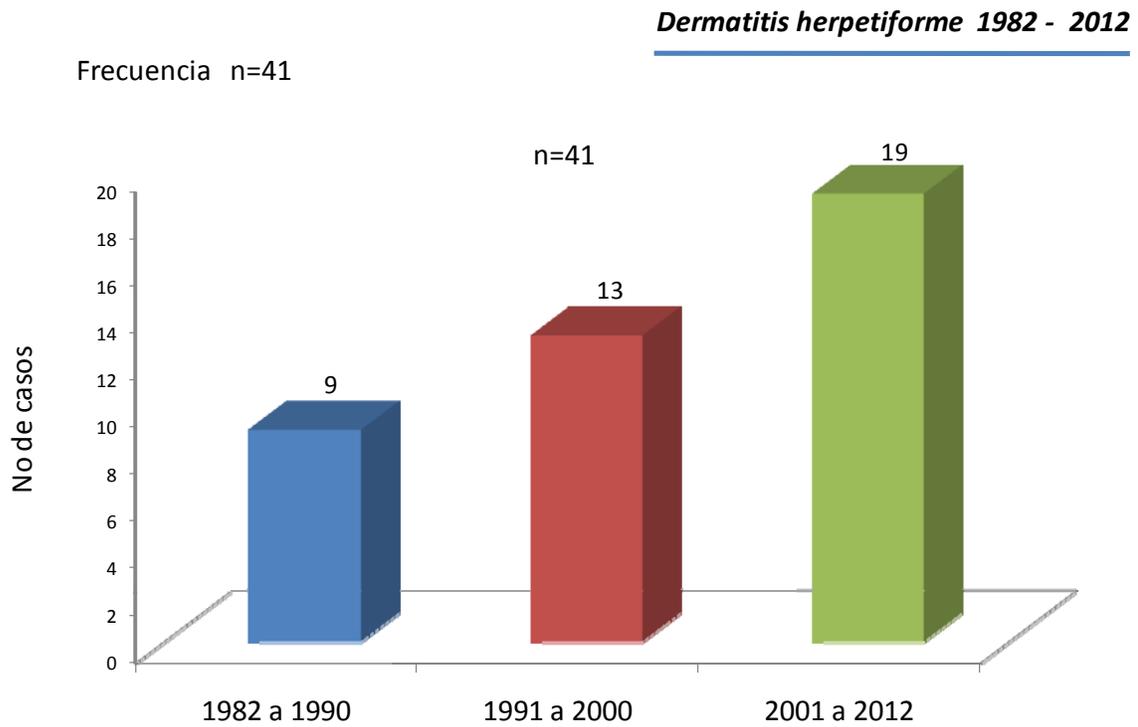
---

2000	3	56	5.4%
2001	0	32	0.0%
2002	1	47	2.1%
2003	1	58	1.7%
2004	2	57	3.5%
2005	3	55	5.5%
2006	1	61	1.6%
2007	1	59	1.7%
2008	1	28	3.6%
2010	4	103	3.9%
2011	2	125	1.6%
2012	3	84	3.6%

Prevalencia 3.7%

Frecuencia

Periodos	Casos n=41	%
1982 a 1990	9	22.0%
1991 a 2000	13	31.7%
2001 a 2012	19	46.3%



Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

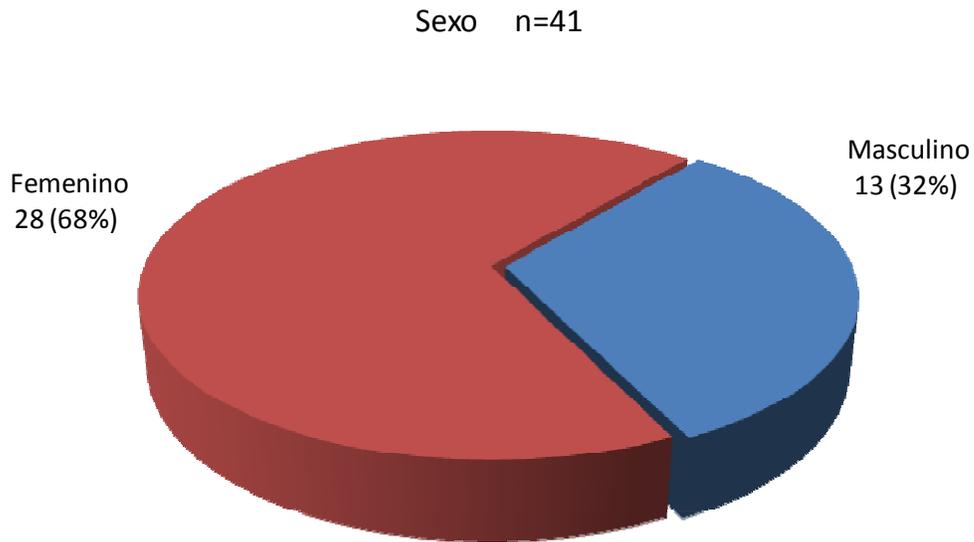
Características socio demográficas

Sexo

Sexo	Casos n=41	%
Masculino	13	32%
Femenino	28	68%

***Dermatitis herpetiforme 1982 - 2012***

---

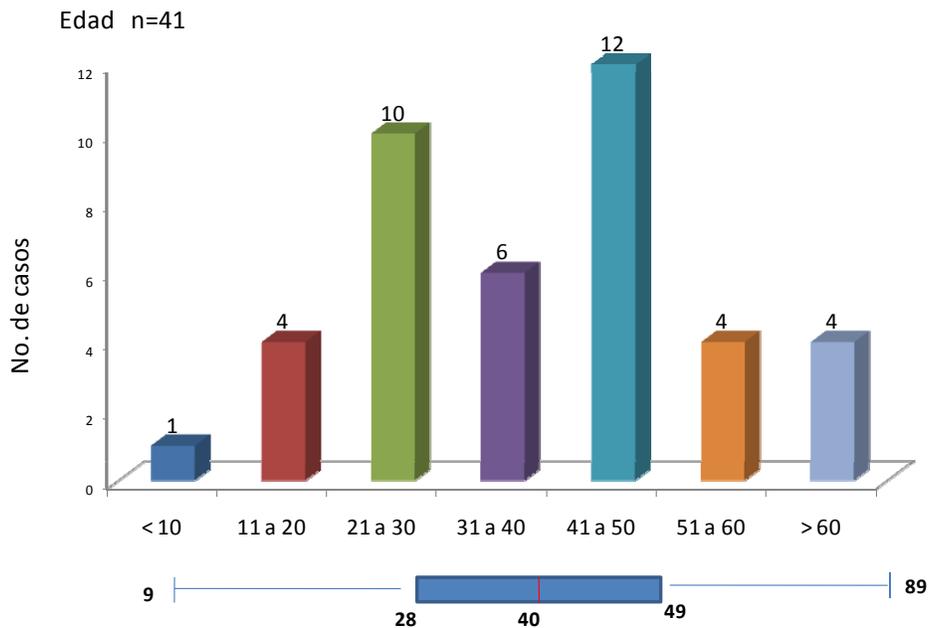


Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

Edad

Grupos	Casos	%
< 10	1	2.4%
11 a 20	4	9.8%
21 a 30	10	24.4%
31 a 40	6	14.6%
41 a 50	12	29.3%
51 a 60	4	9.8%
> 60	4	9.8%
Mínimo -Máximo	9 - 89	
Q <sub>25</sub>	28	
Q <sub>50</sub>	40	
Q <sub>75</sub>	49	
Promedio	39.63	

*Dermatitis herpetiforme 1982 - 2012*



Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

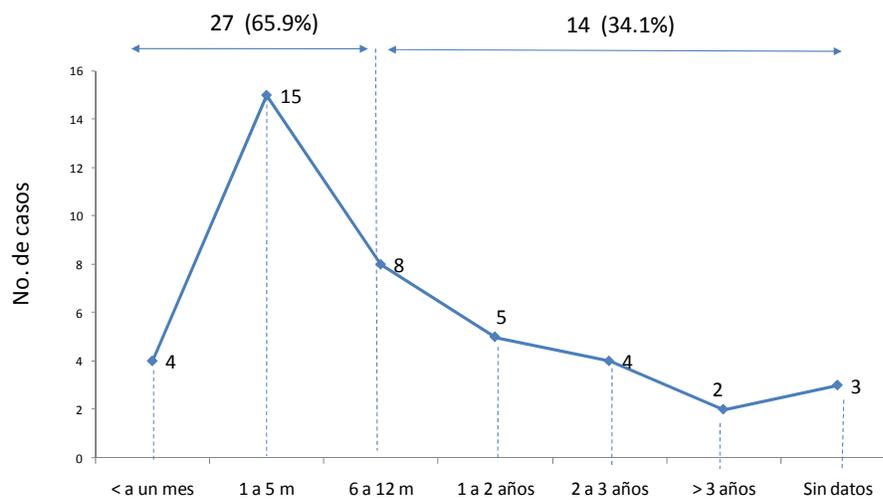
**Características clínicas**

Tiempo de evolución

Tiempo de evolución	Casos	%
< a un mes	4	9.8%
1 a 5 m	15	36.6%
6 a 12 m	8	19.5%
1 a 2 años	5	12.2%
2 a 3 años	4	9.8%
> 3 años	2	4.9%
Sin datos	3	7.3%
Mínimo	15 días – 18 años	
Q25	0.3	
Q50	0.5	
Q75	1	

