

CELIACHIA E DERMATITE ERPETIFORME

RACCOMANDAZIONI

PER LA DIAGNOSI ED IL FOLLOW-UP

DELLA DERMATITE ERPETIFORME

CELIACHIA E DERMATITE ERPETIFORME

A cura di
Marzia Caproni* MD, PhD

*Direttore SOS Malattie Rare
Dermatologiche e Immunopatologia
Cutanea

Centro di Riferimento Regionale
Toscana per la Dermatite Erpetiforme

European Reference Network-SKIN
Member

U.O.Dermatologia I, USL Toscana
Centro - Università di Firenze

Vietata la riproduzione, anche parziale e con qualsiasi mezzo, se non espressamente autorizzata da AIC. Qualunque traduzione in altra lingua diversa dall'italiano deve essere autorizzata da AIC e in ogni caso AIC è manlevata da qualunque responsabilità sulla fedeltà e l'appropriatezza della traduzione.

Copyright © 2022, Associazione Italiana Celiachia Onlus.

Tutti i diritti riservati. All rights reserved.

Ogni diritto sul presente lavoro è riservato ai sensi della normativa vigente.

Tutte le informazioni contenute nel presente lavoro non hanno valenza di parere o consulto medico. La lettura di contenuti di carattere scientifico sulla patologia e sul suo trattamento non può sostituire alcuna specifica valutazione medica o, tanto meno, parere e diagnosi che possono conseguire esclusivamente all'esito di visita alla presenza personale del paziente e, ove occorra, all'esito di colloquio ed esame della documentazione da parte di personale medico a ciò abilitato come per legge.

RACCOMANDAZIONI PER LA DIAGNOSI ED IL FOLLOW-UP DELLA DERMATITE ERPETIFORME

Definizione

La Dermatite Erpetiforme (DE) è una dermatite cronica, pruriginosa, polimorfa, indotta da glutine, caratterizzata da un deposito subepidermico granulare di IgA e da un grado variabile di enteropatia sovrapponibile a quella della malattia celiaca (MC). La dermatite erpetiforme può essere considerata come una forma peculiare e distinta di MC con manifestazioni cutanee e intestinali (1).

Essendo la DE una malattia rara, la diagnosi della DE risulta talora difficile, spesso misdiagnosticata per anni, determinando così un ritardo nell'introduzione della terapia elettiva ossia della dieta priva di glutine, con conseguente peggioramento dell'interessamento intestinale e un aumentato rischio di complicanze potenzialmente mortali. Il ritardo nella diagnosi sembra inoltre favorire l'associazione con altre patologie autoimmuni (tireopatie, diabete, vitiligine, alopecia areata, lupus eritematoso etc). Le patologie con le quali viene confusa spesso sono patologie cutanee molto più frequenti come la dermatite atopica, la scabbia, altre patologie bollose autoimmuni come la dermatite ad IgA lineari.

Sia per le caratteristiche cliniche che di prevalenza, il percorso assistenziale della DE deve essere individuato in strutture dei presidi di rete specializzate in dermatologia

o gastroenterologia o immunologia atte a definire il sospetto clinico, insieme al medico di base o il pediatra di libera scelta, che comunque aderiscono al percorso **con competenza** sul sospetto diagnostico. È proprio la complessità delle indagini diagnostiche ed il ridottissimo numero dei nuovi casi che rendono necessari l'individuazione di strutture di competenza regionali in grado di interagire con una rete territoriale di presidi che abbiano esperienza sul sospetto e sulla terapia della DE, in modo tale che i cittadini possano avere servizi diffusi.

Epidemiologia

La dermatite erpetiforme è una malattia rara con una incidenza di 0,4-2,6/100.000 a differenza della MC la cui incidenza è stimata intorno a 1:133 (2). È una malattia tipicamente caucasica sebbene anche in Giappone stiano aumentando le segnalazioni di casi di DE. La DE è molto rara in Asia e in Africa probabilmente per la mancanza nella popolazione degli specifici alplotipi HLA (human leukocyte antigens) DQ2 and DQ8 e per il più basso consumo di grano in queste aree geografiche.

