

MANIFESTĂRI CUTANATE ÎN BOALA CELIACĂ

CUTANEOUS MANIFESTATIONS IN CELIAC DISEASE

CRISTINA-GEORGIANA DEACONU*, CRISTINA-IOANA NISIPAȘU**, LAURA PAPAGHEORGHE***,
LILIANA POPA****, ROXANA SILVIA BUMBĂCEA*,****

Rezumat

Boala celiacă este o afecțiune inflamatorie cronică a intestinului subțire, cauzată de sensibilitatea la gluten și la proteinele înrudite din unele cereale, care pot determina un răspuns imunologic anormal la nivelul mucoasei intestinale manifestat prin malabsorbție și atrofia mucoasei. O trăsătură majoră a acestei boli este ameliorarea clinică și morfologică la excluderea glutenului din alimentație. Manifestările clinice variate sunt secundare sindromului de malabsorbție. Literatura de specialitate prezintă o serie de cazuri de boli autoimune și cutanate în asociere cu boala celiacă. Pe lângă cunoscuta legătură între dermatita herpetiformă și boala celiacă, în acest articol sunt discutate și alte afecțiuni cutanate corelate cu boala celiacă.

Cuvinte cheie: boală celiacă, malabsorbție, afecțiuni cutanate, mecanisme.

Intrat în redacție: 10.01.2015

Acceptat: 17.02.2015

Summary

Celiac disease is a chronic inflammatory disorder of the small intestine, caused by sensitivity to gluten and related proteins from certain grains. This can induce an abnormal immune response in the intestinal mucosa manifested by malabsorption and mucosal atrophy. A major feature of this disease is clinical and morphological improvement after the exclusion of gluten from the diet. The various clinical manifestations are the result of malabsorption syndrome. Literature presents several cases of autoimmune and skin diseases linked to celiac disease. Besides the common association between celiac disease and dermatitis herpetiformis, frequent further connections with various other skin diseases are discussed in this article.

Keywords: celiac disease, malabsorption, skin disorders, mechanisms.

Received: 10.01.2015

Accepted: 17.02.2015

Introducere - Boala celiacă

Boala celiacă, numită și enteropatie glutenică sau sprue celiac, este o afecțiune a intestinului subțire, cauzată de sensibilitatea la gluten și la proteinele înrudite din unele cereale, care pot determina un răspuns imunologic anormal la nivelul mucoasei intestinale. Boala prezintă trei

Introduction - Celiac disease

Celiac disease, also known as celiac sprue or gluten-sensitive enteropathy, is a chronic small intestine disease caused by sensitivity to gluten and related proteins in certain grains. This can induce an abnormal immune response in the intestinal mucosa. The disease presents three

* Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, Secție de Dermatologie, Compartiment Alergologie.
Elias Emergency Hospital, Bucharest- Dermatology Department, Allergy Unit.

** Institutul Național de Medicină Aeronautică și Spațială "Dr. Victor Anastasiu", București.
National Institute of Aeronautical and Space Medicine "Dr. Victor Anastasiu", Bucharest.

*** Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, Secție de Dermatologie.
Elias Emergency Hospital, Bucharest - Dermatology Department.

**** Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București.
University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Bucharest.

trăsături majore: malabsorbția, atrofia mucoasei intestinale și răspunsul clinic și morfologic la excluderea glutenului din alimentație [1].

În etiopatogeneza bolii intervin factori de mediu, genetici și imunologici. Frațiunea solubilă în alcool a glutenului, gliadina, determină un răspuns imun inadecvat la indivizii susceptibili. Există anumite tipuri de HLA (DR3, DR7, DQ2) mai frecvent întâlnite în această boală, precum și o perturbare a homeostaziei imune umorale și celulare [2].

Diagnosticul pozitiv este sugerat și susținut de tabloul clinic, examenul histopatologic, imunofluorescență directă și serologia specifică.

Manifestările clinice ale bolii celiace sunt caracteristice sindromului de malabsorbție. Diareea este simptomul principal, asociat cu anorexie, scădere ponderală, greață, vărsături, dureri abdominale moderate. Manifestările extraintestinale sunt consecința sindromului de malabsorbție. Hematologic, apare anemia prin carența de fier, acid folic și vitamina B12. Malabsorbția vitaminei K duce la sindroame hemoragice. Pot să apară osteopenie, osteoporoză și osteomalacie (prin carența de calciu și vitamina D) ce se manifestă prin dureri osoase și posibile fracturi pe os patologic. La nivel muscular, hipomagnezemia și hipopotasemia determină parestezii și slăbiciuni musculare. În unele cazuri apar dereglări hormonale și manifestări neuropsihice.

Manifestările cutanate sunt variate: hiperkeratoza foliculară datorată deficitului de vitamina A, cheilita și glosita datorată deficitului de fier, afte bucale, hiperpigmentări cutanate sau erupții în cadrul bolilor cutanate asociate [3] (tabel I).

Pentru diagnosticul pozitiv este necesară biopsia intestinală care să evidențieze atrofia vililor intestinali. Anticorpii antigliadină nu sunt un marker bun de diagnostic, anticorpii anti-transglutaminază tisulară și anti-endomisium fiind mai specifici și mai sensibili [2].

