

# DERMATITA HERPETIFORMĂ – MECANISME PATOGENICE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

A. BAICAN, CORINA BAICAN, N. MAIER

Cluj-Napoca

## Rezumat

*Dermatita herpetiformă (DH) este o afecțiune cutanată veziculo-buloasă autoimună caracterizată prin depozite granulare de IgA la nivelul papilelor dermice și prin asocierea cu boala celiacă. Autoantigenele de la pacienții cu DH sunt transglutaminaza epidermică și transglutaminaza tisulară. Nivelele serice ale anticorpilor IgA împotriva celor două transglutaminaze se corelează cu ingestia de gluten și probabil cu parametrii ce reflectă activitatea bolii. Tratamentul de elecție a pacienților cu DH constă în respectarea dietei fără gluten. Dapsone se administrează până când regimul fără gluten devine eficient.*

**Cuvinte cheie:** dermatita herpetiformă, transglutaminaza, dapsone.

## Summary

*Dermatitis herpetiformis (DH) is a chronic autoimmune blistering skin disease characterized by granular IgA precipitates in the papillary dermis and by an association with celiac disease. Epidermal transglutaminase and tissue transglutaminase are considered to be autoantigens in DH. Serum levels of IgA antibodies to both transglutaminases correlate with dietary gluten intake and probably with parameters of disease activity. A gluten-free diet is the treatment of choice for patients with DH. Dapsone should be used during the period until the gluten-free diet is effective.*

**Key words:** dermatitis herpetiformis, transglutaminase, dapsone.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 35-42

Dermatita herpetiformă (DH) este o afecțiune autoimună caracterizată clinic printr-o erupție papuloveziculoasă pruriginoasă, histologic prin microabcese cu neutrofile în papilele dermice și bulă subepidermică, iar imunologic prin depozite granulare de IgA în dermul papilar [1].

Descrierea inițială a DH aparține dermatologului american Louis Duhring în 1884 [2]. Câțiva ani mai târziu, Louis Brocq aduce completări și trece în revistă cazurile anterioare raportate sub alte nomenclaturi [3]. Marks et al. descrie în 1966 pentru prima dată asocierea DH cu modificări la nivelul intestinului subțire, iar 4 ani mai târziu imunoglobulinele depozitate la nivelul joncțiunii dermo-epidermice sunt identificate ca fiind de tip IgA [4,5].

Prevalența și incidența DH variază în funcție de zona geografică între 0,006 – 39,2/100 000 de locuitori, respectiv 0,86-2,5/100 000 de locuitori (tabel I) [6-14].

## Patogeneza

La pacienții cu DH s-a observat o asociere cu alele din clasa HLA II (DQA1\*0501 și DQB1\*02) de pe cromozomul 6 și mai rar cu DQA1\*03, DQB1\*0302 [15]. Incidența bolii la rudele de grad I a pacienților cu DH este de 4,4-6,5 % [16,17]. Aceasta demonstrează existența unui fond genetic pentru DH și indică un risc crescut familial.

\* Clinica de Dermatologie, U.M.F. „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca.

Tabel I. Incidența și prevalența dermatitei herpetiforme în funcție de aria geografică

Autori	Aria geografică / perioada	Prevalența /100 000	Incidence /100 000
Wyatt et al. <sup>6</sup>	Marea Britanie 1971	1,2	-
Burrows <sup>7</sup>	Irlanda de Nord 1972	23	2,5
Reunala et al. <sup>8</sup>	Finlanda 1978	10,4	1,3
Buckley et al. <sup>9</sup>	Sudul Irlandei 1983	11,9	-
Mobacken et al. <sup>10</sup>	Vestul Suediei 1984	22,9	1,1
Gawkrodger et al. <sup>11</sup>	Scotia 1984	11,5	-
Moi <sup>12</sup>	Centrul Suediei 1984	39,2	0,86-1,45
Smith JB et al. <sup>13</sup>	Utah 1987	11,2	0,98
Shibahara et al. <sup>14</sup>	Japonia 2001	0,006-0,022	-

