

DERMATITE HERPETIFORME EM IDADE PEDIÁTRICA – UM DIAGNÓSTICO A TER EM CONTA

Inês Coutinho¹, Mónica Jerónimo², Ana Brinca³, Óscar Tellechea⁴, Ana Moreno⁵, Américo Figueiredo^{4,6}

¹Interna do Internato Complementar de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology

²Interna do Internato Complementar de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra/Resident, Pediatrics, Hospital Pediátrico de Coimbra

³Assistente Hospitalar de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

⁴Professor Doutor em Dermatologia e Venereologia/Professor of Dermatology and Venereology

⁵Assistente Hospitalar Graduada de Dermatologia e Venereologia/Consultant, Dermatology and Venereology

⁶Director do Serviço de Dermatologia e Venereologia do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra/Professor of Dermatology and Venereology and Head of the Dermatology Department
Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: A Dermatite herpetiforme é uma dermatose crónica, pruriginosa e polimórfica considerada o equivalente cutâneo da doença celíaca. Na população pediátrica é, com frequência, um diagnóstico difícil de evocar, quer pela sua raridade quer pelo polimorfismo das lesões cutâneas. **Caso Clínico:** Apresentamos um doente do sexo masculino de 8 anos, com lesões polimorfas nas superfícies extensoras dos membros evoluindo há 2 anos. A biopsia cutânea lesional demonstrou neutrófilos nas papilas dérmicas e a imunofluorescência directa peri-lesional revelou depósitos granulosos de IgA nas papilas dérmicas, estabelecendo o diagnóstico de dermatite herpetiforme. Estudo complementar subsequente confirmou a associação a doença celíaca e a adopção de uma dieta sem glúten levou à resolução clínica cutânea e da enteropatia.

PALAVRAS-CHAVE – Criança; Dermatite herpetiforme; Dieta sem-glúten; Doença celíaca.

DERMATITIS HERPETIFORMIS IN CHILDREN – A DIAGNOSIS TO KEEP IN MIND

ABSTRACT – Introduction: Dermatitis herpetiformis is a chronic, pruritic, polymorphous dermatosis, considered the cutaneous equivalent of coeliac disease. In pediatric patients, differential diagnosis with other more common dermatosis makes this a challenging diagnosis. **Case Report:** We present the case of an 8-year old male patient, with polymorphous, pruritic lesions on the extensor surfaces of limbs, evolving for 2 years. Lesional skin biopsy showed neutrophils on the tips of the dermal papillae, and direct immunofluorescence of perilesional skin demonstrated granular deposits of IgA also on the tips of the dermal papillae, establishing the diagnosis of dermatitis herpetiformis. Subsequent studies confirmed the association to celiac disease and the adoption of a gluten-free diet led to the clinical resolution of both cutaneous lesions and enteropathy.

KEY-WORDS – Child; Dermatitis herpetiformis; Diet, gluten-free; Celiac disease.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Caso Clínico

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Junho/June 2014; Aceite/Accepted - Julho/July 2014

Correspondência:

Dr.ª Inês Coutinho

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto, Praceta Prof. Mota Pinto
3000-075 Coimbra, Portugal
Tel.: +351 239400400
Fax: +351 239400490
Email: inesdantascoutinho@gmail.com

INTRODUÇÃO

A dermatite herpetiforme (DH) foi inicialmente descrita por *Duhring* em 1884¹, e posteriormente por *Brocq*, em 1888, como uma dermatose bolhosa e pruriginosa, com quadro clínico polimorfo.

Nos anos 60, pela mão de autores como *Fry et al*² foi consolidada a sua associação à doença celíaca, sendo a exposição ao glúten considerada o factor ambiental evidente na génese dos períodos de agravamento da dermatose.

Mais tarde foi demonstrada a presença de um terreno de predisposição genética pela associação entre DH e os HLA DQ2 e DQ8³.

Actualmente, sabe-se que a DH está presente em 12% dos casos de doença celíaca⁴ e que, apesar de raramente manifestarem sintomas gastrointestinais, mais de 75% destes doentes têm atrofia das vilosidades intestinais e os restantes alterações mucosas compatíveis com enteropatia por sensibilidade ao glúten.

