

## Dermatitis herpetiforme: ¿qué hay bajo la piel?

La prevalencia de la enfermedad celiaca (EC) ha crecido continuamente durante los últimos años, de tal modo que hoy se estima que afecta al 1-3 % de la población europea a lo largo de su vida (1). Paralelamente, se ha documentado un cambio en su patrón de expresión clínica y un retraso en su diagnóstico (2), y así, la alta frecuencia de manifestaciones atípicas y el bajo nivel de sospecha han determinado que la mayoría de los celíacos actuales no estén aún diagnosticados, y durante años seguirán padeciendo sus síntomas y estarán expuestos a las consecuencias de la enfermedad. El reconocimiento de la EC es cada vez más patente en la sociedad: la etiqueta “*sin gluten*” en múltiples productos de las estanterías de los supermercados, y los carteles en restaurantes que publicitan sus menús sin gluten, dejan patente que la importancia de la EC no ha pasado inadvertida para la industria alimentaria. En contraste, aún debe mejorar el reconocimiento de la EC entre el colectivo médico para permitir su correcto diagnóstico temprano; únicamente el 10 % de casos de EC es diagnosticado por médicos de atención primaria (3), y el retraso diagnóstico alcanza hasta los 10 años desde el inicio de los síntomas (4,5).

Desde la década de 1980 diversas publicaciones vienen advirtiendo de un cambio en el cuadro clínico de la EC, con un mayor predominio de manifestaciones leves y moderadas, y diagnosticándose en individuos de edades cada vez más avanzadas (6,7). La literatura médica reciente muestra que más de la mitad de los nuevos diagnósticos de EC aparecen en población mayor de 50 años (5,8). Como consecuencia, la EC en la actualidad no puede ser ya considerada un trastorno propio de la infancia. Aún así, la realidad es que cada mañana multitud de celíacos sin diagnóstico se sientan en las consultas de diferentes especialistas que aún conservan la idea clásica del celíaco niño con diarrea, en el que las pruebas serológicas alcanzarán invariablemente el diagnóstico. Los marcadores serológicos, especialmente los anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular (tTGA) son útiles indicadores de EC para identificar a los pacientes que deben realizarse una biopsia intestinal. Sin embargo, los pacientes adultos presentan con frecuencia serología negativa, lo que obliga a tomar biopsias duodenales en todos los casos de sospecha de EC (9). Los títulos de tTGA se correlacionan linealmente con el estadio de lesión histológica intestinal, mostrando la mayor sensibilidad y especificidad en los pacientes con atrofia vellositaria o estadio 3 de la clasificación de Marsh-Oberhuber (10-12); su utilidad es, por tanto, limitada en los pacientes sin atrofia vellositaria o estadio Marsh 1. De hecho, el diagnóstico diferencial de la EC ante el hallazgo de una duodenosis linfocítica supone un difícil reto en muchos casos, e incluso algunos pacientes permanecen sin diagnóstico de certeza a pesar de los estudios genéticos, serológicos, citometría de flujo e inmunotinciones con tTGA sobre biopsias duodenales (13).

Al hecho del infradiagnóstico de la EC contribuye el carácter “camaleónico” de su presentación clínica, en palabras del doctor L. Rodrigo (14), de forma que los síntomas

## Editorial

digestivos están con frecuencia ausentes en muchos pacientes, que expresan formas características de la enfermedad, como la baja densidad mineral ósea, presente hasta en el 75 % de los pacientes celíacos en algunas series (15), y las lesiones cutáneas que definen la dermatitis herpetiforme (DH). Esta última constituye la manifestación cutánea más común y específica de la EC, exclusiva de esta entidad. Descrita por vez primera en 1884 por el Dr. Louis Dühring (16), no se relacionó con la EC hasta el año 1966 (17), y hoy representa la forma de debut de una EC hasta en el 10-25 % de los pacientes (9), siendo más común en varones adultos, pero apareciendo en cualquier edad y género.

El presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* publica un artículo original de Katalin Lorinczy y cols. que destaca la trascendencia de la EC y la DH más allá de la propia lesión intestinal y cutánea (18). El estudio de la mineralización ósea de los pacientes adultos con DH ha sido comunicado escasamente en la bibliografía y, hasta la fecha, con resultados no concluyentes: mientras que ciertos trabajos no han encontrado una menor densidad mineral ósea entre los pacientes con DH (19), ni un aumento del riesgo de fractura respecto a los celíacos clásicos (20) a pesar de la existencia de enteropatía, otros autores han descrito una alteración significativa en la masa ósea de los pacientes con DH, similar a la del resto de celíacos, y asociada a un peor estado nutricional (21). El actual trabajo de Lorinczy y cols. resulta por tanto de gran importancia porque arroja luz sobre un aspecto no aclarado de la EC del adulto y del que se derivarán notables consecuencias, en tanto que la EC se asocia a un incremento en el riesgo de padecer fracturas óseas, que se ha estimado en un 40% superior al de la población general no afecta (22). Los autores reclutaron a 53 pacientes adultos con DH, 34 celíacos sin lesiones cutáneas y 34 controles sanos pareados por edad y género, a los que realizaron densitometría radiológica ósea de doble energía (DEXA), así como determinación de los niveles séricos de calcio, fósforo y albúmina. Se documentó que el contenido mineral óseo de la columna lumbar de los pacientes con DH era significativamente menor que el de los controles sanos, aunque mayor que aquel de los pacientes con EC. Por contra, la densidad ósea en el cuello del fémur y en el radio de los pacientes con DH fue similar a la de los controles, pero no así en el grupo de EC, que mostró una densidad también significativamente menor en estas dos localizaciones (18).

