

## DERMATITA HERPETIFORMĂ DUHRING-BROCQ: ASPECTE CLINICE, FIZIOPATOLOGICE ȘI TERAPEUTICE

## DERMATITIS HERPETIFORMIS DUHRING-BROCQ: CLINICAL, PHYSIOPATHOLOGICAL AND THERAPEUTICAL ASPECTS

OANA ANDREIA COMAN\*,\*\*, ANA MIHAELA UNGUREANU\*, ALICE RUSU\*, MIHAIL ALECU\*,  
SIMONA ROXANA GEORGESCU\*,\*\*

### Rezumat

Dermatita herpetiformă (DH) Duhring-Brocq este o boală cutanată inflamatorie cu o evoluție cronică, recidivantă, cu leziuni polimorfe pruriginoase și caracteristici histopatologice și imunopatologice tipice.[1] Pacienții cu DH au asociată o enteropatie sensibilă la gluten (ESG) care este, de obicei, asimptomatică.[2] Diagnosticul este stabilit pe baza aspectelor clinice, histologice, imunopatologice [imunofluorescență directă (IFD)] și serologice (anticorpi anti-transglutaminază tisulară IgA și anticorpi anti-endomisium IgA).[3] Dieta fără gluten este tratamentul de elecție pentru pacienții cu dermatită herpetiformă. Dapsone și/sau alte medicamente ar trebui utilizate până când dieta fără gluten devine eficace.[4]

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 62 de ani, fumătoare, cu un istoric familial de cancer, diagnosticată în urma efectuării unei biopsii cu dermatită herpetiformă Duhring-Brocq. Aspectele clinice și histopatologice ale leziunilor sunt descrise și prezentate în articol. Particularitățile cazului nostru sunt: vârsta de debut a bolii (decada a VI-a de viață), aspectul clinic poate sugera asocierea cu un prurigo excoriat, dar cele două biopsii efectuate de la nivelul unor leziuni cutanate diferite nu au

### Summary

Dermatitis herpetiformis (DH) Duhring-Brocq is an inflammatory cutaneous disease with a chronic-relapsing course, pruritic polymorphic lesions and typical histopathological and immunopathological findings.[1] Patients with DH have an associated gluten-sensitive enteropathy (GSE) that is usually asymptomatic.[2] The diagnosis is established clinically, histologically, immunopathologically [direct immunofluorescence (DIF)] and serologically [IgA anti-tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG) and IgA endomisial autoantibodies (EMA)].[3] A gluten-free diet (GFD) is the treatment of choice for patients with dermatitis herpetiformis. Dapsone and/or other drugs should be used during the period until the GFD is effective.[4]

We present the case of a 62 years old female, diagnosed by means of a skin biopsy with dermatitis herpetiformis Duhring-Brocq. Clinical and histopathological aspects of the lesions are described and presented in the article. The particularities of our case are the age of onset (sixth decade of age), the clinical aspect that may suggest (eventually) the association of an excoriating prurigo, but two serial biopsies

\* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București.  
Clinical Hospital of Infectious and Tropical Diseases “Dr. Victor Babeș”, Bucharest.

\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.  
University of Medicine and Pharmacy “Carol Davila”, Bucharest.

*confirmat acest diagnostic si aspectul leziunilor reziduale (cicatrici atroifice).*

**Cuvinte cheie:** dermatită herpetiformă Duhring-Brocq, enteropatie sensibilă la gluten, anticorpi anti-transglutaminază tisulară IgA, dietă fără gluten, dapsonă.

Intrat în redacție: 20.12.2012

Acceptat: 27.02.2013

*taken from different skin lesions didn't confirm this diagnosis and the aspect of residual lesions (atrophic scars).*

**Key words:** dermatitis herpetiformis Duhring-Brocq, gluten-sensitive enteropathy, IgA anti-tissue transglutaminase antibodies, gluten-free diet, dapsone.

Received: 20.12.2012

Accepted: 27.02.2013

## Introducere

Dermatita herpetiformă (DH) Duhring-Brocq este o boală cutanată inflamatorie cu o evoluție cronică-recidivantă, cu leziuni polimorfe pruriginoase și caracteristici histopatologice și imunopatologice tipice.[1] Dermatita herpetiformă apare mai frecvent în decada a treia de viață, dar poate afecta persoane de orice vârstă.[2] Pacienții cu DH au asociată o enteropatie sensibilă la gluten (ESG), care este, de obicei, asimptomatică.[3]

Diagnosticul este stabilit pe baza aspectelor clinice, histologice, imunopatologice [imunofluorescență directă (IFD)] și serologice (Anticorpi anti-transglutaminază tisulară IgA și anticorpi anti-endomisium IgA).[4] Pacienții acuză prurit, prezintă papule excoriate pe suprafețele extensoare ale coatelor și genunchilor, pe fese, torace posterior și scalp.