La prevalenza varia da 10 a 75 per 100.000 con la massima prevalenza rilevata in Finlandia. In uno studio finlandese la prevalenza della DE è stata infatti stimata intorno a 75,3 per 100.000, otto volte più bassa della prevalenza della celiachia nella stessa area geografica, mentre l'incidenza annuale è stata valutata del 3,5 per 100.000 nel periodo 1980-2009 mostrando una netta riduzione nell'ultima decade (3). La prevalenza della DE in Utah è stata stimata

essere di 11,2 per 100.000 nel 1987 e l'incidenza 0,98 per 100.000 per anno (4). Risultati simili sono stati riportati da Smith in Gran Bretagna con una incidenza del 1,2 per 100.000 per anno (5).

In generale l'incidenza della DE è significativamente diminuita a fronte di un aumento costante della incidenza della MC (aumento del 75% all'anno negli ultimi decenni nei paesi occidentali) (6). Una spiegazione plausibile per le tendenze epidemiologiche opposte di MC e DH potrebbe essere data dalla maggiore consapevolezza della MC tra medici e pazienti e dall'ampia prescrizione di test di screening per MC anche in pazienti senza tipiche manifestazioni gastrointestinali, che consente di identificare precocemente i pazienti anche con MC latente o potenziale.

La DE può manifestarsi a qualsiasi età, ma in genere si verifica durante l'età adulta e principalmente tra la terza e la quarta decade di vita (7). Mentre la MC è più comune nel sesso femminile, nella DE la prevalenza è maggiore nel sesso maschile. Il rapporto maschi: femmine è di 3:2 nella DE ma sotto i 20 anni la prevalenza è maggiore nel sesso femminile (maschi: femmine =2:3) (8). L'esatta incidenza della DE nell'infanzia non è conosciuta. In uno studio relativo alla casistica osservata presso la nostra clinica dermatologica di Firenze su 159 pazienti con DE circa il 36% aveva avuto la diagnosi prima dei 20 anni (9). Alcuni autori hanno suggerito la possibile sottostima della DE in età pediatrica per le caratteristiche cliniche talora sovrapponibili alla dermatite atopica, tuttora la malattia cutanea con la massima prevalenza in età pediatrica (10).

Clinica

La DE si presenta con lesioni papulo-vescicolose tendenti al raggruppamento.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Successivamente possono comparire lesioni da grattamento, erosioni, croste, squamo-croste ed esiti pigmentari (polimorfismo evolutivo) (Fig.1). Tale evoluzione è favorita dall'intenso prurito che si accompagna pressoché invariabilmente alle lesioni cutanee; raramente, invece, la sintomatologia soggettiva è rappresentata da bruciore o dolore. Le lesioni sono generalmente simmetriche e coinvolgono principalmente la superficie estensoria degli arti (gomiti, ginocchi) (Fig.2, Fig.3), la regione sacrale e glutea, il volto, il collo, il cuoio capelluto (area posteriore della nuca, inserzione del cuoio capelluto) (1). L'interessamento delle mucose è raro (5-10%) prevalentemente limitato al cavo orale, associato a sensazione di secchezza e bruciore (11, 12). I pazienti con DE e significativo coinvolgimento gastrointestinale sembrano avere più pronunciate lesioni del cavo orale (13).



Fig. 4

Oltre alle manifestazioni classiche nei pazienti con DE possono osservarsi lesioni purpuriche ossia piccole macule cutanee (≥ 3 mm) dovute ad uno stravasamento ematico oppure petecchie ossia piccole lesioni purpuriche di circa 1-2 mm, a disposizione acrale e soprattutto a livello della dita delle mani e dei piedi (Fig.2).

Inoltre, sono state descritte alcune anomalie dentali in pazienti con DH come difetti dello smalto, scanalature orizzontali, piccole depressioni a pozzetto e scolorimento dei denti (14). Forme rare di presentazione comprendono una forma a tipo ipercheratosi palmo-plantare, lesioni orticarioidi, lesioni a tipo prurigo, o a tipo vasculite leucocitoclastica. Il decorso della malattia è cronico-recidivante. Data la costante associazione della DE alla MC, i pazienti possono presentare, in percentuale variabile, manifestazioni tipiche o atipiche dell'enteropatia, oltre ai segni e sintomi delle manifestazioni extraintestinali della MC o delle malattie che ad essa si associano. L'enteropatia è abitualmente asintomatica nell'adulto, ma nel bambino può accompagnarsi nel 15-20% dei casi a dolori addominali, diarrea, stitichezza, gonfiore addominale, diminuita crescita ponderale e staturale, ed anemia sideropenica (1). Queste alterazioni dell'intestino digiunale del paziente con DE variano in intensità ed estensione, ma appaiono abitualmente circoscritte ad aree multiple, circondate da mucosa indenne. Un danno severo sotto forma di un'atrofia totale dei villi viene osservato in due terzi circa dei pazienti con

DE. Analogamente alla MC, la DE presenta una significativa associazione con alcune patologie autoimmuni (tiroidite autoimmune, diabete mellito di tipo I, sindrome di Sjogren), meno frequentemente con altre manifestazioni extraintestinali della MC come infertilità, epatopatie, malattia di Addison, neuropatie, atassia cerebellare, patologie renali, lupus eritematoso, vitiligine.

