REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

EVIDÊNCIAS RECENTES SOBRE OS MECANISMOS IMUNOPATOGÊNICOS DA DERMATITE HERPETIFORME: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RECENT EVIDENCE ON THE IMMUNOPATHOGENIC MECHANISMS OF DERMATITIS HERPETIFORMIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

EVIDENCIAS RECIENTES SOBRE LOS MECANISMOS INMUNOPATOGÉNICOS DE LA DERMATITIS HERPETIFORME: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Sindry Emanuelle Carvalho Lima
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: sindryemanuelle@gmail.com

Luilla Araújo Magnavita Jacobina
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: luillamagnavita@gmail.com

Ana Clara Andrade de Oliveira
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: clarinhaoliveiraandrade@gmail.com

Naiana Oliveira Alves
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: nainutriinfantil@outlook.com

Ana Caroline Santos Andrade
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: carolandradee6@gmail.com

Luma Rezende Barreto Faria
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: lumarbfaria@gmail.com

Sabrynna Andrade L'Amour de Sena
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: sabrynnalamour@icloud.com

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Danielle Krys de Araújo
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: danikrys98@gmail.com

Leide Virgínia de Souza Passos
Graduanda em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: lvlimadesouza@gmail.com

Vitor Machado Barros de Oliveira
Graduando em Medicina
Universidade Tiradentes, Brasil
E-mail: vitormachadomonga@gmail.com

Resumo

A dermatite herpetiforme é uma dermatose bolhosa autoimune crônica, reconhecida como manifestação cutânea da doença celíaca, caracterizada por lesões papulovesiculosas pruriginosas e depósitos granulares de imunoglobulina A (IgA) na derme papilar. Esta revisão integrativa teve como objetivo sintetizar evidências científicas recentes acerca da fisiopatologia da doença, com ênfase nos mecanismos imunológicos que conectam o eixo intestino–pele. A busca bibliográfica foi realizada na base PubMed por meio de estratégia estruturada utilizando o descritor “dermatitis herpetiformis” associado a termos relacionados à patogênese e imunopatogênese. A busca inicial identificou 378 estudos; após aplicação de filtros para publicações dos últimos cinco anos e disponibilidade de texto completo gratuito, 21 artigos permaneceram elegíveis para análise preliminar. Mediante critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, oito estudos compuseram a amostra final, sendo analisados qualitativamente quanto aos mecanismos imunológicos, inflamatórios, moleculares e histopatológicos envolvidos na doença. Os achados demonstram que a exposição ao glúten desencadeia resposta imune adaptativa intestinal com produção de autoanticorpos IgA contra transglutaminases, especialmente a transglutaminase epidérmica (TG3), principal autoantígeno implicado na formação das lesões cutâneas. Os imunocomplexos TG3–IgA, formados predominantemente no intestino, depositam-se na junção dermoepidérmica, promovendo ativação do complemento e recrutamento de neutrófilos, cuja liberação de enzimas proteolíticas contribui para a clivagem da membrana basal e formação de bolhas subepidérmicas. Evidências adicionais indicam que, embora a sensibilização seja intestinal, a fase efetora cutânea apresenta perfil predominantemente neutrofílico e relativa escassez de células T locais reativas ao glúten. Conclui-se que a dermatite herpetiforme constitui modelo de autoimunidade mediada por IgA dependente da interação intestino–pele, embora persistam lacunas na compreensão da relação entre deposição de IgA e atividade clínica.
Palavras-chave: Dermatite Herpetiforme; Patogenia; Doença celíaca.

Abstract

Dermatitis herpetiformis is a chronic autoimmune blistering dermatosis recognized as the cutaneous manifestation of celiac disease, characterized by pruritic papulovesicular lesions and granular deposits of immunoglobulin A (IgA) in the papillary dermis. This integrative review aimed to synthesize recent scientific evidence regarding the pathophysiology of the disease, with emphasis on the immunological

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

mechanisms connecting the gut–skin axis. The literature search was conducted in the PubMed database using a structured strategy with the descriptor “dermatitis herpetiformis” combined with terms related to pathogenesis and immunopathogenesis. The initial search identified 378 studies; after applying filters for publications from the last five years and free full-text availability, 21 articles remained eligible for preliminary analysis. Based on predefined inclusion and exclusion criteria, eight studies composed the final sample and were qualitatively analyzed regarding the immunological, inflammatory, molecular, and histopathological mechanisms involved in the disease. The findings demonstrate that gluten exposure triggers an adaptive immune response in the intestine with production of IgA autoantibodies against transglutaminases, particularly epidermal transglutaminase (TG3), the main autoantigen implicated in cutaneous lesion formation. TG3–IgA immune complexes, predominantly formed in the intestine, deposit at the dermoepidermal junction, promoting complement activation and neutrophil recruitment, whose release of proteolytic enzymes contributes to basement membrane cleavage and subepidermal blister formation. Additional evidence indicates that, although sensitization occurs in the intestine, the cutaneous effector phase exhibits a predominantly neutrophilic profile and relative scarcity of local gluten-reactive T cells. In conclusion, dermatitis herpetiformis represents a model of IgA-mediated autoimmunity dependent on gut–skin interaction, although gaps remain in understanding the relationship between IgA deposition and clinical activity.
Keywords: Dermatitis Herpetiformis; Pathogenesis; Celiac Disease.

