



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Estudio retrospectivo de las características clínicas, histológicas e inmunológicas de los pacientes con dermatitis herpetiforme. Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1995 y 2010 y revisión de la literatura

I. Fuertes^a, J.M. Mascaró^a, J.A. Bombí^b y P. Iranzo^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 13 de agosto de 2010; aceptado el 18 de noviembre de 2010

Accesible en línea el 4 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Dermatitis herpetiforme;
Enfermedad celíaca;
Sensibilidad al gluten;
Inmunofluorescencia directa;
Enfermedad de Duhring

Resumen

Introducción y objetivos: La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollosa crónica actualmente considerada como la expresión cutánea de la hipersensibilidad al gluten. El objetivo de este estudio es analizar y describir las características clínicas, histológicas e inmunopatológicas de los pacientes con DH valorados en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1995 y 2010.

Material y métodos: Se han revisado los datos demográficos, clínicos, serológicos e histopatológicos de 33 pacientes afectados de DH.

Resultados: La mediana de edad de inicio en los pacientes estudiados fue de 30 años, con un claro predominio en el sexo masculino. El 49% presentaba algún trastorno autoinmune asociado. En 6 pacientes el diagnóstico de celiaquía precedió al de DH. Si bien las lesiones predominantes fueron las excoriaciones, 9 pacientes presentaron ampollas. El estudio histológico de las lesiones cutáneas se consideró compatible con DH en el 46% de los casos. El patrón de inmunofluorescencia directa (IFD) más frecuentemente observado fue el depósito granular de Ig A en la membrana basal (62%). Más del 80% de las biopsias intestinales fueron compatibles con enfermedad celíaca. Un 79% de los pacientes presentó anticuerpos relacionados con la sensibilidad al gluten. Sólo se detectó una neoplasia maligna.

Conclusiones: Destaca la frecuente presencia de lesiones ampollosas, la elevada prevalencia de celiaquía y de positividad de la biopsia intestinal, todo ello sugestivo de un diagnóstico tardío. Nuestros datos corroboran la inespecificidad de la histología convencional en el diagnóstico de esta entidad y la asociación de la DH con otros trastornos inmunológicos.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: piranzo@clinic.ub.es (P. Iranzo).

KEYWORDS

Dermatitis herpetiformis;
Celiac disease;
Gluten sensitivity;
Direct immunofluorescence;
Dühring disease

A Retrospective Study of Clinical, Histological, and Immunological Characteristics in Patients With Dermatitis Herpetiformis. The Experience of Hospital Clinic de Barcelona, Spain between 1995 and 2010 and a Review of the Literature

Abstract:

Background and objectives: Dermatitis herpetiformis is a chronic bullous disease that is currently considered a cutaneous expression of gluten hypersensitivity. The aim of this study was to analyze and describe the clinical, histological, and immunopathological characteristics of patients with dermatitis herpetiformis assessed at Hospital Clinic de Barcelona, Spain between 1995 and 2010.

Material and methods: Demographic, clinical, serologic, and histopathological data were reviewed for 33 patients with dermatitis herpetiformis.

Results: The median age of the patients at the time of disease onset was 30 years and the majority were men. Associated autoimmune disease was present in 49% of patients. In 6 patients, celiac disease was diagnosed before dermatitis herpetiformis. Although excoriations were the most predominant lesions, 9 patients had blisters. Histological findings in skin lesions were compatible with dermatitis herpetiformis in 46% of cases. The most frequently observed staining pattern by indirect immunofluorescence was the presence of granular immunoglobulin A deposits in the basement membrane (62%). More than 80% of intestinal biopsies were compatible with celiac disease. Antibodies linked to gluten sensitivity were observed in 79% of patients. Only 1 malignant tumor was detected.

Conclusions: Notable findings were the frequent presence of bullous lesions, the high prevalence of celiac disease, and the positive findings on intestinal biopsy, all of which are suggestive of late diagnosis. Our findings confirm the lack of specificity of conventional histology in dermatitis herpetiformis and the association of the disease with other immunological disorders.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

La dermatitis herpetiforme (DH) es una enfermedad ampollosa crónica descrita por Louis Dühring en 1884¹. Afecta predominantemente a la raza caucásica y puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente su inicio durante la tercera década de la vida y rara en los niños. Su incidencia varía según la localización geográfica. En Europa se han descrito cifras desde 11 a 40 pacientes por 100.000 habitantes^{2,3}. Se ha observado una incidencia familiar de entre el 2,3-6,5%^{4,5}.