Genetica

La DE è una rara dermatosi bollosa, attualmente considerata come l'espressione fenotipica cutanea della MC con cui condivide il substrato genetico ossia gli stessi aplotipi del sistema HLA (human leukocyte antigen) DQ2 (DQA1*05, DQB1*02) e DQ8 (DQB1*0302). Circa l'85% dei pazienti caucasici con DE è portatore dell'aplotipo DQ2 e la maggior parte dei rimanenti pazienti del DQ8 (15,16). In Giappone è stata descritta una variante cutanea simile alla DE raramente associata a manifestazioni intestinali o agli aplotipi HLA-DQ2 e -DQ8; il deposito di IgA all'apice delle papille sarebbe caratterizzato da morfologia fibrillare; altre malattie autoimmuni o linfomi sarebbero correlate (17).

Diagnosi

La diagnosi di DE sospettata sulla base della storia personale e familiare del paziente, dei reperti clinico-morfologici e dei risultati dell'esame istologico (papillite neutrofila) viene posta in base alla ricerca in immunofluorescenza diretta di depositi granulari di IgA alla sommità delle papille

dermiche su cute sana perilesionale, da considerarsi sicuramente al momento il "gold standard" diagnostico (18).



In caso di sospetto diagnostico di DE sono necessarie le seguenti procedure diagnostiche:

1. Anamnesi
2. Esame obiettivo
3. Esame istologico
4. Immunofluorescenza diretta
5. Immunofluorescenza indiretta (IFI) ed ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)
6. Valutazione gastrointestinale

*Si veda Tab. 1 in appendice per la simbologia usata qui e nelle altre tabelle relativamente ai gradi di raccomandazione.



Anamnesi

La storia del paziente deve includere:

- La storia familiare
- Il tempo e la durata delle lesioni e dei sintomi
- I sintomi cutanei come prurito, bruciore, dolore pungente etc
- I sintomi gastrointestinali come il dolore cronico recidivante, diarrea, stipsi, perdita di peso, nausea, gonfiore, ecc
- Storia gastrointestinale per la ricerca di segni di malassorbimento, malattia celiaca e malattie associate



Esame obiettivo dermatologico:

L'esame obiettivo deve comprendere la valutazione delle:

- manifestazioni cutanee
- della mucosa orale
- sintomi gastrointestinali e segni di malassorbimento
- valutazione delle malattie associate

Istologia

Istologia

È consigliata l'esecuzione di una biopsia su cute lesionale per l'istologia



La caratteristica istopatologica fondamentale della DE, da ricercarsi su lesioni eritemato-edematose recenti, è la presenza di granulociti neutrofili e fibrina all'apice delle papille dermiche con una raccolta di microascessi neutrofilici che costituiscono la cosiddetta papillite neutrofila.

Più modesta la presenza nel derma papillare di altre popolazioni cellulari (granulociti eosinofili, linfociti), mentre la sovrastante epidermide è sostanzialmente indenne. Le lesioni vescicolo-bollose si realizzano per il distacco dermoepidermico, conseguente alla confluenza di cavità parcellari chesi formano alla sommità delle papille dermiche. La microscopia elettronica dimostra che la sede iniziale di formazione dell'abbolla è nella lamina lucida.

