

Guía terapéutica de la dermatitis herpetiforme

Dr. Josep E. Herrero-González

Departament de Dermatologia
Hospital del Mar – IMAS
Pg. Marítim, 25-29
E-08003 Barcelona
E-mail: jherrero@imas.imim.es

Introducción

La dermatitis herpetiforme es una enfermedad ampollosa autoinmune que aparece como expresión cutánea de la intolerancia al gluten. Forma parte de un abanico de patologías que tienen en común la sensibilidad a este componente, entre las cuales se encuentra la celiaquía y la ataxia por gluten. Los pacientes con dermatitis herpetiforme presentan una erupción papulovesicular pruriginosa de predominio en superficies de extensión y nalgas. El estudio inmunológico demuestra la presencia de anticuerpos específicos IgA antiendomiso y antitransglutaminasa. El hallazgo de depósitos granulares de IgA en la unión dermoepidérmica es patognomónico de la dermatitis herpetiforme. El tratamiento se basa en dos pilares: mantener indefinidamente una dieta estricta libre de este componente (la cual mejora todas las formas clínicas de la sensibilidad al gluten) y la dapsona, fármaco que es eficaz sólo para las manifestaciones cutáneas. En casos seleccionados, es preferible el uso de otras sulfonamidas (sulfapiridina o sulfametoxipiridacina) en lugar de dapsona.

Epidemiología

La DH puede aparecer a cualquier edad, pero es excepcional en niños menores de 3 años. A diferencia de la celiaquía, es algo más frecuente en varones. Se cree que alrededor de un 5% de pacientes celíacos desarrollarán una DH a lo largo de su vida.

Inmunogenética

Tanto la celiaquía como la DH se correlacionan fuertemente con los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8, de forma que alrededor del 90% de los pacientes son DQ2⁺ y la mayor parte de los restantes son DQ8⁺. En concreto, ambas patologías manifiestan los alelos HLA de clase II DQA1*0501 y DQB1*0201, presentes en el cromosoma 6.

Otros alelos asociados, tales como HLA-DR3, B8 y A1, explicarían la alta incidencia relativa de otras enfermedades autoinmunes en los pacientes con enteropatía sensible al gluten (ESG), tales como trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus insulino dependiente.

Basándose en estos alelos, se ha descrito recientemente un modelo animal de DH con ratones transgénicos NOD HLA DQ8⁺, de gran interés para el estudio de los mecanismos fisiopatogénicos de la DH.

Autoantígenos y estudios inmunológicos

Recientemente, se han descubierto los autoantígenos endomisiales específicamente reconocidos en ambas enfermedades: la transglutaminasa tisular (TGt) en la celiaquía, y la transglutaminasa epidérmica (TGe) en la DH.

Los autoanticuerpos IgA antiendomiso de músculo liso son altamente específicos de ESG (celíacos o con DH). Estos autoanticuerpos están

presentes en más del 70% de pacientes con DH que siguen una dieta normal (con gluten).

Todos estos autoanticuerpos (IgA antiendomiso, IgA anti-TGt e IgA anti-TGe) disminuyen significativamente con la dieta exenta en gluten (DEG), y son por tanto de utilidad no sólo en el diagnóstico sino también en el seguimiento de los pacientes con ESG.

Se pueden detectar además anticuerpos antireticulina y antigliadina. Los antireticulina de clase IgA son altamente específicos y se encuentran en uno de cada cuatro pacientes con DH, así como en enfermos con celiacía; éstos también disminuyen hasta desaparecer tras la instauración de la DEG. Tanto los antireticulina de clase IgG como los antigliadina (IgA o IgG) son inespecíficos y aparecen frecuentemente en sujetos afectados de otras enfermedades ampollas autoinmunes e incluso en sujetos sanos.

