

Artigo de revisão

Panorama atual sobre Dermatite Herpetiforme: uma revisão de literatura

Current overview of Dermatitis Herpetiformis: a literature review

Wallace Adriel de Assis Maciel¹, Aline Raissa de Carvalho Queiróz², Emanuely Botelho Rocha Mota³

¹ Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário FIPMoc-Afya, Montes Claros, MG, Brasil.

² Professora do Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário FIPMoc-Afya, Montes Claros, MG, Brasil.

³ Professora do Curso de Graduação em Medicina, Universidade Estadual de Montes Claros (UNIMONTES), Montes Claros, MG, Brasil.

Autor correspondente: Wallace Adriel de Assis Maciel

Autor correspondente: Wallace Adriel de Assis Maciel

Contato: wallaceadriel.contato@gmail.com

Palavras-chave:

Dermatite
Herpetiforme.
Dermatopatias
vesiculobolhosas.
Doença Celíaca.

Keywords:

Bullous
dermatoses.
Celiac disease.
Dermatitis
herpetiformis.

RESUMO

A Dermatite Herpetiforme (DH) é uma doença autoimune crônica e sistêmica relacionada à hipersensibilidade ao glúten, sendo caracterizada por intenso prurido e sensação de queimação. As lesões são polimórficas e afetam, principalmente e de forma simétrica, as superfícies extensoras, como os cotovelos e joelhos, além de nádegas e couro cabeludo. É uma manifestação cutânea associada, geralmente, à Doença Celíaca (DC). É uma patologia de origem multifatorial, incluindo fatores genéticos e dietéticos, sendo definida por depósitos de imunoglobulinas do tipo IgA nas papilas dérmicas da pele. Comumente, atinge indivíduos adultos de ascendência norte-europeia, sendo incomum em países asiáticos e africanos. No Brasil, no entanto, não há estudos amplos sobre a epidemiologia da DH. O presente artigo tem como objetivo apresentar uma visão geral sobre a DH, destacando etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, investigação diagnóstica e tratamento. Para tanto, esta revisão bibliográfica contou com busca de artigos científicos em bases de dados, publicadas entre o período de 2017 e 2024, e de outros materiais didáticos que se mostraram relevantes para elucidar o tema abordado.

ABSTRACT

Dermatitis herpetiformis (DH) is a chronic and systemic autoimmune disease related to gluten hypersensitivity, characterized by intense itching and a burning sensation. The lesions are polymorphic and predominantly affect the extensor surfaces, such as elbows and knees, as well as the buttocks and scalp, often in a symmetrical manner. It is a cutaneous manifestation typically associated with Celiac Disease (CD). The pathology has a multifactorial origin, involving genetic and dietary factors, and is defined by deposits of immunoglobulin type IgA in the dermal papillae of the skin. Commonly, DH affects individuals of Northern European descent, being uncommon in Asian and African countries. However, in Brazil, there is a lack of extensive studies on the epidemiology of DH. The present study aims to provide an overview of dermatitis herpetiformis, highlighting etiology, epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnostic investigation, and treatment. To achieve this, the literature review involved the search for scientific articles in databases published between 2017 and 2024, as well as other educational materials relevant to elucidate the discussed topic.

Recebido em:

21/03/2024

Aprovado em:

24/04/2024

Publicado em:

28/06/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

INTRODUÇÃO

Dermatite Herpetiforme (DH), também conhecida como doença de Duhring-Brocq, é uma doença autoimune crônica e sistêmica relacionada à hipersensibilidade ao glúten, sendo caracterizada por intenso prurido e por sensação acentuada de queimação em lesões polimórficas, como pápulas eritematosas, placas urticariformes, agrupamento de vesículas e bolhas tensas¹. É uma condição que afeta, sobretudo e de forma simétrica, as superfícies extensoras dominantes — cotovelos e joelhos —, além das nádegas. Essa condição é considerada uma manifestação cutânea da Doença Celíaca (DC)².

A fisiopatologia da DH ocorre de maneira análoga em pacientes com DC, uma vez que ambos os processos lesivos estão associados à ingestão de glúten e às mesmas imunoglobulinas, tendo uma origem complexa que envolve diversos fatores genéticos³. Isso resulta em histologias semelhantes no intestino delgado e nas papilas dérmicas³. No entanto, o envolvimento do intestino delgado nem sempre ocorre, sendo que cerca de 80% dos indivíduos com DH não apresentam sintomas gastrointestinais de DC⁴.

