

CELIACHIA E PELLE

PAOLO FABBRI

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DERMATOLOGICHE

UNIVERSITA' DI FIRENZE

- **Numerose p. infiam cutanee si associano con una certa frequenza alla celiachia:**

Associazioni statisticamente documentate	Associazioni casuali
DE	Alopecia areata Orticaria cronica D Atopica Stomatite ulc cronica Vasculiti cutanee Angioedema ered Psoriasi Vitiligine Lichen SA Dermatomiosite Lupus erit DIgAL Prurigo nodulare Pustolosi PP

La DE è l'unica dermatosi correlata etiopat alla MC; è l'espressione cutanea tipica dell'MC

Queste associazioni (se provate) sono sostanzialmente correlate ai seguenti meccanismi:

1. Comune base genetica (C e PS)
2. Comune meccanismo patogenetico (perdita della tolleranza imm → autoimmunità)
3. Alterata permeabilità intestinale → passaggio di Atg ← risposta immunologica specifica
4. Deficienza nutrizionale (vitamine, aa, Fe, Zn) secondarie al malassorbimento

Manifest cutanee secondarie a deficit nutrizionali nella MC

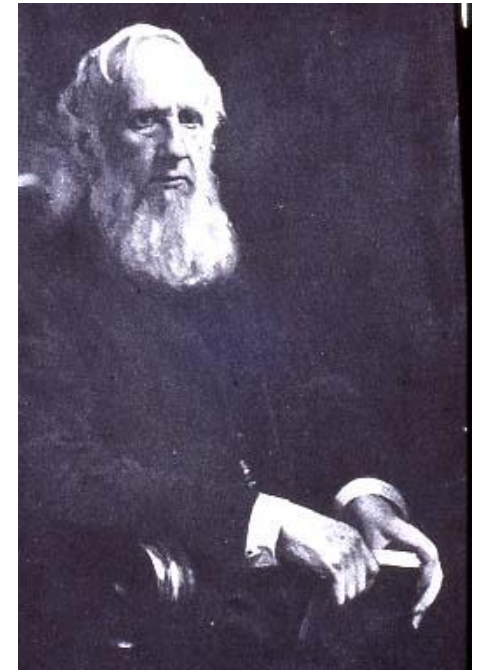
Deficit di Zn	Quadro acrodermatite enteropatica-like
Deficit di Fe	Cute secca e arida, prurito, alopecia, glossite atrofica, cheilite angolare
Deficit Vit A	Quadro pitiriasi rubra pilare-like
Deficit di Vit B12 e ac folico	Glossite, stomatite, ulcerazioni orali, ipercromie
Deficit Vit PP	Pellagra

DE: Learning Objectives

- DEFINIZIONE
- MORFOLOGIA CLINICA
- ISTOPATOLOGIA
- IMMUNOPATOLOGIA
- PATOGENESI LESIONE CUTANEA
- ALGORITMO DIAGNOSTICO

LOUIS ADOLPHUS DUHRING (1845-1913)

Duhring LA:
Dermatitis herpetiformis
JAMA 3, 255-9, 1884



DE: DEFINIZIONE

- La DE è una dermatite infiammatoria morfologicamente polimorfa e intensa pruriginosa, che si localizza in sedi tipiche e che presenta un decorso cronico recidivante. Il quadro istologico è evocativo, ma solo il quadro immunopatologico cutaneo è tipico e quindi determinante per la diagnosi.
- La DE viene attualmente considerata una malattia a patogenesi autoimmunologica intim. correlata alla m. celiaca(MC) della quale è l'espressione dermatologica specifica

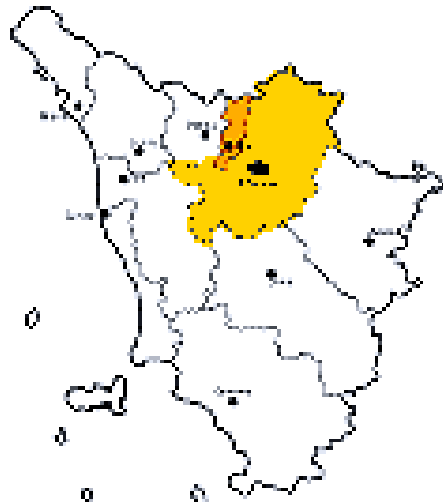
DE: CRITERI DIAGNOSTICI

a) MORFOLOGIA CLINICA

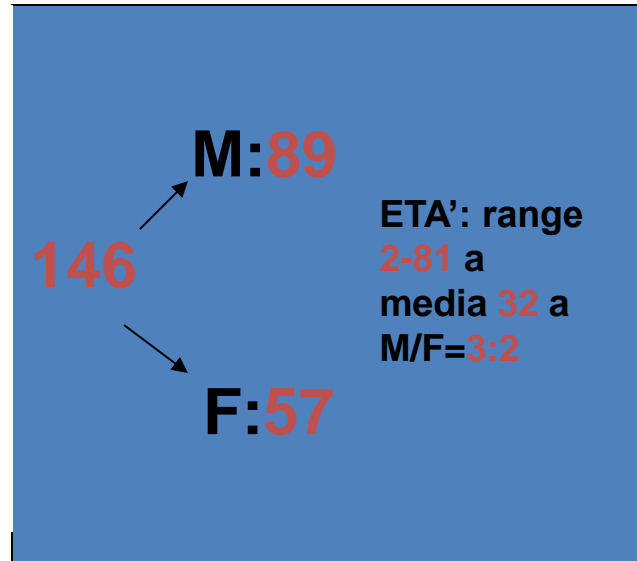
CASISTICA PERSONALE

LA DE E' MALATTIA RARA

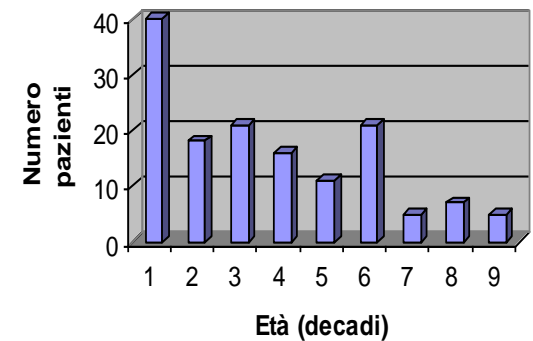
INCIDENZA 0.4-2.6/10⁵/ANNO (EU-USA)



INCIDENZA: 0,7/10⁵/ANNO



DE: Casistica Dipartimento Scienze Dermatologiche Firenze
CLASSI ETA'



a) MORFOLOGIA CLINICA

MORFOLOGIA CLINICA ABITUALMENTE INSUFFICIENTE PER LA DGN. INFATTI, LA DE SI PRESENTA COME UNA DERMATITE INFIAMMATORIA “ASPECIFICA” MASCHERATA DAI SEGNI DI GRATTAMENTO













**IN QUALI CASI I REPERTI CLINICO-MORFOLOGICI SONO
ALTAMENTE EVOCATIVI?**







CHIAVE MORFOLOGICA UTILE PER SOSPETTARE UNA DE:

1) LESIONI POLIMORFE

2) LESIONI FIGURATE

3) LESIONI SIMMETRICHE

4) LOCALIZZATE IN SEDE TIPICA



LESIONI POLIMORFE



LESIONI FIGURATE





LESIONI SIMMETRICHE



LOCALIZZAZIONE: SUP. EST. ARTI, REG. SACRALE



DE: LESIONI DERMATOLOGICHE SIMMETRICHE CON LOCALIZZAZIONE TIPICA

- **Superficie estensoria arti: 90-95%**
- **Regione glutea (sacrale): 55%**
- **Tronco: 30%**
- **Estremità cefalica (c. capelluto): 20%**

2-10% di casi morfologicamente atipici

DE: SINTOMATOLOGIA SOGGETTIVA PRURITO

- **Abitualmente molto intenso → lesioni grattamento**
- **12-24 h prima della lesione cutanea: comparsa di bruciore o iperalgesia o sensazioni puntorie**

DE: MANIFESTAZIONI CLINICHE MUCOSE VISIBILI

Impegno delle mucose: molto raro, limitato m. orale

- ASSENTE nelle casistiche più numerose (>100 pz.)**
- Elevata incidenza in casistiche con diagnosi non sicure (56%-70%)**
- Eritema, atrofia, ulcerazioni (afte?), vescicole**

Ulcerazioni aftoidi nella CD: 17-29 % (DRW10, DRW1)

- NELLA NOSTRA CASISTICA EROSIONI AFTOIDI 3,5%**



DE: DENTI

- **Difetti dello smalto (II grado)** denti definitivi
 - 80% DE infantile
 - 53% DE adulti
- **Alterazioni di colore dello smalto (I grado)**
- **Alterazioni strutturali: scanalature profonde, pits (III grado)**