*Dermatitis herpetiforme 1982 - 2012*

Evolución n=41

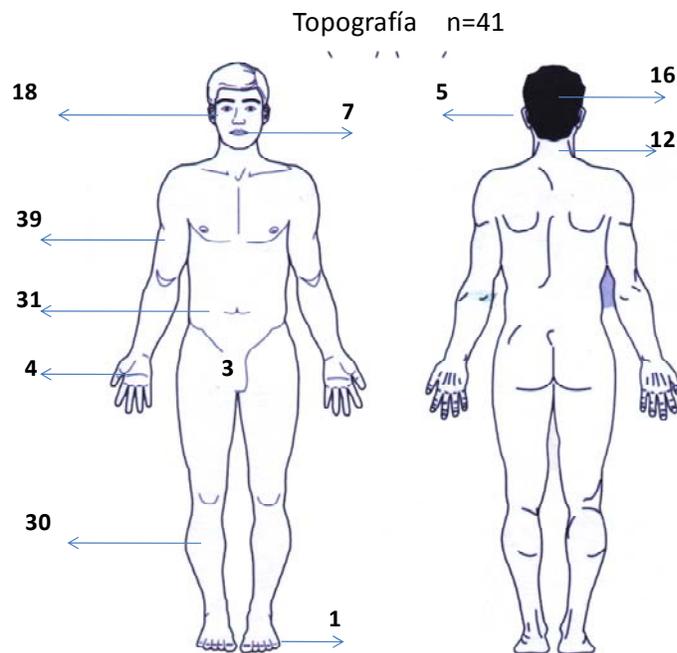


Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

Topografía

Descripción	Casos	%
Ext. Superior	39	95.1%
Tronco	31	75.6%
Ext. Inferiores	30	73.2%
Cara	18	43.9%
Piel cabelluda	16	39.0%
Cuello	12	29.3%
Boca	7	17.1%
Pabellón auricular	5	12.2%
Palmas	4	9.8%
Genitales	3	7.3%
Plantas	1	2.4%

***Dermatitis herpetiforme 1982 - 2012***



Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

**Tratamiento**

TRATAMIENTO	Casos	%
DDS 150 mg x dia + DSG + Colchiquina 1mg x dia	1	2.4%
DDS 100 mg x dia + DSG + Prednisona 50 mg +colchiquina 1mgxdía*	1	2.4%
DDS 100 mg x dia + DSG	22	53.7%
DDS 100 mg x dia + DSG + Atarax 20 mg x dia	1	2.4%
DDS 50 mg x dia + DSG	6	14.6%
DDS 100 mg x dia + Atarax 1x3..+DSG	1	2.4%
DDS 100 mg x dia + Colchiquin 1x1 + DSG	3	7.3%
DSG	1	2.4%
Prednisona 20 mg + Colchiq 1x1 Alergico DDS+DSG	1	2.4%
Prednisona 100 mg x dia + Imuran 150 mg x dia..+DSG+DDS100 mg*	1	2.4%
Colchicina 1x1, + DSG	1	2.4%
Colchiquin 1 mg + Alergica DDS +DSG	1	2.4%
Alergico DDS + Colchicina 1 mg x dia + DSG	1	2.4%
Total	41	

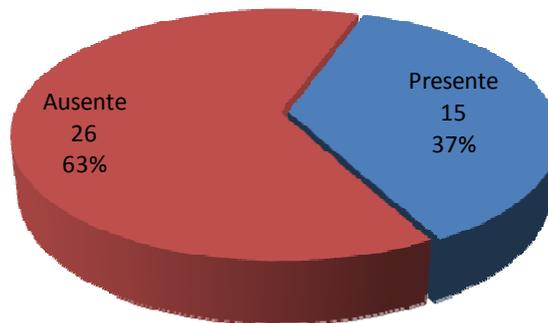
(\*) Los pacientes que tomaron Prednisona se sospechó de otra enfermedad ampollosa o presentaron efectos adversos con DDS.

Enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas	Casos	%
HAS	3	7.3%
Adenoma Hipofisiario+F.R.+Tiroiditis	1	2.4%
Anemia 10.8MG	1	2.4%
Artritis +Hipotensión	1	2.4%
Cardiopatía no específica	1	2.4%
Compresión radicular	1	2.4%
DM2	1	2.4%
Enf Injerto contra Huesped	1	2.4%
HAS + HAS + Hiperlip+ Divert	1	2.4%
Hipertiroidismo	1	2.4%
HTA + Angor pectoris	1	2.4%
HTA + Sx Menopausico	1	2.4%
Mastopatía Fibroquistica	1	2.4%
Total	15	36.6%

Enfermedades asociadas

n=41



Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

Manejo del paciente

año	Paciente	Numero Consultas	Tiempo de tratamiento en meses	Numero de Recaídas	Mejoría en meses	Referido por: **	Observaciones
1982	M/48	2	19	sin datos	1.00	M	
1982	F/22	5	17.1	3	1.00	P	
1982	F/40	1	1	sin datos	Sin mejoría	M	
1983	F/18	1	0.8	1	Sin mejoría	P	
1984	F/33	5	7.5	2	2.50	P	
1985	F/39	3	2	1	0.50	P	
1985	F/47	5	8.2	2	2.00	IP	
1986	F/11	3	3.2	1	0.75	IP	
1986	M/17	3	7.2	2	1.00	M	
1989	F/18	2	2	1	1.00	IP	suspendió Tx
1991	M/30	1	1 consulta	sin datos	Sin mejoría	F	
1992	F/20	2	50	1	0.75	IP	
1992	F/89	5	8.2	4	1.00	P	
1992	M/24	3	7	2	1.00	P	
1992	F/26	4	2.2	4	1.00	IP	
1994	F/25	2	2	sin datos	2.00	P	dejo de venir.
1996	F/68	2	0.8	0	0.60	P	dejo de venir.
1997	F/45	4	46	1	2.00	IP	dejo de venir.
1998	M/51	4	21	1	2.00	IP	dejo de venir.
1998	F/9	2	2	0	2.00	F	dejo de venir.
2000	F/30	16	53	6	1.00	IP	dejo de venir.
2000	F/41	3	2	0	1.20	IP	dejo de venir.
2000	F/44	2	1.2	1	0.50	ISSSTE	dejo de venir.
2000	M/21	2	0.2	0	0.20	IP	dejo de venir.
2003	M/28	4	43	1	1.00	F	dejo de venir.
2004	M/30	1	Referido	sin datos	Sin mejoría	F	Enviado a HGM
2004	F/60	4	20	3	0.75	IP	dejo de venir.
2005	F/50	3	4.2	1	2.50	IP	dejo de venir.
2005	F/50	2	1	0	Sin mejoría	F	dejo de venir
2005	F/41	3	48.2	1	2.20	IP	dejo de venir
2006	M/39	4	23	0	1.00	IP	dejo de venir
2007	M/73	3	6.2	1	1.20	IP	dejo de venir
2008	F/33	5	7	0	1.00	s/d	dejo de venir
2010	F/34	8	2	1	0.50	s/d	dejo de venir
2010	F/58	8	30	2	0.75	s/d	esta activo
2010	F/70	9	20	4	1.00	s/d	dejo de venir
2011	M/44	4	6	0	1.50	s/d	dejo de venir
2011	F/56	10	7	5	0.75	s/d	dejo de venir
2012	F/28	6	17	2	1.00	s/d	aun activo
2012	F/47	10	23	4	1.00	s/d	aun activo
2012	M/41	10	10.4	3	0.75	s/d	aun activo

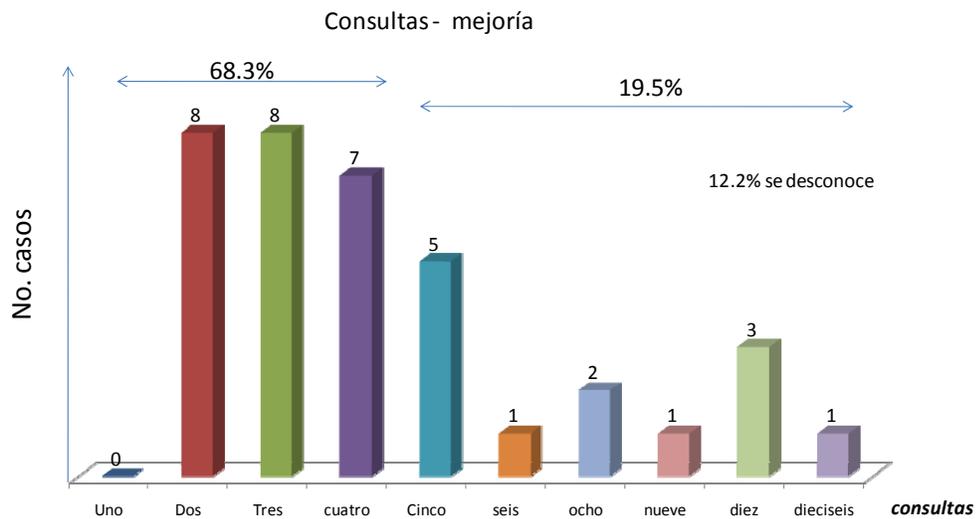
\*\* M.- Médico, P.- paciente, IP.- Iniciativa propia