Imunofluorescența directă permite identificarea depozitelor granulare de IgA la nivelul membranei bazale și reprezintă cea mai specifică metodă de diagnostic a bolii celiace. Răspunsul clinic la restricția de gluten susține diagnosticul în cazurile clinic sugestive dar fără dovezi paraclinice suficiente [4].

major features: malabsorption, intestinal mucosal atrophy and morphological and clinical improvement after the exclusion of gluten from the diet [1].

Celiac disease is influenced by multiple etiological factors: genetic predisposition, environmental and immunological factors. The alcohol-soluble fraction of gluten, gliadin, can cause an inadequate immune response in susceptible people. There are certain common types of HLA (DR3, DR7, DQ2) found in this disease, as well as a disturbance of humoral and cellular immune homeostasis [2].

A positive diagnosis is supported by clinical manifestations, direct immunofluorescence, histopathology and specific serology. The clinical features of celiac disease are typical of malabsorption syndrome. The main symptoms are diarrhea associated with anorexia, weight loss, nausea, vomiting and moderate abdominal pain. Extraintestinal manifestations are a consequence of malabsorption. Hematologically, anemia occurs by iron, folic acid and vitamin B12 deficiency. Vitamin K malabsorption leads to haemorrhagic syndromes. Osteopenia, osteoporosis and osteomalacia (by calcium and vitamin deficiency) manifest as bone pain and possibly pathological fractures. Hypomagnesemia and hypokalemia can cause paresthesias and musculoskeletal symptoms. In some cases hormonal and neuropsychiatric manifestations develop.

Cutaneous manifestations are diverse: follicular hyperkeratosis due to vitamin A deficiency, cheilitis and glossitis due to iron deficiency, oral aphthae, skin hyperpigmentation and other specific skin lesions [3] (Table I).

An intestinal biopsy pointing out the atrophy of intestinal villi is necessary in confirming the diagnosis. Anti-gliadin antibodies are not a good diagnostic marker, while anti-tissue transglutaminase and anti-endomysium antibodies have a higher specificity and sensitivity [2].

Direct immunofluorescence, a specific diagnostic tool, shows deposits of immunoglobulin A (IgA) in a granular pattern along the cutaneous basement membrane. The clinical improvement in the setting of a gluten-restrictive diet supports the diagnosis in cases without enough laboratory evidence [4].

Tabel I. Manifestări cutanate datorate deficienței nutriționale*.

Deficit	Manifestări cutanate
Zinc	Dermatită eritemato-scuamoasă la nivel periorifical, genital și flexural, asociate cu alopecie difuză, stomatită, balanită și proctită
Fier	Atrofie și xeroză, prurit, căderea părului, glosita atrofică, stomatita angulară și koilonichia
Vitamina A	Pytiriasisrubra pilaris-like, hiperkeratoza pilară
Vitamina B12 și acid folic	Stomatia angulară, glosita, ulceratiile mucoasei orale, hiperpigmentare
Vitamina PP	Pelagra
Vitamina K, C	Echimoze, peteșii

* deficiența nutrițională se datorează sindromului de malabsorbție cronic al bolii celiace.

Table I. Cutaneous lesions due to nutritional deficiencies*

Deficiency	Dermatological manifestation
Zinc	Erythematous-squamous dermatitis on periorifical regions, genital and flexures; diffuse alopecia, stomatitis, balanitis, vulvar and proctitis
Iron	Atrophy and dryness, itching, hair loss, atrophic glossitis, angular stomatitis, koilonychia
Vitamin A	Pytiriasisrubra pilaris-like, hyperkeratosis pilaris
Vitamin B12 and acid folic	Angular stomatitis, glossitis, and oral mucosa ulcers, hyperpigmentation
Vitamin PP	Pellagra
Vitamin K, C	Ecchymosis, petechiae

* nutritional deficiencies are caused by malabsorption syndrome of celiac disease.

Boala celiacă se asociază frecvent cu afecțiuni autoimune (diabet zaharat tip I, tiroidita autoimună, lupusul eritematos sistemic etc. [5]). De asemenea, există dovezi privind riscul de apariție la pacienții cu boală celiacă a unor boli maligne: limfoamele cu celule T, adenocarcinomul gastric, carcinoame ale mucoasei bucale, faringelui și esofagului [6]). S-au identificat trei factori majori de risc: sexul masculin, durata lungă a bolii și nerespectarea dietei fără gluten.

Afecțiuni cutanate din boala celiacă

Din ce în ce mai multe afecțiuni intestinale sunt raportate în legătură cu manifestările cutanate atât la adult, cât și la copil. Asocierea dintre boala celiacă și dermatita herpetiformă este cea mai comună, dar au fost descrise și alte asocieri cu diferite afecțiuni cutaneo-mucoase [7].

În 2006, Humbert și colaboratorii au propus o clasificare a afecțiunilor cutanate: afecțiuni asociate cu ameliorare la dieta fără gluten și afecțiuni fără ameliorare la dieta fără gluten, asociate întâmplător cu boala celiacă. Aceste afecțiuni pot fi subclasificate în patru categorii: autoimune, alergice, inflamatorii și varia [8, 9] (tabel II).