As características histológicas específicas de lesões, tanto da pele quanto do intestino delgado, apresentam deposição de anticorpos IgA circulantes contra a transglutaminase tecidual. A formação de imunocomplexos com IgA transglutaminases e anticorpos da derme estimula ativação do sistema complemento e influxo de neutrófilos e de citocinas inflamatórias, resultando em lesão cutânea⁵. O diagnóstico padrão-ouro para a DH é feito pela existência de depósitos de IgA na junção dermoepidérmica, patognomônico dessa condição, por meio da imunofluorescência direta (IFD)⁶.

Porém, um dos grandes desafios para o diagnóstico da DH é que se trata de um achado dermatológico, muitas vezes, confundido com outras doenças bolhosas autoimunes, além de urticária, escabiose e eczemas, sendo a DH um

diagnóstico diferencial⁷. Assim que houver o diagnóstico confirmado, é preciso iniciar rigorosa dieta livre de glúten, que funciona como baluarte para o tratamento da DH e deve ser mantida por toda a vida para assegurar evolução clínica adequada da DH e da DC, principalmente porque a DH pode cursar como única manifestação da DC⁸.

Este artigo visou descrever e exemplificar uma revisão geral sobre DH, incluindo etiologia, epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, investigação diagnóstica e tratamento/manejo.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica acerca da DH, com busca ativa em artigos das seguintes bases de dados: Pubmed/Medline, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), publicados entre 2017 e 2024, além de livros e outros materiais didáticos, fora ou dentro deste período temporal, caso necessários para descrever contexto histórico, achados relevantes e elucidar a patologia abordada. A pesquisa foi realizada por meio dos descritores selecionados através dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): dermatite herpetiforme, dermatopatias vesiculobolhosas e doença celíaca combinados, através do operador booleano AND, ou não. A escolha das plataformas considerou abrangência, afinidade, relevância e inovação para com a temática. Como critérios de exclusão, trabalhos que não estivessem em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, além de trabalhos que não permitiam acesso completo, trabalhos duplicados nas bases de dados ou que não se relacionassem com o tema discutido. Foram utilizados 34 trabalhos na confecção desta revisão de literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dermatite Herpetiforme

A Dermatite Herpetiforme (DH) foi documentada pela primeira vez há mais de 135 anos, por Luis Duhring⁹, médico dermatologista norte-americano, sendo registrada como uma erupção pruriginosa e multiforme com eritema, bolhas, pápulas e, principalmente, vesículas agrupadas e bem localizadas. Na época, ele havia observado quinze casos com essas manifestações e decidiu nomeá-la como “Dermatite Herpetiforme”, devido à semelhança clínica com a infecção por herpesvírus⁸.

Quatro anos depois, os sintomas mais clássicos da Doença Celíaca (DC) foram descritos por Samuel Gee¹⁰. Nesse sentido, a relação entre DH e DC foi encontrada após ser notado que a enteropatia celíaca era um achado comum na DH e, sobretudo, ao observar que a dieta livre de glúten — tratamento de escolha na DC —, era eficaz no tratamento e na cicatrização da mucosa do intestino delgado, além de aliviar, radicalmente, a erupção cutânea da DH¹¹.

A DH é uma doença autoimune que provoca aglomerados de bolhas hiperemiadas e intensamente pruriginosas⁷. É causada por sensibilidade ao glúten — presente na cevada, no trigo e no centeio —, manifestando-se em regiões extensoras, couro cabeludo, área nugal e nas nádegas. Comumente, é apresentada como manifestação extraintestinal da DC, uma doença inflamatória do intestino delgado, também relacionada à ingestão de glúten⁶.

A fisiopatologia da DH é semelhante à da DC, pois ambas são patologias multifatoriais que envolvem fatores genéticos, imunológicos e dietéticos⁷. A hipersensibilidade ao glúten apresenta um fator gênico, visto que parentes de primeiro grau de pacientes com DH e DC têm um risco de quase 15 vezes maior em comparação à população em geral⁶. Tanto a DH quanto a DC estão intimamente associadas aos haplótipos DQ2 e DQ8 do antígeno leucocitário humano (HLA)⁶.

Esses haplótipos estão, de forma conjunta, envolvidos no processamento do antígeno gliadina, presente no glúten. Por esse viés, as reações imunomediadas da patogênese da DC inicialmente são semelhantes com a DH⁵. A transglutaminase tecidual (TG2/tTG), presente no intestino, é o principal autoantígeno na DC: é ela que modifica a glutamina em ácido glutâmico dentro da gliadina, que é uma fração solúvel em álcool do glúten, após a absorção da gliadina na lâmina própria do lúmen gastrointestinal⁶. Trata-se de uma modificação importante, uma vez que a gliadina aumenta sua afinidade por DQ2 e DQ8 nas células apresentadoras de antígeno (APCs)⁶.