Resumen

La dermatitis herpetiforme es una dermatosis ampollosa autoinmune crónica, reconocida como manifestación cutánea de la enfermedad celíaca, caracterizada por lesiones papulovesiculosas pruriginosas y depósitos granulares de inmunoglobulina A (IgA) en la dermis papilar. Esta revisión integradora tuvo como objetivo sintetizar evidencias científicas recientes acerca de la fisiopatología de la enfermedad, con énfasis en los mecanismos inmunológicos que conectan el eje intestino–piel. La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed mediante una estrategia estructurada utilizando el descriptor “dermatitis herpetiformis” combinado con términos relacionados con la patogenia y la inmunopatogenia. La búsqueda inicial identificó 378 estudios; tras aplicar filtros para publicaciones de los últimos cinco años y disponibilidad de texto completo gratuito, 21 artículos permanecieron elegibles para análisis preliminar. Con base en criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, ocho estudios conformaron la muestra final y fueron analizados cualitativamente en relación con los mecanismos inmunológicos, inflamatorios, moleculares e histopatológicos implicados en la enfermedad. Los hallazgos demuestran que la exposición al gluten desencadena una respuesta inmune adaptativa intestinal con producción de autoanticuerpos IgA contra transglutaminasas, especialmente la transglutaminasa epidérmica (TG3), principal autoantígeno implicado en la formación de las lesiones cutáneas. Los inmunocomplejos TG3–IgA, formados predominantemente en el intestino, se depositan en la unión dermoepidérmica, promoviendo la activaión del complemento y el reclutamiento de neutrófilos, cuya liberación de enzimas proteolíticas contribuye a la clivación de la membrana basal y a la formación de ampollas subepidérmicas. Evidencias adicionales indican que, aunque la sensibilización ocurre en el intestino, la fase efectora cutánea presenta un perfil predominantemente neutrofílico y relativa escasez de células T locales reactivas al gluten. Se concluye que la dermatitis herpetiforme constituye un modelo de autoinmunidad mediada por IgA dependiente de la interacción intestino–piel, aunque persisten lagunas en la comprensión de la relación entre deposición de IgA y actividad clínica.
Palabras clave: Dermatitis herpetiforme; Patogenia; Enfermedad celíaca

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

1. Introdução

Dermatite herpetiforme (DH) é uma doença inflamatória autoimune, classificada como a forma cutânea da doença celíaca (DC). Ambas doenças estão associadas à ingestão de glúten e ao desenvolvimento de anticorpos IgA contra transglutaminases, sendo, no caso da DH, depositados na derme, causando as lesões de pele bolhosas, características da doença (Mirza *et al.*, 2023; Kemppainen *et al.*, 2021).

Dermatite herpetiforme é pouco frequente, variando em prevalência a depender do país e da raça estudados. Assim, é considerada rara em asiáticos e afro-americanos, além de menor associação entre a doença celíaca e a DH no Japão em relação a outros países ocidentais, devido a fatores genéticos e sorológicos. Em relação à incidência, a DH diminuiu significativamente nas últimas décadas, sobretudo, em relação à DC, sugerindo que seu diagnóstico e tratamento precoce são eficazes em impedir o desenvolvimento da dermatite herpetiforme, consequência da doença celíaca não tratada. O diagnóstico da DH é comum na idade adulta, entre 50 e 69 anos, com predomínio do sexo masculino. No entanto, estudos mais recentes sugerem acometimento proporcional entre homens e mulheres (García e Araya, 2021; Sally *et al.*, 2022).

Do ponto de vista clínico, a dermatite herpetiforme caracteriza-se por um quadro cutâneo intensamente pruriginoso, com lesões polimórficas compostas por pápulas, vesículas e pequenas bolhas agrupadas, frequentemente dispostas de forma simétrica. As áreas mais acometidas incluem superfícies extensoras dos membros superiores e inferiores, região glútea, cotovelos, joelhos e couro cabeludo. Devido ao prurido intenso, as lesões costumam apresentar-se escoriadas ou crostosas, o que pode dificultar a identificação das vesículas intactas ao exame físico. Embora a maioria dos pacientes apresente manifestações gastrointestinais discretas ou ausentes, a associação com enteropatia sensível ao glúten é bem estabelecida (García e Araya, 2021; Kimura *et al.*, 2024).

O diagnóstico da dermatite herpetiforme baseia-se na correlação entre achados clínicos, sorológicos e histopatológicos. A biópsia de pele perilesional, com imunofluorescência direta, é considerada o padrão-ouro, evidenciando depósitos

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

granulares de IgA na derme papilar. Exames sorológicos, como a detecção de anticorpos anti-transglutaminase tecidual e anti-transglutaminase epidérmica, auxiliam na confirmação diagnóstica e reforçam a associação com a doença celíaca. Além disso, a investigação da mucosa intestinal pode ser indicada, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais evidentes (Antiga *et al.*, 2021; Das *et al.*, 2023).