DH se asociază întotdeauna cu enteropatia glutenică. Se pare că etiopatogeneza celor două afecțiuni este, în parte, comună. În plus, regimul fără gluten determină nu numai regresia leziunilor intestinale, dar și o ameliorare netă a erupției cutanate din DH [18]. Recent, un nou model animal pentru DH a fost dezvoltat utilizând un șoarece cu sensibilizare la gliadină (HLA-DQ8) și predispoziție pentru afecțiuni autoimune (șoarecele NOD – un model murin clasic pentru diabetul zaharat de tip I și alte boli autoimune). După consumul de gluten, șoarecele dezvoltă vezicule subepidermice cu infiltrat neutrofilic și depozite granulare de IgA la nivelul papilelor dermice. Leziunile răspund la regimul alimentar fără gluten cu sau fără dapsonă asociată. Acest model va permite studiul mecanismelor patogenetice de la nivelul pielii după ingestia de gluten [19]. Gliadina este o componentă a glutenului, proteină majoră prezentă în cereale. În serul pacienților cu DH au fost identificați anticorpi împotriva gliadinei, reticulinei, endomisiumului, transglutaminazei tisulare și epidermice [20-22]. Rolul acestora în patogeneza bolii este în continuare neclar, întrucât nu induc bule prin transfer pasiv. În consecință, DH nu poate fi încadrată fără rezerve în capitolul bolilor autoimune. Anticorpii anti-endomisium se leagă de fapt de transglutaminaza tisulară prezentă în endomisiumul esofagului de maimuță utilizat ca substrat. În prezent, transglutaminaza epidermică este considerată principalul antigen din DH, în timp ce transglutaminaza tisulară este una din țintele majore ale procesului autoimun din enteropatia glutenică [22, 23]. Pacienții cu DH produc două tipuri de anticorpi IgA împotriva trans-glutaminazei epidermice, dintre care unul se leagă exclusiv pe

această enzimă, iar al doilea reacționează încrucișat și cu transglutaminaza tisulară. Acest al doilea tip are o aviditate redusă pentru varianta epidermică și se găsește la pacienții cu boală celiacă fără manifestări cutanate [24]. Transglutaminazele sunt o familie de enzime cu funcții diverse incluzând deamidare, incorporare de amine, esterificare, hidroliză și crosslinking a proteinelor. Se cunosc 9 transglutaminaze umane. Acestea sunt implicate în mecanisme fiziologice importante, cum ar fi coagularea sângelui, apoptoza și maturarea citoscheletului keratinocitar. Importanța lor este demonstrată și prin faptul că, deficitul genetic de transglutaminază 2 determină ichtioză lamelară. Mecanismul prin care gliadina din cereale induce un răspuns imun împotriva transglutaminazei tisulare este parțial elucidat. Gliadina reprezintă un substrat pentru transglutaminaza tisulară. În urma legării acesteia de gliadină este posibilă apariția de noi epitopi care vor fi prezentați prin conjugare cu antigenele de suprafață din clasa HLA DQ2 sau DQ8, limfocitelor T și apoi limfocitelor B responsabile de producția de anticorpi antitransglutaminaza tisulară. Acești neo-epitopi pot deasemenea stimula celulele T să producă citokine, cum ar fi interferon  $\gamma$ , interleukină-4 și factor de necroză tumorală  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ce vor altera peretele intestinului subțire cu apariția enteropatiei. În plus, celulele T ar putea secreta și metaloenzime ce degradează matricea (matrix degrading metalloenzymes – MMP 1,3), cu un rol major în apariția modificărilor de tip atrofie viloză și hiperplazie criptică [25]. Inițial anticorpii de tip IgA anti-transglutaminaza tisulară se sintetizează la nivel intestinal, ulterior ajung în circulație și s-ar putea depune în piele datorită unei reactivități încrucișate cu transglutaminaza