Se trata de un proceso que cursa con brotes caracterizados por lesiones cutáneas polimorfas, muy pruriginosas, localizadas predominantemente en los codos, las rodillas, los glúteos y el cuero cabelludo.

Los cambios histológicos son inespecíficos en un 37% de los casos y varían con la evolución de las lesiones. En fases iniciales se caracterizan por la presencia de polimorfonucleares en las papilas dérmicas, infiltrados inflamatorios variables en la dermis superficial y en ocasiones vesículas subepidérmicas⁶. En fases evolutivas tardías se aprecian únicamente ectasias vasculares y fibrosis.

La presencia de depósitos granulares de inmunoglobulina A (Ig A) en la membrana basal (MB) en el estudio de IFD es patognomónica e indispensable para el diagnóstico de certeza⁶.

Su asociación a patología intestinal fue descrita por Marks et al⁷ y posteriormente identificada como una enteropatía por hipersensibilidad al gluten, evidenciando la respuesta de la sintomatología digestiva y de las lesiones cutáneas a la dieta sin gluten (DSG)⁸. En 1983 se describió la

presencia de anticuerpos de clase Ig A anti endomisio (AEM) en un elevado porcentaje (52-100%) de pacientes con DH⁹. Los títulos de anticuerpos, dirigidos contra la transglutaminasa tisular (TGt), se correlacionan directamente con el grado de daño intestinal y disminuyen en el contexto de una dieta sin gluten¹⁰.

Si bien todos los pacientes con DH presentan hipersensibilidad al gluten, sólo entre el 3 y 10% de pacientes celíacos desarrollará una DH a lo largo de su vida. Ambas entidades comparten un origen multifactorial determinado por factores genéticos y ambientales, y una fuerte asociación con los antígenos de histocompatibilidad (HLA) DQ 2 (80-90%) y DQ 8 (10-20%)¹¹. Actualmente la DH es considerada como la expresión cutánea de la sensibilidad al gluten¹².

La DH es una enfermedad autoinmune ampollosa subepidérmica en la que los anticuerpos no van dirigidos frente a ningún componente del complejo de unión dermo-epidérmica de la MB. Recientemente Sardy et al¹¹ han demostrado que la transglutaminasa epidérmica (TGe), una enzima expresada en la epidermis, homóloga aunque no idéntica a la TGt, es el autoantígeno dominante en la piel de los pacientes con DH.

Se ha descrito su asociación con otros trastornos autoinmunes^{13,14}, especialmente trastornos tiroideos, así como con un mayor riesgo de linfoma¹⁵ y otras neoplasias¹⁶. La asociación con malignidad es sin embargo controvertida¹⁷.

El objetivo de este estudio es analizar y describir las características clínicas, histológicas e inmunopatológicas de los pacientes con DH valorados en el Hospital Clínic de Barcelona entre los años 1995 y 2010.

Tabla 1 Gradación Marsh de patología intestinal/sintomatología

Grado	Hallazgos histológicos mucosa intestinal	Nº pacientes	Sintomatología gastrointestinal
Marsh 0	Mucosa normal	0	-
Marsh 1	Incremento en el número de linfocitos intraepiteliales (> 30 linfocitos/100 enterocitos)	0	-
Marsh 2	Hiperplasia de criptas	1	Sintomático 1/1
Marsh 3 a	Atrofia vellositaria parcial	5	Asintomáticos 4/5 Sintomático 1/5
Marsh 3 b	Atrofia vellositaria subtotal	2	Asintomáticos 2/2
Marsh 3 c	Atrofia vellositaria total	4	Asintomáticos 2/4 Sintomáticos 2/4
Marsh 4	Atrofia total con hipoplasia de criptas	0	-
Total		12	3/12 (33%)