Nessa sequência, a gliadina é também apresentada às células T CD4+, o que resulta em inflamação progressiva e dano às células epiteliais da mucosa. Além desse mecanismo, os resíduos de glutamina modificada pela gliadina também se ligam, de forma covalente, à TG2 e são apresentadas às células T auxiliares específicas para gliadina, que, por sua vez, estimulam os linfócitos B a produzirem anticorpos da classe IgA, circulantes e direcionados contra a TG2⁸. Pela propagação do epítomos também há formação de anticorpos autoimunes IgA contra a transglutamina epidérmica (TG3/eTG) encontrada na pele⁸. Em síntese, a TG3 funciona como principal autoantígeno na DH enquanto, na DC, esse papel é realizado pela TG2.

Propõe-se, atualmente, que a DH comece com a DC oculta, como uma resposta imune à TG2 do intestino, que, posteriormente, evolui para uma resposta à TG3 nas papilas dérmicas, sendo um achado tardio e progressivo da DC⁶. Vale ressaltar, porém, que tanto pacientes com DC quanto DH produzem anticorpos anti-TG3, mas na DC estes apresentam baixa afinidade pela TG3 e não formam os imunocomplexos a serem depositados na pele, ao contrário dos anticorpos anti-TG3, encontrados em pacientes com DH, de alta afinidade⁸, sendo, porém, um mecanismo que ainda precisa ser elucidado e compreendido de forma ampla, concisa e integrada⁸.

O diagnóstico de DH é estabelecido pela

presença de características clínicas, histopatologia, sorologia e testes de IFD, e pode ser complementada com biópsia⁶. As amostras para IFD são geralmente coletadas em áreas de pele perilesional, porque as alterações características da lesão podem ser perdidas no tecido lesionado. A descoberta diagnóstica está centrada na deposição de IgA na derme papilar, manifestando-se em padrão granular, grumoso, pontilhado ou fibrilar, sendo este último mais comum em indivíduos de etnia asiática¹².

Etiologia

A DH, embora de origem multifatorial, apresenta alguns fatores conhecidos e determinantes:

Genética: A DH está associada a certos tipos de HLA, especialmente HLA-DQ2 e, em menor medida, HLA-DQ8. Parentes de primeiro grau de pacientes celíacos e/ou com a DH apresentam maior probabilidade de serem afetados por um dos distúrbios¹².

Fatores dietéticos: A DH mantém uma relação estreita e direta com o glúten, proteína composta pelos aminoácidos gluteína e gliadina, encontrada em cereais da família das Gramíneas (trigo, centeio e cevada) e presentes em consumos alimentares como farinha, queijo processado, cerveja, uísque, *ketchup*, maionese, entre outros¹³.

Epidemiologia

No Brasil, não há estudos locais amplos e descritivos sobre a epidemiologia da DH, sendo considerada uma doença incomum no país¹. No entanto, tal desconhecimento epidemiológico pode estar associado à ausência de pesquisas sobre a temática dentro da realidade brasileira. É uma doença mais prevalente no norte da Europa e em indivíduos de ascendência norte-europeia nos Estados Unidos, sendo menos comum em países asiáticos e africanos¹. Na Suécia, em um estudo amplo de coorte, de nível nacional, é possível observar que a taxa de incidência da DH era estimada em 0,93 para cada 100 mil habitantes — com

intervalo de confiança de 95% —, com proporção 1:1 de mulheres para homens e uma idade média ao diagnóstico de 60,9 anos¹⁴.

É um achado cutâneo tipicamente observado em homens adultos, geralmente durante a quarta década de vida, de descendência norte-europeia. Pacientes asiáticos, quando apresentam a doença, tendem a ter o padrão fibrilar de forma característica¹². Outro ponto relevante da patologia é que nem sempre apresenta associação clínica clássica com a DC, podendo a DH ser encontrada de forma isolada ou associada a outros distúrbios autoimunes, como vitiligo e diabetes tipo 1. É importante que esses pacientes sejam rastreados para outras patologias¹².