Apariția leziunilor este legată de prezența depozitelor granulare de IgA în dermul papilar, aceasta fiind o caracteristică patognomonică pentru DH.[5] Aspectul histologic al unei leziuni recente (clinic fără veziculă) este reprezentat de colecții de neutrofile în dermul papilar (microabcese).[3]

Dieta fără gluten este tratamentul de elecție pentru pacienții cu dermatită herpetiformă. Dapsona și/sau alte medicamente ar trebui utilizate până când dieta fără gluten devine eficace.[2]

## Etiopatogenie

Fiziopatologia DH implică, probabil, o interacțiune complexă între factori autoimuni precum: predispoziția antigenului leucocitar uman (HLA), genetică și mediu. Atât sensibilitatea la gluten cât și DH au o componentă genetică puternică. În mai multe studii s-a

## Introduction

Dermatitis herpetiformis (DH) Duhring-Brocq is an inflammatory cutaneous disease with a chronic-relapsing course, pruritic polymorphic lesions and typical histopathological and immunopathological findings.[1] Dermatitis herpetiformis usually presents in the third decade, although individuals of any age can be affected.[2] Patients with DH have an associated gluten-sensitive enteropathy (GSE) that is usually asymptomatic.[3]

The diagnosis is established clinically, histologically, immunopathologically [direct immunofluorescence (DIF)] and serologically [IgA anti-tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG) and IgA endomisial autoantibodies (EMA)].[4] Patients typically present with pruritic, excoriated papules on extensor surfaces of the elbows, knees, buttocks, back and scalp. This eruption is related to granular IgA deposits in the dermal papillae, a finding that is pathognomonic for DH.[5] The histology of an early skin lesion (clinically nonvesicular) is characterized by dermal papillary collections of neutrophils (microabscesses).[3]

A gluten-free diet (GFD) is the treatment of choice for patients with dermatitis herpetiformis. Dapsone and/or other drugs should be used during the period until the GFD is effective.[2]

## Etiopathogenesis

The pathophysiology of DH likely involves a complex interplay between autoimmune factors, such as human leukocyte antigen (HLA) predisposition, genetics, and environment. Both gluten sensitivity and DH have a strong genetic component. A close association between DH and HLA-DQ2 or HLA-DQ8 has been noted in a number of studies.[9]

observat o asociere strânsă între DH și HLA-DQ2 sau HLA-DQ8.[9]

La 10,5% dintre pacienți există un istoric familial de boală celiacă sau dermatită herpetiformă.[6] De asemenea, au fost raportate cazuri de boală la gemenii monoziгоți.[7] Toți pacienții au o enteropatie sensibilă la gluten care este, de obicei, asimptomatică. Există o asociere cu expunerea la infecția cu adenovirus observată în boala celiacă.[8]

Baza imunologică pentru dezvoltarea DH este strâns legată de patogeneza intoleranței la gluten sau a bolii celiace. Transglutaminaza tisulară (tTG) este autoantigenul major al bolii celiace și transglutaminaza epidermică (eTG) este autoantigenul cel mai strâns legat de DH. S'ardy și colaboratorii au demonstrat că serul pacienților cu enteropatie sensibilă la gluten a reacționat atât cu transglutaminaza tisulară (tTG) cât și cu transglutaminaza epidermică 3 (eTG3), pe când serul pacienților cu DH a arătat o afinitate mai mare pentru eTG3.[13] Anticorpii anti-transglutaminaza epidermică IgA reprezintă marker-ul serologic cel mai sensibil pentru DH. O cercetare recentă a arătat ca doar 50% dintre pacienții cu DH au anticorpii anti-transglutaminază epidermică IgA pozitivi.[12] Transglutaminaza tisulară este o enzimă calciu dependentă care catalizează formarea legăturilor încrucișate între două grupuri reziduale de glutamină și lizină.[10] tTG este o enzimă ubicuitară ce se întâlnește în multe țesuturi. În piele, aceasta se găsește în keratinocitele bazale și capilarele dermice. Transglutaminaza joacă un rol central în patogeneza intoleranței la gluten. În primul rând, tTG modifică fracțiunea alcool solubilă a glutenului, cunoscută sub numele de gliadină, într-un autoantigen eficient cu afinitate puternică pentru HLA-DQ2 pe celulele prezentatoare de antigen, ducând la stimularea celulelor T, urmată de apariția unui răspuns inflamator.[11] Autoanticorpilor patogenici ai bolii celiace cât și ai DH sunt, în principal, din clasa IgA, se mai pot întâlni și din clasa IgG, aceștia devin importanți la pacienții cu sensibilitate la gluten și deficit de IgA.