O tratamento da dermatite herpetiforme envolve duas abordagens principais: a exclusão rigorosa e permanente do glúten da dieta e o uso de terapia farmacológica para controle rápido das lesões cutâneas. A dieta isenta de glúten constitui a base do tratamento e está associada à melhora progressiva das manifestações cutâneas e intestinais, além de reduzir a necessidade de medicação a longo prazo. No controle inicial dos sintomas, a dapsona é amplamente utilizada devido à sua eficácia rápida na redução do prurido e das lesões, embora seu uso exija monitoramento rigoroso por conta de possíveis efeitos adversos hematológicos. Em casos selecionados, outras alternativas terapêuticas podem ser consideradas (Mirza *et al.*, 2025; Rybak-D'Obyrn e Placek, 2022).

O mecanismo da patogênese dessa condição, no entanto, ainda não está completamente estabelecido. Apesar dos avanços na compreensão de sua associação com a doença celíaca e com a presença de autoanticorpos da classe imunoglobulina A contra transglutaminases, os processos imunológicos que culminam na formação das lesões cutâneas permanecem objeto de investigação. A complexidade das interações entre fatores intestinais e cutâneos evidencia a necessidade de análise sistematizada das evidências disponíveis, a fim de consolidar o entendimento atual sobre os mecanismos envolvidos na dermatite herpetiforme.

1.1 **Objetivo Geral**

Analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, as evidências disponíveis acerca dos mecanismos imunopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da dermatite herpetiforme.

2. Metodologia

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com base nas recomendações do PRISMA, com o objetivo de sintetizar evidências científicas recentes acerca da fisiopatologia da dermatite herpetiforme. Adicionalmente, a avaliação metodológica dos estudos incluídos foi orientada pelos instrumentos do JBI.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, selecionada por sua abrangência e relevância na indexação de literatura biomédica e dermatológica. Para a identificação dos estudos, utilizou-se uma estratégia de busca estruturada com os seguintes descritores: ("dermatitis herpetiformis"[Title]) AND (pathogenesis[Title/Abstract] OR immunopathogenesis[Title/Abstract] OR pathophysiology[Title/Abstract] OR "immune mechanisms"[Title/Abstract] OR IgA[Title/Abstract]) NOT (treatment[Title] OR therapy[Title]).Essa estratégia foi elaborada com o intuito de direcionar a busca especificamente para estudos que abordassem aspectos fisiopatológicos e imunológicos da dermatite herpetiforme, ao mesmo tempo em que excluía trabalhos com enfoque terapêutico.

A aplicação inicial da estratégia resultou em 378 estudos. Em seguida, foram aplicados filtros para restringir os resultados aos artigos publicados nos últimos cinco anos e com disponibilidade de texto completo gratuito, resultando em 21 estudos para triagem.

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas etapas: triagem de títulos e resumos e leitura na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. A triagem foi conduzida por dois revisores independentes, e eventuais discordâncias foram resolvidas por consenso.

Foram incluídos estudos que abordassem diretamente aspectos relacionados à fisiopatologia da dermatite herpetiforme, incluindo mecanismos imunológicos, inflamatórios, moleculares ou histopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença, sem restrição quanto ao idioma de publicação.

Foram excluídos estudos cujo enfoque principal estivesse relacionado ao tratamento, diagnóstico, perfil clínico ou epidemiológico da dermatite herpetiforme, bem como aqueles que abordassem apresentações muito específicas sem contribuição relevante para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos. Também foram excluídos artigos sem relação direta com o objetivo proposto.

A restrição à inclusão de estudos com texto completo gratuito pode ter

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

introduzido viés de seleção, uma vez que estudos relevantes disponíveis apenas mediante acesso pago não foram considerados. Essa limitação pode impactar a representatividade da amostra e a generalização dos achados, especialmente considerando que periódicos de maior impacto frequentemente operam sob acesso restrito.

Após a aplicação dos critérios na etapa de triagem, oito estudos foram considerados elegíveis e submetidos à leitura completa, não havendo exclusões adicionais nesta etapa. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi orientada com base nos instrumentos críticos do JBI, considerando a consistência metodológica e a relevância dos achados para o objetivo da revisão.

3. Revisão da Literatura

As principais características dos estudos incluídos estão descritas no Quadro 1.

Quadro 1 — Síntese dos estudos incluídos

Autor/ano	Delineamento	Principais resultados
Mirza *et al.*/2023	Revisão	Associação com HLA-DQ2/DQ8; resposta autoimune IgA contra TG3; deposição de IgA na derme papilar.
Rybak-d'Obyrn e Placek/2022	Revisão	Predisposição HLA (DQ2/DQ8); resposta IgA contra TG3 com deposição na derme papilar; ativação de complemento e recrutamento de neutrófilos; participação de citocinas (IL-8, IL-17) e MMPs na formação de lesões.
García e Araya/2021	Revisão	Predisposição HLA-DQ2/DQ8; resposta imune ao complexo gliadina–tTG; autoanticorpos IgA contra TG3 com deposição na derme papilar; ativação de complemento e neutrófilos levando à formação de bolhas.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Kemppainen *et al.*/2021	Revisão	Autoantígeno TG3 com produção intestinal de IgA; deposição de complexos IgA-TG3 na derme papilar; resposta mediada por neutrófilos com enzimas proteolíticas levando à formação de bolhas.
Das *et al.*/2023	Estudo experimental translacional	Identificação de populações distintas de plasmócitos no intestino para anti-TG2 e anti-TG3; ausência de reatividade cruzada entre as enzimas
Antiga *et al.*/2021	Estudo prospectivo caso-controle (n = 45, sem dermatite herpetiforme)	Pacientes com doença celíaca podem ter depósitos de IgA/IgA1 na pele sem as manifestações cutâneas típicas, mas a presença de anti-TG3 é muito menor.
Sally *et al.*/2022	Relato de caso	Resposta autoimune cutânea pode ocorrer independentemente da gravidade ou da presença de enteropatia sintomática.
Kimura *et al.*/2024	Relato de caso	Deposição de IgA na junção dermoepidérmica/papilas dérmicas; positividade para anticorpos anti-TG3 e anti-tTG

