

## Lesiones cutáneas con exacerbación perimenstrual: un reto diagnóstico

### Skin lesions with perimenstrual exacerbation: a diagnosis challenge

Blasco Morente Gonzalo<sup>1</sup>, Morales Larios Elisa<sup>3</sup>, Valenzuela Salas Ignacio<sup>1</sup>, Martínez García Eliseo<sup>1</sup>, Garrido Colmenero Cristina<sup>1</sup>, Martín Castro Aurelio<sup>2</sup>, Latorre Fuentes José María<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

<sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica Anatomía Patológica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

<sup>3</sup>Unidad de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología. Hospital Alta Resolución Guadix. Granada

#### Resumen

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis ampollosa autoinmune subepidérmica de curso crónico, considerada como la expresión cutánea de la intolerancia al gluten. Forma parte de un abanico de patologías que tienen en común la sensibilidad a este componente, aunque solo un bajo porcentaje de pacientes desarrollará un cuadro de enteropatía sensible al gluten con malabsorción clínica. Se manifiesta mediante una erupción papulovesicular pruriginosa de predominio en superficies de extensión y nalgas. El estudio inmunológico puede en algunos casos no ser específico, pero se considera patognomónico los depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica. El tratamiento se basa en la dieta estricta libre de gluten (DSG) y el uso adicional de dapsona para las manifestaciones cutáneas. Presentamos dos casos de pacientes con brotes de dermatitis polimorfa e inespecífica de años de evolución y predominio perimenstrual, que precisaron múltiples tratamientos y pruebas complementarias hasta la positividad y confirmación del diagnóstico de DH.

#### Abstract

Dermatitis herpetiformis (DH) is an autoimmune subepidermal bullous dermatosis of chronic course, considered the cutaneous expression of gluten intolerance. It's part of a range of pathologies that have in common the sensitivity to this component, but only a small percentage of patients develop gluten sensitive enteropathy with clinical malabsorption. The clinic is manifested by a predominantly papulovesicular rash pruritic, in extension surfaces and buttocks. Immuno-pathological study may not be specific in some cases, but it's considered pathognomonic the presence of IgA granular deposits in the dermoepidermal junction. Treatment is based on strict gluten free diet (GFD) and the additional use of dapsona for cutaneous manifestations. We present two patients with polymorphous and unspecific dermatitis for years and perimenstrual outbreaks, which required multiple treatments and laboratory tests to confirm the diagnosis of DH.

*Palabras clave: Dermatitis herpetiforme, celiaquía, intolerancia al gluten, perimenstrual.*

*Keywords: Dermatitis herpetiformis, celiac disease, gluten sensitivity, perimenstrual.*

#### INTRODUCCIÓN

La dermatitis herpetiforme (DH) es una dermatosis ampollosa autoinmune subepidérmica crónica con curso intermitente y posible exacerbación perimenstrual. Presenta una erupción polimorfa de aspecto papulovesicular, ampollosa, eccematoso y urticariforme muy pruriginosa. Las vesículas pueden pasar desapercibidas, aunque dejan pigmentación residual (1,2). Las lesiones se distribuyen de manera simétrica en nalgas, espalda y superficie de extensión de codos (2). Puede haber afectación de mucosa oral o genital, pero es excepcional. Su etiología es desconocida, aunque se considera la expresión cutánea de la enteropatía sensible al gluten (ESG) desde que Sardy demostró que

la transglutaminasa epidérmica era el autoantígeno de esta patología y la ESG (3). Está asociada a antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II HLA-DQ2 en más del 90% de los casos y con el DQ8 (5%), de forma análoga a la ESG. La mayoría tienen algún grado de ESG, pero solo el 20% desarrollará un cuadro de con malabsorción clínica y bioquímicamente compatible. La clínica suele comenzar a partir de los 20 años de edad. Existe predominio masculino en adultos (2/1) y femenino en la infancia. La prevalencia es 10,4-11,2 por 100000 habitantes, mayor en raza caucásica y países nórdicos (2).

Presentamos dos casos de pacientes con clínica de DH de predominio perimenstrual de años de evolución.

## CASO CLÍNICO

### Caso 1

Mujer de 48 años sin antecedentes de interés. En la pubertad padeció brotes de lesiones papulovesiculares diagnosticados de dermatitis atópica y tratados con corticoides tópicos y por vía oral. Posteriormente presentó lesiones eritematosas con vesícula central muy pruriginosas que aparecían en los días previos a la menstruación y que mejoraron con tratamiento con etinilestradiol 35mcg/acetato de ciproterona 2mg, siendo diagnosticada de dermatitis autoinmune por progesterona. Durante los años siguientes, las titulaciones de anticuerpos anticeliaquía fueron negativas y una biopsia cutánea era sugerente de eritema multiforme. En julio de 2011 refería empeoramiento de su clínica cutánea a en relación con la perimenopausa, por lo que se auto medicaba con antihistamínicos y corticoides tópicos. En marzo de 2012 presentó lesiones poliformas de aspecto eccematoso y vesicular, de manera simétrica, muy pruriginosas, en zonas de extensión de rodillas, nalgas e interescapular. Sin clínica digestiva ni otra manifestación sistémica. En este momento las manifestaciones clínicas era sugerentes de DH, por lo que instauramos dieta sin gluten (DSG). A los dos meses acudió con lesiones vesiculares sobre base eritematosa y excoriaciones en la región interescapular, sacra y muslos (Figura 1), por lo que se realizó biopsia cutánea y solicitamos analítica general con autoanticuerpos de celiaquía, antinucleares, anti-Ro y La; función tiroidea y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD-).