Reportada maioritariamente em adultos, a DH atinge preferencialmente homens, e a sua incidência varia geograficamente (Finlândia: 75,3/100.000 pessoas⁵, Escócia: 11,5/100.00)⁶.

Até recentemente, não eram conhecidos dados epidemiológicos caracterizando a DH em idade pediátrica mas *West et al*⁷ e *Hervonen et al*⁵ demonstraram uma incidência neste grupo etário de 0,59/100.00 e 0,56/100.000, respetivamente, no Reino Unido e Finlândia.

Clinicamente, a DH caracteriza-se por lesões vesico-bolhosas com fácil rutura e escoriação, lesões papulo-crostosas ou urticariformes, intensamente pruriginosas,

por vezes agrupadas, dispostas sobretudo a nível das superfícies extensoras dos membros, região dorsal, cervical, glútea e peri-bucal. Ocasionalmente, sobretudo na criança, podem coexistir lesões petequiais ou purpúricas acrais⁸.

A terapêutica assenta na adoção de uma dieta sem glúten, que leva à melhoria das lesões cutâneas de forma lenta e gradual (podendo levar até 2 anos) e da enteropatia de forma mais célere⁹. A terapêutica farmacológica, maioritariamente com recurso à dapsona, pode levar à resolução clínica em até 48-72h, no entanto deve ser ponderada mediante os efeitos adversos possíveis.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, com 8 anos de idade, referenciado por quadro com mais de 2 anos de evolução caracterizado por lesões discretas, papulo-crostosas, escoriadas, muito pruriginosas, por vezes vesiculosas e ocasionalmente precedidas de crises urticariformes, localizadas aos cotovelos, joelhos, região cervical, glútea, peri-bucal e escapular bilateral (Fig.s 1 e 2).

Tinha já sido medicado pelo médico assistente com ciclos de corticoterapia tópica, anti-histamínicos e agentes acaricidas, sem benefício.

Não apresentava quaisquer outras queixas, nomeadamente gastrointestinais.

Tinha antecedentes pessoais de má progressão ponderal entre os 11 e os 18 meses, tendo realizado estudo complementar que não revelara alterações, incluindo anticorpos anti-endomísio (Ac anti-EMA) e anti-transglutaminase tecidual (Ac anti-tTG) com valores normais.

Caso Clínico



Fig 1 - Lesões periorais, pruriginosas.



Fig 2 - Lesões discretas papulocrostosas nos cotovelos.

Desde então apresentava bom desenvolvimento estatoponderal, que mantinha à data da consulta.

Tinha história familiar positiva para diabetes *mellitus* tipo 2 (avô materno) e diabetes gestacional (mãe).

A biópsia cutânea lesional demonstrou microabscessos neutrofilicos no topo das papilas dérmicas, com esboço de descolamento subepidérmico (Fig. 3). Este achado foi reforçado pela imunofluorescência directa peri-lesional que revelou depósitos granulosos de IgA nas papilas dérmicas.

Por se confirmar o diagnóstico de dermatite herpetiforme foi iniciado o estudo para doença celíaca, tendo realizado pesquisa de auto-anticorpos, positivos para anti-endomísio (Ac anti-EM), anti-transglutaminase

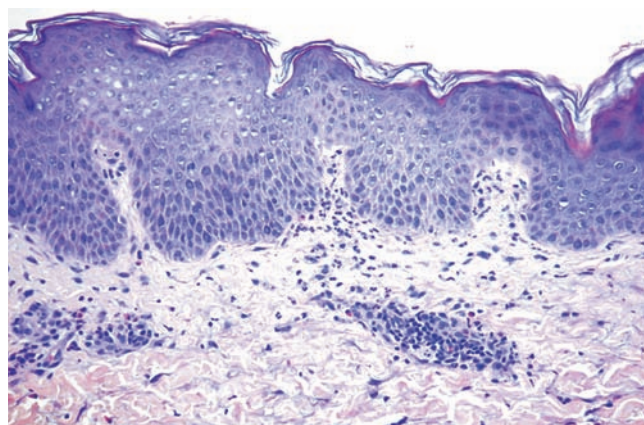


Fig 3 - Biópsia cutânea de lesão do cotovelo, corada com hematoxilina-eosina, demonstrando microabscessos neutrofilicos no topo das papilas dérmicas, com escassos eosinófilos e esboço de descolamento subepidérmico.

tecidual (Ac Anti-tTG) 200 U (normal <20), e anti-gliadina (Ac anti-Gli) 153,7 U (normal <25).