Celiac disease is often associated with autoimmune disorders (type I diabetes, autoimmune thyroiditis, systemic lupus erythematosus etc.[5]). There is also evidence regarding the risk of developing neoplasms (T-cell lymphomas, gastric adenocarcinoma, mouth, pharynx and esophagus carcinoma [6]). Three major risk factors have been identified: male gender, long duration of disease and gluten-free diet failure.

Skin disorders associated with celiac disease

Cutaneous manifestations of intestinal diseases are frequently reported both in adults and in children. The association between celiac disease and dermatitis herpetiformis is well-known. Other associations with mucocutaneous disorders have also been described [7].

In 2006, Humbert et al. proposed a classification of skin diseases associated with celiac disease: those associated with improvement by a gluten-free diet and cutaneous diseases occasionally associated with celiac disease. These conditions can be classified into four categories: autoimmune, allergic, inflammatory and miscellaneous [8, 9] (Table II).

Tabel II. Afecțiuni cutanate asociate bolii celiace (adaptat după Humbert și colaboratorii [9])

Categorii	Afecțiuni cutanate		
	Asociere dovedită	Ameliorare dependentă de dietă gluten-free sau/și markeri serologici prezenți	Asociere întâmplătoare (cazuri raportate)
Afecțiuni autoimune	DH	Alopecia areata Vasculita cutanată	Dermatoza IgA lineară Dermatomiozita Vitiligo LE
Afecțiuni alergice		Urticaria Angioedemul ereditar	Prurigo nodularis
Afecțiuni inflamatorii		Psoriazis	Eritem nodos Lichen plan oral Pitiriazis rubra pilaris
Varia		Stomatita ulcerativă cronică	Eritemul migrator necrolitic Porfirii

DH, dermatita herpetiformă; LE, lupus eritematos.

Table II. Skin diseases associated with celiac disorder (adapted from Humbert et al. [9]).

Categories	Skin diseases		
	Common association	Improved by gluten free-diet or/and presence of serologic markers	Occasionally associated (case reports)
Autoimmune diseases	DH	Alopecia areata Cutaneous vasculitis	IgA linear dermatosis Dermatomyositis Vitiligo LE Lichen sclerosus
Allergic conditions		Urticaria Hereditary angioedema	Prurigo nodularis
Inflammatory disease		Psoriasis	Erythema nodosum Oral lichen planus Pitiriazis rubra pilaris
Varia		Oral mucosa Chronic ulcerative stomatitis	Necrolytic migratory erythema Porphyria

DH, dermatitis herpetiformis; LE, lupus erythematosus.

Dermatita herpetiformă

Considerată o manifestare cutanată specifică a enteropatiei glutenice, dermatita herpetiformă este o boală autoimună cu o incidență de aproximativ 0.98 la 100000 locuitori [10]. A fost pentru prima dată descrisă în 1884 de către dr Louis Duhring, iar legătura dintre această afecțiune cutanată și enteropatia glutenică a fost descoperită în 1966 de către Marks și colaboratorii [11]. Toți pacienții cu dermatită herpetiformă asociată bolii celiace au modificări endoscopice și histopatologice ale mucoasei intestinale, dar majoritatea nu descriu simptome digestive specifice [12].

Erupția papulo-veziculoasă pruriginoasă, dispusă predominant simetric pe suprafețele de

Dermatitis herpetiformis

Considered to be a specific cutaneous manifestation of gluten enteropathy, dermatitis herpetiformis is an autoimmune disease with an estimated incidence of 0.98 per 100,000[10]. It was first described in 1884 by Dr. Louis Duhring, and the association with gluten enteropathy was discovered in 1966 by Marks et al.[11].Although all the patients with dermatitis herpetiformis have endoscopic and histological modifications of the intestinal mucosa, a great majority do not describe the specific digestive symptoms of celiac disease[12].

The disease presents with a pruritic papulovesicular rash with a symmetrical distribution on the extensor surfaces (elbows,

extensie (coate, genunchi, umeri), fese, regiunea sacrală constituie prezentarea clinică tipică. Sunt descrise și erupții purpurice la nivelul palmelor la copii și ulceratii orale și genitale la adulți [11]. Distribuția leziunilor poate fi difuză sau grupată, formând rash-uri, plăci urticariene, papule, vezicule herpetiforme însoțite de eroziuni, excoriații și hiperpigmentări.

Dermatita herpetiformă se poate asocia cu boli autoimune: tiroidita autoimună, diabetul zaharat, lupusul eritematos, sindromul Sjögren, sarcoidoza, unele vasculite, alopecia areata. Pacienții cu dermatită herpetiformă au riscul de a dezvolta în timp și limfom. Riscul poate fi diminuat prin controlul strict al dietei [11]. Există studii ce susțin rolul anticorpilor anti-transglutaminază tisulară în producerea atât a leziunilor intestinale cât și a celor cutanate [13,14].