Fisiopatologia

A fisiopatologia da DH decorre, essencialmente, de uma resposta autoimune dominante de imunoglobulinas IgA às moléculas de transglutaminase epidérmica (TG3) e a sequência de eventos que resultam em inflamação e manifestações clínicas ainda não foram totalmente elucidados e compreendidos¹⁵. No entanto, há hipóteses que sugerem a liberação de TG3 dos queratinócitos para a derme papilar, por exemplo, a fim de que ela possa se ligar aos anticorpos circulantes (IgA) ou a complexos formado por TG3 e IgA, os quais são depositados na pele¹⁵.

A ligação dos depósitos de complexo imune de IgA e de anticorpos anti-tTG com tTG nas papilas dérmicas promove a ativação do sistema complemento, influxo de neutrófilos, liberação de citocinas pró-inflamatórias e superprodução de metaloproteases da matriz. Células mononucleares, fibroblastos e células da mucosa intestinal liberam tTG¹⁶. Na DH, o estresse oxidativo causa dano ao DNA dos fibroblastos, principalmente pela exposição à gliadina e tal exposição estimula ligação entre tTG e gliadina na formação de imunocomplexos de gliadina, proteínas e tTG¹⁶. É o complexo imunogênico que estimula a produção de anticorpos IgA contra a transglutaminase epidérmica.

O processo de desaminação simultânea da gliadina aumenta a afinidade da tTG pelas células apresentadoras de antígeno e, como resultado, a gliadina é reconhecida pelas células Th1 e Th2. Tal mecanismo aumenta a secreção de citocinas e do fator de necrose tumoral α (TNF- α), o que propicia danos à mucosa intestinal¹⁷. Acredita-se que a resposta da doença celíaca seja principalmente mediada por Th2, enquanto na dermatite herpetiforme, é predominantemente por Th1¹⁷. A DH deve ser tratada como um sinal de hipersensibilidade cutânea ao glúten em pacientes com DC leve e que produzem anticorpos anti-eTG com alta avidéz e afinidade^{16, 17}.

A presença constante de depósitos de imunocomplexos na pele, provavelmente, está associada a um defeito no receptor Fc dos macrófagos teciduais, responsáveis pelo processo de fagocitose de células danificadas, restos celulares e agentes estranhos¹⁸. É característico desses depósitos, de origem cutânea, sob a influência de lesões, serem deslocados para as papilas. A atividade e a expressão do autoantígeno transglutaminase epidérmica (eTG) também podem ser a causa para a formação de imunocomplexos em outros órgãos, para além do intestino e da pele, como nos rins (nefropatia por IgA), em pacientes com DH e DC¹⁸.

A presença de depósitos de IgA, sobretudo da classe IgA₁, e, raramente IgA₂, granulares ou fibrilares nas papilas dérmicas, são acompanhados por IgM, IgG, C3 e fibronogênio¹⁶, assim como pela eTG¹⁹. Outro achado importante é o aumento do fator de crescimento endotelial vascular (VEFG), que marca a permeabilidade vascular. Em biópsias cutâneas da DH, os depósitos de IgA nas papilas dérmicas são acompanhados por depósitos nas paredes dos vasos em 64% dos casos⁵. Mais pesquisas e estudos devem ser realizados para a compreensão total desse mecanismo fisiopatológico.

Manifestações clínicas

Os achados clínicos incluem lesões cutâ-

neas intensamente pruriginosas, de curso crônico e de características polimorfas, agrupadas, simétricas e distribuídas nas superfícies extensoras dos cotovelos, joelhos, região sacral e glúteos. No entanto, podem ocorrer em áreas do tronco, dorso, couro cabeludo, axilas, ombros e de mucosa oral²⁰. Essas lesões são frequentemente substituídas por pápulas crostosas, escoriações e discromias devido ao processo de coçar subsequente da lesão. Em crianças, os principais diagnósticos diferenciais são dermatite atópica, escabiose e impetigo. Em adultos, porém, pode ser mais difícil realizar tal diferenciação, devido à urticária, prurigo nodular e, sobretudo, pela dermatose bolhosa por IgA linear, em que a diferença só ocorre no estudo de lesões pela IFD²⁰.

Como o prurido é um sinal tão importante, sua ausência fortemente sugere outro diagnóstico⁸. Embora as lesões sejam descritas como multiformes, podem ocorrer, raramente, formação de petéquias e de púrpuras em regiões palmares e plantares, seja em conjunto com as formas clássicas ou como única característica apresentada pela DH⁶. Outras apresentações incomuns incluem ceratoses palmoplantares, placas urticariformes e, até mesmo, anomalias dentárias e erupção dentária tardia, relatadas tanto em pacientes com DH quanto com DC⁶.