O estudo da função tiroideia e auto-anticorpos anti-tiroideus foi normal ou negativo.

A endoscopia digestiva alta mostrou um aspecto empedrado da mucosa duodenal, traduzindo as alterações histológicas de atrofia moderada das vilosidades e expansão da lâmina própria por infiltrado linfoplasmocitário e linfocitose intra-epitelial, compatível com o diagnóstico de doença celíaca.

Iniciou dieta sem glúten, com melhoria do prurido e resolução completa das lesões cutâneas em 4 semanas (Fig. 4).



Fig 4 - Melhoria do quadro clínico após 1 mês de abstenção de glúten.

Caso Clínico

DISCUSSÃO

A dermatite herpetiforme em idade pediátrica é rara, com aparente predomínio no sexo feminino (ao contrário do que acontece no adulto)⁵, e de difícil diagnóstico.

Nesta faixa etária, o diagnóstico diferencial faz-se sobretudo com eczema atópico, urticária e sarcoptose, mais frequentes, mas também com dermatose IgA linear, penfigóide bolhoso e eritema polimorfo, mais raros¹⁰. O diagnóstico definitivo é baseado em critérios clínicos associados ao achado histopatológico de bolha subepidérmica com infiltrado neutrofílico e escassos eosinófilos nas papilas dérmicas¹¹.

Na imunofluorescência directa (IFD) peri-lesional, *gold-standard* no diagnóstico de DH, encontram-se depósitos granulosos de IgA nas papilas dérmicas ou depósitos granulosos ao longo de toda a junção dermo-epidérmica. Estes dois padrões podem ainda coexistir, assemelhando-se a um depósito granuloso por toda a junção dermoepidérmica com acentuação nas papilas⁹.

Dados recentes apontam a transglutaminase epidérmica (eTG), localizada nas papilas dérmicas, como o principal auto-antígeno responsável pelo quadro de DH¹².

Hipoteticamente, em doentes celíacos com auto-anticorpos anti-tTG dar-se-ia um fenómeno de *epitope spreading* que resultaria na sensibilização cruzada para a eTG, pela homologia com a sua congénere intestinal.

Actualmente, está disponível um método de doseamento, por ELISA, de níveis séricos de auto-anticorpos anti-eTG, com sensibilidade de 100% e especificidade de 97,1% para o diagnóstico de DH. Este poderá vir a ser um meio adicional para rastreio de doentes candidatos à realização de biópsia cutânea para histopatologia e IFD¹³.

Os auto-anticorpos anti-eTG, como também os auto-anticorpos anti-EMA e anti-tTG, utilizados no diagnóstico e seguimento da doença celíaca, permitem monitorizar a adesão a uma dieta sem glúten, com elevação dos títulos na presença de indiscrições alimentares.

Curiosamente, na população pediátrica, a prevalência da IgA anti-eTG é significativamente mais baixa (11% no estudo de Hull *et al*¹⁴, sendo a sua utilidade para o diagnóstico de DH limitada neste grupo etário.

A terapêutica com restrição de glúten é obrigatória tanto para a melhoria cutânea, habitualmente mais lenta, como para a resolução do quadro intestinal, de forma mais rápida. Estão descritos depósitos de IgA

anti-eTG até 2 anos após suspensão do glúten na dieta, sendo este o motivo potencial pelo qual a resolução da dermatose pode ser tardia^{9,11}.