Aspectul histopatologic al dermatitei herpetiforme este de infiltrat cu neutrofile și eozinofile la nivelul papilelor dermice cu prezența de vezicule la joncțiunea dermo-epidermică [15]. Depozitele granulare de IgA din papilele dermice, detectate prin imunofluorescență directă sunt caracteristice dermatitei herpetiforme, deși antigenul responsabil nu poate fi depistat [14]. Asocierea frecventă a acestor depozite cu fracțiunea C3 a complementului, activat pe calea alternativă, ar putea explica modificările inflamatorii [8].

Aceleași fenotipuri HLA DQ2 și DQ8 întâlnite în boala celiacă sunt descrise, [11] sugerând o predispoziție genetică a celor două afecțiuni spre autoimunitate [16].

Tratamentul presupune administrarea de dapsonă și dietă fără gluten pe termen lung [16]. S-a constatat ameliorarea leziunilor intestinale după câteva săptămâni de dietă restrictivă. Răspunsul cutanat este mai lent și necesită luni sau chiar ani (în medie aproximativ 2 ani) până la vindecare [4,17].

Psoriasis

Asocierea psoriazisului cu boala celiacă este din ce în ce mai des raportată [22]. S-a constatat o legătură între prezența anticorpilor specifici bolii celiace și nivelul de severitate a leziunilor de psoriazis, acești pacienți necesitând o terapie mai agresivă. Câteva mecanisme ar putea explica

knees, shoulders), buttocks, sacral region. The rash presents as erythema, leading to urticarial plaques, papules, herpetiform vesiculae, followed by erosions, excoriations and hyperpigmentations. Purpuric lesions on the palms in children and lesions in the oral and genital mucosa in adults may occur[11]. The cutaneous lesions may have a scattered or grouped distribution.

Dermatitis herpetiformis may be associated with autoimmune diseases: autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus, lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, sarcoidosis, vasculitis, alopecia areata. Patients with dermatitis herpetiformis are at risk of developing lymphoma. The risk can be minimized by strict dietary control[11]. Some studies support the role of anti-tissue transglutaminase antibodies in the production both of intestinal lesions and skin[13,14].

Histological features of dermatitis herpetiformis show infiltrate with neutrophils and eosinophils in the dermal papillae and vesicles in the dermo-epidermal junction [15]. Granular IgA deposits in the dermal papillae, detected by direct immunofluorescence, are the hallmark of dermatitis herpetiformis, although the responsible antigen cannot be found [14]. The frequent association of these deposits with complement C3 fraction (activated on the alternative pathway) could explain inflammatory changes [8].

HLA DQ2 and DQ8 phenotypes are described in the same way as in celiac disease [11] suggesting a genetic predisposition to autoimmunity of both disorders [16].

The therapy consist of dapsone along with long-term gluten-free diet [16]. Histological improvement was found after several weeks of restricted diet. Cutaneous response is slower and requires months or years (an average of two years) until healing [4, 17].

Psoriasis

The association of psoriasis with celiac disease is reported more and more frequently [22]. There is a relationship between the presence of specific antibodies for celiac disease and the severity of psoriasis lesions which requires a more aggressive therapy for these patients.

asocierea dintre cele două afecțiuni: deficiența vitaminei D ce predispune la apariția leziunilor de psoriazis, sensibilizarea celulelor T de către gliadină cu activarea cascadei proinflamatorii [8].

Alopecia areata

Alopecia areata este o formă de alopecie non-cicatriceală, ce se prezintă de obicei sub formă de plăci rotunde sau ovalare, lipsite de fire de păr, localizate pe scalp sau pe alte zone păroase [23]. În ambele boli sunt prezenți autoanticorpi specifici, infiltrat inflamator cu limfocite T la nivelul leziunilor și asocierea cu aceleași gene HLA. În evoluția clinică a bolii cutanate se pot înregistra remisiuni și recurențe, însă o dietă fără gluten a condus la creșterea completă a părului fără recurențe ale alopeciei [24]. O explicație a acestui efect pozitiv al dietei ar fi reglarea răspunsului imun [8].

Urticaria cronică

Relația dintre boala celiacă și urticaria cronică nu este clară, dar se speculează că autoimunitatea indusă de gliadină și de alte antigene necunoscute ar putea să o susțină. O explicație ar fi permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale, ceea ce ar permite absorbția antigenelor endogene și exogene și ar determina un răspuns imunologic. Restabilirea integrității membranei intestinale prin dieta fără gluten determină ameliorarea simptomelor cutanate [8].

Angioedemul ereditar

Angioedemul ereditar este o afecțiune cutanată generată de deficitul sau disfuncția de inhibitor de C1 (inhibitor de protează plasmatică reglatoare a unor căi proinflamatorii). Acesta a fost descris prima dată în asociere cu boala celiacă în 2002 de Farkas și colaboratorii [19]. Activarea căii clasice a complementului ar putea juca un rol în reglarea imună a ambelor afecțiuni. Deficiența inhibitorului de complement C1 din cadrul angioedemului ereditar și efectul glutenului de potențial activator al căii alterne a complementului din boala celiacă susțin acest lucru [8]. Analiza complementului este recomandată în cazul în care simptomele gastrointestinale persistă în ciuda ameliorării leziunilor mucoasei intestinale. De asemenea, lipsa de răspuns al angioedemului ereditar la profilaxia adecvată ar putea sugera screeningul unei posibile afectări gastrointestinale [8].