Caracteristica cea mai importantă a DH este reprezentată de depozitele granulare de IgA localizate la nivelul dermului papilar și de-a lungul membranei bazale, observate în

There is a family history of DH or celiac disease in 10.5% of patients.[6] The disease has been reported in monozygous twins.[7] All patients have an underlying gluten-sensitive enteropathy that is usually asymptomatic. There is an association with exposure to infection with adenovirus, as has been observed in celiac disease.[8]

The immunologic basis for development of DH is intimately linked with the pathogenesis of gluten intolerance and CD. Tissue transglutaminase (tTG) is the major autoantigen for CD and epidermal transglutaminase (eTG) is the autoantigen most closely linked to DH. Strikingly, S'ardy et al. demonstrated that sera from patients with gluten sensitive disease reacted both with tTG and epidermal transglutaminase 3 (eTG3) and that sera from patients with DH showed a higher affinity for eTG3.[13] IgA anti-eTG is the most sensitive serologic marker for DH. Recent investigation revealed that only about 50% of patients with DH were positive for IgA anti-eTG.[12] The tTG protein is a primarily cytoplasmic, calcium-dependent enzyme that catalyzes crosslinks between glutamine and lysine protein residues.[10] tTG is ubiquitously expressed in many tissues. In the skin, it is found in basal keratinocytes and dermal capillaries. Transglutaminase plays a central role in the pathogenesis of gluten intolerance. First, tTG modifies the alcohol-soluble fraction of gluten known as gliadin into an efficient autoantigen with stronger affinity for HLA-DQ2 on antigen-presenting cells, resulting in T cell stimulation and the ensuing inflammatory response.[11] The pathogenic autoantibodies in both CD and DH are predominantly of the IgA class, although IgG can be seen and become important in patients with gluten sensitivity and IgA deficiency.

The hallmark finding in DH is granular deposition of IgA within the tips of the dermal papillae and along the basement membrane as seen on direct immunofluorescence of perilesional skin.[12] Circulating IgA and/or IgG anti-tTG and antigliadin antibodies are found in patients with active CD. Skin deposits of IgA immune complexes disappear in patients maintained on a gluten-free diet (GFD) and

tegumentul perilezional în urma efectuării imunofluorescenței directe.[12] Anticorpilor anti-gliadină și anti-transglutaminază tisulară de tipul IgA și/sau IgG se găsesc la pacienții cu boală celiacă activă. Depozitele de complexe imune IgA de la nivelul pielii dispar la pacienții care mențin o dietă fără gluten și reapar odată cu introducerea glutenului în dietă, astfel se observă din nou legătura fiziopatologică între DH și sensibilitatea la gluten.

### Aspecte clinice

Leziunile primare în DH sunt reprezentate de papule eritematoase grupate, brăzdate de vezicule. Din cauza pruritului intens asociat acestei condiții, pacienții își zgârie adesea veziculele și, prin urmare, pot prezenta doar eroziuni și excoriații. Distribuția leziunilor este caracteristică. Erupția este simetrică pe suprafețele extensoare ale extremităților, coate, genunchi, scalp, regiune nuchală și fese. Cei mai mulți pacienți, de obicei, pot prezice apariția unei leziuni deoarece în locul respectiv aceștia prezintă senzație de înțepătură, arsură și prurit.

Apariția și dispariția continuă a leziunilor poate duce la hipopigmentare și/sau hiperpigmentare reziduală.[3] Implicarea mucoasei este rar observată în DH. Boala Duhring-Brocq trebuie diferențiată de alte boli cutanate buloase precum: dermatita cu IgA liniară și pemfigoidul bulos. De asemenea, în ceea ce privește diagnosticul diferențial, trebuie avute în vedere și urticaria, dermatita atopică, dermatita numulară sau dermatita de contact și scabia.

O manifestare cutanată mai puțin frecventă a DH este purpura palmoplantară. Aceasta este mai frecventă la copii, dar au fost descrise câteva cazuri și la adulți. Din punct de vedere clinic, se observă prezența peteșilor la nivelul palmelor și/sau plantelor. Nu a fost raportată implicarea feței dorsale a mâinilor sau a picioarelor. De obicei, mâna dominantă este mai afectată, ceea ce poate sugera traumatismele ca factor etiologic.[14]

### Caracteristici paraclinice

Testele serologice au devenit instrumente relativ sensibile și specifice pentru detectarea precoce a unei enteropatii sensibile la gluten, asociate sau nu cu dermatita herpetiformă.

reappear with rechallenge, again linking the pathophysiology of DH to gluten sensitivity.