En aquellos pacientes con sospecha clínica firme, en los que el estudio de estos autoanticuerpos de clase IgA es negativo, debemos solicitar una determinación de IgA total, puesto que esta situación puede deberse a un déficit selectivo de IgA (falso negativo). En estos casos, el diagnóstico serológico de sensibilidad al gluten se alcanza mediante la determinación de anticuerpos IgG antitransglutaminasa.

Afectación digestiva

Todos los pacientes con DH presentan cierto grado de ESG, sin embargo, la inmensa mayoría de ellos se encuentran asintomáticos desde el punto de vista digestivo. En una serie reciente de casi 300 enfermos con DH, sólo el 13% de ellos presentaban sintomatología digestiva. En el resto de casos, sólo la realización de una biopsia intestinal puede llegar al diagnóstico de ESG. En las diversas series publicadas, entre un 60 y un 75% de pacientes con DH manifiestan alteraciones histopatológicas en la biopsia intestinal. No existe hasta el momento ningún estudio prospectivo que muestre la frecuencia real de ESG en pacientes con DH.

Manifestaciones cutáneas

La erupción es muy pruriginosa y presenta una distribución típica en superficies de extensión, cara posterior de antebrazos y nalgas. Las lesiones cutáneas consisten en pápulas eritematosas, vesículas pequeñas y excoriaciones. Las vesículas intactas pueden ser difíciles de encontrar, y la presentación de ampollas francas es excepcional, lo cual puede dificultar un diagnóstico adecuado. Existen formas de presentación atípicas que vale la pena recordar: lesiones purpúricas palmares en edad infantil, y afectación de mucosas oral y genital en adultos.

Asociación con linfomas y otras enfermedades autoinmunes

La asociación de DH con el desarrollo de linfomas es controvertida. A diferencia de lo descrito en enfermos con celiacía, donde la correlación entre la enteropatía con estas neoplasias hematológicas (sobre todo intestinales de tipo T) ha sido bien establecida, la incidencia de linfomas –cualesquiera- en enfermos con DH es inferior al 2% en los diversos estudios disponibles. En

cualquier caso y basándose en las series de pacientes con celiacía, es científicamente plausible pensar que la DEG tenga un efecto protector sobre el desarrollo de linfomas también en los enfermos con DH.

Histopatología y hallazgos de inmunofluorescencia

El estudio de biopsias de piel afecta muestra microabscesos de neutrófilos en puntas papilares, infiltrados inflamatorios variables en dermis superficial y ocasionalmente vesículas subepidérmicas. Estos hallazgos no son constantes, son además inespecíficos y se describen en otras enfermedades ampollosas autoinmunes.

El diagnóstico de certeza se basa en el hallazgo –patognomónico- de un depósito granular de IgA (con/sin C3) en la unión dermoepidérmica mediante estudio de inmunofluorescencia directa de una muestra de piel sana perilesional. Estos depósitos pueden concentrarse en las puntas de las papilas dérmicas. La sensibilidad de esta prueba oscila entre el 90-95% de pacientes.

Diagnóstico diferencial

Se realiza básicamente con la escabiosis, el eczema atópico y de contacto, y otras enfermedades ampollosas autoinmunes como la dermatosis IgA lineal. En general, los hallazgos histopatológicos y de inmunofluorescencia directa suelen ser definitivos para llegar al diagnóstico de DH sin más dificultades.

Bases del tratamiento

Dieta exenta en gluten (DEG)

La DEG es imprescindible en cualquier enfermo con DH. Es eficaz en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas -y digestivas, si las hubiera-, aunque la mejoría aparece mucho más tarde que con el uso de dapsona.

Los alimentos que contienen trigo, cebada o centeno están prohibidos, pero en cambio se permite la ingesta de arroz, maíz y avena.

La DEG debe mantenerse de por vida ya que la inmensa mayoría de pacientes con DH ven recidivar la enfermedad al reintroducir el gluten en la dieta. Sólo entre un 10 y un 20% de pacientes desarrollan tolerancia inmunológica y son capaces de seguir una dieta normal tras años de DEG estricta (especialmente casos de debut infantil y/o tratados en algún momento con dapsona).