Material y métodos

Estudio clínico

Se revisaron retrospectivamente todos los casos de DH estudiados en el Hospital Clínic de Barcelona en el periodo de 1995 hasta la fecha actual (15 años). Consideramos la IFD positiva condición *sine qua non* para el diagnóstico de DH, descartando por tanto aquellos pacientes en que, a pesar de la elevada sospecha clínica, la IFD resultó negativa. Hemos focalizado la atención del estudio en la clínica de las lesiones cutáneas, la edad de inicio, así como el tiempo transcurrido desde este hasta el diagnóstico, los antecedentes familiares y personales de celiaquía y otras enfermedades autoinmunes o neoplasias y la clínica digestiva asociada.

Estudio histopatológico

Las biopsias cutáneas habían sido previamente procesadas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina para su estudio.

Para su clasificación se consideraron hallazgos compatibles con DH la presencia de polimorfonucleares a nivel de las papilas dérmicas, acompañados o no de despegamiento dermo-epidérmico. Las biopsias que no presentaban estos hallazgos fueron consideradas inespecíficas.

Los hallazgos histológicos observados en las biopsias de mucosa intestinal realizadas fueron catalogados según el grado de afectación siguiendo la clasificación de Marsh (tabla 1)¹⁸.

Estudio de inmunofluorescencia directa

El diagnóstico de DH fue confirmado mediante IFD utilizando una técnica estándar. La presencia de depósitos granulares de IgA a nivel de la membrana basal se consideró patognomónica de DH. Se consideraron tres patrones distintos de IFD según la localización de los depósitos de IgA: a) distribución a lo largo de la MB; b) depósitos en las papilas dérmicas; y c) combinación de depósitos en la MB y en las papilas dérmicas.

Estudio serológico

La determinación de anticuerpos relacionados con la sensibilidad al gluten fue realizada mediante técnicas de

enzimo-inmunoensayo (ELISA) para los anticuerpos Ig A anti-gliadina (AAG) e Ig A antitransglutaminasa (anti-TGt) y mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) para los anticuerpos de clase Ig A antiendomiso (AEM).

Tipificación HLA

Los alelos HLA-DQ 2 y DQ 8 fueron determinados mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Resultados

Desde 1995 hasta 2010, 33 pacientes con DH (11 mujeres y 22 varones) fueron valorados en el Hospital Clínic de Barcelona. La mediana de la edad de inicio de la clínica cutánea fue de 30 años (40 en varones y 31 en mujeres) con un rango de 9 a 72 años.

Sólo uno (3%) de estos pacientes presentaba antecedentes familiares de DH y 5 de ellos (15%) de celiaquía. En 6 pacientes (18%) existía el diagnóstico previo de celiaquía y 10 (37%) del resto de pacientes (27) referían clínica digestiva en forma de deposiciones diarreicas. A 12 de los 17 pacientes asintomáticos les fue realizada una biopsia intestinal que resultó patológica en el 50% de los casos.

El 48% de nuestros pacientes y el 40% de sus familiares presentaron uno o más trastornos autoinmunes asociados (tablas 2 y 3).

El tipo predominante de lesiones cutáneas en cada paciente se describió como excoriaciones en 12 de los pacientes. Se objetivaron ampollas en 9 pacientes, vesículas en 7 y lesiones en placas eritemato-descamativas tipo eccema en 5. En cuanto a su localización, 19 pacientes presentaron lesiones en los codos, 11 en los antebrazos, 10 en las rodillas, 7 en los glúteos y 5 en la espalda. Otras localizaciones observadas fueron: pliegues (tres pacientes), cara (dos pacientes), flancos (dos pacientes), cuero cabelludo (un paciente), mama (un paciente) y finalmente dos pacientes presentaron lesiones generalizadas.

No disponemos de los datos de histología cutánea de 5 pacientes. De los 28 restantes, el 46% presentó cambios compatibles con DH. En estos pacientes las lesiones cutáneas predominantes observadas fueron vesículas y ampollas, frente al predominio claro de excoriaciones en los pacientes con hallazgos histológicos inespecíficos (tabla 4).