Investigação diagnóstica

Para o diagnóstico, uma amostra de região perilesional deve ser analisada por imunofluorescência direta e, outra amostra do agravo cutâneo – normalmente, uma vesícula íntegra –, deve ser coletada para exame anatomopatológico de rotina¹. Sorologia também pode ser utilizada para complementar o diagnóstico⁶, assim como tricoscopia²¹, sendo exames não invasivos.

Imunofluorescência Direta (IFD)

A IFD, que reconhece depósitos granulares

de IgA nas pontas das papilas dérmicas, além de ser o padrão-ouro para o diagnóstico de DH, apresenta sensibilidade de 90% a 95%¹. A área coletada na IFD é importante para minimizar riscos de falsos negativos, reduzindo a necessidade de repetição de biópsia. A IFD pode ser visualizada com microscopia operada por lâmpada de mercúrio de arco curto, microscopia operada por tecnologia de diodo emissor de luz azul e microscopia confocal a laser²². Ela consegue observar três padrões principais de deposição de IgA: depósitos microgranulares nas pontas das papilas dérmicas, depósitos microgranulares-fibrilares ou apenas fibrilares nas pontas das papilas dérmicas e depósitos microgranulares na junção dermoepidérmica²².

Recentemente, no Japão, foi denominada uma variedade de DH com padrão de deposição fibrilar, mostrando que esses depósitos co-localizam com fibrinogênio, o que está em acordo com os tipos não fibrilares de DH e pode ter importância epidemiológica e patológica²³. Além da deposição de IgA em regiões de junção dermoepidérmica, foi relatada a presença de IgA nos vasos e na vasculatura subpapilar da derme reticular em pacientes com DH. Com ainda menos frequência, essa imunoglobulina pode ser detectável nas fibras elásticas, na membrana de folículos pilosos e na membrana basal das glândulas sudoríparas²².

Histopatologia

Achados histopatológicos típicos incluem vesícula subepidérmica, com neutrófilos em seu interior, e microabscessos nas papilas dérmicas, com preservação relativa das pontas inferiores das cristas epidérmicas. Esses achados, porém, não são exclusivos da DH e podem ser observados em outras dermatoses bolhosas, como no lúpus eritematoso sistêmico bolhoso¹. A biópsia é preferivelmente feita pela coloração de hematoxilina e a eosina (H&E)⁶. Caso não seja possível encontrar vesículas íntegras, a biópsia deve ser realizada em pele íntegra e eritematosa. Esses achados também podem ser inespecíficos, em cerca de um

terço dos casos de DH, exibindo infiltrado linfocítico perivascular e infiltrado inflamatório mínimo nas papilas¹¹.

Exames histológicos do intestino delgado, obtidas durante endoscopia digestiva alta, não são necessárias para o diagnóstico de DH²⁴. A maioria dos pacientes não tratados para DH apresenta atrofia vilosa da mucosa do intestino delgado pela enteropatia celíaca, mas, pelo menos, um quarto dos pacientes apresenta arquitetura vilosa normal. No entanto, mesmo sem a presença de danos evidentes na mucosa do intestino delgado, virtualmente, todos apresentam algum grau de inflamação e/ou resposta imune ao glúten²⁴ pelo aumento da densidade de linfócitos intraepiteliais e pela presença de autoanticorpos direcionados à TG2 intestinal¹¹. No entanto, independente da gravidade de danos à mucosa, não há efeitos sobre o prognóstico de longo prazo da DH, o que fortalece a dispensabilidade em coletar tecido do intestino delgado para análise quando esta é diagnosticada²⁵.

Sorologia

São vários os testes sorológicos que podem ser usados como complemento para o diagnóstico de DH, sobretudo, em casos de difícil avaliação. A maioria reconhece autoanticorpos, os quais também podem ser utilizados para diagnosticar DC. A transglutaminase epidérmica (TG3) é o principal autoantígeno na DH¹⁵. Nos Estados Unidos⁸, o Ensaio Imunoenzimático (ELISA) apresenta sensibilidade de 52% a 100% e observou-se que detectar anticorpos anti-TG3 era mais sensível no diagnóstico de DH do que anticorpos contra TG2 e endomísio. Na verdade, 38% dos pacientes que tiveram DH comprovada por biópsia foram negativos para ambos²⁶.