R
A
R
I

Questi difetti sono altrettanto frequenti nella CD



III grado



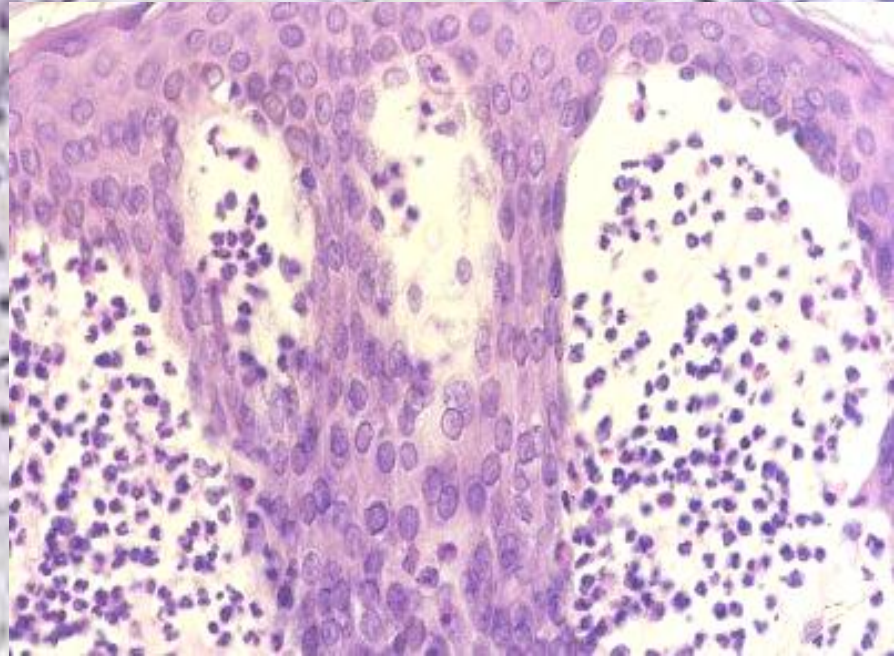
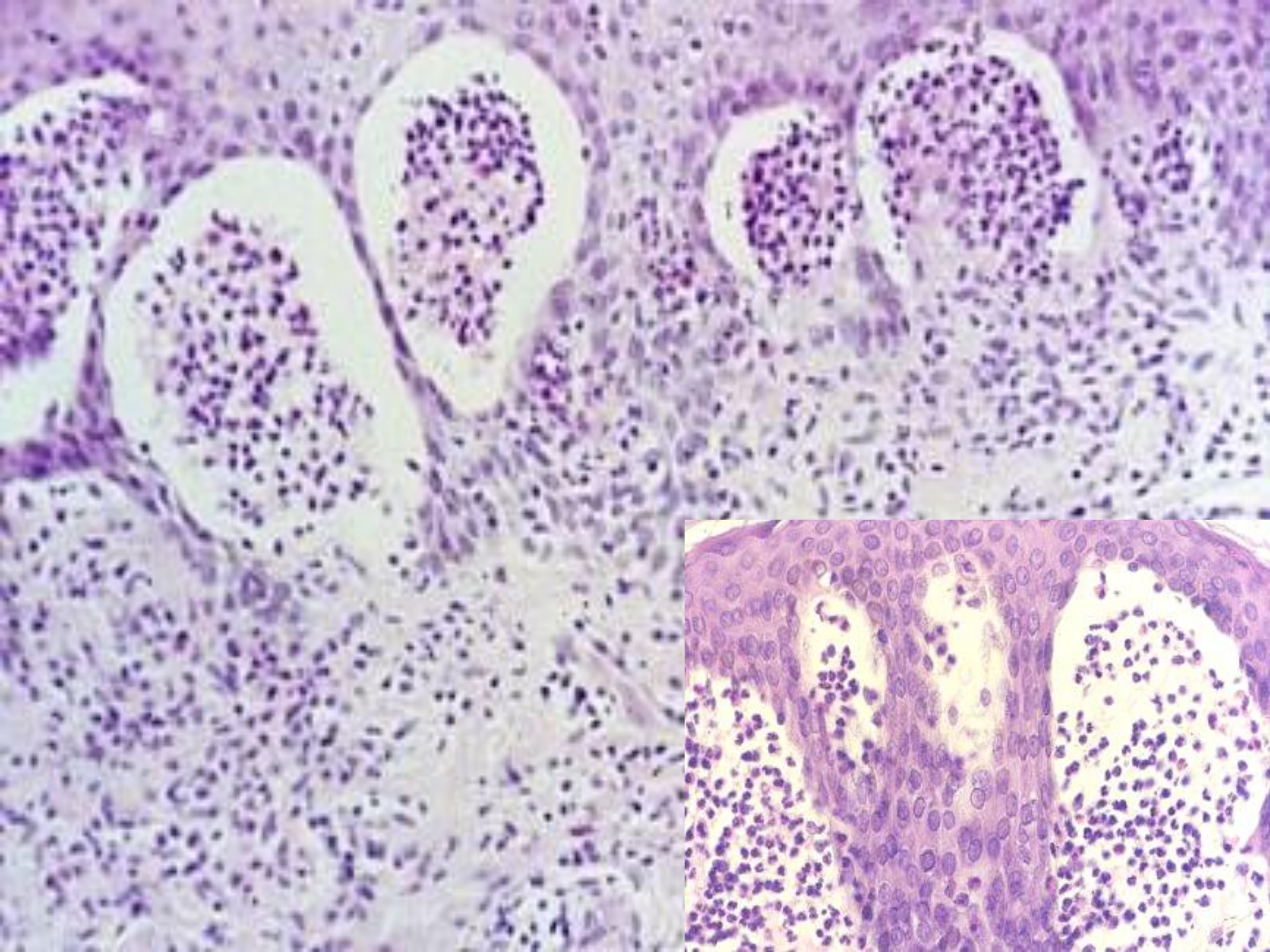
III grado

DE:CRITERI DIAGNOSTICI

B) ISTOPATOLOGIA

B. HISTOLOGICAL FINDINGS

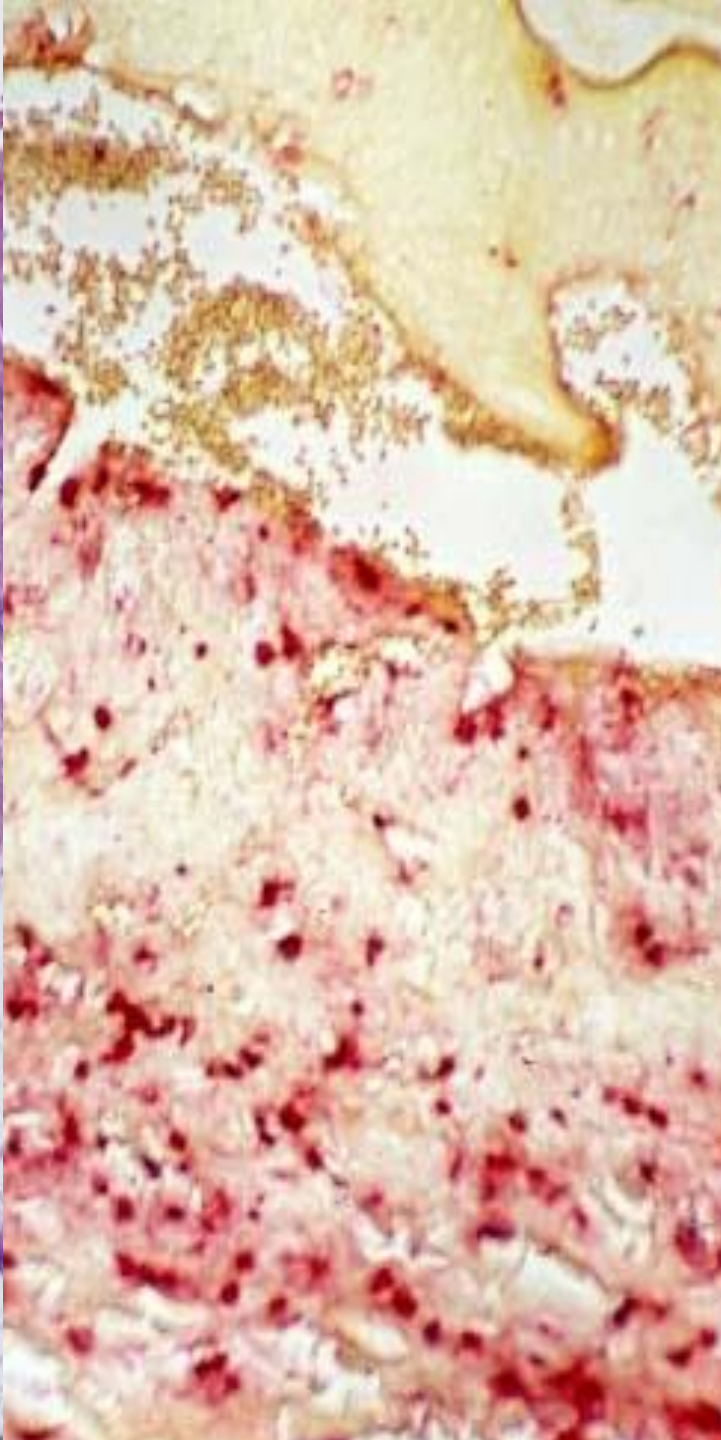
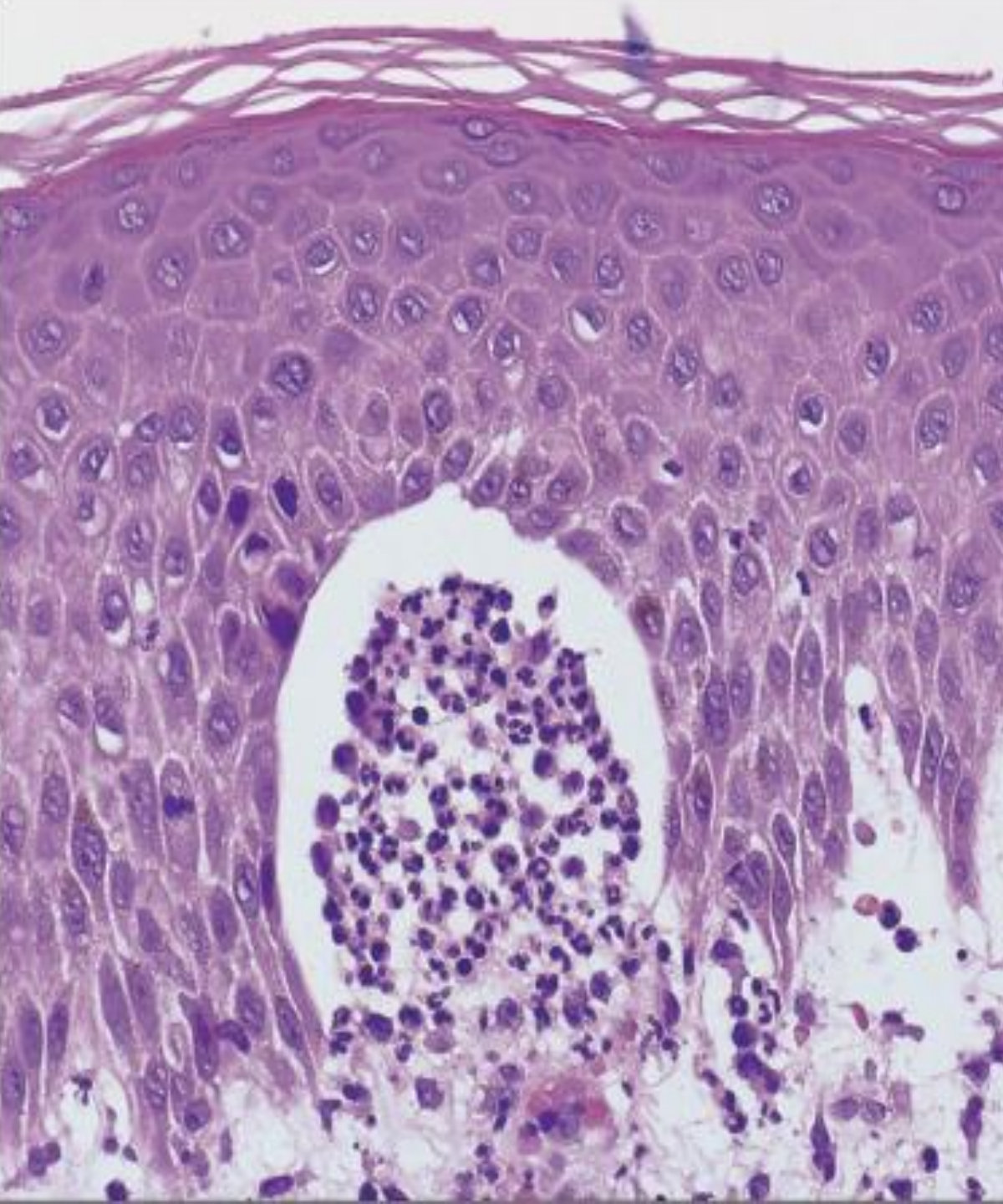
- **Subepidermal blisters**
- **Neutrophilic abscesses at the dermal papillae associated with nuclear dust and fibrin**
- **Basophilia of the collagen and oedema of the papillary dermis**