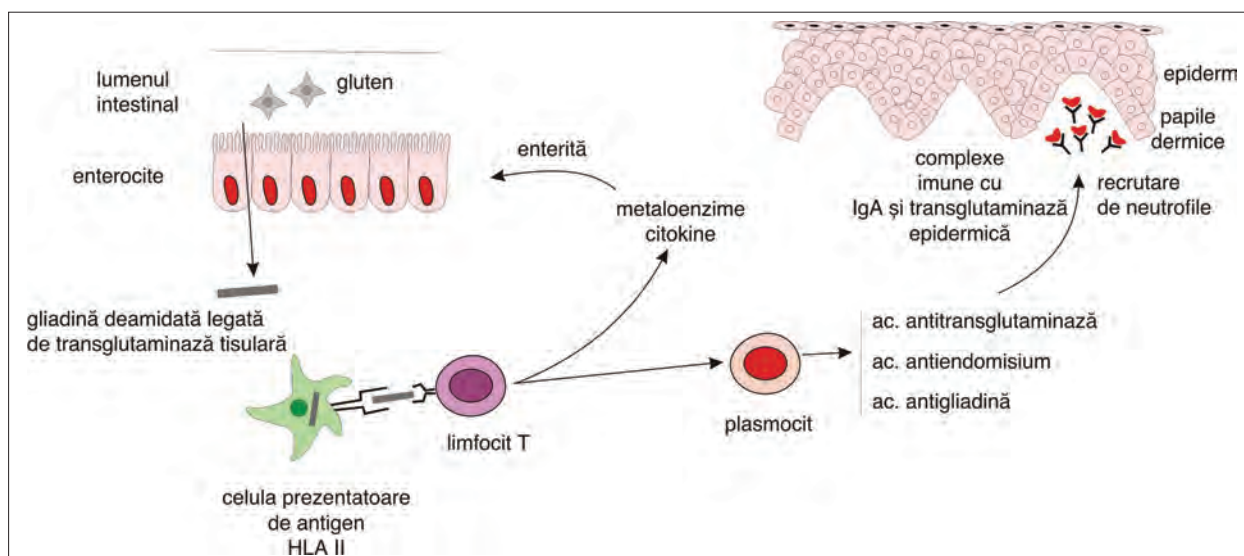


Fig. 1. Mecanismul patogenetic posibil în dermatita herpetiformă și enteropatia glutenică

epidermică [26,27]. Aceasta este exprimată în epiderm la nivelul citoplasmei keratinocitelor din straturile spinos și granulos. Este sintetizată sub formă de zimogen inactiv de 77 kDa care se clivează prin proteoliză în două fragmente de 30 și 47 kDa în cursul diferențierii epidermice [28,29]. În favoarea unei posibile reactivități încrucișate între transglutaminaza tisulară prezentă în pielea normală și transglutaminaza epidermică pledează similitudini structurale (64%), în anumite regiuni, ale secvențelor de aminoacizi [30]. Mecanismul prin care apar depozitele de IgA la nivelul papilelor dermice nu are o explicație bazată pe date experimentale. Este posibilă depunerea de complexe imune circulante formate din IgA și transglutaminaza tisulară la acest nivel, întrucât enzima poate fi activă și capabilă să se lege de anumite structuri dermice. Mecanismul patogenetic posibil în DH este reprezentat în fig. 1 [31,32]. În concluzie, DH poate fi considerată o sensibilizare la gluten dezvoltată la anumiți pacienți cu boală celiacă, ce produc anticorpi antitransglutaminază epidermică cu afinitate și aviditate înaltă pentru aceasta [22, 24].

### Manifestări clinice

DH apare mai frecvent la adulți tineri, dar poate debuta la orice vârstă. Se caracterizează prin vezicule sub tensiune, pruriginoase, unele

grupate cu aspect herpetiform, având tendința să apară simetric, pe suprafețele extensorii (fig. 2, 3). Regiunile mai frecvent interesate sunt genunchi, coate, fese, umeri și scalp, dar pot apare leziuni și pe trunchi, față, iar mai rar pe palme și plante. În evoluție, prin spargerea veziculelor apar eroziuni, cruste, iar ulterior hipo- și hiperpigmentații reziduale. Interesarea mucoaselor este rară. Majoritatea pacienților acuză un prurit intens care poate precede cu 8-12 ore apariția leziunilor. Leziunile se exacerbează prin dietă bogată în gluten sau iodide (fructe de mare). Deși doar 20% din pacienții cu DH prezintă manifestări clinice de enteropatie glutenică, investigațiile endoscopice și histologice arată modificări intestinale



Fig. 2. Aspectul clinic al leziunilor din dermatita herpetiformă





Fig. 3. Dispoziția grupată a veziculelor din dermatita herpetiformă

de atrofie a vilozităților intestinale în 80% din cazuri, iar restul de 20% prezintă un număr crescut de limfocite T, cu receptori gama/delta, intraepiteliale [33]. Acești pacienți cu DH dar fără manifestări digestive intră în categoria de boală celiacă latentă considerată în prezent de 10 ori mai numeroasă decât forma manifestă clinic [34].