Os testes sorológicos, mais específicos e acurados, ainda estão em desenvolvimento. Segundo Ziberna *et al.*²⁷(2020), um novo ELISA, para medir anticorpos anti-TG3, com alta eficácia diagnóstica, foi criado, assim como um novo teste Western-Blot bi-analítico que identifica, simul-

taneamente, IgA para TG2 e gliadina, mostrando Acurácia no diagnóstico de DH, que foi descrito por Gornowicz-Porowska *et al.*²⁸ (2021). Outros exames e anticorpos, como TG6, anti-neoepítipo TG2 e anti-GAF3X, assim como os níveis de interleucina-36, significativamente mais elevados na DH do que em outras doenças bolhosas autoimunes, estão igualmente estudados⁶.

Diagnóstico diferencial

Outro ponto importante é que, devido às características múltiplas e diversas da DH – por vezes, semelhantes a outros distúrbios cutâneos –, é preciso considerar diagnósticos diferenciais para essa patologia¹². O diagnóstico diferencial, assim, deve incluir, sobretudo, doenças pruriginosas, vesiculobolhosas e autoimunes, que podem compartilhar a mesma sintomatologia clínica e, até mesmo, achados histopatológicos semelhantes à DH¹¹. Devem ser consideradas as doenças autoimunes: dermatose bolhosa por IgA linear, pênfigo bolhoso, epidermólise bolhosa adquirida

e eritema polimorfo²⁹, além das doenças pruriginosas – urticária, eczema atópico e escabiose –, que podem ser confundidas com a DH¹².

As manifestações clínicas da dermatite herpetiforme cursam com envolvimento simétrico das superfícies extensoras, o que pode direcionar o diagnóstico, sendo a deposição de IgA nas papilas dérmicas e/ou na junção dermoepidérmica, identificada pela IFD, sua característica de certeza para o diagnóstico². No entanto, é preciso entender a descrição clínica, de alguns diagnósticos diferenciais da dermatite herpetiforme, como listado na **Tabela 1**.

Tratamento/manejo

Dieta livre de glúten

Essencialmente, a base do tratamento em longo prazo da DH é a adesão a uma dieta totalmente livre de glúten, sendo essencial para melhorar as alterações na pele, tratar a DC associada, e melhorar prognóstico. Deve ser gerenciada em consulta com dermatologista, gastroentero-

Tabela 1. Descrição dos principais diagnósticos diferenciais da DH.

Diagnóstico diferencial	Descrição
Dermatose bolhosa por IgA linear	Doença autoimune que cursa com pápulas urticadas e com bolhas e vesículas, que podem ser hemorrágicas, afetando principalmente tronco, face e pernas.
Pênfigo bolhoso	Doença autoimune com lesões bolhosas, grandes, tensas, pruriginosas e generalizadas, mais prevalente em idosos e que demoram dias para se romper.
Epidermólise bolhosa adquirida	Doença autoimune marcada por bolhas, serosas ou hemorrágicas, em áreas de trauma, afetando dorso das mãos, pés e cotovelos, podendo cicatrizar com atrofia e hiperpigmentação.
Eritema polimorfo	As lesões apresentam muitas formas: desde máculas vermelhas a bolhas e placas. As lesões têm uma característica importante, que é a aparência em “alvo”, com centro mais escuro e bordas mais claras.
Urticária	Erupção cutânea caracterizada por lesões eritematoedematosas e angioedema, principalmente em região de face, orelhas, pescoço e genitais.
Escabiose	Dermatozoonose pelo ácaro <i>Sarcoptes scabiei</i> , que resulta em pápulas eritematosas com prurido agrupadas, principalmente em axilas, interdígitos, nádegas e genitália masculina.
Eczema atópico	Doença que cursa com rubor e prurido intensos, secura e descamação da pele. Em casos mais graves, surgem bolhas ou vesículas, sendo mais comum em dobras da pele, como cotovelos.

logista e nutrólogo, para que forneçam o suporte adequado^{30, 31}. Os pacientes são aconselhados a evitar alimentos provenientes de cereais, como trigo, cevada, centeio e malte⁸. Em 2015, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabeleceu que todos os rótulos de produtos devem ter a informação de “contém glúten” se tiver a proteína ou qualquer possibilidade de contaminação cruzada³². Alimentos livres de glúten e que podem ser incluídos na dieta são: arroz integral, milho, batatas e vegetais³³. Até o momento, porém, não há diretrizes que indiquem transição de pacientes bem controlados para dietas normais, sendo prudente e indicado, para pacientes com DH, manterem uma dieta livre de glúten ao longo de toda a vida para melhor prognóstico¹¹.