Se realizó biopsia intestinal en 22 pacientes, de las cuales 18 (82%) fueron consideradas como compatibles con

Tabla 2 Trastornos autoinmunes asociados

Trastorno autoinmune	Antecedentes personales n° 16	Antecedentes familiares n° 13
Atopia	4	1
Hipotiroidismo	4	1
Diabetes mellitus	1	5
Urticaria	1	0
Liquen plano	1	0
Artritis reumatoide	1	0
Raynaud, fotosensibilidad, proteinuria	1	0
Vitiligo	0	1
Lupus	0	1
Hipertiroidismo	0	1
Dermatitis herpetiforme	NA	1
Celiaquía	6	5

NA: no aplicable.

Tabla 3 Comparativa de pacientes con y sin trastornos autoinmunes asociados

	Pacientes con antecedentes AI	Pacientes sin antecedentes AI
N° pacientes	12	21
Sexo	6 ♀/6 ♂	5 ♀/16 ♂
Edad inicio (mediana)	34 años	40 años
Serologías	AEM 82% ATGt 45% AG 9%	AEM 35% ATGt 45% AG 15%
Histología específica	33%	43%
Respuesta parcial	25%	16%
Patrón depósito IFD	A 33% B 25% C 42%	A 80% B 10% C 10%

AEM: anticuerpos anti-endomisio; AG: anticuerpos anti-gliadina; AI: trastornos autoinmunes; ATGt: anticuerpos anti-transglutaminasa tisular; IFD: inmunofluorescencia directa. Patrones de IFD: A) distribución a lo largo de la MB; B) depósitos en las papilas dérmicas; C) combinación de depósitos en la MB y en las papilas dérmicas.

enteropatía celíaca. De las 16 biopsias realizadas en nuestro hospital 4 no mostraron hallazgos relevantes. El 67% de los pacientes con biopsia positiva no presentaba sintomatología intestinal (tabla 1).

La mediana de tiempo transcurrido desde la aparición de las lesiones cutáneas hasta el diagnóstico de DH fue de un año (tiempo medio 25 meses), con un rango de una semana a 12 años. En dos de los pacientes se perdió el control tras

Tabla 4 Comparativa de pacientes según la histología cutánea

	Histología compatible con DH	Histología inespecífica
N° pacientes	13	20
Sexo	31% ♀/69% ♂	35% ♀/65% ♂
Tipo lesiones predominantes	Vesículas 46% Ampollas 31% Eczema 15% Excoriaciones 8%	Excoriaciones 55% Ampollas 25% Eczema 15% Vesículas 5%
Patrón depósito IFD	A 61% B 8% C 31%	A 60% B 20% C 15%
Trastorno AI asociado	31%	40%
Prevalencia enfermedad celíaca	15%	20%
Neoplasia	8%	0%
Serologías positivas	69%	80%
Biopsia intestinal+	71%	87%

AI: autoinmune; DH: dermatitis herpetiforme; IFD: inmunofluorescencia directa, Patrones de IFD: A) distribución a lo largo de la MB; B) depósitos en las papilas dérmicas; C) combinación de depósitos en la MB y en las papilas dérmicas.

Tabla 5 Patrón depósito por inmunofluorescencia directa

Localización depósito IgA	Nº pacientes	Histología específica	Tipo de lesiones
Membrana basal	20	40%	Ampollas 6 Vesículas 6 Eccema 3 Excoriaciones 5
Papilas dérmicas	5	80%	Ampollas 2 Vesículas 0 Eccema 0 Excoriaciones 3
Ambas	7	14%	Ampollas 1 Vesículas 1 Eccema 2 Excoriaciones 4

el diagnóstico, mientras que los restantes fueron seguidos durante una media de 53 meses (mediana 24 meses), con un rango de 15 días a 15 años. Nuestro servicio es centro de referencia para enfermedades ampollas, por lo que frecuentemente los pacientes son remitidos exclusivamente para diagnóstico, y por ello el tiempo medio de seguimiento es relativamente corto.

De los 32 exámenes de IFD realizados, 20 (62%) mostraron depósitos granulares de IgA a lo largo de la MB, 5 (16%) en las papilas dérmicas y 7 (22%) presentaron una combinación de ambos patrones. Desconocemos el patrón de depósito de la IFD en uno de los pacientes por haber sido estudiado fuera de nuestro servicio (tabla 5).