### Explorări paraclinice

Aspectul caracteristic de DH în microscopie optică se observă în leziunile inițiale prin acumularea de neutrofile și puține eozinofile sub forma unor microabcese papilare (fig. 3, 4). În plus, apare și un infiltrat limfohistiocitar cu câteva neutrofile, dispus perivascular în dermul papilar și mijlociu. În evoluție se constituie bula subepidermică, vizibilă și macroscopic, aspect care face dificilă diferențierea histologică de alte afecțiuni buloase subepidermice cum ar fi pemfigoidul bulos, dermatita cu IgA liniar, eritemul multiform, epidermoliza buloasă dobândită sau lupusul eritematos sistemic bulos (fig. 4). Studiile în microscopie electronică au arătat că leziunile inițiale se formează deasupra lamei lucide, care pare să rămână la început intactă, pentru ca treptat leziunile să se extindă cu alterarea acestei zone [35].

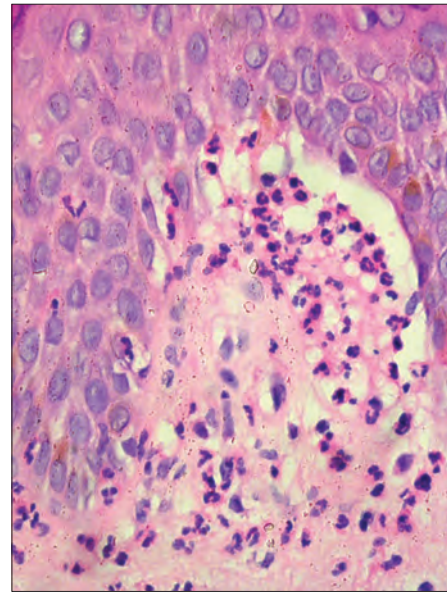


Fig. 4. Aspectul histopatologic cu prezența microabceselor de neutrofile și eozinofile la nivelul papilei dermice (hematoxilină-eozină, 40x)

Diagnosticul de DH se bazează pe demonstrarea depozitelor granulare (mai rar fibrilare) de IgA de la nivelul papilelor dermice prin imunfluorescență directă, realizată pe piele perilezională (fig.5). Întrucât această metodă are o sensibilitate și specificitate înaltă, în comparație cu examenul histopatologic, este investigația esențială pentru diagnosticul de DH [36].

La pacienții cu DH și enteropatie glutenică se evidențiază prin ELISA anticorpi de tip IgA anti-

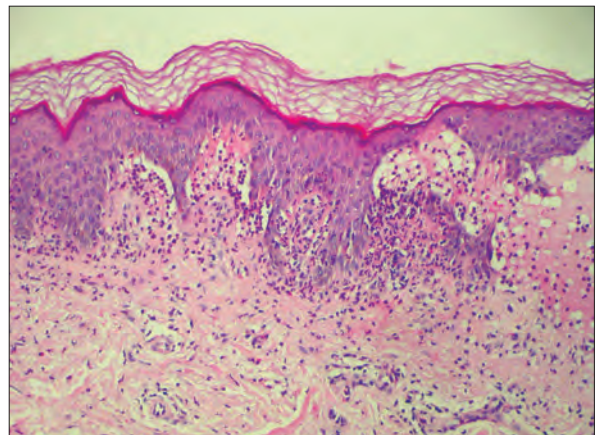


Fig. 5. Aspectul histopatologic care relevă pe lângă microabcese și constituirea bulei subepidermice (hematoxilină-eozină, 10x)

Tabel II. Sensibilitatea (%) determinării anticorpilor IgA antiendomisiu prin imunfluorescență indirectă și a anticorpilor IgA anti-transglutaminază tisulară, anti-transglutaminază epidermică prin ELISA la pacienți cu dermatită herpetiformă