Terapia farmacológica

A adesão a uma dieta 100% sem glúten pode ser uma dificuldade e a maioria dos pacientes com DH necessita de intervenção farmacológica para controle em curto e em médio prazo, como o uso de dapsona, um importante imunomodulador, que inibe a quimiotaxia de neutrófilos¹. Pode ter efeitos colaterais hematológicos, como hemólise e agranulocitose, e, por tal razão, pacientes requerem monitoramento regular dos níveis sanguíneos¹². Além disso, pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) têm maior propensão a efeitos adversos da dapsona e a atividade da G6PD deve ser verificada antes do tratamento¹². A dapsona não tem efeito na enteropatia celíaca, deposição de IgA ou no risco de linfoma¹.

Assim, seguindo o esquema terapêutico¹² de primeira linha, junto à restrição rigorosa ao glúten na dieta, a dosagem inicial da dapsona deve ser de 50mg/dia com aumento gradativo até 200mg/dia — considerando dosagem de G6PD e resolução do quadro dermatológico³⁴ — e a menor dose necessária para manter a remissão deve ser estabelecida e, em seguida, interrompida quando forem obtidos os benefícios da dieta, nor-

malmente, após 1-2 anos¹. De segunda linha, faz uso de sulfapiridina, com dose recomendada de 1-2g/dia, que tem uma eficácia menos previsível, se comparada com a dapsona, devido à absorção variável do fármaco¹, em conjunto com corticosteroide tópico para melhora do prurido¹². Por fim, tetraciclina, em combinação com nicotinamida, pode ser utilizada como terceira linha em pacientes que não toleram sulfanilamidas¹².

A DH é uma desordem ligada ao glúten e manifesta grande complexidade em suas apresentações clínicas, sintomatologia, possibilidades de diagnóstico e associações a outras doenças. Por ser uma condição cutânea crônica polimórfica, suscetível a ser confundida com várias outras patologias de pele, o diagnóstico diferencial desempenha um papel crucial para um prognóstico mais preciso, ao evitar agravamento dos sintomas com fármacos contraindicados ou ineficazes. Isso pode ser alcançado por intermédio de técnicas clássicas de IFD ou histopatologia ou com a utilização de testes imunológicos em constante atualização, como o ELISA e o Western-Blot bi-analítico. É fundamental que esse conhecimento seja disseminado entre os médicos, especialmente aqueles que ainda não têm ampla familiaridade com essa patologia na realidade brasileira, incluindo não-especialistas e profissionais da Atenção Primária em Saúde.

A DH, na prática clínica, muitas vezes é interpretada e considerada uma manifestação cutânea da DC, mesmo na ausência de manifestações digestivas e/ou achados histopatológicos que indiquem lesão de mucosa do intestino delgado. Portanto, o acompanhamento terapêutico ideal inclui a adoção de uma dieta livre de glúten, que se mostra eficaz no controle, tratamento e prognóstico das lesões cutâneas em longo prazo. Contudo, é relevante considerar o uso de dapsona como medicamento complementar para interromper rapidamente as manifestações em pacientes que ainda não estão em dieta exclusiva, podendo ser utilizada até que as lesões sejam controladas unicamente pelas alterações dietéticas.

Essa revisão de literatura, portanto, fa-

cilita a construção de um material abrangente sobre a temática, abordando etiologia, epidemiologia e fisiopatologia da dermatite herpetiforme, estimulando e otimizando, dessa forma, o diagnóstico e manejo da doença na prática médica. É imprescindível, nesse sentido, que tal doença seja mais conhecida, estudada e divulgada, na sociedade, nos cursos de Medicina e na prática médica, respectivamente, para que seja possível seu reconhecimento de forma precoce pelos médicos e, conseqüentemente, evite a intensificação das manifestações e as complicações dessa doença.