B. HISTOLOGICAL FINDINGS

EOSINOPHILS → 24-48 h after NEUTROPHILS

**SUPERFICIAL PERIVASCULAR LYMPHO-
MONOCYtic INFILTRATE**



DE: CRITERI DIAGNOSTICI

C) REPERTI IMMUNOPATOLOGICI

1) SIERICI

2) CUTANEI

IgA ANTI-ENDOMYSIAL AB

100%: CD

50-95%: DH

OUR DATA:

- **Before a gluten-free diet: 95%**
- **After 6 months of gluten-free diet: 18%**



DE: 95% pz a dieta libera

IgA ANTI-ENDOMYSIAL AB

1. **IgA1**
2. **Directed against primate smooth muscle reticular connective tissue (TGasi-2)**
3. **Directly related to the degree of the intestinal damage (but not to the severity of the cutaneous manifestations) and therefore indicators of the patients adherence to the diet**

IgA ANTI-ENDOMYSIAL AB

- 4. Detection: indirect IF on monkey oesophagus**
- 5. Specificity: close to 100 %.**
Sensitivity: 52-99 %
- 6. Time-consuming and operator-dependent assay**

IgA ANTI t-TG (TGasi-2)

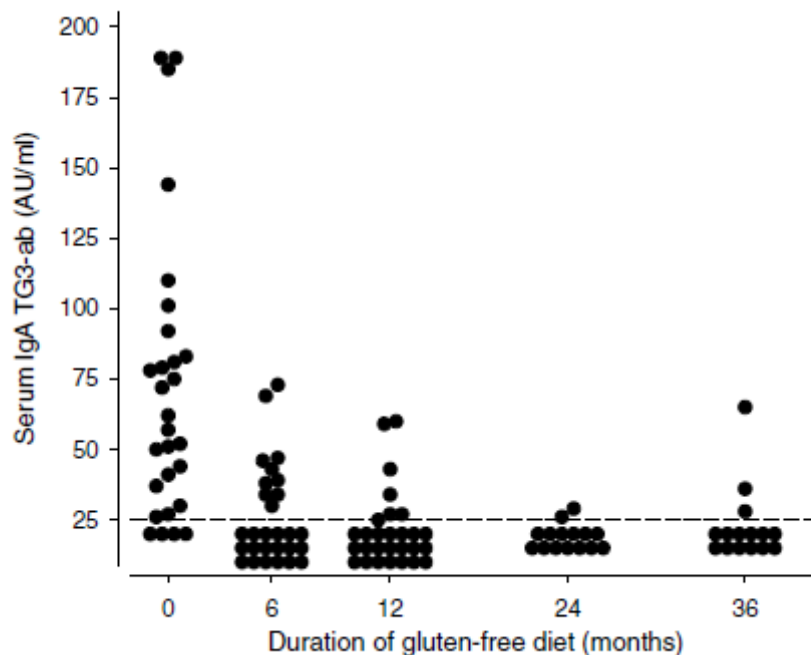
- 1) IgA1
- 2) 64% homology with e-TG
- 3) Are measured using Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
- 4) Useful marker of bowel damage and diet adherence
- 5) SPECIFICITY: higher than 90%
SENSITIVITY: 47-95% (normal diet)

IgA ANTI e-TG (TGasi-3)

- 1. Two Ab's populations against e-TG, in DH:**
 - a) The first binds exclusively e-TG**
 - b) The second-one cross-reacts with both e-TG and t-TG**
- 2. The cross-reactive e-TG specific Ab are also found in GSE without DH, but demonstrate a lower avidity for e-TG than in patients with DH**
- 1. SPECIFICITY: higher than 90% (until 100%)**
SENSITIVITY: 47-95% (normal diet)
30-42% (GFD)

IgA ANTI e-TG (TGasi-3)

- Concentrazione sierica + elevata nella DE che nella CD
- Progressiva riduzione dei titoli anticorpali con dieta agglutinata



Reunala T et al.