### Clinical aspects

Primary lesions of DH are grouped erythematous papules surmounted by vesicles. Because of the intense pruritus associated with this condition, patients often scratch all the vesicles and therefore may present only with erosions and excoriations. The distribution of the lesions is characteristic. The eruption is symmetrically distributed on the extensor surfaces of the upper and lower extremities, elbows, knees, scalp, nuchal area and buttocks. Most patients usually can predict the eruption of a lesion because of localized stinging, burning or itching.

The continual appearance and disappearance of lesions may result in hyperpigmentation and/or hypopigmentation.[3] Mucosal involvement is rarely seen in DH. Duhring-Brocq disease should be differentiated from other bullous skin disorders, such as linear IgA bullous dermatosis and bullous pemphigoid. Urticaria, atopic, nummular or contact dermatitis, and scabies infestation should also be considered in the differential diagnosis.

An uncommon skin manifestation of DH is palmoplantar purpura. This finding is more common in children, but a number of adult cases have been described. Clinically, petechiae are present on palms and/or soles. No involvement of the dorsal surface of the hands or feet has been reported. The dominant hand often appears more involved, suggesting trauma as an etiologic factor.[14]

### Paraclinical features

Serologic tests have become relatively sensitive and specific tools for gluten-sensitive disease and/or associated dermatitis herpetiformis early detection.

Anti-tTG belonging to the IgA class are directed against tTG antigen.[13] Anti-tTG are a useful marker of bowel damage and evaluate depending on gluten free diet adherence in dermatitis herpetiformis/ceciac disease patients. In dermatitis herpetiformis, some authors have demonstrated an IgA anti-tTG specificity higher

Anti-tTG aparținând clasei IgA sunt îndreptați direct împotriva antigenului tTG.[13] Anti-tTG sunt markeri utili ai afectării intestinului și ai aderării pacienților la dieta fără gluten în dermatita herpetiformă/boala celiacă. În dermatita herpetiformă, unii autori au demonstrat o specificitate a IgA anti-tTG mai mare de 90% și o sensibilitate variind de la 47% la 95%.[15] Detectarea tTG și eTG se face prin tehnica ELISA. În dermatita herpetiformă testarea eTG a arătat o specificitate de aproape 100% și o sensibilitate variind de la 52% la 100%.[16] Determinarea EMA este mai mult dependentă de operator și consumatoare de timp decât determinarea anti-tTG prin tehnica ELISA. Anti-tTG și anti-eTG sunt, de obicei, absenți la pacienții care mențin o dietă fără gluten; aceștia reprezintă markeri utili pentru a evidenția complianța la dieta fără gluten la pacienții cu boală celiacă/dermatită herpetiformă.[17]

Alți autoanticorpi, precum anticorpii anti-gliadină și anti-reticulină nu mai sunt considerați în prezent markeri sensibili și specifici pentru dermatita herpetiformă.[18] Deși inutile pentru diagnosticul dermatitei herpetiforme, alte teste precum biopsia intestinului subțire, testarea HLA, screening-ul pentru boli autoimune și evaluarea malabsorbției pot fi efectuate la pacienții cu dermatită herpetiformă pentru a avea o evaluare mai precisă a acestora.

Aspectul **histologic** al unei leziuni recente (clinic fără veziculă) este reprezentat de colecții de neutrofile în dermul papilar (microabcese), fragmente de neutrofile, număr variat de eozinofile, fibrină și, uneori, separarea dermului papilar de epiderm. Aspectul histologic al unei leziuni mai vechi arată vezicule subepidermice care pot fi imposibil de diferențiat de alte erupții buloase.[3]

## Tratament

Evoluția DH depinde de alegerile terapeutice efectuate la momentul diagnosticului. Dacă pacienții aleg o dietă strictă fără gluten și adoptă conștient schimbarea stilului de viață și a obiceiurilor alimentare pot avea o remisiune pe termen lung. Dacă aleg tratament cu dapsonă sau sulfapyridină, atunci leziunile cutanate pot fi bine controlate. Cu toate acestea, trebuie să se acorde

than 90%, and a sensitivity ranging from 47% to 95%.[15] The detection of tTG and eTG is based on ELISA. For the diagnosis of dermatitis herpetiformis, eTG testing has shown a specificity close to 100%, and a sensitivity ranging from 52% to 100%.[16] The detection of IgA endomysial autoantibodies (EMA) is more time-consuming and operator-dependent than the one of anti-tTG ELISA. Anti-tTG and anti-eTG are usually absent in patients on GFD and thus represent a useful diet-compliance marker in celiac disease/dermatitis herpetiformis subjects.[17]

Other autoantibodies, such as antigliadin antibodies and antireticulin antibodies, are no longer considered a sensitive and specific marker of dermatitis herpetiformis.[18] Although unnecessary for dermatitis herpetiformis diagnosis, other tests such as small bowel biopsy, HLA testing, screening for autoimmune diseases and associated conditions and evaluation of malabsorption should be performed in dermatitis herpetiformis patients to have an accurate global assessment of the patient.