Autori	Nr. pacienți (n > 20)	Anticorpi antiendomisiu (%)	Anticorpi antitransglutaminaza tisulară (%)	Anticorpi antitransglutaminaza epidermică (%)
Chorzelski et al <sup>21</sup>	30	79	-	-
Kumar et al <sup>37</sup>	26	65	-	-
Reunala et al <sup>38</sup>	22	76	-	-
Alonso-Llamazares et al <sup>39</sup>	40	63	-	-
Dieterich W et al <sup>40</sup>	61	-	89,1	-
Kumar et al <sup>41</sup>	44	74	79	-
Sárdy et al <sup>22</sup>	43	-	98,7	92,4
Heil et al <sup>42</sup>	29	-	96,6	44,8
Rose et al <sup>43</sup>	38	-	79	95
Hull et al <sup>44</sup>	44	-	45	52
Jaskowski et al <sup>45</sup>	80	-	48,8	71,3

transglutaminază epidermică, -transglutaminază tisulară și -gliadină deamidată. Determinarea anticorpilor anti-endomisiu se realizează prin imunfluorescență indirectă pe esofag de maimuță, fiind o tehnică mai laborioasă și consumatoare de timp. Dealtfel, anticorpii antiendomisiu se leagă de fapt de transglutaminaza tisulară prezentă în endomisiul esofagului de maimuță. Ca urmare ELISA este mai economică, mai rapidă și pare să aibă o sensibilitate mai bună (tabel II) [37-45]. Se poate observa însă din tabelul II o diminuare a sensibilității metodei în ultimele două studii realizate pe loturi mai mari de pacienți, precum și predominanța anticorpilor antitransglutaminază epidermică la pacienții cu DH în raport cu cei orientați împotriva transglutaminazei tisulare [44, 45]. Ambele teste se negativează în evoluția bolii la pacienții care respectă regimul fără gluten.

### Boli asociate

Asocierea cu enteropatia glutenică manifestă sau latentă clinic este explicată prin patogeniza comună a celor două boli. Confirmarea diagnosticului se bazează pe simptomatologia clinică, aspectul histopatologic obținut prin biopsia din porțiunea distală a duodenului și determinarea anticorpilor IgA antiendomisiu sau anti-transglutaminază tisulară. Leziunile histopatologice clasice de enteropatie glutenică constau în modificări importante ale arhitecturii mucoasei

intestinale cu absența vililor și cripte hiperplazice. Sunt prezente un număr crescut de limfocite intraepiteliale, precum și plasmocite și limfocite în lamina proprie.

Asocierea DH cu alte boli autoimune fiind frecvent raportată se recomandă un screening pentru tiroidita Hashimoto, diabetul zaharat insulino-dependent, anemia pernicioasă, vitiligo, alopecia areata, boala Addison și colagenoze.

Pacienții cu DH au un risc crescut de apariție a unui limfom (1,4-1,6% din cazurile de DH) [46, 47]. Dieta fără gluten pare să aibă un rol protector în acest sens [47].

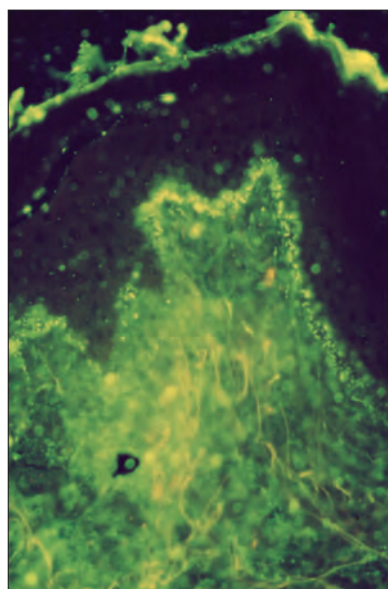


Fig. 6. Imunfluorescența directă evidențiază depozitele granulare de IgA la nivelul papilelor dermice