**Medidas de resumen en el manejo del paciente**

Manejo**	Número de consultas	Tiempo de Tratamiento (meses)	Número de Recaídas	Tiempo en mostrar mejoría
Mínima	1	15 días	0(8 sin recaídas)	0(5 sin mejoría)
Máxima	16	6.5 años	6	2.5
Q <sub>25</sub>	2	2	1	0.75
Q <sub>50</sub> (media)	3	7	1	1
Q <sub>75</sub>	5	20	2.25	1.2
Promedio	4.3	13.6	1.7	1
DS	3.1	15.5	1.5	0.67

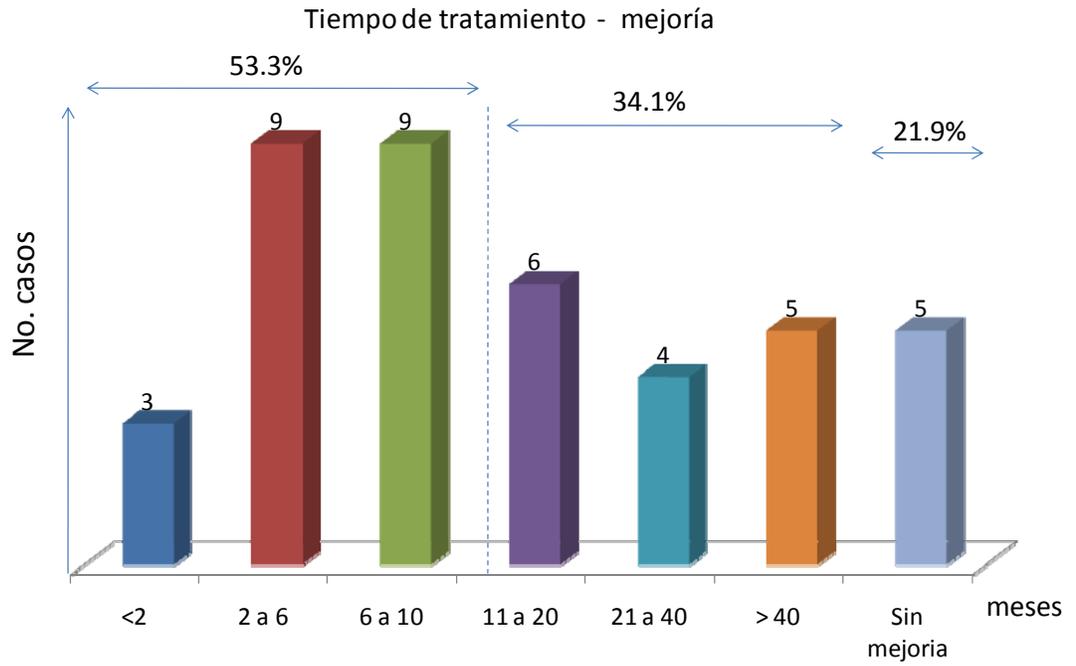
\*\* 21 Dejo de asistir a la consulta, 4 están activos, uno fue referido, uno abandono el tratamiento

**Consultas – mejoría**



Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

**Tiempo de tratamiento – Mejoría**



Fuente: Clínica de Enfermedades Ampollosas

**Conclusiones:**

- 1) En lo que se refiere a la frecuencia por sexo, en nuestro estudio se encontró que se presentaba en mayor porcentaje en el sexo femenino (69%) que en el masculino (31%), lo que es diferente a lo encontrado en otras publicaciones.
- 2) El promedio de inicio de la enfermedad fue en la cuarta década de la vida, como se menciona también en la literatura.
- 3) En cuanto a la topografía, se observó mayor frecuencia en extremidades superiores, inferiores y tronco (codos rodillas y tronco) .Y le siguen la afección de cara, piel cabelluda, cuello y palmas plantas.
- 4) El tiempo de evolución de inicio de la enfermedad hasta la primera consulta fue de 1-5 meses en el C.D.P. dato que no se encuentra mencionado en la literatura.
- 5) Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia fueron: HTA en 6 pacientes (14.6%) y muy bajo en enfermedad de la tiroides (2 pacientes 4.8%) y encontramos un paciente que tenía asociada la enfermedad por modelantes. No hubo casos de linfoma del tracto intestinal.
- 6) Al igual que en otros países se siguió el algoritmo de tratamiento con dieta libre de gluten , la cual se prescribió a todos los pacientes, y el uso de DDS en 87.8% de los mismos, el resto de los pacientes fue manejado con esteroide en el 7.31% ó colchicina en el 21.9%, debido a que presentaron algún efecto adverso a la sulfona (12.1%)

BIBLIOGRAFÍA.