Neste contexto, a terapêutica farmacológica poderá estar indicada, e a dapsona é a primeira linha de actuação, com resposta clínica do quadro cutâneo em até 48-72h. Está recomendada em doses de 1mg/kg/dia no adulto⁹ e 2mg/kg/dia¹⁰ na criança, com titulação à dose mínima capaz de aliviar os sintomas, e deve ser introduzida após ponderação dos seus possíveis efeitos adversos. Particularmente, a hemólise e a meta-hemoglobinemia, dose-dependentes, mas também as reacções idiossincráticas de síndrome de hipersensibilidade à dapsona, agranulocitose e neuropatia periférica. Por este motivo, os doentes devem iniciar dapsona apenas após se confirmarem doseamentos normais de glicose-6-fosfato desidrogenase e devem realizar estudo analítico nas primeiras duas semanas após introdução da sulfona e posteriormente durante os primeiros 3 meses^{9,11}.

Outras alternativas terapêuticas incluem a sulfasalazina e a sulfametoxipiridazina em doses de 1-2g/dia e 0,25-1,5g/dia, respectivamente, nas situações em que o tratamento com dapsona não for suficiente para controlo da dermatose ou se associar a efeitos adversos^{9,11}.

Os corticoides tópicos de elevada potência, como o clobetasol, e os anti-histamínicos de 3ª geração podem ter algum papel na diminuição do prurido, não sendo contudo, terapêuticas de primeira linha.

O prognóstico dos doentes com dermatite herpetiforme tem sido descrito em relação com o prognóstico da doença celíaca, estando associado, no adulto, a condições auto-imunes como a diabetes tipo 1 e tireoide auto-imune.

Estudos recentes prospectivos em crianças com DH vieram contrariar este conceito, não tendo sido relatado nenhuma destas patologias na população infantil⁵. *Hervonen et al* reportaram, em 2012, uma taxa de mortalidade menor na DH relativamente aos doentes celíacos sem manifestações de DH, explicada por menos casos de hipercolesterolemia, menos hábitos tabágicos e maior adesão à dieta sem glúten⁴. Contudo, é importante salientar que os doentes com DH mantêm um risco aumentado para linfoma não-Hodgkin, tal como acontece nos doentes com doença celíaca, especialmente aqueles que não aderem à dieta⁴.

Assim, descrevemos este caso clínico não só pela sua raridade, mas também pelo papel importante da Dermatologia no diagnóstico de uma condição sistémica, por vezes de características subclínicas e cujo prognóstico seria certamente mais reservado na ausência de intervenção atempada.

BIBLIOGRAFIA

1. Duhring LA. Landmark article. Dermatitis herpetiformis. JAMA. 1983; 250:212-6.
2. Fry L. Dermatitis Herpetiformis: problems, progress and prospects. Eur J Dermatol. 2012; 12:523-31.
3. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1996; 134:394-8.
4. Hervonen K, Alakoski A, Salmi TT, Helakorpi S, Kauhiainen H, Kaukinen K, et al. Reduced mortality in dermatitis herpetiformis: a population-based study of 476 patients. Br J Dermatol. 2012; 167:1331-7.
5. Hervonen K, Salmi TT, Kurppa L, Kaukinen K, Collin P, Reunala T. Dermatitis Herpetiformis in children: a long-term follow-up study. Br J Dermatol. 2014 (*in press*).
6. Gawkrödger DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson RS. Dermatitis Herpetiformis: diagnosis, diet and demography. Gut. 1984; 25: 151-7.
7. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. Am J Gastroenterol. 2014 (*in press*).
8. Criado PR, Chiacchio NG, Santos LDN. Dermoscopy examination of petechial lesions in a patient with Dermatitis Herpetiformis. An Bras Dermatol. 2013; 88: 817-9.
9. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, The Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23: 633-8.
10. Templet JT, Welsh JP, Cusack CA. Childhood dermatitis herpetiformis: A case report and review of the literature. Cutis. 2007; 80:473-6.
11. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis and clinical presentation. J Am Acad Dermatol. 2011; 64: 1017-24.
12. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. J Exp Med. 2002; 195:747-57.
13. Borroni G, Biagi F, Ciocca O, Vassallo C, Carugno A, Cananzi R, et al. IgA anti-epidermal transglutaminase autoantibodies: A sensible and sensitive marker for the diagnosis of dermatitis herpetiformis in adult patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27: 836-41.
14. Hull CM, Liddle M, Hansen N, Meyer LJ, Schmidt L, Taylor T, et al. Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol. 2008; 159:120-4.