Tabel III. Regim alimentar fără gluten

Alimente	Permise	Interzise
lactate	Lapte integral, degresat, lichid sau pudră, brânzeturi, iaurturi.	Desert lactat pe bază de cereale, musli, cornflakes, lapte aromat.
Carne Mezeluri	Proaspătă, congelată, conservată natural, jambon, bacon, piept sărat sau afumat, carne tocată, pastă de casă fără făină sau miez de pâine, cârnați, caltaboși, măruntaie.	Semipreparată, carne pane, pastă, piftie (excepție preparatele de casă fără făină)
Pește și alte preparate marine	Pește proaspăt, sărat, afumat, pește congelat, în conserve (natural sau cu vin alb), crustacee, moluște, icre.	Pește înghețat preparat (pane), unt de pește sau crustacee, produse de patiserie cu pește.
Ouă	Albuș, gălbenuș.	Produse de patiserie cu ou.
Cereale	Cartofi proaspeți, congelați, legume seci: fasole, mazăre, linte, bob, etc., soia, castane, porumb și derivați (făină, griș, etc.), manioc și derivați (tapioca, etc.), orez și derivați, hrișcă, sorg.	Cartofi, legume gătite în comerț cu sosuri, ovăz și derivați*, grâu și derivați (făină, griș, pesmet, paste, pâine, cornuri, biscuiți, turtă dulce, etc.), orz și derivați, secară și derivați, prăjituri cu orez și făină de grâu, mei.
Legume verzi	Proaspete sau conservate natural sau congelate, ciorbă sau supă în plic sau cutie (fără făină).	Legume verzi gătite, ciorbe cu adaos de făină, paste.
Fruite	Proaspete sau uscate, oleaginoase (nuci, alune, arahide, etc.), conservate (în sirop).	Smochine uscate (cu făină), fructe zaharisite
Grăsimi	Unt, margarină, uleiuri (floarea soarelui, soia, măsline), smântână.	
Dulciuri	Zahăr de sfeclă, trestie, înghețată, miere, dulceață (numai fructe, zahăr), ciocolată, bomboane.	Nougat, drajee, înghețată în cornet, jeleuri, creme.
Băuturi Diverse	Apă de robinet, îmbuteliată, limonadă, vin. Cafea, ceai, infuzii, muștar.	Bere. Sosuri din comerț (pot conține gluten).

\*se pare că ovăzul este tolerat fără probleme de pacienții cu DH)

## Tratament

Tratamentul ideal pentru pacienții cu DH este dieta fără gluten (tabel III) [48,49]. Întrucât, răspunsul erupției cutanate la regimul alimentar este lent de săptămâni sau chiar luni se preferă să se înceapă tratamentul inițial combinând dieta cu administrarea dapsoniei. Răspunsul leziunilor cutanate și a pruritului la dapsonă este spectaculos, de la câteva ore până la 2-3 zile. Evitarea alimentelor ce conțin gluten este dificilă, fiind nevoie de ajutorul unui dietetician. De asemenea, este utilă aderarea pacientului la o asociație/societate a bolii celiace care îi va asigura informații și un grup de suport.

Inițierea tratamentului cu dapsonă va fi atent monitorizată, începându-se cu doze reduse de 25-50 mg/zi la adult și 0,5 mg/kg la copil, divizate în 2 prize zilnice. Majoritatea bolnavilor cu DH necesită 50-100 mg/zi pentru controlul afecțiunii. În general, aceste doze sunt bine tolerate, chiar dacă induc o ușoară hemoliză cu methemoglobinemie [50]. Pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază au risc de hemoliză severă și ca urmare terapia cu dapsonă va fi

contraindicată. Methemoglobinemia indusă de dapsonă este de obicei în jur de 5-10%, astfel că la o hemoglobină totală de 13 g/dl capacitatea efectivă de transport a oxigenului rămâne de 11,7-12,4 g/dl, ceea ce nu determină apariția de manifestări clinice. În schimb bolnavii cu anemie sub 10 g/dl pot fi afectați de efectele hematologice ale dapsoniei, existând riscul unei decompensări cardiace sau accidente ischemice coronariene sau cerebrale.