1. Jean L. Bologniav Christopher M. Hull and John . Dermatology. Dermatitis Herpetiformis. 2a Edicion, Vol 1 Seccion 5 Enfermedades .Vesiculo-bulosas Capitulo 32 pag 447-452.
2. Diana Bolotin MD, PhD and Vesna Petronic, MD, MSc Dermatitis Herpetiformis Part I Epidemiology, patogenesis and clinical presentation. J. Am Acad Dermatol 2011;64(6):1017-24.
3. Adela Rambí G. Cardones, MD, Russell P. Hall III, MD Pathophysiology of Dermatitis Herpetiformis: A Model for Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal Inflammation. Dermatol Clin 2011(29)469-77.
4. S. Ingen-Housz-Oro Dermatite Herpétiforme: revue de la littérature. Ann. Dermatol et Venereol 2011; 138:221-27.
5. T. Reunala. Incidente of familial Dermatitis Herpetiformis. B.Journal of Dermatol 1996;134:394-398.
6. Doffoel-Hantz, M. Cognè, A. Sparsa. J.M. Bonnetblanc, M. Drouet, C. Bèdane. Physiopathologie de la dermatite herpétiforme. Données actuellesAnn Dermatol et Venereol. 2008; 135: 784-788.
7. Julie T. Templet, MD; John Patrick Welsh, MD; Carrie Ann Cusack, MD. Chilhood Dermatitis Herpetiformis A Case report and Review of the Literature. CUTIS 2007;80:473-476.
8. Sarolta Kárpáti,MD, PhD, DrSc. An Exception Within the Group of Autoimmune Blistering Diseases: Dermatitis Herpetiformis, the Gluten-Sensitive Dermopathy. Dermatol Clin 2011;29: 463-468.
9. C.M. Hull, M. Liddle, N. Hansen, LJ Meyer, L. Schmidt, T Taylor, T.D.jaskowski H.R. Hill and J.J.Zone. Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformid. B. Journal Dermatol 2008;159:120-124.

10. Thomas B. Fitzpatrick, MD; Stephen I Katz. Textbook of Dermatology in General Medicine; Dermatitis Herpetiforme Sección 9 Cap 56: 636-41.
11. Irina Turchin BSc and Benjamin Barankin M.D. Dermatitis Herpetiformis and gluten free diet. *Dermatol Online J.* 2005;11(1):6-9.
12. Troy D. Jaskowski, Tracy Hamblin, Andrew R. Wilson, Harry R. Hill, Linda S. Book, Laurence J. Meyer, John J. Zone and Christopher M. Hull. Anti-epidermal Transglutaminase antibodies in Dermatitis Herpetiformis and pediatric Celiac Disease. *J. Invest Dermatol.* 2009; 129 : 2728-30.
13. Ernst H. Beutner, PhD., Tadeusz P. Chorzelski, MD., AND Vijay Kumar, Ph.D. Dermatitis Herpetiformis- What is it?. *Int J. Dermatol.* 1990; 29(4):267-69.
14. A. D. Smith, R. D. Streilein and R.P. Hall III Neutrophil CD 11b, L-selectin and Fc receptors in patients with dermatitis herpetiformis. *B. J. Dermatol* 2002; 147: 1119-1117.
15. P. Amerio, R. Verdolini, M. Giangiacomi, G. Proietto, C. Feliciano, A. Offidani and G. Bossi. Expresión of eotaxin, interleukin 13 and tumour necrosis factor- in dermatitis herpetiformis. *B. J. Dermatol* 2000; 143:974-978.
16. Ronald E. Grimwood, MD; Adrian Guevara, MD. Leuprolide Acetate-Induced Dermatitis Herpetiformis. *CUTIS.* 2005; 75: 49-52.
17. Siegrid S. Yu MD, M. Kari Connolly, MD, Timothy G. Berger, MD, Timothy H. Mc Calmont, MD. Dermatitis herpetiformis associated with administration of a gonadotropin-releasing hormone analog. *J. Am Acad. Dermatol* 2006;54(2) S58-S569.
18. Kenneth A. Katz, MD, MSc, MSCE, Julie E. Roseman, Robert L. Roseman, MD and Stephen I katz, MD, PhD. Dermatitis Herpetiformis flare associated with use of triiodomethane packing strips for alveolar osteitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60 (2): 352-3.