De este modo, la afectación ósea en la DH se localiza preferentemente en los huesos de mayor componente trabecular, esto es, en la columna lumbar, de manera análoga a como ocurre en la EC del adulto, aunque en menor grado. Estudios recientes también han mostrado una desmineralización predominante en la columna lumbar (4), relacionada directamente con el peor estado nutricional y el mayor grado de atrofia vellositaria (4,23). Esta relación también se describe en el estudio de Lorinczy y cols., al mostrar los pacientes con EC atrofia vellositaria más frecuentemente que aquellos con DH, así como niveles séricos de calcio y albúmina mayores que en la DH.

El conocimiento de estos resultados de la investigación de Lorinczy es de gran importancia para dermatólogos y gastroenterólogos, que les recuerda que la DH no es más que la “carta de presentación” de una verdadera EC (14), debiendo olvidarnos de aquella antigua concepción de la DH como “EC dermatológicamente activa y gastroenterológicamente silente”, fundamentada en que solo el 20 % de los pacientes con DH refería síntomas intestinales evidentes (24) aún cuando prácticamente el 100 % de los pacientes muestran diferentes grados de enteropatía (25).

De acuerdo con el artículo de Lorinczy, un tercio de los pacientes con DH no seguía una dieta sin gluten. Diversos tratamientos han sido propuestos para la DH, y las lesiones cutáneas de muchos pacientes pueden mejorar tras recibir corticoides o dapsona,

## Editorial

que actúan sobre el trasfondo autoinmune de las mismas. Sin embargo, solo una dieta sin gluten elimina tanto las lesiones intestinales como las de la piel. Hace ya años que Garioch y cols., después de estudiar a 133 pacientes con DH, demostraron que la dieta sin gluten reduce o elimina la necesidad de medicación, resuelve la enteropatía, consigue una sensación de bienestar general y obtiene un efecto potencialmente protector contra el desarrollo de un linfoma intestinal (26).

De las implicaciones del artículo de Lorinczy surgen dos cuestiones inevitables: la primera si se debe estudiar el estado de mineralización ósea de todos los pacientes celíacos mediante densitometría. Aún cuando no todos los autores recomiendan el cribado universal (27,28), lo cierto es que la DEXA constituye un método certero, inocuo y no invasivo, de cuya realización se puede derivar un tratamiento complementario a la dieta sin gluten que evite fracturas óseas, y sus consecuencias en forma de dolor, incapacidad e incluso mayor mortalidad durante el primer año (29). En momentos de ajustes y reajustes económicos, si fuese imprescindible limitar el número de DEXA realizadas, a pesar de su relativo bajo precio y de que los costes que las fracturas osteoporóticas suponen a los sistemas sanitarios multiplican por entre 3 y 6 veces aquellos derivados de los accidentes cerebrovasculares o del cáncer de mama (30), creemos ineludible su realización en los pacientes celíacos que al diagnóstico presentasen datos analíticos de desnutrición (para los que el índice de masa corporal o los niveles séricos de prealbúmina proporcionan más información que los de albúmina determinados por Lorinczy) o bien atrofia vellositaria duodenal, ya que ambos parámetros se han asociado a mayor frecuencia de osteoporosis y osteopenia (4,23).

La segunda cuestión que se nos plantea es la necesidad de hacer cribado de EC entre los pacientes con osteoporosis idiopática, una enfermedad que presenta características similares a la EC en cuanto a su frecuencia e infradiagnóstico. De hecho, se ha propuesto que la EC podría explicar una buena parte de casos de osteoporosis idiopática (15,31). La frecuencia de EC entre los pacientes con osteoporosis es 10 veces superior a la esperada, con lo que en este escenario también parece justificado realizar cribado, al menos serológico.