Dapsona (Sulfona Oral[®] Esteve comprimidos 100 mg)

El uso de dapsona debe ser siempre complementario a la DEG, reservándose para aquellos individuos que no respondan adecuadamente a la dieta (bien por transgresiones dietéticas voluntarias o por ingesta de productos supuestamente permitidos pero contaminados con gluten) o aquéllos con manifestaciones cutáneas severas que precisen de un alivio rápido de la sintomatología.

La dapsona suprime eficazmente y en pocos días las manifestaciones cutáneas de la DH. No tiene efecto sobre la posible afectación intestinal, y tampoco se ha demostrado que disminuya el riesgo de desarrollo de linfoma. No tiene efectos curativos sobre la DH, y la erupción cutánea reaparece en pocos días al suspender este fármaco.

En el adulto, su administración debe comenzarse a dosis bajas de 50 mg al día, que aumentaremos hasta 200 mg según necesidad y tolerancia del paciente (dosis en niños: 1-2 mg/kg/día).

Previo al inicio, debemos solicitar niveles de **glucosa 6-fosfato deshidrogenasa** (G6PDH), reticulocitos, hemograma y bioquímica general (perfil renal y hepático). Durante el tratamiento, debemos realizar controles regulares de hemograma, reticulocitos (y haptoglobina si se desea), biología renal y hepática. La periodicidad ideal de estos controles sería: semanal-quincenal el primer mes, mensual hasta los 3 meses, y posteriormente cada 3-6 meses.

Los efectos indeseables hematológicos (**hemólisis y metahemoglobinemia**) de la dapsona son dependientes de dosis, y son tolerables en cierto grado sin que sea siempre necesario suspender la medicación. Los niveles de metahemoglobina deben solicitarse en caso de clínica sugestiva (mareos, disnea, fatiga o cefalea). Niveles de metahemoglobina por debajo del 20% no suelen acompañarse de síntomas y no precisan ningún cambio. Sin embargo, determinados enfermos pueden desarrollar clínica severa incluso con niveles bajos de metahemoglobina, en especial aquéllos con enfermedades que comprometen el correcto aporte de oxígeno a los tejidos. La dapsona debe suspenderse al alcanzar niveles superiores al 20%; a partir del 30%, debe considerarse el tratamiento con azul de metileno.

Algunos autores recomiendan la asociación de dapsona con vitamina E (800 U/día: **Auxina E[®] cápsulas 400 mg**, 1 cada 12 horas) o cimetidina (1.2-1.6 g/día: **Tagamet[®] comprimidos recubiertos 400 mg**, 1 cada 8 horas) por vía oral para minimizar el riesgo de anemia hemolítica y metahemoglobinemia, respectivamente. Dividir la dosis diaria de dapsona en dos tomas reduce el pico de concentración sanguínea del fármaco, hecho que también podría reducir su toxicidad hematológica.

Más raramente pueden aparecer otros efectos como reacciones de hipersensibilidad (1/100), agranulocitosis ($<0.5 \times 10^9$ neutrófilos/l), hepatitis, neuropatía periférica, psicosis, síndrome nefrótico y disminución de la fertilidad.

Las **reacciones de hipersensibilidad** son la complicación no hematológica más frecuente. Suelen aparecer a las 3-6 semanas del inicio del tratamiento, en forma de prurito, fiebre y dermatitis. En este caso, el fármaco debe ser retirado sin más dilación; casi todos los enfermos precisarán además tratamiento prolongado con glucocorticoides sistémicos, dada la vida media larga de la dapsona.