Figura 1: Vesículas, excoriaciones y alguna pústula en la región sacra.

La analítica general, función tiroidea y actividad de G6PD- fue normal y los autoanticuerpos negativos. El estudio histológico inicial mostró una vesiculación subepidérmica multilocular con edema, fibrina y microabscesos de neutrófilos en la punta de las papilas dérmicas; el infiltrado se extendía a dermis, donde se observaba leucocitoclasia. Los hallazgos eran sugerentes de DH. Insistimos en continuar DSG e iniciamos tratamiento con sulfona 100mg cada 24h. Además, se programó una endoscopia digestiva alta con toma de biopsia cuyo resultado fue normal. A

los cuatro meses de iniciar la DSG correcta, la clínica persistía. Por ello tomamos una nueva biopsia y añadimos al tratamiento la retirada de los yoduros de la dieta, principalmente la sal yodada. Una nueva biopsia para inmunofluorescencia fue diagnóstica para DH con depósito granular de Ig A en la membrana basal (Figura 2). A los seis meses con DSG las manifestaciones clínicas había desaparecido. Actualmente continua asintomática en tratamiento con DSG y sin yoduros.

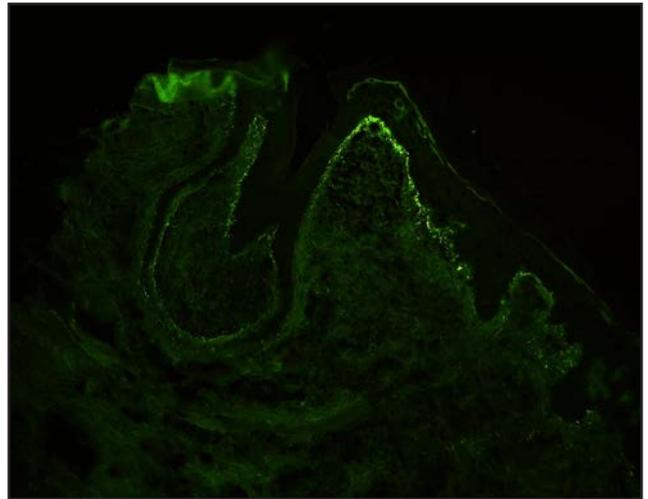


Figura 2: Imagen de inmunofluorescencia directa en la que se observa depósito granular de IgA en la membrana basal epidérmica de piel de aspecto normal, diagnóstica de dermatitis herpetiforme.

### Caso 2

Mujer de 32 años, sin antecedentes de interés. Presentaba brotes de papulovesículas muy pruriginosas en superficie de extensión de codos y en región sacra desde los 26 años. Fue atendida en varias ocasiones en consultas de dermatología, siendo diagnosticada de dermatitis atópica y tratada con corticoides tópicos y orales. Acude a nuestra consulta en marzo de 2012 presentando vesículas excoriadas y costras en tronco y áreas de extensión de codos y rodillas con intenso prurito, que relacionaba con el período perimenstrual (Figura 3), sin otra clínica asociada.



Figura 3: Vesículas excoriadas y costras en codo.

Sospechamos una DH por lo que tomamos una biopsia cutánea, instauramos DSG. La analítica general, autoanticuerpos y función tiroidea fue normal. El informe anatomopatológico mostró un infiltrado de neutrófilos en las papilas dérmicas, con formación de vesículas en la unión dermoepidérmica y la

inmunofluorescencia directa detectó depósitos granulares de Ig A en las papilas dérmicas de piel adyacente a la lesión. El estudio digestivo fue anodino. Desde los tres meses del inicio de la DSG y hasta la actualidad se encuentra asintomática.