Fonte: elaborado pelos autores (2026).

Origem intestinal e autonomia cutânea

A dermatite herpetiforme é uma doença cutânea autoimune crônica desencadeada pela ingestão de glúten, considerada a manifestação cutânea clássica da doença celíaca. Sua fisiopatologia envolve fragmentos da gliadina que promovem ativação de linfócitos T e subsequente produção de anticorpos da classe IgA dirigidos contra transglutaminases. Evidências sugerem que, na dermatite herpetiforme, o principal autoantígeno envolvido é a transglutaminase epidérmica tipo 3 (TG3). Esses anticorpos IgA depositam-se na derme papilar, formando padrão granular ou fibrilar, considerado o principal achado imunopatológico característico da doença (Mirza *et al.*, 2023).

Sugere-se que a base imunopatogênica da dermatite herpetiforme inicia-se na mucosa intestinal. A exposição ao glúten está associado à deamidação da gliadina

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

pela transglutaminase tecidual tipo 2 (TG2), aumentando sua afinidade pelos complexos HLA-DQ2/DQ8 e favorecendo a ativação de linfócitos T $CD4^+$ com polarização predominantemente Th1/Th17. Esse ambiente inflamatório sustenta a ativação de linfócitos B e a produção de IgA anti-TG2, seguida por fenômeno de *epitope spreading*, culminando na geração de autoanticorpos IgA anti-TG3, reconhecida como principal autoantígeno cutâneo da dermatite herpetiforme (García e Araya, 2021; Kemppainen *et al*., 2021).

A TG3, diferentemente da TG2 predominantemente intestinal, apresenta expressão epidérmica e papel central na especificidade cutânea da doença. A IgA anti-TG3, produzida majoritariamente na mucosa intestinal, circula sistemicamente e pode formar imunocomplexos que se depositam na derme papilar. A co-localização de IgA e TG3 na imunofluorescência direta constitui achado patognomônico e reforça a natureza imunomediada da lesão cutânea (Kemppainen *et al*., 2021).

A produção desses autoanticorpos ocorre predominantemente no intestino, mesmo em pacientes sem sintomas gastrointestinais evidentes, sugerindo que a ativação imunológica relacionada ao glúten pode permanecer subclínica em nível entérico, ainda assim resultando em repercussões cutâneas significativas. Esse dado contribui para a compreensão da dermatite herpetiforme como doença sistêmica, na qual a pele atua como órgão-alvo secundário de uma resposta imune iniciada no trato gastrointestinal (Kemppainen *et al*., 2021).

Mecanismos de anticorpos e imunocomplexos

O mecanismo de deposição dérmica de IgA anti-TG3 na dermatite herpetiforme é descrito por duas hipóteses complementares. A primeira sugere que imunocomplexos circulantes solúveis, formados por IgA anti-TG3, se depositam passivamente na derme papilar; a segunda propõe que a IgA anti-TG3 circulante liga-se seletivamente à TG3 expressa localmente na pele, favorecendo deposição específica. Essas vias não são excludentes e provavelmente atuam de forma sinérgica na imunopatogênese cutânea da doença (Kemppainen *et al*., 2021).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Embora ambas as hipóteses de deposição (formação de imunocomplexos circulantes e ligação seletiva da IgA anti-TG3 à TG3 cutânea) sejam suportadas por evidências experimentais, ainda não há consenso na literatura quanto ao mecanismo predominante na dermatite herpetiforme. A maior parte dos dados disponíveis é indireta, baseada em achados de imunofluorescência, estudos sorológicos e modelos experimentais, sem demonstração definitiva in vivo do processo dinâmico de deposição. Além disso, a coexistência de depósitos de IgA em pele lesional e não lesional sugere que fatores locais adicionais, ainda não completamente elucidados, podem modular a formação de lesões. Nesse contexto, é plausível que ambos os mecanismos atuem de forma complementar, com contribuição variável conforme o estágio da doença ou características individuais do paciente, o que reforça a complexidade da imunopatogênese e a necessidade de estudos funcionais mais robustos para elucidação desses processos.

No estudo de Kimura *et al*. (2024), a imunofluorescência direta evidenciou depósitos granulares de IgA nas papilas dérmicas, achado considerado característico da dermatite herpetiforme. Esse padrão de deposição sustenta a hipótese de que imunocomplexos formados por IgA e TG3 acumulam-se na pele, desencadeando processo inflamatório local que culmina na formação de vesículas subepidérmicas e microabscessos neutrofílicos. A presença concomitante de autoanticorpos IgA anti-TG3 e IgA anti-transglutaminase tecidual tipo 2 (TG2) no intestino por ensaios de ELISA reforça a hipótese de que a ativação intestinal contribui para a resposta cutânea, mesmo em pacientes sem sintomas gastrointestinais evidentes.