19. Elnaz F. Firoz, M.D., Hideko Kamino, M.D., Thomas J.A. Lehmsan, M.D., and Seth J. Orlow, MD., Ph.D.. Morphea, Diabetes Mellitus Type I, and Celiac Disease: Case Report and Review of the Literature. *Pediatric Dermatol.* 2010; 27 (1): 48-52.
20. Mehr Nida Aftab, BA; Anthony Dee, MD; Thomas N. Helm, MD. Erythema Elevatum Diutinum Arising in the Setting of Dermatitis Herpetiformis. *CUTIS* 2006; 78: 29-32.
21. Tracic L. Kurano, Christopher A. Lom and Allan K. Izumi. The association of Dermatitis Herpetiformis and systemic lupus erythematosus. *J.Am Acad. Dermatol.* 2010; 63:892-5.
22. Lorete Maria da Silva Kotze. Celiac disease in Brazilian patients: associations, complications and causes of death. Forty years of clinical experience. *Arq Gastroenterol.* 2009; 46(4):261-9.
23. Ulker Gul, Secil Soylu, Aylin Okcu Heper. An unusual case of Dermatitis Herpetiformis presenting with initial scalp localization. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75(6): 620-22.
24. Meredith K. Kosann.MD. Dermatitis Herpetiformis. *Dermatol Online J.* 2003; 9(4):8-11.
25. Yoshio Kawakami MD, Noritaka Oyama MD PhD, Koichiro Nakamura, MD PhD, AND Fumio Kaneko, MD, PhD,. A case of localized dermatitis herpetiformis of the face. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58(2): S 59-S 60
26. Jacqueline M. Junkins-Hopkins, MD. Dermatitis Herpetiformis: pearls and pitfalls in diagnosis and management. *J. Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 526-8.
27. Marie Eleanore O. Nicolals, MD, Patricia K. Krause, BSMIS, HT, ASCP, Lawrence E. Gibson, MD, and Joseph A. Murray, MD. Dermatitis Herpetiformis. *IntJ. Dermatol.* 2003;42:588-600.

28. Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clinic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura. *Actas Dermo. Sifiliog* 2011; 102(9): 699-705.
29. CAP Jeffrey B. Smith, USAF, Ted B. Taylor, MS, and John J. Zone, MD. The site of blister formation in dermatitis herpetiformis is within the lamina lucida. *J. Am Acad. Dermatol.* 1992; 27(2) Part I : 209-213.
30. Lourdes Sousa, M.D., Rui Bajanca, M.D., José Cabral, M.D., and Teresa Fiadeiro, M.D. *Dermatitis A Herpetiformis: Should Direct Immunofluorescence Be the Only Diagnostic Criterion?*. *Pediatric Dermatol* 2002; 19 (4): 336-339.
31. Anupam M. Desai, MD, Ravi S. Krishnan, MD, and Sylvia Hsu, MD. Medical Pearl: Using tissue transglutaminase antibodies to diagnose dermatitis herpetiformis. *J. Am Acad Dermatol.* 2005;53: 867-8.
32. Y. Asano, T. Makino, W. Ishida, M. Furuichi, T. Shimizu. Detection of antibodies to epidermal transglutaminase but not tissue transglutaminase in Japanese patients with dermatitis herpetiformis. *B. J Dermatol* 2011; 164:883-84.
33. Diana Bolotin, MD, PhD and Vesna Petronic-Rosic, MD, MSc. *Dermatitis herpetiformis Part II. Diagnosis, management, and prognosis* .*J. Am Acad. Dermatol.* 2011; 64(6): 1027-1033.
34. Nancy J. Samolitis, MD, Christopher M. Hull, MD, Kristin M. Leiferman, MD, and John J. Zone, MD. *Dermatitis herpetiformis and partial IgA deficiency*. *J. Am Acad. Dermatol.* 2006; 54(5): S206-S209.
35. Gabriela Pohla-Gubo, PhD, Helmut Hintner, MD. *Direct and Indirect Immunofluorescence for the Diagnosis of Bullous Autoimmune Diseases*. *Dermatol Clin* 2011; 29: 365-372.