Br J Dermatol 2014

DE: CRITERI DIAGNOSTICI

REPERTI IMMUNOPATOLOGICI CUTANEI

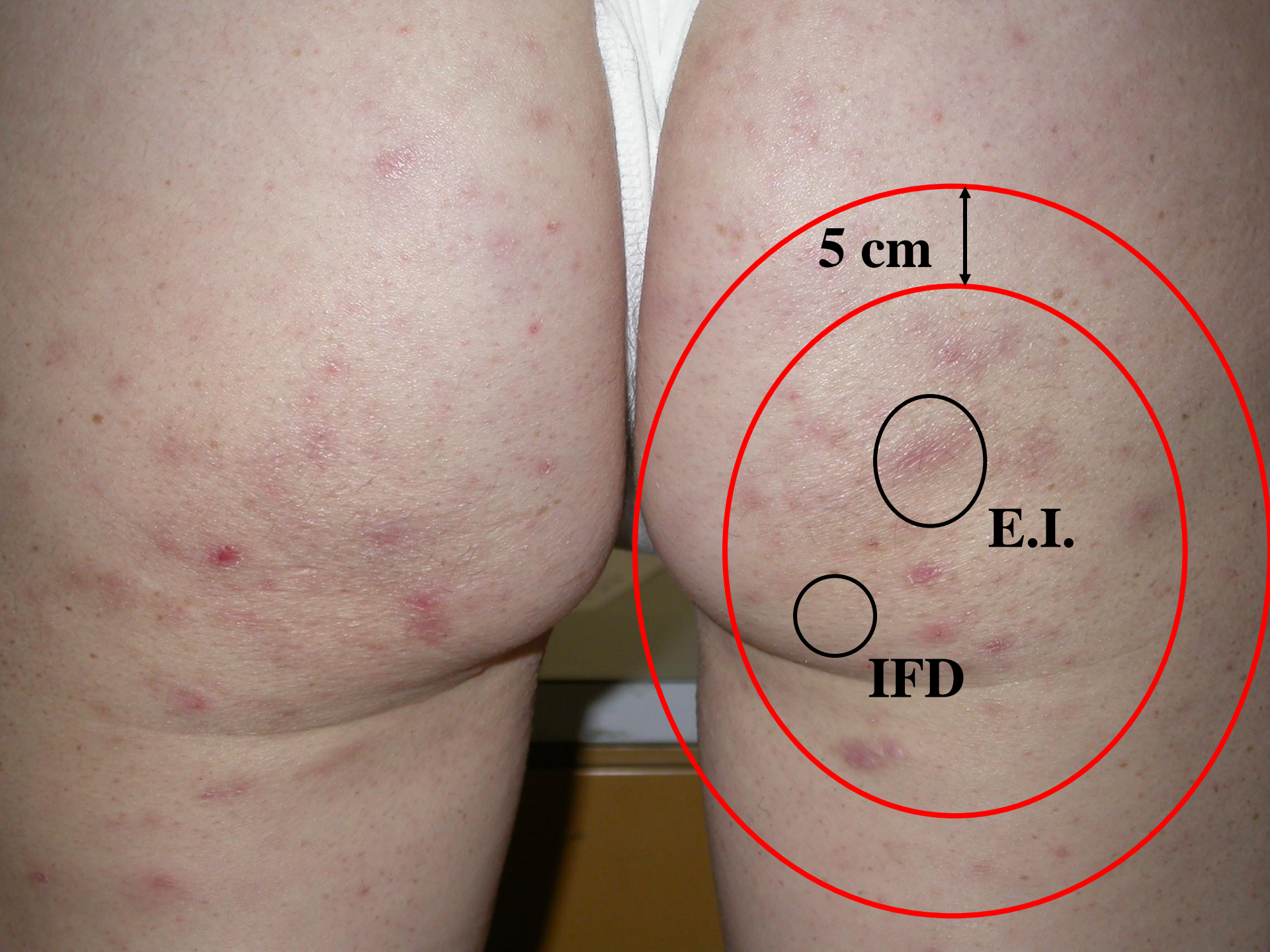
CUTANEOUS IMMUNOPATHOLOGY

Direct IF: granular IgA deposits at the dermo-epidermal junction (100%)

“Conditio sine qua non”

DH: CUTANEOUS IMMUNOPATHOLOGY

**Skin biopsies must be obtained from
normal-appearing perilesional skin**



5 cm

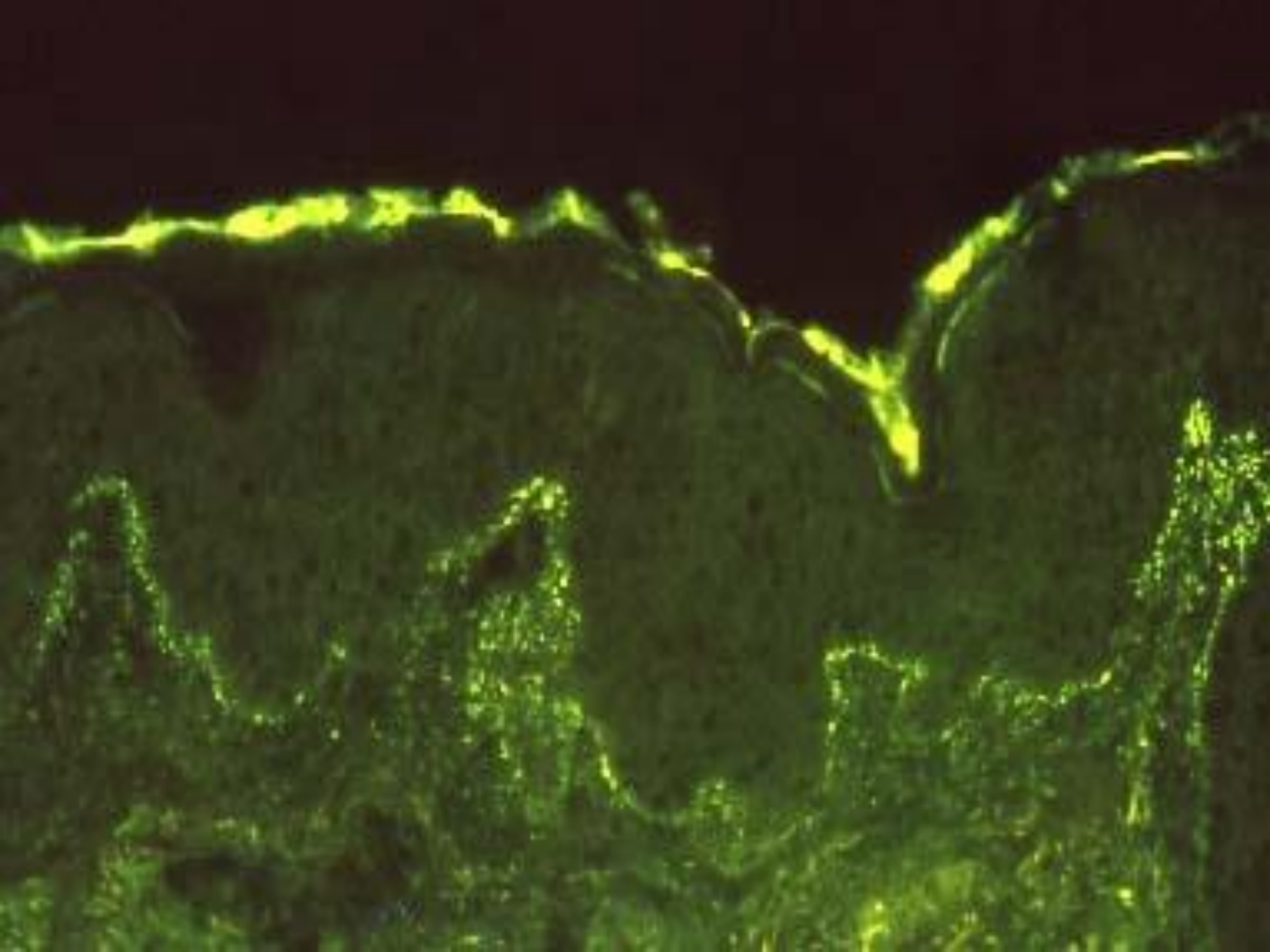
E.I.