Embora a imunofluorescência direta represente um método altamente sensível para demonstrar a deposição de IgA na derme papilar, esse achado deve ser interpretado com cautela do ponto de vista mecanístico. A detecção de depósitos granulares de IgA confirma a presença de imunocomplexos no tecido cutâneo, mas não permite, isoladamente, determinar o processo dinâmico responsável por sua formação, nem distinguir entre deposição passiva de imunocomplexos circulantes e ligação seletiva à TG3 local. Ademais, é importante destacar que o estudo de Kimura *et al*. (2024) corresponde a um relato de caso, o que limita a generalização dos achados e sua capacidade de sustentar inferências mecanísticas mais amplas. Dessa forma, a inferência de causalidade entre deposição de IgA e formação das lesões

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

baseia-se na integração com outros dados experimentais e clínicos, e não exclusivamente na evidência histopatológica.

Em contraste com a doença celíaca, cuja resposta autoimune é predominantemente direcionada à TG2, a dermatite herpetiforme apresenta especificidade imunológica voltada ao autoantígeno cutâneo principal TG3, reconhecida como seu principal autoantígeno. Evidências do estudo de Kemppainen *et al.* (2021) demonstram que depósitos dérmicos de TG3 associados à imunoglobulina A estão presentes em praticamente 100% dos pacientes com dermatite herpetiforme, configurando marcador imunopatológico distintivo, achado não determinado na doença celíaca isolada.

No intestino, células plasmáticas de pacientes com dermatite herpetiforme produzem tanto anticorpos anti-TG2 quanto anti-TG3, ao passo que, na doença celíaca, predomina produção de IgA anti-TG2, sendo raramente detectados anticorpos anti-TG3. Embora ambas as doenças compartilhem forte associação com alelos HLA-DQ2 e HLA-DQ8, indicando base imunogenética comum, a divergência no órgão-alvo final da resposta autoimune demonstra que fatores de especificidade antigênica, distribuição tecidual e mecanismos de deposição de imunocomplexos possam modular o fenótipo clínico.

Papel das células imunes

Após a deposição de IgA na derme papilar, há evidências de ativação da via alternativa do complemento, com geração de fragmentos quimiotáticos como C3a e C5a, que promovem intenso recrutamento de neutrófilos. Os neutrófilos infiltrados liberam elastase, metaloproteinases e espécies reativas de oxigênio, podendo levar à degradação da junção dermoepidérmica e à formação de bolhas subepidérmicas. Paralelamente, a produção de citocinas como IL-17 e IL-8 amplifica a quimiotaxia e a ativação neutrofílica, aproximando a dermatite herpetiforme de modelos contemporâneos de doenças autoimunes mediadas por neutrófilos (García e Araya, 2021; Kemppainen *et al*., 2021).

Embora a resposta intestinal envolva fortemente células T, as lesões cutâneas apresentam características distintas. Estudos em modelo murino demonstram que a

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

formação de lesões cutâneas ocorre virtualmente na ausência de células T $CD4^+$ locais, sendo impulsionada principalmente por neutrófilos e monócitos. Diferentemente do duodeno na doença celíaca, as lesões cutâneas parecem desprovidas de células T específicas ao glúten. Os neutrófilos infiltrados na pele secretam enzimas proteolíticas, incluindo colagenases, elastases e granzima B, possivelmente envolvidos na ruptura do tecido conjuntivo entre derme e epiderme e subsequente formação de bolhas. A ligação dos imunocomplexos TG3-IgA ao tecido pode contribuir para o recrutamento neutrofílico à junção dermoepidérmica, culminando na clivagem da membrana basal (Kemppainen *et al.*, 2021).

Apesar de fornecerem evidências relevantes sobre os mecanismos efetores da lesão cutânea, os achados derivados de modelos murinos devem ser interpretados com cautela quanto à sua extrapolação para a doença humana. A ausência de células T $CD4^+$ nas lesões cutâneas nesses modelos não implica necessariamente que o mesmo padrão ocorra de forma equivalente em pacientes, uma vez que diferenças entre espécies, bem como limitações inerentes aos modelos experimentais, podem influenciar a composição do infiltrado inflamatório.

Além disso, neutrófilos dérmicos de pacientes com dermatite herpetiforme apresentam maior capacidade de ligação à IgA por meio de receptores Fc, indicando estado de sensibilização prévia, possivelmente induzido no ambiente intestinal inflamado, embora o mecanismo exato ainda não esteja definido. O infiltrado cutâneo também inclui subpopulações αβ e γδ de células T. Estudos do repertório do receptor TCR δ demonstram padrão oligoclonal na pele, com clones dominantes distribuídos nas áreas lesionais e perilesionais, enquanto os repertórios sanguíneo e intestinal permanecem distintos, sugerindo origem local das células T γδ cutâneas.