Several mechanisms could explain the association between the two conditions: vitamin D deficiency due to malabsorption favoring psoriatic lesions, T cells sensitized by gliadin that activate the pro-inflammatory cascade leading to skin lesions [8].

Alopecia areata

Alopecia areata is a form of non-scarring alopecia, which commonly presents with hairless, round or oval plaques, located on the scalp or other hairy areas [23]. Specific autoantibodies, inflammatory infiltrate with T lymphocytes and an association with HLA genes are present in both diseases. Remissions and recurrences may be observed in the clinical course of cutaneous disorder. A gluten-free diet led to complete hair regrowth without recurrences [24]. An explanation of this positive effect of diet may be the normalization of the immune response [8].

Chronic urticaria

The relationship between celiac disease and chronic urticaria is not clear. It is suggested by the autoimmune response induced by gliadin or by other unknown antigens. One explanation could be the increased permeability of the intestinal mucosa which allows the absorption of endogenous and exogenous antigens, inducing an immunological response. Restoring the integrity of the intestinal membrane by a gluten-free diet leads to improvement of skin symptoms [8].

Hereditary angioedema

Hereditary angioedema is a skin disease caused by a deficiency or dysfunction of C1 inhibitor (plasma protease inhibitor regulating several proinflammatory pathways). It was first described in association with celiac disease in 2002 by Farkas et al. [19]. The classical complement pathway plays a potential role in the immune regulation of both disorders. C1 inhibitor deficiency implication in hereditary angioedema and the presumed activation of the alternative complement pathway by gluten in celiac disease supports this idea [8]. Complement testing is recommended when ever gastrointestinal symptoms persist despite restoration of damaged intestinal mucosal. Conversely, hereditary angioedema unre-

Vasculita cutanată

Vasculita leucocitoclastică a fost descrisă rar în asociere cu boala celiacă. Cele mai frecvente leziuni descrise au fost cele de purpură palpabilă. Coexistența celor două afecțiuni s-ar datora permeabilității intestinale crescute. Complexele imune ce cuprind antigenele endogene sau exogene se pot depune în piele datorită alterării funcției fagocitare a sistemului reticulo-endotelial. În cazurile asociate cu boala celiacă, corticosteroizii și dieta fără gluten ar putea ameliora simptomele [8].

Eritema elevatum diutinum

Eritema elevatum diutinum este o formă distinctă de vasculită leucocitoclastică cronică. Clinic se manifestă prin papule și noduli persistenți, simetrici, moi, eritemato-violacei ce ulterior confluează în noduli duri sau plăci. Localizarea preferențială este la nivelul fețelor de extensie ale articulațiilor. Cu timpul aceste leziuni cutanate iau aspectul de vezicule, noduli hemoragici, ulceratii. Pacienții pot acuza artralгии, febră și alte simptome sistemice [20].

Nu se cunosc cauzele, dar se presupune că s-ar datora depozitării la nivel vascular de complexe imune. Se poate asocia cu o serie de afecțiuni autoimune inclusiv cu boala celiacă. În cadrul acestei asocieri, o dietă fără gluten a dus la ameliorarea leziunilor cutanate [16].

Boala Behçet

Boala Behçet este o formă rară de vasculită, caracterizată prin apariția de ulceratii recurente ale mucoasei orale și genitale, însoțită de afectare oculară (uveită) și leziuni cutanate (eritem nodos, foliculită, leziuni acneiforme) [8]. Ipoteza incriminată în coexistența celor două boli ar putea fi prezența unui mimetism molecular între două antigene nedeterminate sau a unor triggeri virali [25].

Dermatoza IgA liniară

Este o afecțiune buloasă rară, mediată imunologic, manifestată prin papule eritematoase sau grupuri de vezicule mici. Simptomul principal este pruritul care poate apărea cu mult timp înainte de leziunile cutanate. Imunopatologic, se deosebește de dermatita herpetiformă prin dispunerea liniară a depozitelor de IgA la nivelul membranei bazale. Histopatologic,

responsive to adequate prophylaxis may require testing for possible gastrointestinal impairment [8].

Cutaneous Vasculitis

Leukocytoclastic vasculitis has been sporadically described in association with celiac disease. Palpable purpura is the most commonly described cutaneous manifestation. The coexistence of both diseases might be related to an increased intestinal permeability. Due to impaired phagocytic function of the reticulo-endothelial system, immune complexes formed from endogenous and exogenous antigens can be deposited in the skin. In cases associated with celiac disease, corticosteroids and a gluten-free diet may improve symptoms [8].

Erythema elevatum diutinum

Erythema elevatum diutinum is a distinct form of chronic leukocytoclastic vasculitis. Clinical manifestations include persistent, symmetric, soft erythematous or purple papules and nodules, that ultimately conflate to form hard nodules or plaques. They are frequently located on the extensor surfaces of the joints. These lesions ultimately become blisters, hemorrhagic nodules and ulcers. Patients may complain of arthralgia, fever and other systemic symptoms [20].