Immunofluorescenza diretta (IFD)

Immunofluorescenza diretta (IFD)

- IFD è la procedura gold-standard per la diagnosi di DE: è necessario eseguirla in ogni paziente con sospetta DE



- La biopsia deve essere eseguita in sede perilesionale

La diagnosi di DE è in gran parte correlata

alla dimostrazione di anticorpi IgA anti-transglutaminasi con deposito granulare o microgranulare in IF diretta alla giunzione dermoepidermica (GDE) da eseguirsi in sede perilesionale (**Fig.5**) (19, 20, 21). Sia le IgA₁ che le IgA₂ compongono i depositi di IgA alla GDE. Depositati di IgA sono stati evidenziati anche a livello perivascolare (22). In alcuni casi i pazienti mostrano un deposito granulare di C3 alla GDE. Di recente sono stati descritti una serie di 20 pazienti con questa caratteristica e l'autore ha proposto il termine di "dermatite C3 granulare" (23). In realtà il nostro gruppo ha evidenziato la presenza di un deposito della frazione C3 granulare del sistema complementare come unico reagente, e con disposizione analoga ai depositi di IgA della DE, in una casistica di pazienti (24) con la cosiddetta Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) (25) una sindrome caratterizzata da sintomi intestinali ed extraintestinali dovuti all'ingestione di cibi contenenti glutine in soggetti in cui siano state escluse sia la celiachia sia l'allergia al grano. Questi pazienti mostravano una rapida risoluzione clinica e immunopatologica con la scomparsa delle lesioni e dei depositi dopo 1-3 mesi di dieta priva di glutine (GFD). Nella nostra esperienza molti pazienti non celiaci con sintomi intestinali compatibili con NCGS mostrano dermatosi pruriginose, in alcuni casi con morfologia e localizzazione analoga alla DE, in altri pazienti, con aspetto eczematoide o psoriasiforme. Inoltre, se una dieta priva di glutine è adottata per affrontare i disturbi intestinali, le manifestazioni cutanee si risolvono o migliorano in modo significativo. La nostra ipotesi è che esista nella NCGS

una manifestazione cutanea analoga alla DE per la MC ossia una "sensibilità al glutine cutanea" (CGS) che dovrà essere ulteriormente caratterizzata. Tenendo conto che i disturbi glutine-relati (DGR) interessano circa il 3% della popolazione (26) suddivisi rispettivamente in disordini autoimmuni (MC, DE 1% dei DGR), allergici (10% dei DGR) e NCGS (che corrispondono al circa 6%) l'importanza della definizione delle manifestazioni extraintestinali cutanee appartenenti a quest'ultimo gruppo potrebbe essere rilevante.

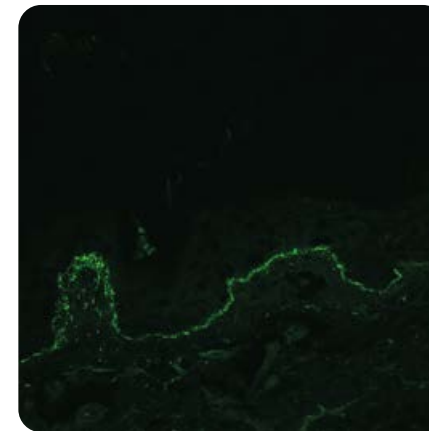


Fig. 5

Sierologia

Background

- Nei pazienti con DE sono rilevabili anticorpi IgA diretti verso due differenti isoenzimi delle transglutaminasi (TG2 and TG3)
- Solo la determinazione sierologica di anticorpi IgA (IFI o ELISA) gioca un ruolo significativo nella diagnostica della DE

La ricerca sierologica si basa, come test elettivi, sulla microscopia ad immunofluorescenza indiretta (IFI) ad IgA e sulla ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) rivolta alla determinazione di IgA anti TG2 e TG3. I test basati sugli anticorpi IgG generalmente non sono sensibili o sufficientemente specifici per la diagnosi in pazienti con DE e livelli sierici normali di IgA, mentre sono utili per la diagnosi nei pazienti con MC e deficit selettivo di IgA. Sebbene sia stato riportato nei pazienti con DE un deficit parziale di IgA, il deficit totale di IgA nei pazienti con DE non è possibile e quindi i test basati su IgG sono utili solo in casi eccezionali (18).



Immunofluorescenza Indiretta (IFI)

- La IFI è usata per la determinazione qualitativa e semi-quantitativa degli anticorpi anti-endomisio (EMA) nel siero dei pazienti con DE e MC
- Il substrato utilizzato sono le sezioni criostatate di esofago di scimmia ma anche altri substrati possono essere considerati (cordone ombelicale o appendice umani o esofago di ratto)

Anticorpi anti-endomisio (EMA)

Gli anticorpi anti-endomisio (EMA) sono rilevati in circa il 60-90% dei pazienti con DE a dieta libera (27, 28, 29) con una specificità di circa il 100%. Nei pazienti con MC la sensibilità degli EMA è del 83-100% e la specificità del 98-100%, rispettivamente (30, 31). Nei bambini la sensibilità degli Ema è maggiore rispetto agli adulti.