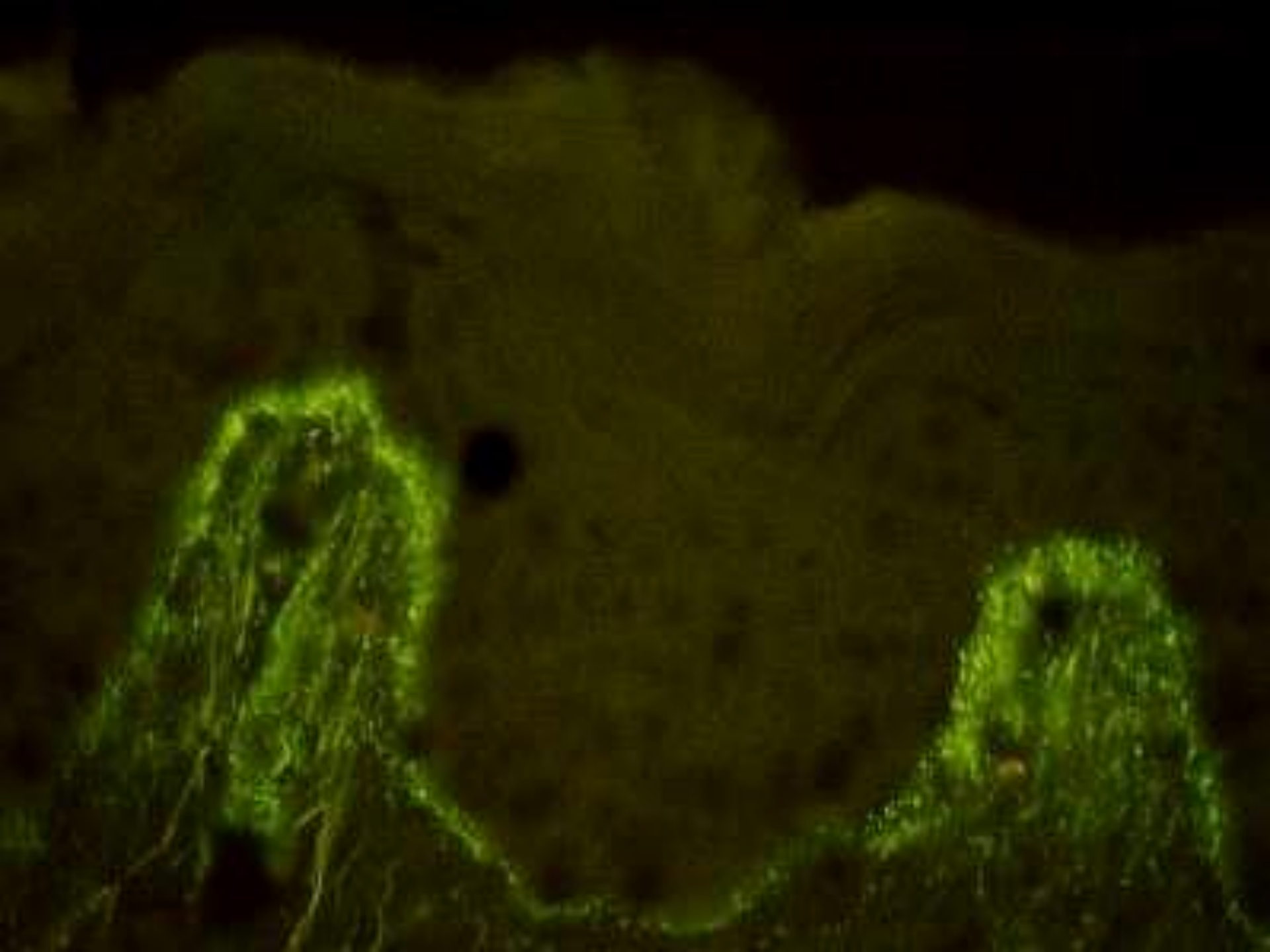
IFD

DH: CUTANEOUS IMMUNOPATHOLOGY

2 TYPES OF GRANULAR DEPOSITS

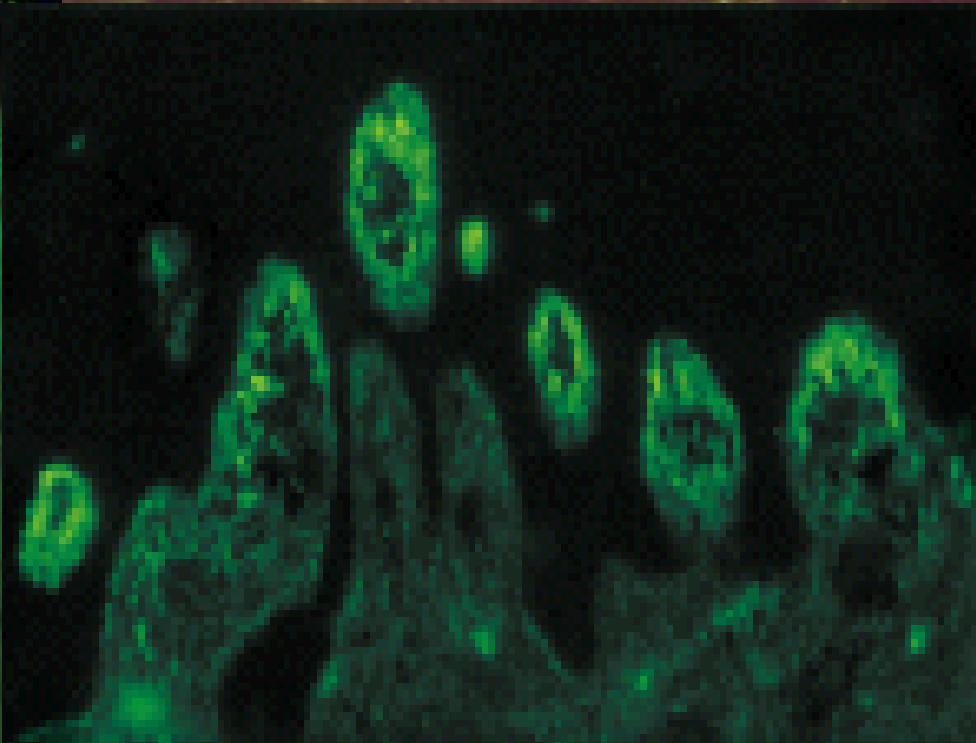
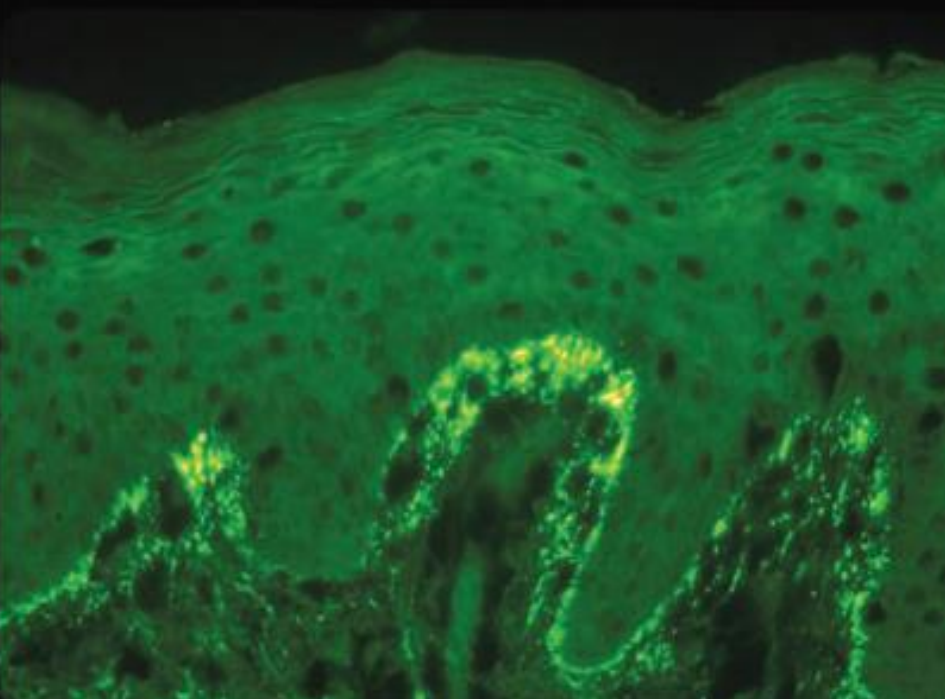
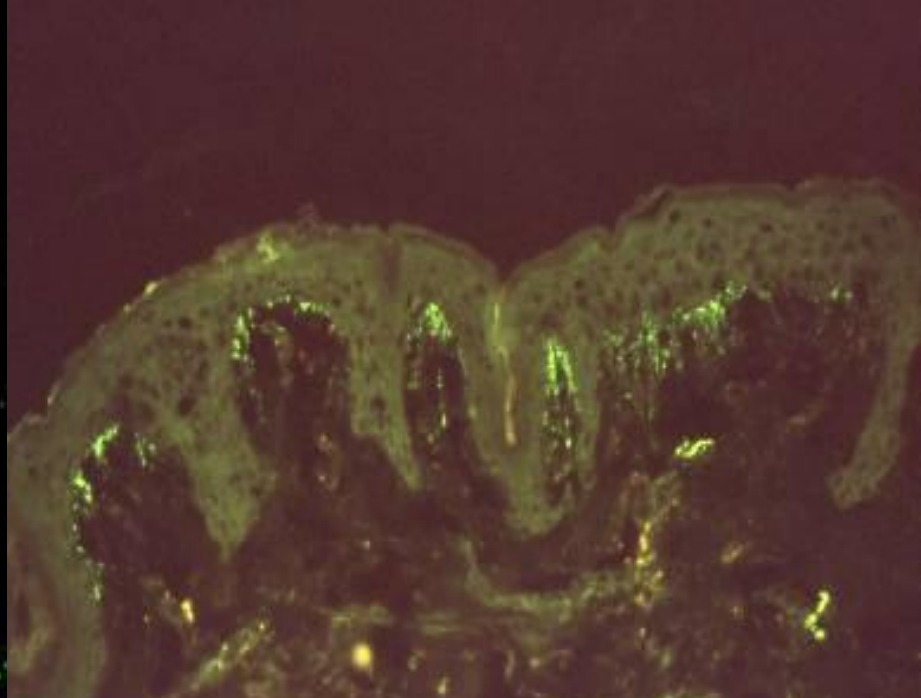
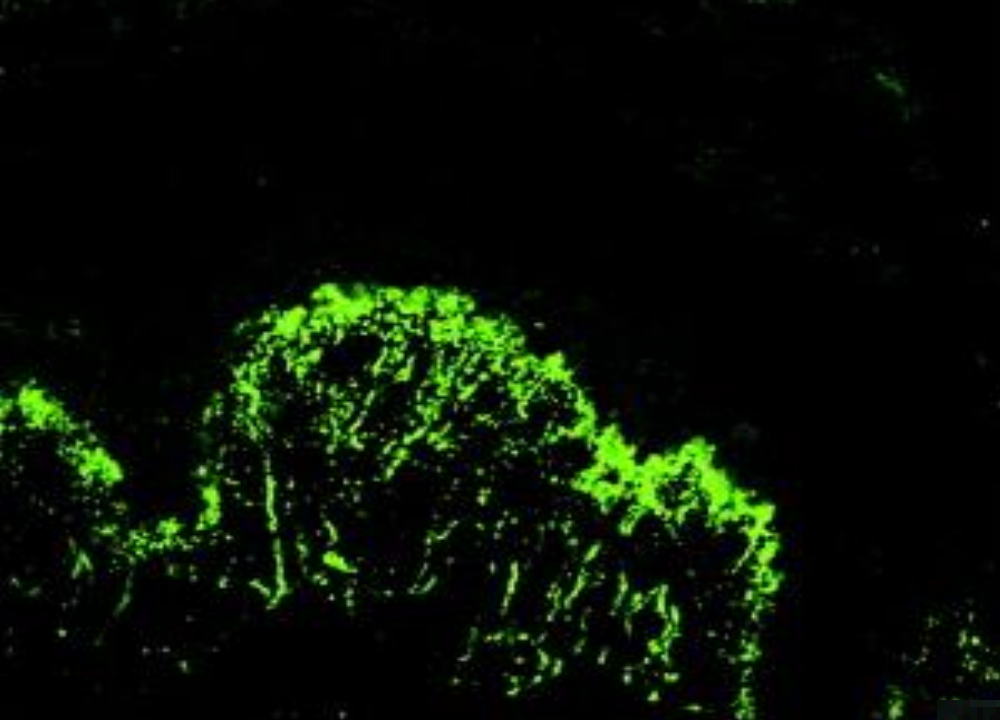
- 1. Granular deposits distributed uniformly
at DEJ (40%)**





DH: CUTANEOUS IMMUNOPATHOLOGY

- 2. Granular deposits concentrated only at the tips of the dermal papillae (60%)**