The etiology is unknown. It may be the result of vascular storage of immune complexes. It can be associated with a number of autoimmune disorders including celiac disease. In this association, a gluten-free diet improved the skin lesions [16].

Behçet's disease

Behçet's disease is a rare form of vasculitis characterized by recurrent ulcerations of the oral and genital mucosa. Other symptoms include ocular (uveitis) and cutaneous lesions (erythema nodosum, folliculitis, acneiform lesions) [8]. The hypothesis explaining the coexistence of both diseases could be the presence of molecular mimicry between two undefined antigens or viral triggers [25].

Linear IgA dermatosis

Linear IgA dermatosis is a rare immune mediated bullous disease. Clinically, the disease

este caracterizată de prezența de bule sub-epidermice și infiltrat inflamator bogat în neutrofile [18]. Se asociază frecvent cu boli maligne, în special cu limfoame. Alăturarea cu boala celiacă a fost descrisă sporadic la fel ca și răspunsul bolii la dieta fără gluten [7].

Eritemul nodos

Eritemul nodos este o paniculită care se manifestă prin noduli subcutanați moi, eritematoși, localizați pretibial bilateral, dar și la nivelul coapselor sau antebrățelor. Mecanismul etiopatogenic se pare că ar fi reprezentat de un răspuns de hipersensibilitate întârziată cu inducerea unui proces inflamator la nivelul țesutului subcutanat [4,8]. Investigații pentru boala celiacă s-ar impune în cazurile de eritem nodos recurent sau persistent.

Eritemul necrolitic migrator

Eritemul necrolitic migrator este o manifestare cutanată paraneoplazică a gluca-gonomului. Manifestările clinice sunt descrise ca plăci eritematoase inelare sau circinate, palide central, confluențe, ce formează pe margine vezicule, bule și cruste. Sunt localizate în special la nivelul flexurilor, perineului, extremității inferioare și perioral. Secundar, pacienții pot prezenta pierdere în greutate, diaree, cheilită, stomatită, glosită, blefarită [21]. Cauza incriminată acestei afecțiuni ar fi deficiența de zinc, aminoacizi și acizi grași esențiali. Au fost descrise câteva cazuri asociate cu enteropatia glutenică, care au înregistrat ameliorarea leziunilor cutanate după excluderea glutenului din alimentație [7].

Dermatomiozita și polimiozita

O altă afecțiune autoimună, ce afectează țesutul conjunctiv și este întâlnită alături de boala celiacă, este reprezentată de dermatomiozită. Trăsăturile acestei boli constau din slăbiciune musculară a extensorilor proximali datorată miopatiei inflamatorii și afectare cutanată sub formă de poikilodermie, rash cutanat, eritem violaceu periorbital cu/fără edem, papule Gottron [26].

Asocierea dintre boala celiacă și dermatomiozită a fost bine documentată la copii, fără a se stabili o astfel de legătură în populația adultă. A

presents with erythematous papules or groups of small vesicles. The main symptom is itching which may occur long before skin lesions. Immunopathology shows linear IgA deposits in the basement membrane, different from dermatitis herpetiformis. Histopathologically, it is characterized by subepidermal blister formation with a predominantly neutrophilic infiltrate [18]. It is often associated with malignancies, particularly lymphoma. The association with celiac disease has been sporadically described as well as the response to a gluten-free diet [7].

Erythema nodosum

Erythema nodosum is a panniculitis that presents with tender, erythematous subcutaneous nodules, located bilateral on the pretibial area, thighs or forearms. The pathogenic mechanism seems to be a delayed hypersensitivity response, inducing an inflammatory process in the subcutaneous tissue [4,8]. Testing for celiac disease would be required in recurrent or persistent cases of erythema nodosum.

Necrolytic migratory erythema

Necrolytic migratory erythema is a cutaneous paraneoplastic manifestation of glucagonoma. Clinical manifestations are confluent red annular or polycyclic lesions with central clearing, marginal blisters, bullae and crusts. They are located mainly on flexural areas, perineum, lower extremities and periorally. Secondary, patients may experience weight loss, diarrhea, cheilitis, stomatitis, glossitis, blepharitis [21]. The cause of this condition could be a deficiency in zinc, aminoacids and essential fatty acids. There have been some reports of an association with gluten enteropathy, with cutaneous improvement after excluding gluten from the diet [7].

Dermatomyositis and polymyositis

Dermatomyositis is an autoimmune disorder that affects the connective tissue. The features of this disease consist of proximal extensor muscle weakness, due to inflammatory myopathy, and skin lesions such as poikiloderma, skin rash, periorbital erythema (with or without edema) and Gottron's papules [26].

fost descrisă ameliorarea simptomelor precum și a valorilor paraclinice ale dermato-miozitei în urma dietei fără gluten [27]. Cele două afecțiuni prezintă tipuri HLA asemănătoare cu frecvența ridicată de alele DQA1*0501, ceea ce sugerează susceptibilitatea imună.