The **histology** of an early skin lesion (clinically nonvesicular) is characterized by dermal papillary collections of neutrophils (microabscesses), neutrophilic fragments, varying numbers of eosinophils, fibrin, and, at times, separation of the papillary tips from the overlying epidermis. The histology of older lesions shows subepidermal vesicles that may be impossible to differentiate from other subepidermal bullous eruptions.[3]

## Treatment

The course of DH depends on the therapeutic choices that are made at the time of diagnosis. If patients choose a strict GFD and adopt a conscientious change in eating habits and lifestyle, they are likely to have a long-term remission and not be bothered by the skin disease. If medical therapy with dapsona or sulfapyridine is chosen, the cutaneous lesions can be well controlled. However, attention must be paid to potential side effects of medications.[19]

*First line of therapy* is represented by *dapsone* and *gluten-free diet*.

atenție efectelor secundare potențiale ale medicamentelor.[19]

*Prima linie de tratament* este reprezentată de dapsonă și dietă fără gluten. *Dapsone* este medicamentul de elecție și este, în prezent, singurul aprobat de FDA pentru utilizare în această boală. Tratamentul inițial cu 25 mg/zi de dapsonă îmbunătățește, de obicei, pruritul și leziunile papuloveziculoase. Doze mai mici (0.5-1 mg/kg) ar trebui administrate la copii.[19] Doza medie zilnică de întreținere este de 0.5-1 mg/kg. Dapsone poate produce, în primele 3-12 săptămâni, un sindrom de hipersensibilitate cu toxicitate hepatică. Este indicată monitorizarea AST, ALT și a numărului de eozinofile. Toxicitatea hepatocelulară poate fi legată de doză, în special atunci când se administrează doze mai mari de 2 mg/kg. De asemenea, la creșterea dozei trebuie monitorizate transaminazele. S-au descris trei reacții adverse toxice hematologice ale dapsonei: hemoliză, methemoglobinemie și agranulocitoză. Simptomele care necesită atenție includ faringită, febră și ulceratii orale. Hemoliza poate fi severă la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G6PD). Hemograma completă și evaluarea funcției hepatice trebuie efectuate la fiecare 2-3 săptămâni în primele 3 luni și apoi la fiecare 3-6 luni de tratament.[20]

*Dieta fără gluten* este tratamentul de elecție al pacienților cu boală celiacă/dermatită herpetiformă deoarece atât enteropatia cât și erupția cutanată depind de gluten. Depozitele de IgA de la nivelul joncțiunii dermo-epidermice pot să dispară după mai mulți ani de dietă strictă fără gluten. Depozitele de IgA reapar în piele atunci când se reintroduce glutenul în dietă sau la reparația erupției cutanate.[21] Riscul crescut de limfom la pacienții cu DH și CD este redus cu dieta fără gluten și nu cu dapsonă.

*A doua linie de tratament* este reprezentată de *sulfapyridină*, aceasta fiind o alternativă pentru pacienții cu intoleranță la dapsonă. Sulfapyridina se dă în doză inițială de 500 mg de trei ori pe zi și se crește până la o doză maximă de întreținere de 1.5 g de trei ori pe zi.[19]

Au fost raportate și *alte medicamente* care pot avea un beneficiu în DH precum: nicotinamida, tetraciclina (sau o combinație între cele două), heparina, ciclosporina, colchicina și cortico-

*Dapsone* is the drug of choice and is currently the only drug approved by FDA for use in this disease. Initial treatment with dapsone 25 mg daily will usually improve pruritus and the papulovesicular lesions. Smaller doses (0.5-1 mg/kg) should be used in children.[19] The average maintenance dose is 0.5-1.0 mg/kg daily. Dapsone may produce a drug hypersensitivity syndrome with liver toxicity in the first 3-12 weeks. Monitoring of the AST and ALT and eosinophil count is indicated. Hepatocellular toxicity may also occur in a dose-related fashion, especially with doses higher than 2 mg/kg. AST and ALT should be monitored when the dosage is increased. There are three main hematologic toxicities of dapsone: hemolysis, methemoglobinemia and agranulocytosis. Symptoms demanding attention include pharyngitis, fever and oral ulcerations. Hemolysis may be severe in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency. Complete blood count and liver function test should be checked every 2-3 weeks in the first 3 months and then every 3-6 months thereafter.[20]

*GFD* is the treatment of choice for patients with celiac disease/dermatitis herpetiformis since both the enteropathy and the cutaneous rash depend on gluten ingestion. IgA deposits may disappear from the dermal-epidermal junction after many years of a strict GFD. On reintroduction of gluten, IgA deposits reappear in the skin and they are also present when the rash recurs.[21] The increased risk of lymphoma incidence in patients with DH and CD is also reduced with a GFD, but not with dapsone.