REFERÊNCIAS

- Vale E, Dimatos OC, Porro AM, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: dermatitis herpetiformis and linear IgA bullous dermatosis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):48-55.
- Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):329-38.
- Kotze L, Kotze LR, Purim KSM, Nisihara R. The Management of Dermatitis Herpetiformis by the Gastroenterologist. A Series of Cases. *Arq Gastroenterol*. 2021;58(4):429-32.
- Farinha S, Jordão F, Tomaz E, Inácio F. Dermatite herpetiforme. Caso clínico. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2018;26:127-31.
- Rybak-d'Obyrn J, Placek W. Etiopathogenesis of dermatitis herpetiformis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(1):1-6.
- Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8).
- Garcia C, Araya M. [Dermatitis herpetiformis and celiac disease]. *Rev Med Chil*. 2021;149(9):1330-8.
- Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Boncianni D, Bonciolini V, et al. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. *Front Immunol*. 2019;10:1290.
- Duhring LA. Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. By Louis A. Duhring. *JAMA*. 1983;250(2):212-16.
- Dowd B, Walker-Smith J, Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J*. 1974;2(5909):45-7.
- Salmi T, Hervonen K. Current Concepts of Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(5):adv00056.
- Mirza HA, Gharbi A, Bhutta BS. Dermatitis Herpetiformis. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Amani Gharbi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Beenish Bhutta declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.
- Azulay V, Tansini PB, Azulay MM. Influência da dieta nas doenças cutâneas. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2019;47(2):103-8.
- Albadri Z, Al Bayati D, Habel H, Jerkovic Gulin S, Gronhagen C, Seifert O. Incidence of Dermatitis Herpetiformis in Sweden 2005 to 2018: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2023;103:adv13210.
- Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:296.
- Lombardo G, Marabini L, Doneda L, Lombardo V, Scricciolo A, Elli L, et al. DNA damage in human skin fibroblasts from patients with dermatitis herpetiformis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):167-73.
- Makino T, Yoshihisa Y, Mizawa M, Tsutsui K, Nishijima C, Inaoki M, et al. Increased Serum Levels of Th2-type Cytokines and Eotaxin in Fibrillar-type Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):642-3.
- Karpati S, Sardy M, Nemeth K, Mayer B, Smyth N, Paulsson M, et al. Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: The phenomena of epitope spreading and functional compensation. *Exp Dermatol*. 2018;27(8):807-14.
- Gornowicz-Porowska J, Seraszek-Jaros A, Bowszyc-Dmochowska M, Kaczmarek E, Dmochowski M. Immunoexpression of IgA receptors (CD89, CD71) in dermatitis herpetiformis. *Folia Histochem Cytobiol*. 2017;55(4):212-20.
- Cinats AK, Parsons LM, Haber RM. Facial Involvement in Dermatitis Herpetiformis: A Case Report and Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(1):35-7.
- Sar-Pomian M, Rudnicka L, Olszewska M. Trichoscopy - a useful tool in the preliminary differential diagnosis of autoimmune bullous diseases. *Int J Dermatol*. 2017;56(10):996-1002.
- Dmochowski M, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M. An update on direct immunofluorescence for diagnosing dermatitis herpetiformis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(6):655-8.

23. Makino T, Shimizu T. Fibrillar-type dermatitis herpetiformis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):115-20.
24. Mansikka E, Hervonen K, Salmi TT, Kautiainen H, Kaukinen K, Collin P, et al. The Decreasing Prevalence of Severe Villous Atrophy in Dermatitis Herpetiformis: A 45-Year Experience in 393 Patients. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(3):235-9.
25. Mansikka E, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, et al. Prognosis of Dermatitis Herpetiformis Patients with and without Villous Atrophy at Diagnosis. *Nutrients*. 2018;10(5).
26. Betz J, Grover RK, Ullman L. Evaluation of IgA epidermal transglutaminase ELISA in suspected dermatitis herpetiformis patients. *Dermatol Online J*. 2021;27(4).
27. Zibera F, Sblattero D, Lega S, Stefani C, Dal Ferro M, Marano F, et al. A novel quantitative ELISA as accurate and reproducible tool to detect epidermal transglutaminase antibodies in patients with Dermatitis Herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(1):e78-e80.
28. Gornowicz-Porowska J, Seraszek-Jaros A, Jalowska M, Bowszyc-Dmochowska M, Kaczmarek E, Dmochowski M. Evaluation of a Bi-Analyte Immunoblot as a Useful Tool for Diagnosing Dermatitis Herpetiformis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8).
29. Gorog A, Antiga E, Caproni M, Cianchini G, De D, Dmochowski M, et al. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(6):1251-77.
30. Popp A, Maki M. Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease-Celiac Trait. *Nutrients*. 2019;11(2).
31. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gomez de Castro C, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients*. 2018;10(7).
32. Gaiguer LS, Toledo EA. Detecção e quantificação de glúten em pães rotulados como livres de glúten. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*. 2020(70):117-31%V 36.
33. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
34. Holanda SMMSCd, Nunes RMdO, Silva LAdS, Barros MMd, Silva PHF, Assunção AJT, et al. Theoretical-practical approach to herpetiform dermatitis as the main cutaneous manifestation of celiac disease: An integrative review. *Research, Society and Development*. 2021;10(6):e18110615276.