En total 25 de los 32 pacientes estudiados (79%) presentaron serologías positivas en algún momento del seguimiento. De ellos 14 presentaron anticuerpos anti-TGt (disponible en nuestro laboratorio desde 2007), 16 anticuerpos AEM y 4 anticuerpos antigliadina. Entre los pacientes con serologías negativas dos realizaban DSG para control de una celiaquía previamente diagnosticada.

El estudio del HLA fue realizado en 15 pacientes, de los cuales 14 resultaron HLA DQ2 (93%) y 1 HLA DQ8 (7%).

En todos los casos se indicó DSG estricta (6 pacientes celíacos ya la realizaban). Dieciséis pacientes requirieron tratamiento con dapsona para el control de las lesiones, al menos durante el periodo inicial. En 25 de los 30 pacientes controlados por nosotros se objetivó una desaparición de las lesiones cutáneas y la clínica de prurito con el tratamiento indicado. En los casos en los que la respuesta fue parcial no pudo descartarse un mal cumplimiento de la DSG.

Discusión

En nuestra serie la mediana de edad al diagnóstico se encuentra en la tercera década de la vida (30 años). La prevalencia por sexos presenta un predominio claro de varones con una proporción varón/mujer de 2/1, circunstancia inhabitual tratándose de una enfermedad autoinmune. Entre los 6 pacientes menores de 20 años (4 mujeres y dos varones), esta proporción se invierte siendo la prevalencia en mujeres el doble que en varones en su misma franja de edad. Estos resultados demográficos coinciden con los descritos en estudios anteriores^{19,20}.

La incidencia familiar de DH en nuestros pacientes corresponde al 3%. Esta cifra es similar a las descritas en la literatura (2 a 5%)^{4,5}.

Un 18% de nuestros pacientes había sido diagnosticado anteriormente de celiaquía y 5 (15%) referían antecedentes familiares de dicha enfermedad. Existe poca información sobre la prevalencia de celiaquía previa al diagnóstico de DH, y en general apunta a cifras inferiores a las observadas en nuestra serie^{4,21}.

Si bien todos los pacientes con DH padecen una hipersensibilidad digestiva al gluten, esta es generalmente asintomática. En diversas series publicadas se describen alteraciones histopatológicas compatibles con celiaquía en un 60 a 75% de pacientes con DH²². El porcentaje en nuestra serie es superior (82%), correspondiéndose la mayoría de ellas a una enteropatía avanzada (Marsh 3), sin una correlación con la clínica intestinal referida por los pacientes.

Un elevado porcentaje (37%) de nuestros pacientes refirió síntomas digestivos (diarrea), si bien se trata de un dato difícil de valorar, que podría relacionarse con la realización de una historia clínica más o menos dirigida.

Clásicamente se han descrito las pápulo-vesículas agrupadas y excoriaciones como las lesiones típicas de la DH, siendo poco frecuente la presencia de ampollas en fases iniciales de la enfermedad²³.

Un 28% de pacientes de nuestra serie presentaron ampollas. Este dato, unido a la mayor frecuencia de sintomatología intestinal podría indicar una valoración diagnóstica retrasada en los pacientes de esta serie, aunque podría tratarse de un fenotipo de la enfermedad más frecuente en nuestra población.

La histología se consideró compatible con DH en el 46% de las biopsias cutáneas y en estos casos fue más frecuente la presencia de ampollas y vesículas (tabla 3). Estos resultados confirman la falta de sensibilidad y especificidad de la histología convencional aislada para el diagnóstico de la DH, y la necesidad de realizar un estudio de IFD en caso de sospecha clínica de esta entidad.

Si bien en nuestro centro se realiza IFD para descartar DH en un porcentaje elevado de pacientes con lesiones pruriginosas poco específicas, sólo dos pacientes con celiaquía y alta sospecha de DH fueron descartados del estudio por la negatividad de la IFD.