Alte efecte secundare ale dapsoniei sunt:

- agranulocitoza ce apare rar, fiind estimat 1 caz la 3000 de pacienți, de obicei fiind observată în primele 7 săptămâni de tratament [51].
- sindromul de hipersensibilizare la dapsonă se manifestă cu febră, leziuni cutanate (papule, plăci eritematoase, pustule, leziuni eczematoase), manifestări sistemice (hepatomegalie, splenomegalie, icter, limfadenopatie), fotosensibilitate. Acest sindrom apare de obicei după 4 săptămâni de tratament [52].
- neuropatia distală este rară, apare mai frecvent în primele 4 luni și în general după doze mari de dapsonă.



Monitorizarea tratamentului cu dapsona va consta în hemoleucogramă realizată săptămânal pentru primele 4-6 săptămâni de tratament, pentru a evalua gradul de hemoliză și a surprinde dezvoltarea agranulocitozei. Ulterior se va repeta hemoleucograma lunar pentru următoarele 5 luni, iar apoi la intervale de 6 luni. Testele hepatice se vor repeta la 6 luni. Pentru a reduce hemoliza indusă de dapsonă se poate administra vitamina E 800 u/zi, iar pentru methemoglobinemie asocierea cimetidinei 1,6 g/zi poate fi benefică, reducând cefaleea [53,54].

Sulfapiridina este de asemenea utilă în tratamentul DH, fiind utilizată dacă dapsona este contraindicată, dar are o eficiență mai redusă.

Intrat în redacție: 2.11.2009

## Bibliografie

- Baican A, Sitaru C. – Dermatita herpetiformă – actualități de diagnostic și tratament. *Acta Dermatol Transilv* 2003; 1-2:96-101.
- Duhring L. – Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1884; 3: 225-9.
- Brocq L. – De la dermatite herpétiforme de Duhring. *Ann Dermatol Syphiliogr* 1888; 9: 65-83, 133-157, 209-227, 305-327, 433-454, 493-518.
- Marks J, Shuster S, Watson AJ. – Small bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet II* 1966; 1280-2.
- Van der Meer JB. – Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1969; 81: 493-503.
- Wyatt E, Shuster S, Marks J. – A postal survey of patients with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1971; 85: 511-8.
- Burrows D. – The prevalence of Dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1972; 86: 437.
- Reunala T, Lokki J. – Dermatitis herpetiformis in Finland. *Acta Derm Venereol* 1978; 58 (6): 505-10.
- Buckley DB, English J, Molloy W et al. – Dermatitis herpetiformis: a review of 119 cases. *Clin Exp Dermatol* 1983; 8: 477-87.
- Mobacken H, Kastrup W, Nilsson LA. – Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in western Sweden. *Acta Derm Venereol* 1984; 64 (5): 400-4.
- Gawkroder DJ, Blackwell JN, Gilmour HM et al. – Dermatitis herpetiformis: diagnostic, diet and demography. *Gut* 1984; 25: 151-7.
- Moi H. – Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a country in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984; 64 (2): 144-50.
- Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. – The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah. *Arch Dermatol* 1992; 128 (12): 1608-10.
- Shibahara M, Nanko H, Shimizu M et al. – Dermatitis herpetiformis in Japan: An update. *Dermatology* 2002; 204: 37-42.
- Spurkland A, Invarsson G, Falk ES et al. – Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ ( $\alpha 1^*0501$ ,  $\beta 1^*02$ ) or the HLA-DQ ( $\alpha 1^*03$ ,  $\beta 1^*302$ ) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49: 29-34.
- Reunala T. – Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 394-398.
- Meyer LG, Zone JJ. – Familial incidence of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 643-7.
- Fry L, Seah PP, Riches DJ et al. – Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet* 1973; 1: 288-91.
- Marietta E, Black K, Camilleri M et al. – A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J Clin Invest* 2004; 114: 1090-7.
- Seah PP, Fry L, Holborow EJ et al. – Antireticulin antibody: incidence and diagnostic significance. *Gut* 1973; 14:311-5.
- Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J et al. – IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395-402.
- Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B et al. – Epidermal transglutaminase (Tgase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195: 747-57.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. – Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
- Kárpáti S. – Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004; 34: 83-90.
- Airola K, Vaalamo M, Reunala T, et al. – Enhanced expression of interstitial collagenase, stromelysin-1 and urokinase plasminogen activator in lesions of dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1995; 15: 184-9.
- Marzari R, Sblattero D, Florian F et al. – Molecular dissection of the tissue transglutaminase autoantibody response in celiac disease. *J Immunol* 2001, 166: 4170-4176.
- Aeschlimann D, Koeller MK, Allen-Hoffmann BL et al. – Isolation of a cDNA encoding a novel member