## DISCUSIÓN

Los brotes y exacerbaciones perimenstruales de dermatosis crónicas son frecuentes, como en el acné, psoriasis, eccema dishidrótico, liquen plano, lupus eritematoso, eritema multiforme, urticaria, rosácea, melasma y dermatitis autoinmune por progesterona. Hace 120 años, cuando Duhring y Brocq describieron la DH, hicieron referencia a exacerbaciones perimenstruales, pero existen muy pocos casos descritos en la literatura (1,4,5). Los cambios hormonales periódicos y el incremento de vascularización cutánea, seborrea y edema dérmico durante el periodo perimenstrual puede explicar el agravamiento o brote de estas enfermedades (6). El predominio masculino en adultos (2/1) de la DH puede reflejar un efecto protector de los estrógenos frente a esta patología (1,6). La dermatitis autoinmune por progesterona es una erupción polimorfa vesicular, papular, eczematososa y ampollosa con brotes perimenstruales, pudiendo confundirse con DH, como el caso 1 (1). Las lesiones cutáneas de DH son polimorfas e inespecíficas, por lo que el diagnóstico diferencial es amplio: dermatitis atópica, escabiosis, urticaria papular, excoriaciones neuróticas, penfigoide ampolloso y gestacional y dermatosis por Ig A lineal. Nuestras pacientes no padecían clínica digestiva y los estudios de ESG fueron negativos, algo que podría corresponder a una celiaquía latente o potencial, donde serología, biopsia intestinal y clínica pueden ser inexistentes. Casi todos los pacientes padecen cierto grado de atrofia de vellosidades intestinales parcheada, por lo que no siempre se evidencia (2). Los autoanticuerpos no van dirigidos frente a ninguna molécula del complejo de unión dermoepidérmica sino frente a la transglutaminasa epidérmica IgA (TG3) del citoplasma de queratinocitos epidérmicos, homóloga a la tisular (TG2). Existen anticuerpos antiendomiso IgA y anti-TG2 muy sensibles (próximos al 100%) y específicos (52-100%) de DH y ESG, en el 45% de adultos con DH; parece que sus títulos se correlacionan con el grado de ESG y el cumplimiento de DSG. Otros autoanticuerpos son: anti-TG3, presentes en el 50% de adultos con DH; antirreticulina, específicos pero poco sensibles; anti gliadina IgA, poco específicos y pueden no ser patológicos (2). Los autoanticuerpos se positivizan en menos del 50% de casos. La DH se asocia a patologías autoinmunes, principalmente trastornos tiroideos (15-20% de pacientes), aunque también a anemia perniciosa, diabetes insulino dependiente, lupus eritematoso, vitíligo y síndrome Sjögren. La anatomía patológica muestra acumulación de neutrófilos en papilas dérmicas formando microabscesos en fases tempranas y vesículas subepidérmicas en fases tardías. La histología es inespecífica en el 37% de casos, siendo indistinguible de la enfermedad por depósito lineal de Ig A, erupción ampollar del lupus, penfigoide ampolloso, epidermolísis ampollosa adquirida, eritema multiforme, erupción medicamentosa ampollosa, penfigoide gestacional y otras erupciones ampollosas subepidérmicas. En el caso 1, la biopsia fue diagnóstica al tercer intento lo que indica la dificultad del diagnóstico histológico (2). La inmunofluorescencia directa es característica con un depósito granular de Ig A en membrana basal epidérmica de la piel de aspecto normal; en el caso 1 se encontró a los cuatro meses de iniciar dieta sin gluten; y en el 2 el diagnóstico fue inmediato. El tratamiento es DSG indefinidamente que, además, previene la aparición de linfomas de intestino delgado no Hodgkin de células T, descritos como posible complicación (7). La dapsona es un fármaco bacteriostático de estructura similar a la sulfonamida, útil para esta enfermedad previa comprobación de la actividad de la enzima G6PD-, para inducir remisión de síntomas cutáneos en pocos días, hasta el inicio del efecto de DSG (7). Los yoduros administrados vía oral, usados antes como prueba de provocación con fines diagnósticos, pueden exacerbar o provocar erupciones de DH por estimulación de la quimiotaxis de los polimorfonucleares. En el caso 1 los excluimos de la dieta y la clínica mejoró. En el caso 2 no fue necesario el tratamiento con dapsona ni la retirada de yoduros para obtener la desaparición de la clínica.

## CONCLUSIÓN

La DH es una enfermedad ampollosa poco frecuente con clínica polimorfa e histología inespecífica en más del 30% de los casos y los autoanticuerpos son negativos en más del 50% de pacientes. Es necesario un alto índice de sospecha clínica que induzca a solicitar inmunofluorescencia directa y otras pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico. Así mismo, los casos presentados muestran un predominio perimenstrual de DH, algo conocido, pero poco referido en la literatura.

## REFERENCIAS

1. Leitao EA, Bernhard JD. Perimenstrual nonvesicular dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22: 331-4
2. Iranzo Fernández P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2010; 38: 5-15
3. Sardy M, Karpati S, Merkl B et al. Epidermal transglutaminase (tGsk-ke 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med.* 2002; 195: 747-57
4. Duhring L. Dermatitis herpetiformis. *JAMA.* 1884; 3:225-9
5. Brocq L. De la dermatite herpétiforme de Duhring. *Ann Dermatol Syph.* 1888; 9: 1-20
6. Goh CL. Clinician's Photo Guide To Recognizing and Treating Skin Diseases in Women: Part 1. Dermatoses Not Linked to Pregnancy. *Medscape Womens Health.* 1997; 2: 3
7. Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012: 959061.