36. Emilia Sugai, Hui Jer Hwang, Horacio-Vázquez, Edgardo Smecuol, Saonia Niveloni, Roberto Mazure, Eduardo Mauriño, Pascale Aeschlimann, Walter Binder, Daniel Aeschlimann and Julio C. Bai. New Serology Assays Can Detect Gluten Sensitivity among Enteropathy Patients Seronegative for Anti-Tissue Transglutaminase. *Clin Chem* 2010; 56(4):661-5.
37. Paulo R. Cunha, Silvia Regina C.S. Barraviera. Dermatoses Ampollosas Autoimunes. *An Bras Dermatol.* 2009; 84 (2):111-24.
38. Ernst H. Beutner, PhD and Richard W Plunkett, PhD. Methods for diagnosing dermatitis herpetiformis. *J. Am Acad. Dermatol.* 2006; 55 (6):1112-1113.
39. Alfredo Rebora, MD. Shape and configuration of skin lesions: Grouped herpetiform. *Clinics Dermatol.* 2011; 29:509-510.
40. Isabela B. Duarte, MD., Ivander Bastazini Jr., M.D. Jaison A. Barreto, M.D., M. Sc., Carine V. Carvalho, M.D., AND j.f. Nunes, M.D. Pemphigus Herpetiformis in Childhood. *Pediatric Dermatol.* 2010; 27(5):488-491.
41. Renata Prado, MD; Sylvia L. Brice, MD; Shunpei Fukuda, MD; Takashi Hashimoto, MD; Mayumi Fujita, MD, PhD. Paraneoplastic Pemphigus Herpetiformis with IgG antibodies to Desmoglein 3 and without mucosal lesions. *Arch Dermatol* 2011; 147 (1):67-71.
42. Roy Moutran MD, Ismael Maatouk MD, Farid Stephan MD, Eugenie Halaby MD, Gerard Abadjian MD, Roland Tomb MD PhD. Pemphigus herpetiformis of age of onset at 6 years. *Dermatol Online J.* 2011;17(6): 10-4.
43. Dornechia E. George, MD, John C. Browning, MD, and Sylvia Hsu, MD Medical Pearl: Dermatitis herpetiformis—Potential for confusion with eczema. *J. Am Acad. Dermatol.* 2006;54(2):327-328.
44. Livia Van MD, John C. Browning MD, Ravi S. Krishnan MD, Brandi M. Kenner-Bell MD, Sylvia Hsu MD. Dermatitis herpetiformis Potential for confusion with

- linear IgA bullous dermatosis on direct immunofluorescence. *Dermatol Online J.* 2008; 14(1): 21-4.
45. Joanne R. Montgomery, MD, and Lawrence S. Chan, MD. An unusual clinical presentation of pemphigus herpetiformis with marked response to dapsone. *J. Am Acad Dermatol* 2010. Mar 62(3): 510-11
46. Y. Isabel Zhu, PhD, and Matthew J. Stiller, MD. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J. Am Acad Dermatol.* 2001;45(3): 420-434.
47. Estefanía Sánchez-Martínez, Ignasi Garcia-Olivé. Joan Ruiz-Manzano. Disnea y cianosis acra en pacientes con dermatitis hepeticiforme *Arch Bronconeumol.* 2010; 46(153): 153-4.
48. G. Kannan, J. Vasantha, N. Vanitha Rani, P. Thennarasu, K. Kousalya, P. Anuradha, C UmaMaheswara-Reddy. Drug usage evaluation of dapsone. *Indian J. Pharm. Sci* 2009;71(4): 456-60.
49. T. Reunala, K. Blomqvist, S. Tarpila, H. Halme and K. Kangas. Gluten-free diet in dermatitis herpetiformis. *Br. J Dermatol.* 1977;97:473-479.
50. J.J. Garioch, H.M. Lewis, S.A. Sargent, J.N. Leonard and L. Fry. 25 years's experience of gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J. Dermatol.* 1994;131: 541-545.
51. Emiliano Antita, MD, marzid Caproni, MD; Ilaria Pierini, MD; Paolo Fabbri, MD. Gluten-free diet in patients with Dermatitis Herpetiformis not only a matter of skin. *Arch Dermatol* 2011; 147(8):988-989.
52. So Yeon PAEK, BS; Seth M. Steinberg, PhD; Stephen I. Katz, MD, PhD. Remission in Dermatitis Herpetiformis: A cohort Study. *Arch Dermatol.* 2011; 147(3): 301-305.

53. Elliot N. Moslow, MD, MPH. Discontinuing Dapsone Treatment and Reintroducing Dietary Gluten in patients with Dermatitis Herpetiformis in remission. *Arch Dermatol* 2011; 147(3): 305-306.
54. Peter C. Schalock, MD; Richard D. Baughman, MD. Flare of Dermatitis Herpetiformis associated with gluten in multivitamins. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004;52(2):367.
55. M.J. Sladden, G.A. Johnston. Complete resolution of Dermatitis Herpetiformis with the Atkin's diet. *Br J. Dermatol.* 2006; 154:565-66.
56. Harma J. Stenveld, MD, Theo M. Starink, MD, Theodoor van Joost, MD, and Tom J. Stoof, MD, PhD. *J. Am Acad Dermatol.* 1993;28(6):1014-15.
- 57.-Cristian Angel Danielo, Javier Enrique Consigli, et al Linfoma Intestinal de células T en un paciente con dermatitis herpetiforme (enfermedad de Durhing-Brocq). *Dermatologia Rev. Mexicana.* 2007; 51(1): 25-27.
- 58.-Diya F. Mutasin. Therapy of autoimmune bullous diseases. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Marc 3(1): 29-40.
- 59.- Chandana Konda and Arigooni Gnaneshwar Rao. Colchicine in dermatology. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol* 2010: Mar-Apr 76 (2) 201-205.