Un 62% de los exámenes de IFD mostraron depósitos granulares continuos de IgA en la MB. No encontramos relación clara entre el tipo de patrón de IFD y el sexo de los pacientes o la localización de las lesiones. Sin embargo, los pacientes con depósitos de IgA localizados en las papilas dérmicas, o con patrón combinado, mostraron un predominio de lesiones excoriadas (60 y 50% respectivamente) frente al 25% de lesiones de este tipo en los que presentaron un patrón de depósito en la MB. Estos resultados, aunque extraídos de una muestra limitada, podrían sugerir una relación entre la localización de los depósitos de IgA y la clínica más o menos intensa de prurito (tabla 5).

En cuanto a los hallazgos serológicos no hemos apreciado relación entre los niveles de anticuerpos anti-TGt y la clínica cutánea, y no hemos podido determinar los títulos de anticuerpos anti-TGe.

El 39% de nuestros pacientes presentaba una enfermedad de base inmunológica, destacando un 12% de pacientes con hipotiroidismo y un 3% con diabetes mellitus insulino dependiente, datos similares a los previamente documentados^{4,14,24}. Entre los pacientes con trastornos autoinmunes asociados destaca un mayor número de mujeres y de serologías positivas (tabla 3).

Se ha descrito una elevada prevalencia de atopía en pacientes con DH²⁵ y con celiaquía. Hodgson et al²⁶ sugieren como posible origen de esta asociación el daño en la mucosa yeyunal, que en pacientes con enteropatía por gluten podría permitir un mayor paso de alérgenos a través de la misma, con la consiguiente estimulación de la producción local de IgE a nivel de la submucosa. Un 12% de nuestros casos refería antecedentes personales de atopía.

La asociación con enfermedades del tejido conectivo ha sido documentada, especialmente lupus eritematoso sistémico (LES), aunque también dermatomiositis, polimiositis o síndrome de Sjögren. Se ha descrito además un aumento de la incidencia de artritis reumatoide (AR), así como un incremento de los niveles de factor reumatoide en pacientes con DH²⁷.

Ninguno de nuestros pacientes había sido diagnosticado de LES, sin embargo uno de ellos (3%) presentaba 3 de los criterios diagnósticos de dicha enfermedad y otro (3%) había sido diagnosticado de AR.

Se ha descrito la asociación de celiaquía y urticaria crónica, así como la respuesta de dicha entidad a la DSG en la mayoría de estos casos²⁸. Se ha sugerido considerar la posibilidad de una celiaquía subclínica en niños con urticaria crónica refractaria. Sin embargo, hemos encontrado un solo caso descrito de urticaria crónica en asociación con DH²⁹, como es el caso de un paciente en esta serie.

La frecuente presencia de lesiones en la mucosa oral en pacientes celíacos hace difícil valorar la prevalencia real de liquen plano oral en esta población. Existen pocas referencias sobre esta asociación³⁰, que podría considerarse como casual en el caso de nuestro paciente, dada la elevada prevalencia de este proceso.

La asociación de linfoma y celiaquía ha sido ampliamente estudiada y descrita; sin embargo son pocos los casos asociados a DH (prevalencia < 2%). La mayoría son linfomas de células T asociados a enteropatía en pacientes con DH previamente diagnosticados de celiaquía. No hemos observado ningún caso de linfoma en este estudio y solo uno de neoplasia maligna (adenocarcinoma de mama). Como ya se ha

comentado previamente, la asociación a neoplasia es controvertida y no ha sido confirmada por diversos estudios comparativos con una muestra control¹⁷.

Los resultados del estudio de HLA (93% HLA DQ-2, 7% HLA DQ-8) son similares a los descritos¹², a pesar del pequeño tamaño de la muestra estudiada (15 pacientes).

Se considera que la DSG es imprescindible para el control de la celiaquía. Sin embargo, resulta inevitable la presencia de trazas de esta proteína en algunos alimentos. Catassi et al, en un estudio prospectivo, establecen el umbral de tolerancia al consumo de gluten en pacientes celíacos por debajo de 50 mg/día³¹.

Conclusiones

Presentamos los resultados del estudio demográfico, clínico, patológico y serológico de 33 pacientes con DH valorados en nuestro centro entre 1995 y 2010.

Los datos demográficos de nuestra serie son comparables a los previamente descritos por otros autores.