*Second line of therapy* is represented by *sulfapyridine* which is an alternative in patients who are intolerant to dapsone. Sulfapyridine is started at 500 mg three times daily and is usually increased to a maximum maintenance dose of 1.5 g three times daily.[19]

*Other agents* that were reported to have a therapeutic benefit in DH include: nicotinamide, tetracycline (or a combination of the two), heparin, ciclosporin, colchicines and systemic corticosteroids. Topical corticosteroids are generally inadequate when used alone to control DH symptoms.[19]

steroizii sistemici. Utilizarea cortico-sterozilor topici singuri este, în general, insuficientă pentru a controla simptomele DH.[19]

### Caz clinic

Prezentăm cazul unei femei I.C., în vârstă de 62 de ani, fumătoare, cu un istoric familial de cancer și un istoric medical de colecistectomie. Aceasta a fost diagnosticată în anul 2012, în urma efectuării a două biopsii, cu dermatită herpetiformă Dühring-Brocq.

În anul anterior (2011), s-a observat apariția unei erupții generalizate, cu distribuție simetrică la nivelul trunchiului și membrilor, alcătuită din vezicule pline cu lichid clar, pe fond violaceu, izolate și grupate, asociate cu bule, însoțite de senzație de prurit și usturime locală de intensitate mare. Apariția și dispariția continuă a leziunilor a dus la dezvoltarea unor cicatrici cu centrul atrof și marginile hiperpigmentate. (fig. 1)

În 2012 s-a inițiat tratamentul cu dapsonă (100 mg/zi) și dietă fără gluten urmată doar o perioadă scurtă de timp. Din cauza lipsei răspunsului favorabil, s-a inițiat corticoterapie sistemică, aceasta fiind oprită de pacientă din cauza reacțiilor adverse.

În ianuarie 2013 s-a crescut doza de dapsonă la 200 mg/zi în paralel cu menținerea unei diete aglutenice stricte. Din cauza aspectului clinic (ușoară cianoză periorală și la nivelul unghiilor), precum și ca urmare a evoluției favorabile, s-a redus doza de dapsonă la 100 mg/zi asociată cu dermatocorticoizi, antibiotice, cicatrizante și menținerea unui regim aglutenic.

Testele de laborator efectuate includ: hemograma fără modificări majore (ușoară eozinofilie, monocitoză și eritrocitopenie), ușoară creștere a transaminazelor și a colesterolului. Anticorpii anti-transglutaminază tisulară au fost negativi.

Examenul histopatologic a evidențiat caracteristicile principale ale dermatitei herpetiforme: vezicule subepidermice cu polimorfonucleare (neutrofile și eozinofile) și colecții de neutrofile în dermul papilar (microabcese). Central se observă o arie ulcerativă bordată de exudație fibrinoasă și moderat infiltrat inflamator polimorf cu frecvente neutrofile.(fig. 2, 3)

### Clinical case

We report the case of I.C., a 62 year old female smoker with a family history of cancer and a medical history of cholecystectomy. She was diagnosed in 2012 by means of a skin biopsy with dermatitis herpetiformis Dühring-Brocq.

In the previous year (2011), the appearance of a generalized eruption was observed, with symmetric distribution of lesions on trunk and limbs, consisting of vesicles filled with clear fluid on purple background, isolated and grouped, associated with bullae, accompanied by severe burning and itching. The continual appearance and disappearance of lesions resulted in atrophic scars surrounded by hyperpigmentation.(fig. 1)

In 2012 a treatment with dapson (100 mg/day) and a gluten-free diet was initiated but she followed it only for a short period of time. Because of the lack of favorable response, a systemic therapy with corticosteroids was initiated but it was stopped by the patient because of its side effects.

In January 2013 the dose of dapson was increased to 200 mg/day while maintaining a strict gluten-free diet. Due to the clinical aspect (perioral and nails cyanosis) and favorable evolution, dapson dosage was decreased to 100 mg/day, associated with topic corticosteroids, antibiotics, healing cream and gluten-free diet.

The laboratory test performed included CBC without major changes (mild eosinophilia, monocytosis and erythrocytopenia), mild increase of transaminases and cholesterol. IgA anti-tissue transglutaminase antibodies were negative.