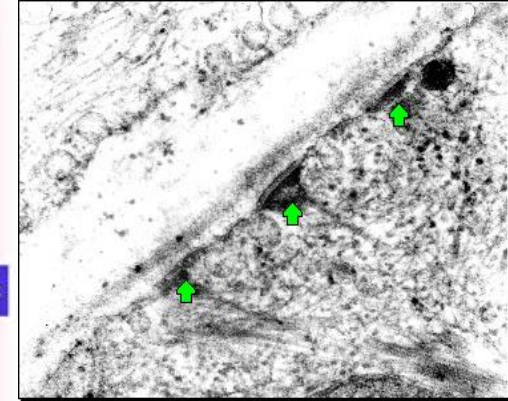
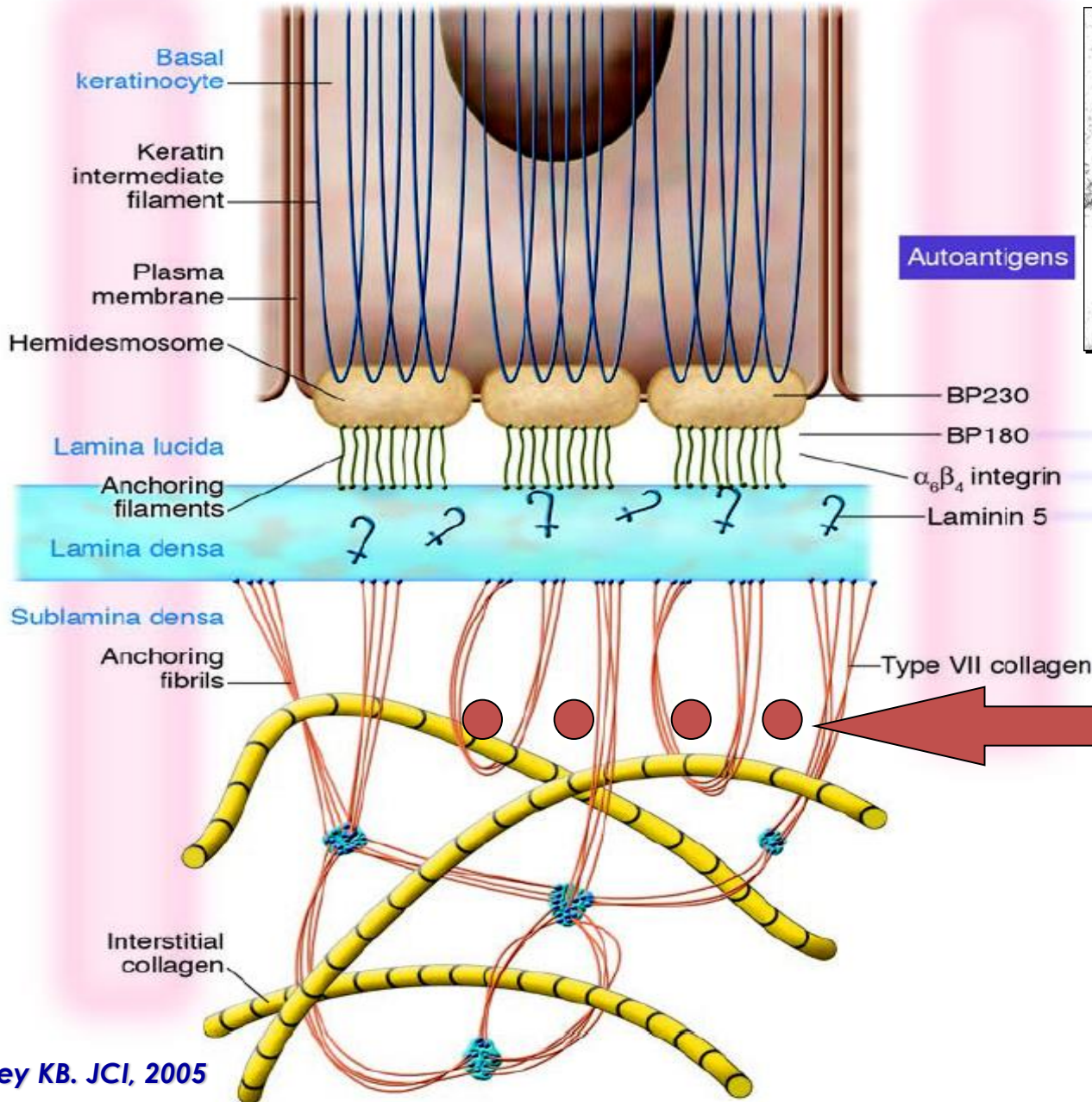


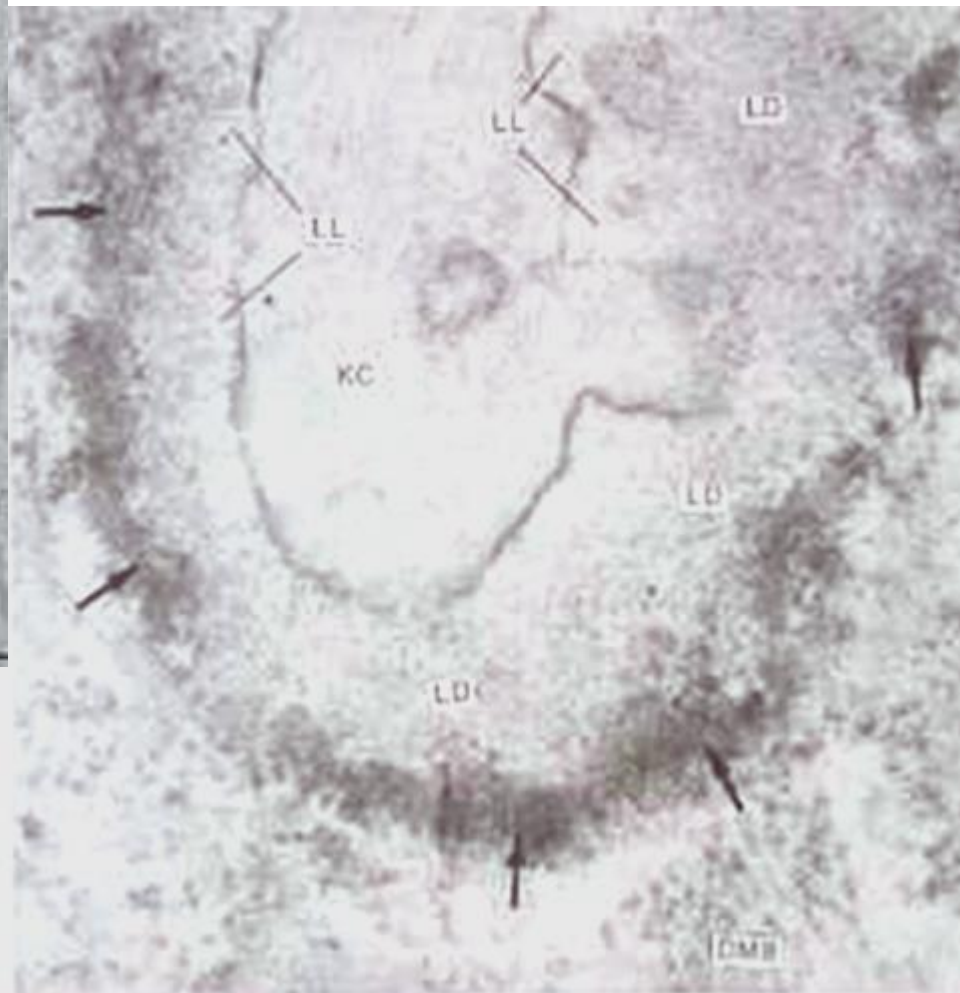
DH: CUTANEOUS IMMUNOPATHOLOGY

IgA GRANULAR DEPOSITS at the DEJ:

1. Contain both κ and λ chains
2. Are not associated with S.C.
3. Don't contain the J chain
4. Are IgA1

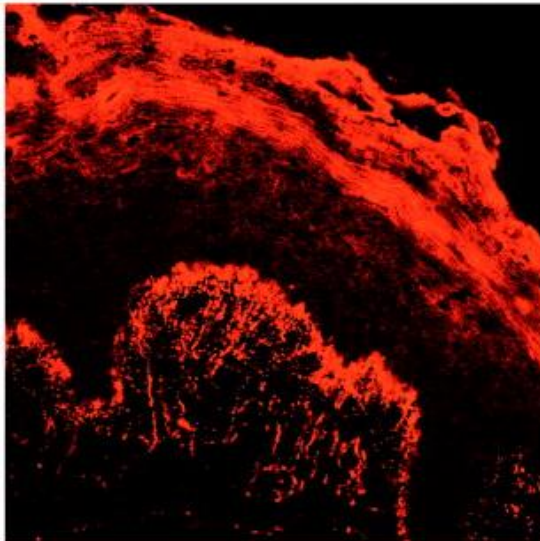
DERMAL-EPIDERMAL JUNCTION AND AUTOIMMUNE BULLOUS DISEASES



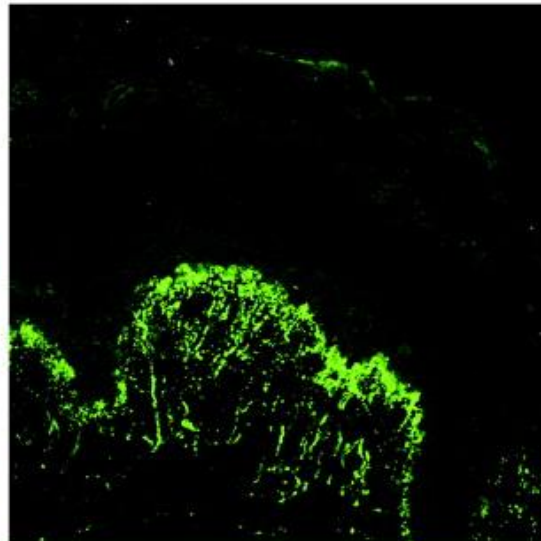


DE: CO-PRECIPITAZIONE Tge/IgA SU CUTE PERILESIONALE

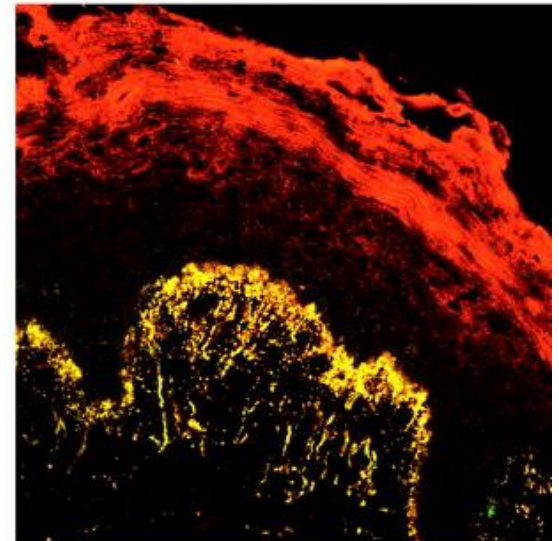
α TGe



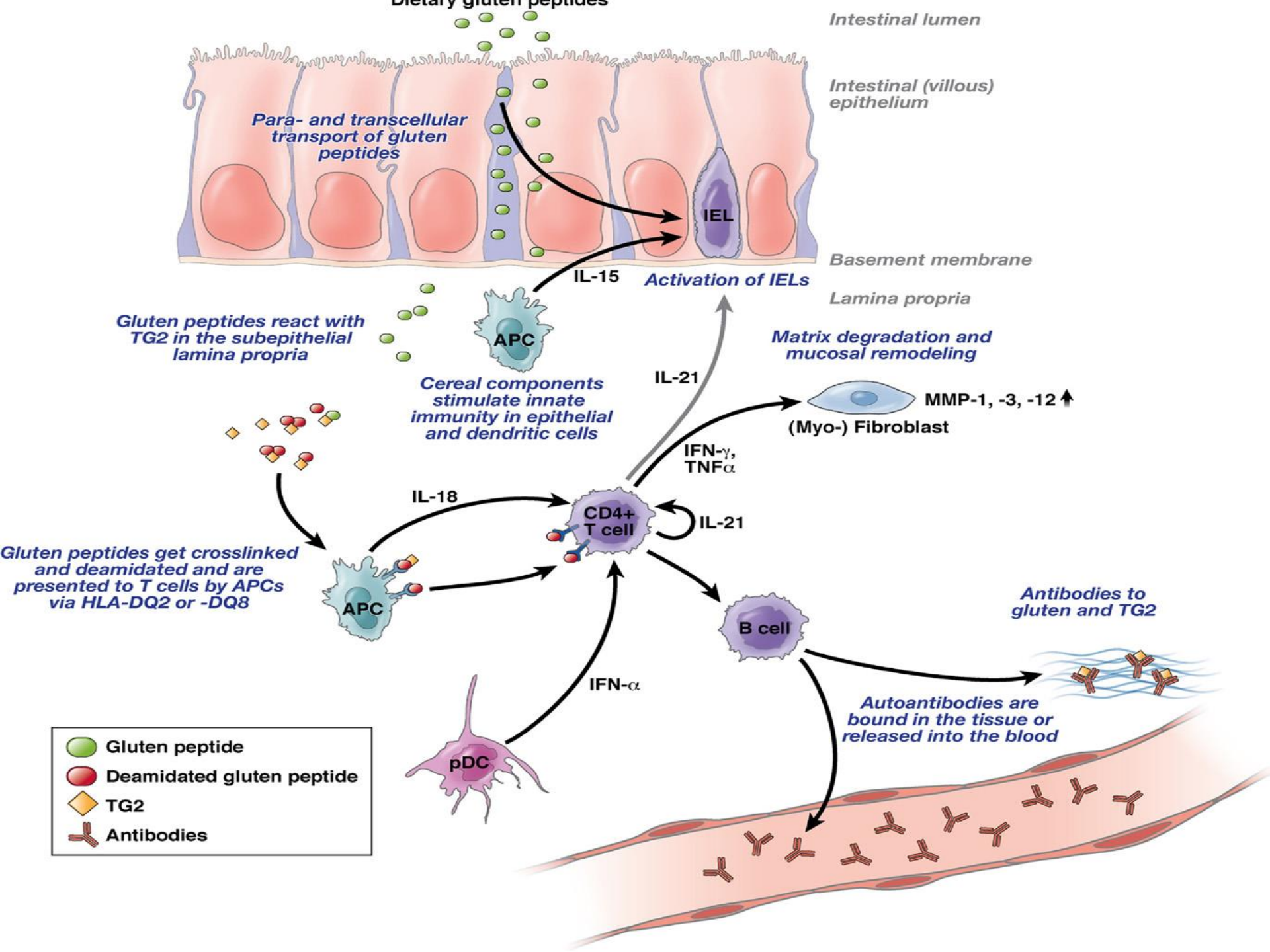
α IgA



α TGe/ α IgA



Granular IgA deposits at DEJ are IgA autoab directed against TGe = DE autoantigens



DH: CUTANEOUS LESIONS

Classic hypothesis

GRANULAR IgA at DEJ



C' ACTIVATION (Alternative pathway)



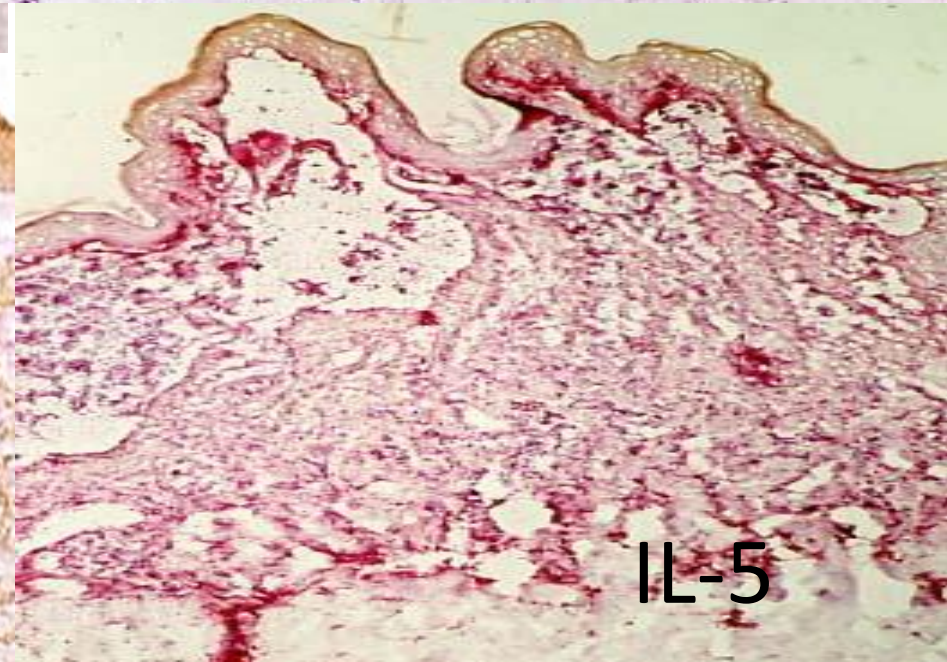
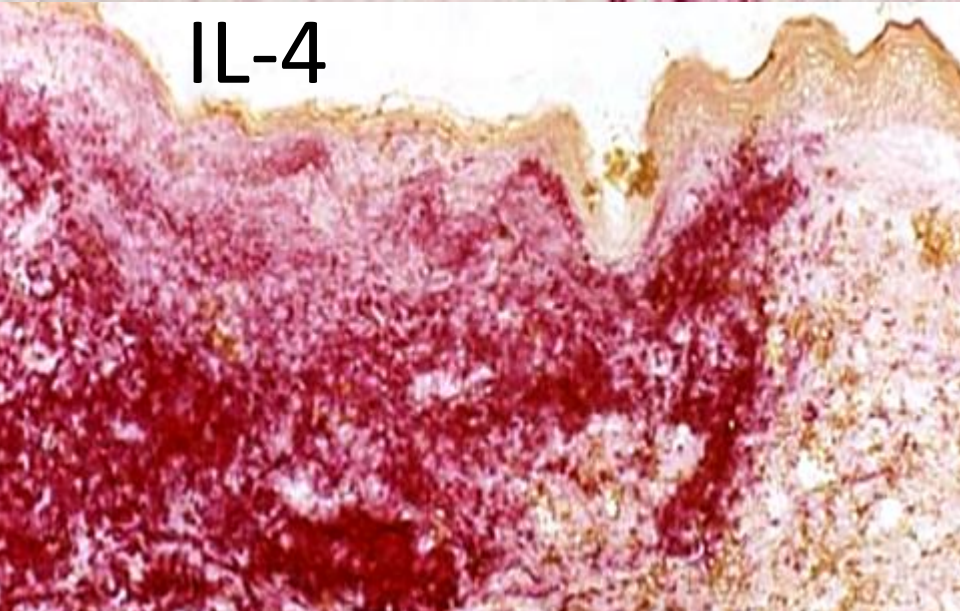
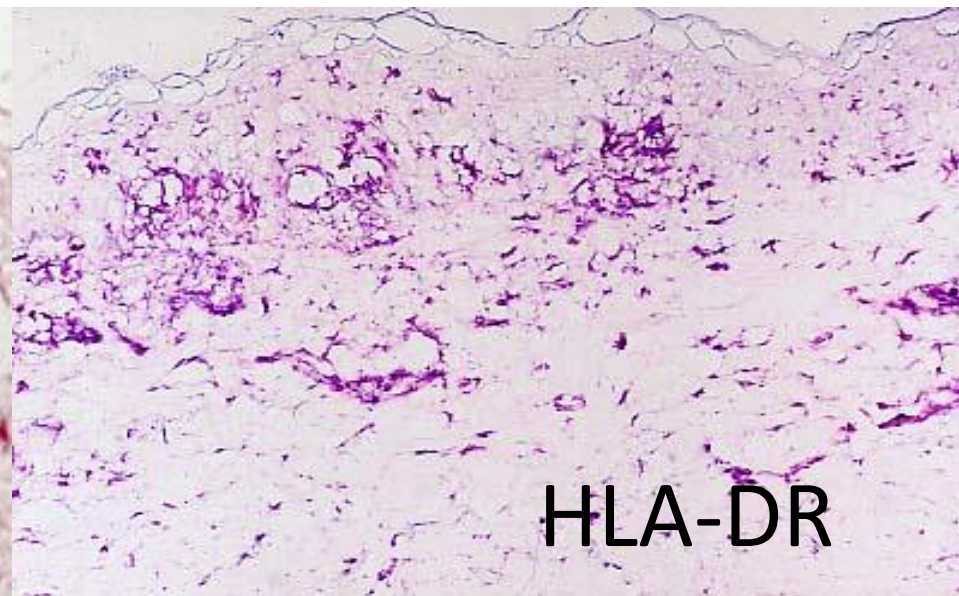
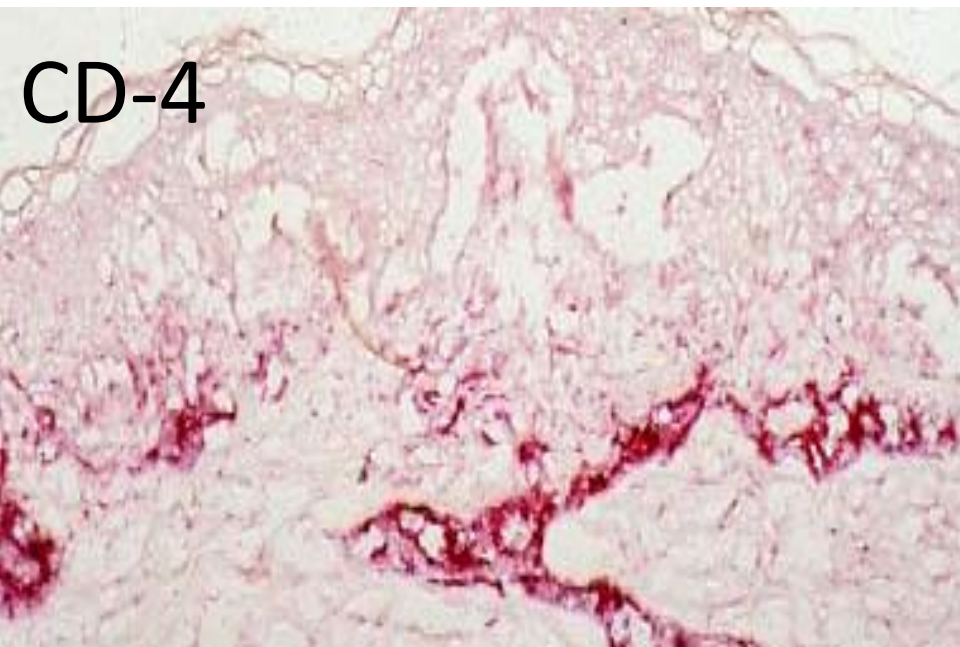
NEUTROPHILIC CHEMOTAXIS