Lichenul plan oral

Asocierile dintre boala celiacă și ulcerările orale recurente, glosite, cheilite angulare sunt frecvente. Lichenul plan oral este o afecțiune inflamatorie cronică ce afectează mucoasa bucală, gingivală și limba, determinând papule violacee aplatizate la nivelul gleznelor, încheieturii mâinii și genital [28]. Atât leziunile din lichenul plan oral cât și cele din boala celiacă prezintă histopatologic infiltrat inflamator cu celule T. Nu se știe dacă există un factor cauzal între cele două afecțiuni sau dacă leziunile orale sunt rezultatul carențelor nutriționale induse de malabsorbție. A fost descris un caz de boală celiacă asociată cu lichen plan în care leziunile cutanate s-au îmbunătățit după dieta fără gluten [29].

Porfiria

Porfiriile sunt un grup de afecțiuni, majoritatea ereditare, caracterizate prin modificări ale căii de biosinteză a hemului, având ca rezultat acumularea de porfirine în țesuturi. În cazul expunerii la razele ultraviolete se formează bule, eroziuni și hiperpigmentări. Epidermul prezintă o fragilitate crescută. Uneori leziunile cutanate pot fi asemănătoare celor din dermatita herpetiformă, ducând la erori de diagnostic. În varianta de porfirie variegată, acumularea de porfobilinogen și acid 5-aminolevulinic poate determina simptome gastrointestinale și neuropsihice [30]. Unele medicamente, precum dapsona, pot precipita aceste manifestări, de aceea este importantă diferențierea adecvată dintre dermatita herpetiformă și porfirie.

Alte afecțiuni cutanate asociate bolii celiace

În literatură au mai fost raportate și alte boli asociate cu enteropatia glutenică fără demonstrarea unei legături patogenetice: vitiligo, hipertricoza lanuginosa dobândită, lupus eritematos, prurigo nodularis, pitiriazis rubra pilaris.

The association between celiac disease and dermatomyositis has been well documented in children, without establishing such a link in adult population. The improvement of symptoms and laboratory values in dermatomyositis after gluten-free diet has been described [27]. These two conditions have a similar HLA type with high frequency of DQA1 * 0501 allele, suggesting an immune susceptibility.

Oral lichen planus

The association between celiac disease and recurrent oral ulcerations, glossitis or angular cheilitis is common. Oral lichen planus is a chronic inflammatory disease affecting the oral mucosa, gingiva and tongue [28]. Both oral lichen planus and celiac disease lesions present with histopathological T cell inflammatory infiltrate. It is not known whether there is a causal factor between the two conditions or if the oral lesions are the result of nutritional deficiencies caused by malabsorption. A case of celiac disease associated with lichen planus with skin lesions improving after a gluten-free diet has been reported [29].

Porphyria

Porphyrias are a group of disorders, mostly hereditary, characterized by changes in the heme biosynthetic pathway resulting in porphyrin accumulation in the tissue. UV radiation can cause bullae, erosions and hyperpigmentations. The epidermis presents with an increased fragility. Sometimes the lesions may be similar to those seen in dermatitis herpetiformis, leading to diagnostic errors. In porphyria variegata, porphobilinogen and 5-aminolevulinic acid accumulation lead to gastrointestinal and neuropsychiatric symptoms [30]. Some drugs, such as dapsona, may precipitate this event. Therefore it is important to differentiate between dermatitis herpetiformis and porphyria.

Other skin disorders associated with celiac disease

Literature reports have mentioned other diseases associated with gluten enteropathy without demonstrating a pathogenic link: vitiligo, acquired hypertrichosis lanuginosa, lupus erythematosus, prurigo nodularis, pityriasis rubra pilaris.

Concluzii

Etiopatologia bolii celiace nu este complet cunoscută, dar se pare că transglutaminaza ar fi autoantigenul implicat atât în leziunile intestinale cât și în cele cutanate; studiul ulterior sunt necesare pentru elucidarea legăturii între aceste afecțiuni.

Pentru diagnosticul enteropatiei glutenice este indispensabilă biopsia intestinală, ceea ce impune o colaborare bună cu specialistul gastroenterolog și o informare corectă a pacientului.

Boala celiacă determină o largă varietate de leziuni cutanate ce ar putea beneficia de dieta fără gluten. Diagnosticarea precoce a acestei afecțiuni și instituirea promptă a dietei fără gluten poate reduce incidența afecțiunilor benigne și maligne asociate acestei boli.

Medicii dermatologi și alergologi ar trebui să fie familiarizați cu boala celiacă și să ia în considerare o eventuală intoleranță la gluten în cazurile refractare la tratamentul convențional. Ar trebui efectuat un screening serologic, eventual o determinare a HLA (când este posibil) în cazurile în care se ridică această suspiciune.

Conclusions

The etiopathology of celiac disease is not fully known. Transglutaminase may be the autoantigen involved in both intestinal and cutaneous lesions. Further studies are required to elucidate the relationship between these disorders.

An intestinal biopsy is essential for the diagnosis of gluten enteropathy, which requires a good cooperation with a gastroenterologist and correct information for the patient.