Se calcula que la agranulocitosis puede aparecer entre 1/400-10.000 enfermos tratados, suele aparecer en las primeras 12 semanas y es reversible en una semana tras suprimir la medicación. De producirse, el paciente puede desarrollar complicaciones infecciosas severas con compromiso vital. Un cuadro febril puede ser el primer signo de infección, de modo que el enfermo debe estar informado de esta posibilidad y solicitar atención médica urgente en tal caso.

La administración de sulfona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a este medicamento o relacionados (sulfonamidas, PABA), porfirias agudas, anemia grave y déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.

No se han descrito interacciones clínicamente significativas de la dapsona con otros medicamentos (ver ficha técnica). El uso simultáneo de **probenecid** o **trimetoprim** puede incrementar los niveles plasmáticos de dapsona, lo cual podría aumentar el riesgo de toxicidad hematológica.

Usada ampliamente en enfermas de lepra desde los años 50 del siglo pasado, y sin poder concluir que tenga un efecto teratogénico, se incluye sin embargo dentro del grupo C de la FDA para su uso en el embarazo. Por este motivo, no se recomienda para el tratamiento de la DH en la gestación ni durante la lactancia, excepto en casos seleccionados y con indicación clara. Si debe usarse en lactancia, descartar siempre déficit de G6PDH en el bebé.

Su uso en niños está autorizado y suele ser bien tolerado a las dosis citadas anteriormente.

Es un fármaco muy barato.

Sulfapiridina (SP) y sulfametoxipiridacina (SMP)

(medicación extranjera/uso hospitalario)

Se prefiere el uso de estas sulfonamidas en **pacientes mayores de 50 años**, en los cuales la metahemoglobinemia y la hemólisis inducidas por dapsona pueden ser mal toleradas o exacerbar síntomas de enfermedades preexistentes que cursen con **isquemia o hipoxia** tisular.

SMP es la primera que debe ser usada. Si no es bien tolerada o no es eficaz, debemos entonces utilizar la SP.

Están indicadas en la DH, y también en otras enfermedades ampollas autoinmunes [dermatosis IgA lineal (enfermedad ampollas crónica de la infancia), penfigoide de mucosas] y en patologías pustulosas o con acúmulos de neutrófilos (dermatosis pustulosa subcórnea, pioderma gangrenoso, psoriasis pustulosa, acné conglobata). Respecto la SMP, la dosificación en otras enfermedades ampollas es la misma que la descrita más abajo para la DH.

Formas de presentación de ambos fármacos: en comprimidos de 500 mg.

Dosis diaria en DH (g)	Sulfapiridina* (SP)	Sulfametoxipiridacina** (SMP)
Inicial	2	0.5
Si buena respuesta***, reducir hasta:	1	0.5 cada 48 horas
Si mala respuesta***, aumentar hasta:	3	1
Dosis máxima tolerada	4	1.5

* SP debe administrarse dividida en 2-3 dosis al día debido a su corta vida media.

** SMP se administra 1 vez al día (vida media larga).

*** Evaluación de la respuesta clínica en 2 semanas.

Una vez se alcanza la respuesta deseada, disminuimos dosis cada 3 días hasta que aparezca un rebrote; en ese momento, subir nuevamente la dosis hasta la dosis anterior eficaz (la mínima posible).

Habitualmente se requiere un período medio de 8 meses para poder comenzar la reducción de dosis y 2 años para suspenderla (tiempo que tarda la DEG en ser completamente efectiva). En los casos de dieta no estricta, el paciente requerirá tratamiento continuado.

Ambas pueden usarse en niños mayores de 1 año de edad.

Es imprescindible la **determinación de G6PDH** antes del inicio del tratamiento con estos fármacos.

La monitorización recomendada es la siguiente:

- Basal: hemograma, perfil hepático y renal, reticulocitos y análisis de orina.
- Durante el tratamiento: igual. Periodicidad mensual durante los primeros 6 meses; cada 3 meses hasta llegar al año; cada 6 meses a partir del segundo año.