A perda de tolerância ao glúten e aos autoantígenos pode ainda envolver comprometimento das células T reguladoras. Observa-se redução da função supressora dessas células, refletida em níveis diminuídos de células T reguladoras $Foxp3^+$ na pele de pacientes, sugerindo que mecanismos de regulação imune disfuncionais contribuem para a manutenção da inflamação cutânea (Kemppainen *et al.*, 2021).

Influência genética e fatores moduladores

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Estudos documentam associação consistente entre dermatite herpetiforme e alelos do complexo principal de histocompatibilidade, especialmente HLA-DQ2 e, em menor proporção, HLA-DQ8, reforçando o papel central da apresentação antigênica na susceptibilidade à doença. Além desses, estudos de associação genômica ampla identificaram outros genes não pertencentes ao MHC, previamente associados à enteropatia sensível ao glúten, incluindo myosin IXB, IL-12, IL-23 e CCR3, embora sua contribuição específica para a dermatite herpetiforme ainda não esteja completamente estabelecida. Observa-se também agregação familiar significativa, com maior risco em parentes de primeiro grau, bem como elevada concordância em gêmeos monozigóticos, superior a 0,9, o que sugere forte componente genético na predisposição à enfermidade (Mirza *et al*., 2023; Rybak-d'Obyrn e Placek, 2022).

Entretanto, a presença desses marcadores genéticos não é suficiente, isoladamente, para determinar a expressão clínica da doença, sugerindo a participação de fatores moduladores adicionais. Variações populacionais oferecem um modelo natural de análise dessa interação. Em indivíduos japoneses, por exemplo, a associação com enteropatia sensível ao glúten é menos frequente do que em populações caucasianas, embora os mecanismos imunopatogênicos fundamentais — como a deposição dérmica de IgA anti-TG3 e a produção de autoanticorpos contra transglutaminases — permaneçam preservados (Kimura *et al*., 2024).

Esses achados indicam que, embora a predisposição genética estabeleça a base para a perda de tolerância imunológica ao glúten, fatores ambientais, dietéticos e possivelmente microbiota intestinal podem modular a intensidade da resposta imune e a expressão fenotípica da doença. Dessa forma, a dermatite herpetiforme pode ser compreendida como resultado da interação dinâmica entre susceptibilidade genética e estímulos antigênicos, na qual mecanismos imunológicos centrais são mantidos, mas sua expressão clínica varia conforme o contexto biológico do indivíduo. Essa perspectiva contribui para uma interpretação mais integrada da heterogeneidade clínica observada e reforça a necessidade de abordagens que considerem não apenas a predisposição genética, mas também os fatores moduladores envolvidos na doença.

Persistência de depósitos de IgA e lacunas de conhecimento

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Aspecto ainda pouco compreendido na dermatite herpetiforme refere-se à persistência prolongada dos depósitos granulares de IgA co-localizados com TG3 na derme papilar, mesmo após adesão rigorosa à dieta isenta de glúten e desaparecimento dos autoanticorpos circulantes detectáveis. Essa observação sugere que a simples presença de imunocomplexos ligados ao tecido não é, isoladamente, suficiente para induzir atividade clínica imediata, podendo refletir depuração lenta dos depósitos ou, alternativamente, a existência de populações persistentes de plasmócitos de longa duração ou células T de memória ainda não plenamente caracterizadas na doença. Vale notar que esses depósitos granulares de IgA também estão presentes em pele não lesada, portanto não se pode excluir que esses depósitos representem fenômeno não diretamente correlacionado com a geração das lesões cutâneas. A dinâmica desses mecanismos permanece indefinida, representando lacuna relevante na compreensão da imunopatogênese da dermatite herpetiforme (Kemppainen *et al.*, 2021).

Modelo integrativo proposto

Embora variantes clínicas atípicas da dermatite herpetiforme exibam manifestações morfológicas diferentes, elas compartilham o padrão imunopatológico central de deposição granular de IgA associada à TG3 e a associação genética com doença celíaca. Esses achados sugerem que, independentemente do fenótipo cutâneo, existe um eixo imunológico comum mediado por autoanticorpos anti-TG3, cuja ativação depende de estímulo antigênico intestinal. A ingestão de glúten está associada à promoção de deamidação de gliadina pela TG2 intestinal, ativando linfócitos T $CD4^+$ e induzindo a produção de IgA anti-TG2. O fenômeno de *epitope spreading* leva à geração de IgA anti-TG3, que circula sistemicamente e se deposita na derme papilar, formando imunocomplexos que recrutam neutrófilos e ativam a via alternativa do complemento. A interação entre esses componentes pode resultar na degradação da junção dermoepidérmica, formação de microabscessos neutrofílicos e vesículas subepidérmicas, explicando a translação dos eventos intestinais para as manifestações cutâneas.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

A heterogeneidade clínica, portanto, provavelmente não reflete mecanismos patogênicos distintos, mas modulações na intensidade, distribuição ou ativação dos mesmos componentes imunológicos. Esse entendimento integra evidências de estudos clínicos, histopatológicos e imunológicos, permitindo propor um modelo unificado em que fatores genéticos, imunológicos e possivelmente ambientais interagem para determinar a expressão fenotípica da doença. Ao mesmo tempo, evidencia lacunas importantes, como a regulação da deposição dérmica persistente de IgA, o papel preciso de células T cutâneas e a dissociação entre atividade clínica e depósitos imunológicos, indicando áreas prioritárias para investigação futura e desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas.