Celiac disease causes a wide variety of skin lesions which could benefit from a gluten-free diet. Early diagnosis of the disease and the prompt establishment of a gluten-free diet can reduce the incidence of benign and malignant diseases associated with this disease.

Dermatologists and allergologists should be familiar with celiac disease and should consider a possible intolerance to gluten in cases refractory to conventional therapy. Serological screening should be conducted, an eventual HLA determination (when possible) where such suspicion arises.

Bibliografie/Bibliography

1. Rubio-Tapia A, Hill I, Ciar et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656–676.
2. Ierardi E, Losurdo G, Piscitelli D et al. Seronegative celiac disease: where is the specific setting? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015 Spring; 8(2):110-6.
3. Skroza N, Proietti I, Bernardini N, et al. Skin manifestations in course of celiac disease: case report and review of the literature. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(7):1136-8.
4. M Caproni, E Antiga, P Fabbri et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis Herpetiformis. *J EADV* 2009; 23:633–638.
5. Kahaly GJ, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity. *Dig Dis.* 2015; 33(2):155-61.
6. Brito MD, Martins Â, Henrique R, Mariz J. Enteropathy-associated T cell lymphoma as a complication of silent celiac disease. *Hematol Rep* 2014 Dec 9; 6(4):5612.
7. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, et al. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig Dis.* 2015; 33(2):147-54.
8. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A et al. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clues to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterology Research and Practice.* 2012; 2012:12 pages. 952753.
9. P. Humbert, F. Pelletier, B. Dreno et al. Gluten intolerance and skin diseases, *Eur J Dermatol* 2006; 16 (1): 4–11.
10. West J, Fleming KM, Tata LJ et al. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(5):757-68.
11. Kotze LMS. Dermatitis herpetiformis, the celiac disease of the skin! *Arq Gastroenterol.* 2013, 50 (3):231-5.
12. Herrero-González JE. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101:820-6.

13. Kasperkiewicz M, Dährnich C, Probst C et al. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(4):583-8.
14. Villalta D, Tonutti E, Prause C et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010 Mar;56(3):464-8.
15. Hull C, Zone J. Dermatitis herpetiformis and linear IgA bullos dermatosis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology* 2012; 3 ed, 491-499.
16. Clarindo MV, Possebon AT, Soligo EM et al. Dermatitis herpetiformis: pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *An Bras Dermatol.* 2014;89(6):865-75.
17. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European Gastroenterol J* 2015; 3 (2): 121-135.
18. Antiga E., Caproni M., Fabbri. P. Linear immunoglobulina bullous dermatosis: need for an agreement on diagnostic criteria. *Dermatology (Basel, Switzerland).*2013, 226 (4), 329-332.
19. H. Farkas, B. Visy, B. Fekete et al. Association of celiac disease and hereditary angioneurotic edema, *Am JGastroenterol* 2002; 97 (10), 2682–2683.
20. Momen SE, Jorizzo J, Al-Niaimi F. Erythema elevatumdiutinum: a review of presentation and treatment. *J EurAcadDermatolVenerol.* 2014 Dec;28(12):1594-602.
21. Shi W, Liao W, Mei X et al. Necrolytic migratory erythema associated with glucagonoma syndrome. *J ClinOncol* 2010; 28 (20): e329-e331.
22. De Bastiani R, Gabrielli R, Lora L et al. Association between Coeliac Disease and Psoriasis: Italian Primary Care Multicentre Study. *Dermatology*, 2015, 230.2: 156-160.
23. Sperling L, Sinclair R and Shabrawi-Caelen. Alopecias. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology* 2012; 3 ed, 1100-1103.
24. Ertekin V., Tosun M. S., and Erdem, T. Screening of celiac disease in children with alopecia areata. *Indian J Dermatol* 2014. 59(3), 317.
25. Ergül B, Koçak E, Köklü S. Behcet disease and celiac disease: to screen or not? *Rheumatol Int.* 2012 Aug;32(8):2591-2.
26. Jorizzo J and Vleugels RA. Dermatomyositis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology* 2012; 3 ed, 631-634.
27. Suthar, R., Sankhyan, N., Thapa, B et al. Proximal Myopathy: A Rare Presentation of Celiac Disease. *Journal of child neurology*, 2013 Nov;28(11):1485-1488.
28. Lavanya N, Jayanthi P, Umadevi K Rao, et al. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral MaxillofacPathol.* 2011 May-Aug; 15(2): 127–132.
29. Cigic, L., Gavic, L., Simunic, M et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with oral lichen planus. *Clin Oral Investig.* 2015 Apr;19(3):627-35.
30. Roveri G, Nascimbeni F, Rocchi E et al. Drugs and acute porphyrias: reasons for a hazardous relationship. *Postgrad Med.* 2014 Nov;126(7):108-20.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, Secție de Dermatologie, Compartiment Alergologie
Bulevardul Mărăști nr. 17
E-mail: cristinageorgianadeaconu@gmail.com

Correspondance address:

Elias Emergency Hospital, Bucharest- Dermatology Department, Allergy Unit
Boulevard Marasti no. 17
E-mail: cristinageorgianadeaconu@gmail.com