- of the transglutaminase gene family from human keratinocytes *J Biol Chem* 1998; 273: 3452-60.
28. Eckert RL, Sturniolo MT, Broome AM, et al. – Transglutaminase function in epidermis. *J Invest Dermatol* 2005; 124:481-92.
  29. Hitomi K. Transglutaminases in skin epidermis. *Eur J Dermatol* 2005; 15:313-9.
  30. Kim IG, McBride OW, Wang M et al. – Structure and organization of the human transglutaminase 1 gene. *J Biol Chem* 1992; 267: 7710-7.
  31. Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346; 3: 180-188.
  32. Doffoel-Hantz V, Cogné M, Sparsa A et al. – Physiopathologie de la dermatite herpétiforme. Données actuelles. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 784-8.
  33. Savilahti E, Reunala T, Mäki M. – Increase of lymphocytes bearing the  $\gamma/\delta$  receptor in the jejunum of patients with dermatitis herpetiformis. *Gut* 1992; 33: 206-11.
  34. Fry L. – Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002; 6: 523-31.
  35. Pardo RJ, Penneys NS. – Location of basement membrane type IV collagen beneath subepidermal bullous diseases. *J Cutan Pathol* 1990; 17: 336.
  36. Reunala TL. – Dermatitis herpetiformis. *Clinics in Dermatology* 2001; 19: 728-36.
  37. Hull CM, Liddle M, Hansen N et al. – Elevation of IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 120-4
  38. Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR et al. – IgA anti-epidermal transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis and pediatric celiac disease. 2009; 129: 2728-30.
  39. Kumar V, Hemedinger E, Chorzelski TP et al. – Reticulin and endomysial antibodies in bullous diseases: comparison of specificity and sensitivity. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1179-82.
  40. Reunala T, Chorzelski TP, Viander M et al. – IgA anti-endomysial antibodies in dermatitis herpetiformis: correlation with jejunal morphology, gluten-free diet and anti-gliadin antibodies. *Br J Dermatol* 1987; 117: 185-91.
  41. Alonso-Llamazares J, Gibson LE, Rogers RS. – Clinical, pathologic, and immunopathologic features of dermatitis herpetiformis: review of the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol* 2007;46:910-19.
  42. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L et al. – Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 133-6.
  43. 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; 3: 378-82.
  44. Heil PM, Volc-Platzer B, Karlhofer F et al. – Transglutaminases as diagnostically relevant autoantigens in patients with gluten sensitivity. *JDDG* 2005; 3: 974-8.
  45. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J et al. – Autoantibodies against epidermal transglutaminase are a sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61; 1: 39-43.
  46. Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B. – Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *Br Med J* 1994; 308: 13-15.
  47. Lewis HM, Reunala TL, Garioch JJ et al. – Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7.
  48. \*\*\* Régimes alimentaires. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 913-6.
  49. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA et al. – 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994; 131: (4): 541-5.
  50. Jollow DJ, Bradshaw TP, McMillian DC. – Dapsone-induced hemolytic anemia. *Drug Metab Rev* 1995; 27: 107-24.
  51. Hornstern P, Keisu M, Wiholm BE. – The incidence of agranulocytosis during treatment of dermatitis herpetiformis with dapsone as reported in Sweden, 1972 through 1988. *Arch Dermatol* 1990; 126: 919-22.
  52. Kumar RH, Kumar MV, Thappa DM. – Dapsone syndrome – a five year retrospective analysis. *Indian J Lepr* 1998; 70: 271-6.
  53. Prussick R, Ali MAM, Rosenthal D et al. – The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 210-3.
  54. Rhodes LE, Tingle MD, Park BK et al. – Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995; 132:2 57-62.

Adresă de corespondență:

Adrian Baican  
Clinica de Dermatologie, Str. Clinicilor nr. 3-5, Cluj-Napoca  
E-mail: adrianbaican@yahoo.com