La asociación entre EC, DH y baja densidad ósea está hoy mejor establecida tras los nuevos resultados del artículo original que a continuación podrán leer en nuestra revista. Sin embargo, quedan por esclarecer los mecanismos íntimos por los que una enfermedad primariamente digestiva acaba reduciendo la masa ósea, y que posiblemente sean de carácter multifactorial, e impliquen tanto a la absorción deficiente de calcio y vitamina D condicionada por atrofia vellositaria intestinal (4) como al efecto de la inflamación crónica sobre la actividad de recambio óseo (32). En cualquier caso, la exclusión absoluta y permanente del gluten de la dieta sigue siendo el tratamiento más eficaz para estas entidades, una medida sencilla en apariencia, pero que resulta ciertamente complicada en una sociedad industrializada, donde los productos manufacturados abundan, y la contaminación de unos productos con otros hace que hasta el 70 % de los productos manufacturados puedan contener trazas de gluten (33). Confiamos que en un futuro no muy lejano los nuevos fármacos para la EC actualmente en desarrollo (34,35), si bien no eviten cumplir la dieta, al menos permitan minimizar el efecto de la contaminación o pequeñas transgresiones.

A pesar de que la EC ha acompañado a las sociedades humanas desde el inicio de nuestra era, todavía sigue siendo una gran desconocida en muchos aspectos. El trabajo de Lorinczy y cols. representa un nuevo paso en el conocimiento de la EC, y profundiza en la caracterización de otra enfermedad, la propia osteoporosis, para la que nos permite atisbar un tratamiento etiológico, más allá del mero control sintomático.

# Editorial

Álvaro García-Manzanares<sup>1</sup> y Alfredo J. Lucendo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real. <sup>2</sup>Sección de Aparato Digestivo. Hospital General de Tomelloso. Tomelloso, Ciudad Real

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4Supl. 1):S47-51.
2. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Pérez-Martínez I, Álvarez-Mieres N, Niño-García P, de-Francisco-García R, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2011;103:238-44.
3. Zipser RD, Farid M, Baisch D. Physician awareness of celiac disease. *J Gen Intern Med* 2005;20:644-6.
4. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:927-36.
5. Lucendo AJ, Álvaro García-Manzanares A, Ángel Arias A, Fuentes D, Noemí Álvarez, Isabel Pérez, et al. Coeliac disease in the 21st century: No longer 'Kids Stuff'. *Gastroenterol Res* 2011;4:268-76.
6. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:95-7.
7. Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:408-12.
8. Hawkes ND, Swift G L, Smith P M. . Incidence and presentation of coeliac disease in South Glamorgan. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:345-9.
9. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:6585-93.
10. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:219-21.
11. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: A systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Supl. 1):S38-46.
12. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Baneres F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of glutensensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: Clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut* 2006;55:1739-45.
13. Esteve M, Carrasco A, Fernández-Bañares F. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:505-10.
14. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Niño-García P, de Francisco-Garon R, Riestra-Menéndez S. Enfermedad celiaca en el 2009. *RADP Online* 2009;32:339-57.
15. Corazza GR, Di SM, Maurino E, Bai JC. Bones in coeliac disease: Diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:453-65.
16. Duhring LA. Landmark article, Aug 30, 1884: Dermatitis herpetiformis. *JAMA* 1983;250:212-6.
17. Marks J, Shuster S, Watson JA. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280-2.
18. Lorinczy K, Juhász M, Csontos Á, Fekete B, Terjék O, Lakatos PL, et al. Does dermatitis herpetiformis result in bone loss as coeliac disease does? A cross sectional study. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:187-93.
19. Abuzakouk M, Barnes L, O'Gorman N, O'Grady A, Mohamed B, McKenna MJ, et al. Dermatitis herpetiformis: No evidence of bone disease despite evidence of enteropathy. *2007;52:659-64.*
20. Lewis NR, Logan RF, Hubbard RB, West J. No increase in risk of fracture, malignancy or mortality in dermatitis herpetiformis: A cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1140-7.
21. Di Stefano M, Jorizzo RA, Veneto G, Cecchetti L, Gasbarrini G, Corazza GR. Bone mass and metabolism in dermatitis herpetiformis. *Dig Dis Sci* 1999;44:2139-43.
22. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:46-53.
23. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:253-8.
24. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19:728-36.
25. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-51.
26. Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994;131:541-5.
27. Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol* 2012;26:819-29.
28. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
29. Writing Group of the Bone and Tooth Society of Great Britain and the Royal College of Physicians. Osteoporosis. Clinical guidelines for prevention and treatment. Update on pharmacological interventions and an algorithm for management. London: RCP, 2000. [www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp/wp\_osteop\_update.htm].
30. National Osteoporosis Foundation. Fast facts on osteoporosis. 2011. Available at: <http://www.nof.org/osteoporosis/diseasefacts.htm#prevalence>.
31. Mustalahti K, Collin P, Sievanen H, Salmi J, Maki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999;354:744-5.
32. Bianchi ML, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int* 2008;19:1705-16.
33. Garcia-Manzanares A, Lucendo AJ. Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutr Clin Pract* 2011;26:163-73.
34. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med* 2011;269:604-13.
35. Fasano A. novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:959061.