É importante destacar que as diferentes etapas desse modelo apresentam níveis distintos de robustez de evidência. A associação entre dermatite herpetiforme e autoanticorpos IgA dirigidos contra a TG3, bem como sua deposição granular na derme papilar, encontra-se amplamente estabelecida. De forma semelhante, o papel da ativação imune intestinal induzida pelo glúten, incluindo a participação da TG2 e a produção de IgA, é sustentado por evidências consistentes derivadas da interface com a doença celíaca. Em contrapartida, etapas como os mecanismos exatos de deposição dérmica da IgA anti-TG3, a dinâmica do *epitope spreading* e a contribuição relativa de diferentes populações celulares na pele permanecem parcialmente elucidadas, sendo baseadas predominantemente em modelos experimentais, inferências indiretas ou estudos com limitações metodológicas. Essa distinção é fundamental para evitar interpretações excessivamente determinísticas

Com base na integração dos achados analisados, propõe-se um modelo conceitual no qual a dermatite herpetiforme pode ser compreendida como resultante de uma sequência coordenada de eventos: (1) ativação imune intestinal induzida pelo glúten; (2) produção de IgA anti-TG2 com subsequente *epitope spreading* para TG3; (3) circulação sistêmica desses autoanticorpos; (4) deposição dérmica mediada por mecanismos passivos e/ou seletivos; e (5) ativação local de neutrófilos e complemento, culminando em dano tecidual. A variabilidade clínica observada pode ser explicada por moduladores genéticos e ambientais que influenciam diferentes etapas desse eixo.

Do ponto de vista translacional, a compreensão da dermatite herpetiforme

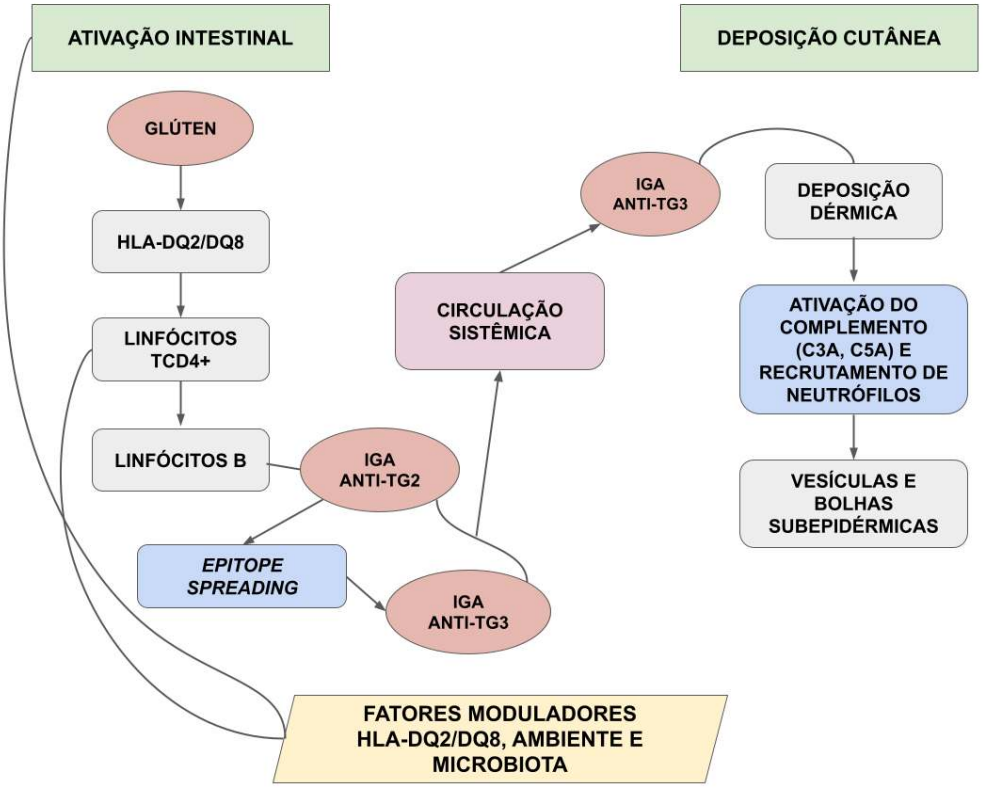
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

como uma doença sistêmica mediada por IgA anti-TG3 sugere a importância de abordagens diagnósticas que integrem avaliação cutânea e sorológica, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais. Além disso, os achados que destacam o papel relevante dos neutrófilos e da ativação do complemento sugerem potenciais alvos terapêuticos além da dieta isenta de glúten, incluindo estratégias voltadas à modulação da resposta neutrofílica ou bloqueio de vias inflamatórias específicas. No entanto, a ausência de estudos clínicos robustos limita, até o momento, a aplicação dessas abordagens na prática clínica.

O esquema ilustrado na Figura 1 é baseado no modelo conceitual proposto nesta revisão, ilustra a sequência de eventos desde a ativação imune intestinal induzida pelo glúten até a deposição dérmica de IgA TG3, com subsequente ativação do complemento, recrutamento de neutrófilos e formação de vesículas subepidérmicas, bem como a influência de fatores moduladores ao longo desse processo.