The histopathological examination of the lesional skin biopsy detected the main features of dermatitis herpetiformis: subepidermal vesicles with polymorphonuclear (neutrophils and eosinophils) and dermal papillary collections of neutrophils (microabscesses). Centrally an ulcerative area boarded by exudative fibrinous and moderate polymorphic inflammatory infiltrate with frequent neutrophils has been found. (fig. 2, 3)



Fig. 1. Cicatrici atrofice cu margini hiperpigmentate  
Fig. 1. Atrophic scars surrounded by hyperpigmentation

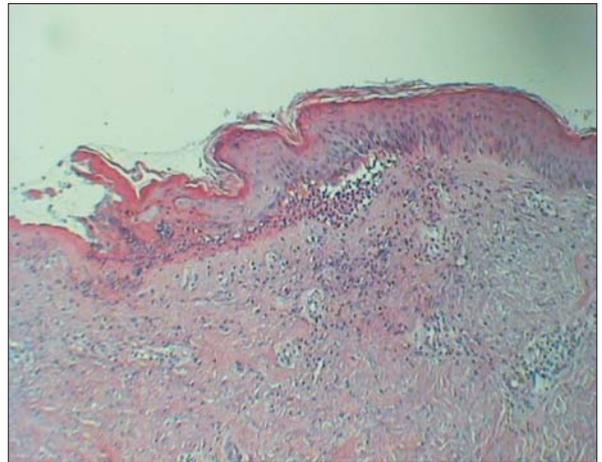


Fig. 2. Clivaj subepidermic cu formarea unei cavități/bulă și polimorfonucleare (neutrofile, eozinofile). (HEx4)  
Fig. 2. Subepidermal cleavage with the appearance of a cavity/bullae and polymorphonuclears (neutrophils, eosinophils). (HEx4)

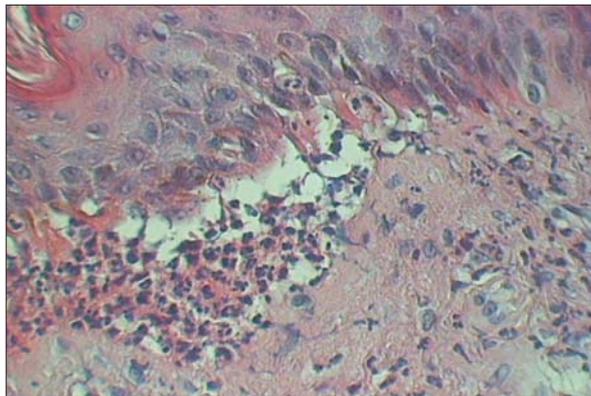


Fig. 3. Microabces la interfața dermo-epidermică și infiltrat inflamator cu frecvente eozinofile. (HEx40)  
Fig. 3. Microabsces at the dermo-epidermal interface and inflammatory infiltrate of eosinophils. (HEx40)

## Discuții și concluzii

Inițial, dermatita herpetiformă a fost descrisă de Louis Dühring în 1884.

DH este o boală cronică, pruriginoasă, caracterizată de apariția unei erupții papulo-veziculoase, cu distribuție simetrică pe suprafețele extensoare. Poate să apară la orice vârstă, dar cel mai frecvent în decadele II-IV de viață.

Există o relație foarte strânsă între DH și CD. Rata de prevalență a DH este de aproximativ 1:1500, un sfert din cea a bolii celiace. În boala Dühring-Brocq, există o prevalență mai mare a sexului masculin decât a sexului feminin.

DH este caracterizată d.p.d.v histopatologic de colecții de neutrofile (microabcese) în dermul papilar. Apariția leziunilor este legată de prezența depozitelor granulare de IgA în dermul papilar, aceasta fiind o caracteristică patognomonică pentru DH.

## Discussions and Conclusions

Dermatitis herpetiformis was initially described by Louis Dühring in 1884.

DH is a chronic disease characterized by itching and a papulo-vesicular eruption with symmetric distribution on extensor surfaces. It may start at any age, but II-IV decades are the most common.

There is a very close relationship between DH and CD. DH prevalence rate is 1:1500, a quarter of CD. Men have a higher prevalence of Dühring-Brocq disease than women.

DH is characterized histologically by dermal papillary collections of neutrophils (microabscesses). The eruption is related to granular immunoglobulin A deposits in the dermal papillae, a finding that is pathognomonic for DH.

Tissue transglutaminase (tTG) is the major autoantigen targeted in CD and epidermal

Transglutaminaza tisulară (tTG) este autoantigenul major al bolii celiace și transglutaminaza epidermică (eTG) este autoantigenul cel mai strâns legat de DH. IgA anti-eTG este marker serologic cu sensibilitate crescută în dermatita herpetiformă. IgA anti-tTG reprezintă un marker important pentru monitorizarea regimului fără gluten.

DH este asociată cu o gamă largă de boli autoimune (boli tiroidiene, diabet insulino-dependent, lupus eritematos, sindrom Sjogren și vitiligo), dar cel mai frecvent cu hipotiroidismul. Pacienții cu DH pot avea un risc crescut de limfom non-Hodgkin, însă riscul este redus de dieta fără gluten.