Cabe destacar la frecuente presencia de ampollas, la elevada prevalencia de celiaquía y de alteraciones en la biopsia intestinal. Todo ello podría estar relacionado con el momento de valoración, quizá en una fase avanzada de la enfermedad.

El análisis de resultados corrobora la falta de sensibilidad de la histología convencional para el diagnóstico de DH y la necesidad de realizar una IFD para confirmar el diagnóstico ante un paciente clínicamente sospechoso.

Los pacientes con patrón de depósito de inmunoglobulina IgA en las papilas dérmicas presentaron con mayor frecuencia (80%) hallazgos histológicos compatibles con DH (tabla 5). La presencia de un predominio de lesiones con histología compatible en los pacientes con este patrón de IFD contrasta con la observación de un mayor número de lesiones excoriadas en este mismo grupo de pacientes, y que corresponderían a una histología inespecífica. No podemos explicar esta discordancia, dado que nuestra muestra es pequeña y que no hemos encontrado estudios que analicen la relación entre el patrón histológico el de IFD y la clínica cutánea.

Observamos una elevada prevalencia de trastornos inmunológicos, confirmando la relación de la DH con tiroiditis, diabetes mellitus insulino dependiente, artritis reumatoide y urticaria crónica. Destaca también una importante prevalencia de dermatitis atópica, que va a favor de la asociación de ambas dermatosis.

En nuestra serie la incidencia de linfomas y otras neoplasias malignas es muy baja. Sin embargo, el corto seguimiento (mediana de 24 meses) de nuestros pacientes no permite confirmar ni desmentir esta asociación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Duhring LA. Dermatitis herpetiformis. *J Am Med Assoc.* 1884;3:225-9.

2. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson RS. Dermatitis herpetiformis, diagnosis diet and demography. *Gut*. 1984;25:151–7.
3. Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol*. 1984;64:400–4.
4. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers R. Clinical, pathological and immunopathological features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol*. 2007;46:910–9.
5. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1996;134:394–8.
6. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:441–55.
7. Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet*. 1966;2:1280–2.
8. Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet*. 1973;10:288–91.
9. Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci*. 1983;420:325–34.
10. Caproni M, Cardinali C, Renzi D, Calabro'A, Fabbri P. Tissue transglutaminase antibody assessment in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 2001;144:196–7.
11. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smith N. Epidermal transglutaminase(TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002;195:747–57.
12. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci*. 2004;34:83–90.
13. Kaplan RP, Callen JP. Dermatitis herpetiformis: autoimmune disease associations. *Clin Dermatol*. 1991;9:347–60.
14. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1997;136:315–8.
15. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet*. 1983;15:111–5.
16. Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JS. Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol*. 1993;129:140–4.
17. Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut*. 1996;38:528–30.
18. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102:330–54.
19. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:633–8.
20. Zone J. Dermatitis herpetiformis, linear IgA bullous disease, and chronic bullous disease of childhood. En: Provost TT, Weston WL, editors. *Bullous Diseases*. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1993. p. 157–212.
21. Gawkrödger DJ, Vestey JP, O'Mahony S, Marks JM. Dermatitis herpetiformis and established coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1993;129:694–5.
22. Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol*. 2003;42:585–7.
23. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):87–91.
24. Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ, Bondy C, Lawley TJ, Katz SLL. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3. *Am J Med*. 1990;88:145–50.
25. Davies MG, Fifield R, Marks R. Atopic disease and dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1979;101:429–34.
26. Hodgson HJ, Davies RJ, Gent AE. Atopic disorders and adult coeliac disease. *Lancet*. 1976;17:115–7.
27. Kalimo K. Rheumatoid factor in sera of dermatitis herpetiformis patients. *Br J Dermatol*. 1978;98:79–83.
28. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G, Comisi F, Vita D, Barberio G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:428–32.
29. Peroni DG, Paiola G, Tenero L, Fornaro M, Bodini A, Pollini F, et al. Chronic urticaria and celiac disease: a case report. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:108–9.
30. Fortune F, Buchanan JA. Oral lichen planus and coeliac disease. *Lancet*. 1993;1:1154–5.
31. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'Agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:160–6.