Il test EMA semiquantitativo e il test ELISA per la transglutaminasi tissutale tTG o TG2 misurano lo stesso parametro e non differiscono significativamente in sensibilità e specificità per cui si raccomanda di dosarne uno dei due e non entrambi perché l'antigene è lo stesso. Le attuali linee guida della European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) raccomandano il test ELISA per la TG2 ELISA come test di prima linea, perché maggiormente disponibile a livello globale nella pratica clinica e perché sarebbe più quantitativo (32). L'EMA è piuttosto utilizzato come test di conferma a causa della sua elevata specificità. Il test EMA può anche essere incluso nei biochip. La reticulina e gli anticorpi digiunali non sono più utilizzati di routine. I tradizionali test IF indiretti eseguiti sui tessuti di ratto (fegato, cuore) sono risultati meno sensibili in quanto il TG2 del roditore ha un epitopo per la celiachia in meno del TG2 umano.

Anticorpi Anti-TG2

TG2 antibodies

Gli anticorpi circolanti IgA rivolti verso la TG2 sono il marker specifico della enteropatia glutine-sensibile in DE e MC. La loro determinazione è raccomandata in ogni paziente.

Gli antigeni TG2 umani ricombinanti con valina in posizione 224 mostrano una maggiore sensibilità (fino al 95% in DH) (32) e danno meno reazioni false positive in altre malattie rispetto agli antigeni TG2 di cavia

usati in precedenza.

Concentrazioni più elevate di anticorpi anti-TG2 nel siero sono correlate con atrofia dei villi più grave nei pazienti con DH (33). Livelli elevati di anti-TG2 ≥ 10 volte il limite superiore della norma sono marcatori affidabili non invasivi dell'enteropatia di Marsh II-III sia in CD che in DH20, e quindi nei bambini, tali risultati di anticorpi anti-TG2 sostituiscono la biopsia dell'intestino tenue nel dimostrare l'atrofia dei villi (32).

Interpretazione del test ELISA per TG2 e altri test immunologici basati su TG2

La positività al test ELISA per la TG2 da sola non è sufficiente per la diagnosi di DE in quanto possono verificarsi false positività. Tuttavia, ha un valore predittivo positivo elevato. La negatività del TG2 non esclude la possibilità di DE.

Anticorpi anti-TG3

La transglutaminasi epidermica TG3 (epidermal TG) costituisce parte del deposito di IgA presente nella cute dei pazienti con DE e la maggior parte dei pazienti con DE ha documentabili anticorpi anti TG3 in circolo. Mentre gli specifici anticorpi rivolti verso la TG3 sono un buon marker per i pazienti con DE (sensibilità 52-100% specificità maggiore del 90%) e possono talora essere evidenziati anche in assenza di anticorpi anti-TG2, vengono tuttavia documentati da una corposa frazione di pazienti con MC senza alcuna lesione cutanea (33). La reattività TG3-specifica aumenta con l'età nei pazienti con MC (34).

Interpretazione del test ELISA per TG3

Il test ELISA per la TG3 può essere considerato in aggiunta al test per la TG2. La positività del test ELISA TG3 da sola non è sufficiente per la diagnosi di DE poiché la positività può essere riscontrata anche nei pazienti con MC. Tuttavia ha un elevato valore predittivo positivo. La negatività del test non esclude la possibilità di DE.

Anticorpi anti-gliadina

Poiché i peptidi della gliadina vengono presentati ai linfociti T dopo la deamidazione da parte della TG2, gli attuali test sugli anticorpi della gliadina di solito utilizzano i peptidi della gliadina deamidati come antigeni. Sebbene si pensasse che il test per la gliadina deamidata fosse più specifico e sensibile del test per le gliadine native, per varie ragioni tra le quali il fatto che i peptidi non sono standardizzati, sembra che l'aggiunta di questo test al test per la TG2 diminuisca piuttosto la specificità diagnostica per la MC senza aumentarne considerevolmente sensibilità. In effetti, gli anticorpi anti-gliadina deamidata non sono in grado di predire la MC nel caso in cui gli anticorpi TG2 non siano rilevabili (35). Spesso questi anticorpi sono presenti nei soggetti normali. Gli anticorpi anti-gliadina e anti-gliadina deamidata di classe IgA hanno un'accuratezza ancora inferiore rispetto a quelli della classe IgG pertanto il loro dosaggio non è raccomandato dalle linee guida della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (32).