El tratamiento con SP/SMP está contraindicado en pacientes con alergia a sulfonamidas/PABA, lactantes, embarazo (teratogenia) y lactancia, porfirias agudas, déficit de G6PDH.

Especial precaución en casos de enfermedad renal o hepática grave. En estos casos se debe utilizar la mínima dosis posible.

Las interacciones medicamentosas clínicamente relevantes son (por desplazamiento de otros fármacos unidos a proteínas):

- Metotrexato y otros antagonistas del ácido fólico, hipoglicemiantes orales (tolbutamida sobretodo), anticoagulantes orales y fenitoína. En estos casos cabe esperar un aumento de niveles de estos fármacos, con incremento de su efecto y toxicidad potencial.
- Zidovudina (AZT). Concretamente, la SP inhibe su metabolismo hepático.
- Vacuna tifoidea viva (*S. typhi*). El efecto antibiótico de las sulfonamidas puede alterar la respuesta inmunológica. Suspender sulfonamida al menos 24 horas antes de la administración de la vacuna.

La toxicidad más habitual de ambos fármacos es (poco frecuente y habitualmente leve a las dosis usadas en Dermatología): hematológica (citopenias –detectables precozmente mediante análisis, obligan a la suspensión del fármaco-, hemólisis), erupciones cutáneas (suspender el fármaco siempre), fotosensibilidad (especialmente con SP), hepatitis (de intensidad muy variable; hay casos severos incluso con fiebre y *rash*), cristaluria (más con SP; puede manifestarse como hematuria, cólico renal, oliguria y anuria; recomendar **ingesta hídrica abundante** - 2-3 L diarios - para su prevención), neuropatía periférica, y síntomas generales del tipo cefalea, mareos, fatiga, náuseas y vómitos, habitualmente leves y que mejoran en pocos días o semanas de forma espontánea y raramente precisan reducción de dosis.

Concretamente en el caso de la SMP, se han descrito casos aislados de pneumonitis-alveolitis-bronquiolitis obliterante (tos y disnea) y miocarditis por hipersensibilidad (clínica de insuficiencia cardíaca).

Los acetiladores lentos parecen tener mayor riesgo de toxicidad por sulfonamidas.

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento

1. Manifestaciones clínicas

- Prurito intenso
- Erupción papulovesicular (excoriada) en superficies de extensión y nalgas
- ¿Sintomatología digestiva?

2. Biopsia cutánea

- Microabscesos papilares de neutrófilos, separación subepidérmica
- IgA granular en membrana basal (inmunofluorescencia directa)

3. Estudio inmunológico

- Anticuerpos IgA antiendomiso
- Anticuerpos IgA antitransglutaminasa
- (Anticuerpos antireticulina IgA)
- (Anticuerpos antigliadina)

4. Tipaje HLA clase II (opcional)

- DQ2
- DQ8

5. Estudio digestivo (si clínica o signos de malabsorción)

- Valoración por digestólogo/a
- Biopsia de mucosa de intestino delgado (duodeno distal, yeyuno) por fibrogastroscopia

6. Tratamiento

- Dieta exenta de gluten (siempre)
- Dapsona (u otras sulfonamidas en casos seleccionados)

Otros recursos: asociaciones y webs de consulta

Por último, existen diversas asociaciones y webs para enfermos con celiaquía y/o DH que facilitan el acceso a información de interés (marcas de alimentos permitidos y prohibidos, recetas, establecimientos de compra y restauración, actividades, información para comedores escolares, ayudas económicas, etc.). El papel de estas entidades es fundamental para potenciar la adherencia de los pacientes a la DEG, por lo que es altamente recomendable que los facultativos informemos a nuestros enfermos con DH de la existencia de estos recursos desde el momento del diagnóstico.