MASTOCYTES ACTIVATION

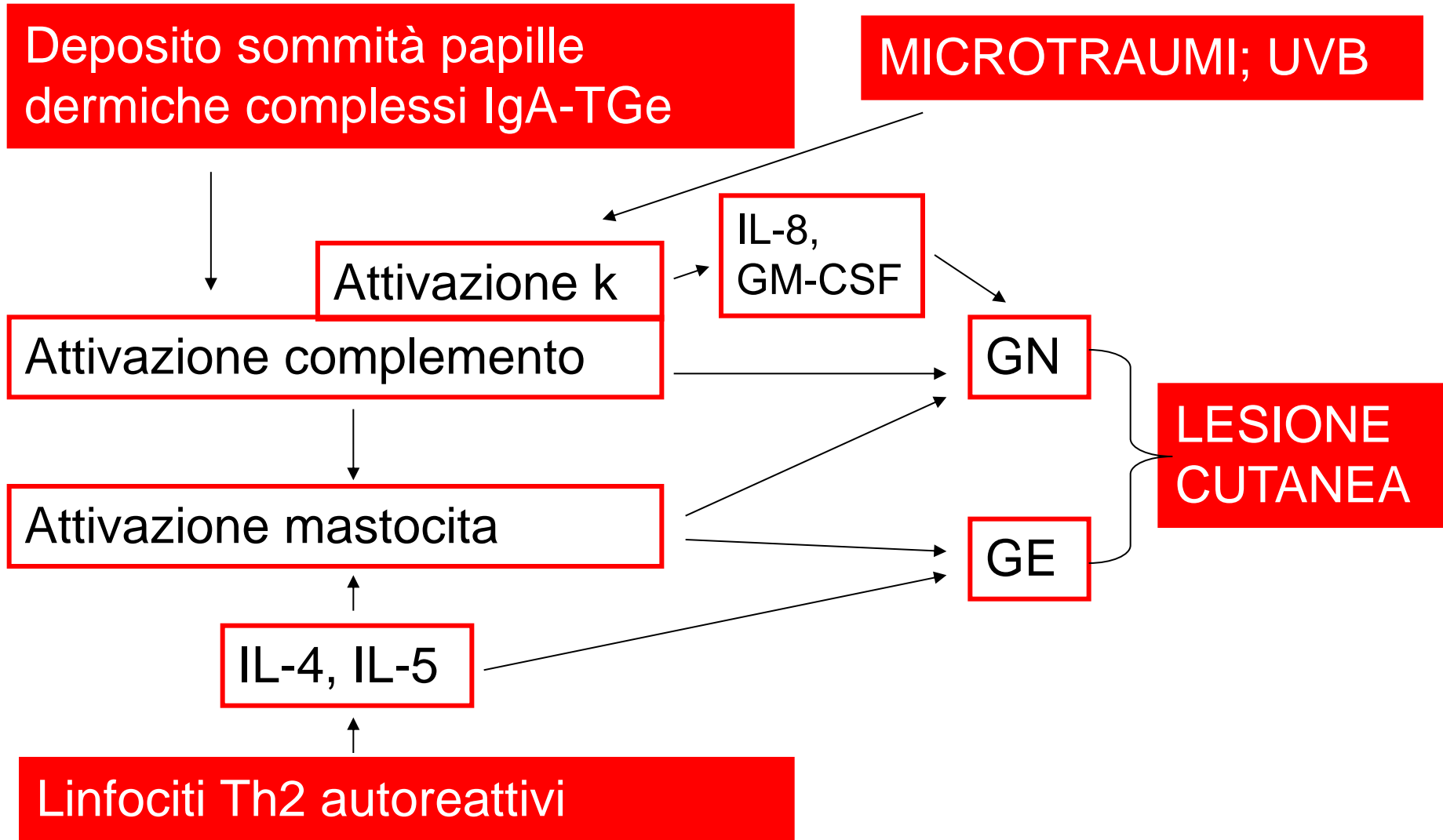


EOSINOPHILIC CHEMOTAXIS
↑ BLOOD VESSELS PERMEABILIZATION

DE: PATOGENESI LES. CUTANEA



PATOGENESI LESIONE CUTANEA



DIAGNOSI DI DH

1. **Caratteristiche cliniche**
 2. **Istopatologia**
 3. **IFD** **Conditio sine qua non**
 4. **Sierologia (EMA IgA; IgA anti t-TG; IgA anti-eTG; DPG-AGA IgG → < 2 aa età**
 5. **Tipizzazione HLA (DQ_{2,8})**
Test diagn II livello
- Compatibilità

ALGORITMO DIAGNOSTICO

Sospetto clinico + Es.istologico compatibile



IFD + IgA anti t -TG

IFD +
IgA anti tTG+

IFD +
IgA anti tTG-

IFD -
IgA anti tTG+

IFD -
IgA anti tTG-

Tipizzazione HLA
(DQ2 – DQ8)

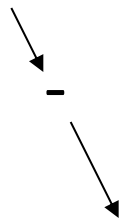
Nuova biopsia
per IFD

Esclusa diagnosi
DE e MC

Diagnosi DE
Non è necess. Biopsia
digiunale

Rivalutare clinica,
sierologia, EI, IFD

Esclusa diagnosi DE Biopsia
digiunale



CONCLUSIONI

- 1) Quali fattori determinano solo in una piccola % (10-25%) di pz con MC la comparsa di DE?
- 2) Quali atg sono riconosciuti dai linf T CD4+ sia dermici che circolanti?
- 3) Presenza e significato funzionale nella cute lesionale di linf. Th17, Treg e CDp23+
- 4) Qual è il significato e la funzione delle TGe presenti sommità p. dermiche?
- 5) Quali fattori possono spiegare la localizzazione topografica della DE oltre ai microtraumi e UVB?

Ringraziamenti

Dott.ssa M Caproni

Dott. E Antiga

Dott.ssa D Bonciani

Dott.ssa V Bonciolini

Dott.ssa A Verdelli

**Laboratorio di immunopatologia
cutanea di Firenze**