Gli anticorpi anti-gliadina deamidata hanno dimostrato in generale una sensibilità leggermente superiore e una specificità

leggermente inferiore rispetto agli anticorpi anti-TG2 in pazienti con DE (36-41) Pertanto, la rilevazione di anticorpi anti-gliadina deamidata può essere considerata ma non raccomandata come test primario.

Anticorpi anti-gliadina

Gli anticorpi anti-gliadina o anti-gliadina deamidate non sono raccomandati come test primario nel workup diagnostico della DE e MC.

Diagnostica Intestinale

Nei casi di diagnosi dubbia per la non concordanza dei risultati immunologici tissutali e sierologici è necessario ricorrere alla biopsia intestinale.

Reperti istopatologici intestinali: enteropatia digiunale, confermata mediante endoscopia duodeno-digiunale con prelievo biptico (appiattimento dei villi, infiltrazione di linfociti e plasmacellule nella lamina propria, presenza di linfociti intra-epiteliali, allungamento delle cripte) secondo gli stadi di Marsh (0-III), dove Marsh III è assegnato a campioni con atrofia dei villi (valutazione qualitativa). I diversi stadi possono essere valutati solo da campioni ben orientati ed è necessario che le conclusioni diagnostiche siano tratte da campioni di qualità sufficiente. Reperti immunopatologici intestinali: le ricerche immunostochimiche eseguite su biopsie intestinali nella DE hanno documentato depositi granulari di IgA alla giunzione tra epitelio e sottomucosa nel digiuno. La microscopia DIF rivela la deposizione di anticorpi mirati al TG2 anche nella mucosa intestinale architettonicamente normale dei pazienti con DH con solo poche

eccezioni, indicando che quasi tutti i casi di DH hanno un coinvolgimento intestinale sistemico con enteropatia almeno di basso grado.

Diagnostica Intestinale

La biopsia intestinale è raccomandata nei pazienti con DH per valutare il grado di enteropatia.



Almeno 4 biopsie prelevate dal duodeno distale e una almeno dal bulbo dovrebbero essere considerate.



Nei bambini con elevate valori sierici di anticorpi anti-TG2 (≥10 volte sopra il limite) condermati dalla positività degli EMA su un campione ematico separato, l'enteropatia può essere diagnosticata senza biopsia.³²

Criteri Diagnostici

La diagnosi di DE può essere fatta se vengono soddisfatti i due principali criteri diagnostici:

1. Manifestazione clinica compatibile con DE
2. IFD positiva

Se la manifestazione clinica è incompatibile, non può essere fatta alcuna diagnosi. Se il risultato della microscopia IFD è ripetutamente negativo, ma la manifestazione clinica è tipica della DE, la diagnosi di DE può essere supportata dalla combinazione dei seguenti criteri minori:

- L'istologia tradizionale è compatibile con DE

- Almeno un test sierologico di alto valore diagnostico (TG2, TG3 o EMA) è positivo
- La biopsia duodenale mostra evidenza di MC
- Il risultato del test HLA è compatibile con DE
- Patch test di iodio positivo o challenge con iodio orale
- Risposta rapida al dapsonsone (parziale controllo sintomatico entro una settimana con 100 mg al giorno)
- Risposta a una dieta priva di glutine a lungo termine.

In caso di risultati contraddittori o incompatibili, si consiglia di indirizzare il paziente a un centro di riferimento specializzato per la DE dove possano essere ripetuti gli esami contrastanti.

Esami di laboratorio accessori

Genotipizzazione degli aplotipi HLA

La tipizzazione HLA-DQ2 / DQ8 non è raccomandata di routine nella diagnosi di DE.