Prima linie de tratament este reprezentată de dapsonă și dieta fără gluten. Excluderea glutenului din alimentație pentru tot restul vieții este simplă în teorie, dar dificil de pus în practică și de menținut.

*Particularitățile cazului nostru:*

- vârsta de debut a bolii; dermatita herpetiformă poate să apară la orice vârstă, dar cel mai frecvent în decadele II, III și IV de viață. Pacienta poate fi urmărită în ideea unei neoplazii, având în vedere istoricul familial și faptul că aceasta este fumătoare.
- aspectul clinic poate sugera asocierea cu un prurigo excoriat, dar cele două biopsii efectuate de la nivelul unor leziuni cutanate diferite nu au confirmat acest diagnostic.
- aspectul leziunilor reziduale: cicatrici atrofile; de obicei, leziunile în dermatita herpetiformă se vindecă cu hiperpigmentare sau hipopigmentare.

transglutaminase (eTG) is the autoantigen most closely linked to DH. IgA anti-eTG is the most sensitive serologic marker of dermatitis herpetiformis. IgA anti-tTG is an important marker used for monitoring the gluten-free diet.

A wide range of autoimmune disorders are associated with DH (thyroid disease, insulin-dependent diabetes, lupus erythematosus, Sjogren syndrome and vitiligo), but hypothyroidism is the most common. Patients with DH may have a higher risk of non-Hodgkin lymphoma, but the risk is reduced with a GFD.

First line of therapy is represented by dapson and gluten-free diet. The exclusion of gluten from diet for life is simple in theory, but is difficult to put into practice and maintained.

*The particularities of our case were:*

- the age of onset; usually dermatitis herpetiformis may start at any age, but in the second, third and fourth decades it is more common. Thus our patient should be monitored considering the idea of an underlying neoplasia because of her family history and smoking background.
- the clinical aspect may suggest (eventually) the association of an excoriated prurigo, but two serial biopsies taken from different skin lesions didn't confirm this diagnosis.
- the aspect of residual lesions: atrophic scars; usually lesions in dermatitis herpetiformis heal with hyperpigmentation and hypopigmentation.

## Bibliografie/Bibliography

1. Karpati S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. J Dermatol Sci 2004; 34: 83-90.
2. Caproni, M.; Antiga, E.; Melani, L.; Fabbri, P. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology. Jun2009, Vol. 23 Issue 6, p633-638.
3. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition, 2008, 500-504.
4. Desai AM, Krishann RS, Hsu S. Mediacal pearl: Using tissue transglutaminase antibodies to diagnose dermatitis herpetiformis. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 867-868.
5. Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. Arch Dermatol 1996; 132:912-18.
6. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 1996; 134: 394-8.
7. Marks J, May SB, Roberts DF. Dermatitis herpetiformis occurring in monozygous twins. Br J Dermatol 1971; 84: 417-9.

8. Lahdeaho M, Parkkonen P, Reunala T *et al.* Antibodies to E1b protein derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69:300–5.
9. Marietta E, Black K, Camilleri M, Krause P, Rogers RS 3rd, David C, *et al.* A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J Clin Invest* 2004;114:1090-7.
10. Caputo I, Barone MV, Martucciello S, Lepretti M, Esposito C. Tissue transglutaminase in celiac disease: role of autoantibodies. *Amino Acids* 2009;36:693-9.
11. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000;6:337-42.
12. 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.
13. M. S'ardy, S. K'arp'ati, B. Merkl, M. Paulsson, and N. Smyth, "Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 195, no. 6, pp. 747–757, 2002.
14. Hofmann SC, Nashan D, Bruckner-Tuderman L. Petechiae on the fingertips as presenting symptom of dermatitis herpetiformis Duhring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:732-3.
15. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J *et al.* Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001; 98: 378–382.
16. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS 3rd. Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007; 46: 910–919.
17. Beutner EH, Plunkett RW. Methods for diagnosing dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1112–1113.
18. Nicolas ME, Krause PK, Gibson LE, Murray JA. Dermatitis herpetiformis. *Int J Dermatol* 2003;42: 588–600.
19. *Treatment of skin disease*, Third edition; 172:173.
20. Wolverson SE, Remlinger K. Suggested guidelines for patient monitoring: hepatic and hematologic toxicity attributable to systemic dermatologic drugs. *Dermatol Clin* 2007; 25:195-205.
21. Turchin I, Barankin B. Dermatitis herpetiformis and gluten-free diet. *Dermatol Online J* 2005; 11: 6.

Conflict de interes  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Dr. Ana Mihaela Ungureanu  
anaungureanu2011@gmail.com  
*Correspondance address:* Dr. Ana Mihaela Ungureanu  
anaungureanu2011@gmail.com