Figura 1 — Modelo conceitual integrativo da imunopatogênese da dermatite herpetiforme



Fonte: elaborado pelos autores (2026).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

Limitações da revisão

A restrição à inclusão de estudos com texto completo gratuito pode ter introduzido viés de seleção, limitando a representatividade e a generalização dos achados. Além disso, os artigos incluídos apresentam heterogeneidade metodológica, o que dificulta comparações diretas. A ausência de síntese quantitativa ou meta-análise, típica de revisões integrativas, também limita a avaliação do efeito global dos mecanismos imunopatogênicos.

Ao considerar a raridade da doença e o foco específico em imunopatogênese, a amostra de estudos é suficiente para sintetizar evidências recentes sobre mecanismos imunológicos, mas não representa toda a literatura existente, especialmente trabalhos que poderiam estar disponíveis apenas sob acesso pago. Limitações inerentes a revisões integrativas, como a subjetividade na seleção e interpretação dos estudos e a ausência de síntese quantitativa, restringem a extrapolação dos achados. Por fim, a complexidade da imunopatogênese da dermatite herpetiforme, ainda parcialmente decodificada, reforça a necessidade de cautela ao interpretar os resultados.

3. Considerações Finais

A análise integrada dos estudos incluídos nesta revisão sugere que a dermatite herpetiforme apresenta uma imunopatogênese parcialmente bem definida, predominantemente mediada por IgA, com produção de autoanticorpos contra transglutaminases e deposição de imunocomplexos na junção dermoepidérmica.Os artigos sugerem que a resposta imune tem origem principalmente no intestino, associada à exposição ao glúten, mesmo em pacientes sem manifestações gastrointestinais evidentes, e que a TG3 atua como principal autoantígeno envolvido na formação das lesões cutâneas.

Os estudos também indicam que, embora a sensibilização imunológica seja predominantemente intestinal, a expressão cutânea apresenta características próprias, marcadas por recrutamento neutrofílico intenso, ativação do complemento e

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

formação de microabscessos, sugerindo relativa autonomia do compartimento cutâneo na fase efetora. A persistência de depósitos de IgA mesmo após controle clínico levanta a hipótese de que esses imunocomplexos possam não ser, isoladamente, determinantes da atividade lesional, indicando lacunas ainda não plenamente esclarecidas na dinâmica entre deposição tecidual e expressão clínica.

Entre as limitações desta revisão, destacam-se o número restrito de estudos incluídos e a predominância de revisões narrativas, relatos de caso e estudos observacionais, com escassez de investigações experimentais voltadas especificamente para a imunopatogênese da dermatite herpetiforme. Essa limitação reforça a necessidade de cautela na extrapolação dos achados.

Apesar da consistência mecanística descrita, a literatura disponível permanece limitada por predominância de estudos observacionais e revisões narrativas, com escassez de investigações experimentais direcionadas à caracterização detalhada das populações celulares envolvidas e da regulação imunológica local. Estudos futuros que aprofundem a compreensão das interações entre imunidade intestinal e microambiente cutâneo poderão refinar o modelo patogênico atual e abrir perspectivas para estratégias terapêuticas mais direcionadas.

Referências

ANTIGA, E. *et al*. Granular deposits of IgA in the skin of coeliac patients without dermatitis herpetiformis: A prospective multicentric analysis. *Acta dermato-venereologica*, v. 101, n. 2, p. adv00382, 2021. DOI: 10.2340/00015555-3742.

DAS, S. *et al*. Separate gut plasma cell populations produce auto-antibodies against transglutaminase 2 and transglutaminase 3 in dermatitis herpetiformis. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, v. 10, n. 25, p. e2300401, 2023. DOI: 10.1002/advs.202300401.

GARCÍA, C.; ARAYA, M. [Dermatitis herpetiformis and celiac disease]. *Revista medica de Chile*, v. 149, n. 9, p. 1330–1338, 2021. DOI: 10.4067/S0034-98872021000901330.

KEMPPAINEN, E.; SALMI, T.; LINDFORS, K. Missing insight into T and B cell responses in dermatitis herpetiformis. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 657280, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.657280.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 13/01/2026 - **Accepted:** 04/04/2026
Vol: 13.05
DOI: 10.66104/swj9b821
Pages: 1-19

KIMURA, A.; HAMAGUCHI, Y.; MATSUSHITA, T. Dermatitis herpetiformis Duhring. *JMA Journal*, v. 7, n. 4, p. 635–637, 2024. DOI: 10.31662/jmaj.2024-0154.

MIRZA, H. A.; GHARBI, A.; BHUTTA, B. S. Dermatitis herpetiformis. Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

RYBAK-D'OBYRN, J.; PLACEK, W. Etiopathogenesis of dermatitis herpetiformis. *Postepy dermatologii i alergologii*, v. 39, n. 1, p. 1–6, 2022. DOI: 10.5114/ada.2020.101637.

SALLY, R. *et al*. Urticarial dermatitis herpetiformis: A rare presentation of an uncommon disorder. *JAAD Case Reports*, v. 26, p. 27–29, 2022. DOI: 10.1016/j.jdcr.2022.05.037.