Algunos ejemplos de ellas en nuestro país:

- www.celiacscatalunya.org
- www.celiacos.org

Bibliografía

- Marks J, Shuster S, Watson AJ. Small-bowel changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1966;2:1280-1282.
- Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. 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*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997;49:29-34.
- Sachs JA, Awad J, McCloskey D, Navarrete C, Festenstein H, Elliot E, et al. Different HLA associated gene combinations contribute to susceptibility for coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut* 1986;27:515-520.
- Hall RP, Sanders ME, Duquesnoy RJ, Katz SI, Shaw S. Alterations in HLA-DP and HLA-DQ antigen frequency in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1989;93:501-505.
- Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, Martone E, Petronzelli F, Triglione P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol* 1992;33:133-139.
- Congia M, Frau F, Lampis R, Frau R, Mele R, Cucca F, et al. A high frequency of the A30, B18, DR3, DRw52, DQw2 extended haplotype in Sardinian celiac disease patients: further evidence that disease susceptibility is conferred by DQ A1*0501, B1*0201. *Tissue Antigens* 1992;39:78-83.
- Fronek Z, Cheung MM, Hanbury AM, Kagnoff MF. Molecular analysis of HLA DP and DQ genes associated with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1991;97:799-802.
- Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999;167:257-274.
- 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.
- 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;114:1090-1097.
- Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol* 2001;19:728-736.
- Oxentenko AS, Murray JA. Celiac disease and dermatitis herpetiformis: the spectrum of gluten-sensitive enteropathy. *Int J Dermatol* 2003;42:585-587.
- Fry L, Keir P, McMinn RM, Cowan JD, Hoffbrand AV. Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1967;2:729-733.
- Shuster S, Watson AJ, Marks J. Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1968;1:1101-1106.

- Meer JBvd. Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol* 1969;81:493-503.
- Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996;132:912-918.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
- Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Karpati S, Zagoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1999;113:133-136.
- Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002;195:747-757.
- Kumar V, Zane H, Kaul N. Serologic markers of gluten-sensitive enteropathy in bullous diseases. *Arch Dermatol* 1992;128:1474-1478.
- Kumar V, Hemedinger E, Chorzelski TP, Beutner EH, Valeski JE, Kowalewski C. Reticulin and endomysial antibodies in bullous diseases. Comparison of specificity and sensitivity. *Arch Dermatol* 1987;123:1179-1182.
- Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Beutner EH, Kumar V. IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y Acad Sci* 1983;420:325-334.
- Volta U, Molinaro N, De Franchis R, Forzenigo L, Landoni M, Fratangelo D, et al. Correlation between IgA antiendomysial antibodies and subtotal villous atrophy in dermatitis herpetiformis. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:298-301.
- Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, et al. Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:212-220.
- Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta* 2007;382:95-99.
- Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983;1:111-115.
- Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996;135:363-367.
- Sigurgeirsson B, Agnarsson BA, Lindelof B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. *Bmj* 1994;308:13-15.
- Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. *Gut* 1996;38:528-530.

- Swerdlow AJ, Whittaker S, Carpenter LM, English JS. Mortality and cancer incidence in patients with dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Br J Dermatol* 1993;129:140-144.
- Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333-338.
- Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN, Thomas HJ, Walker MM, Lortan JE, et al. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1997;337:1884-1887.
- 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;131:541-545.
- Bardella MT, Fredella C, Trovato C, Ermacora E, Cavalli R, Saladino V, et al. Long-term remission in patients with dermatitis herpetiformis on a normal diet. *Br J Dermatol* 2003;149:968-971.
- Wakelin SH. *Handbook of systemic drug treatment in Dermatology*. London: Manson Publishing; 2002.
- Coleman MD. Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993;129:507-513.
- Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992;128:210-213.
- Rhodes LE, Tingle MD, Park BK, Chu P, Verbov JL, Friedmann PS. Cimetidine improves the therapeutic/toxic ratio of dapsone in patients on chronic dapsone therapy. *Br J Dermatol* 1995;132:257-262.

Barcelona, diciembre de 2007