La caratterizzazione degli aplotipi HLA come fattore di rischio genetico può essere considerata anche per la diagnosi di DH in condizioni cliniche selezionate (1). Il fattore di rischio genetico più importante per la MC è infatti la presenza di eterodimeri HLA-DQ DQ2.5 (codificato dagli alleli A1 * 0501 e B1 * 0201 in cis, DQ2.2 (A1 * 0201 e B1 * 0202) / DQ7 (A1 * 0505 e B1 * 0301) noto anche come DQ2 in trans) e DQ8 (codificato dagli alleli

A1 * 0301 e B1 * 0302) (41-43). La presenza di HLA-DQ2 (~ 95%) e HLA-DQ8 (~ 5%) fornisce una sensibilità prossima al 100% e un valore predittivo negativo molto alto (> 99%) per MD e DE. Pertanto, in una persona priva degli alleli associati alla malattia, la MC è virtualmente esclusa. Tuttavia, come mostrato in un'ampia coorte di pazienti con MC in uno studio prospettico, l'aggiunta della tipizzazione HLA-DQ alle indagini sierologiche, inclusi TG2 ELISA ed EMA, non ha migliorato l'accuratezza della diagnosi rispetto all'uso dei soli test sierologici. Poiché HLA-DQ2 è presente fino al 30% della popolazione caucasica, la tipizzazione HLA-DQ2 ha un valore predittivo positivo piuttosto basso di circa il 12%. Pertanto, in accordo con le attuali linee guida per la diagnosi di MC e DE (32, 1, 45, 46) la tipizzazione HLA-DQ2 / DQ8 non è raccomandata di routine nella diagnosi della DH. Tuttavia, il test HLA-DQ2 / DQ8 può essere considerato come un'estensione del programma diagnostico di base per DH per escludere efficacemente la malattia in situazioni cliniche selezionate.

Indicazioni al test HLA-DQ2/DQ8

La positività al test HLA-DQ2/DQ8 non conferma la diagnosi di DE; il test può essere considerato per escludere DE o MC in situazioni cliniche selezionate per il suo elevato valore predittivo negativo.



Diagnosi Differenziali

Per il suo polimorfismo clinico ed evolutivo, la DE può essere confusa con molte patologie infiammatorie cutanee intensamente

pruriginose come la dermatite atopica, l'eczema, la scabbia, l'orticaria papulosa, le follicoliti e le escoriazioni neurotiche. Infine, la DE deve essere posta in diagnosi differenziale con gli altri pemfigoidi e in particolare con la Dermatite ad IgA lineari (DIGAL). Per questo gruppo di affezioni sono dirimenti gli accertamenti immunopatologici sierici e tissutali (47, 48).

Principali Diagnosi Differenziali:

Malattie non-autoimmuni

- Dermatite atopica e altri tipi di eczema
- Follicolite
- Prurigo nodulare e subacuta
- Scabbia
- Reazione da punture da artropodi (orticaria papulosa, strofulo)

Autoimmune bullous diseases

Principali Diagnosi Differenziali:

Malattie Bollose Autoimmuni

- Dermatite ad IgA lineari
- Pemfigoide bolloso
- Pemfigoide anti-laminina γ1
- Epidermolisi bollosa acquisita
- Lupus eritematoso bolloso
- Pemfigo erpetiforme
- Pemfigo ad IgA

Terapia

La terapia della DE si basa principalmente sulla dieta rigorosamente priva di glutine, prima linea di terapia, in grado di portare a risoluzione completa le lesioni cutanee e di ripristinare anche la normalità della mucosa

intestinale. La dieta deve essere iniziata solo al termine e al completamento dell'iter diagnostico.

Opzioni terapeutiche raccomandate nella DE

Opzione Principale:

- Dieta priva di glutine per tutta la vita +/- dapsone

Opzioni aggiuntive:

- Steroidi potenti locali
- Antistaminici
- Sulfasalazina



La dieta senza glutine (Gluten Free Diet) è in grado di risolvere molto più rapidamente i sintomi gastrointestinali (3-6 mesi) rispetto al rash cutaneo, che talvolta richiede fino a 2 anni di dieta aglutinata (49) per la sua completa risoluzione. La dieta non solo permette la remissione clinica completa in almeno il 60% dei pazienti, ma, come già ricordato, consente di ridurre il rischio di sviluppare neoplasie ed in particolare l'adenocarcinoma intestinale, i linfomi T intestinali ed extraintestinali, la MC refrattaria e numerose malattie autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, vitiligine, morbo di Addison, diabete mellito di tipo I, gastrite cronica atrofica) nel corso della vita (50). Ulteriori vantaggi di una GFD sono una corretta mineralizzazione delle ossa, una migliore qualità della vita e la prevenzione della DE refrattaria. Una GFD comprende l'eliminazione di frumento, segale, orzo, triticale, grano khorasan (noto anche come kamut®) e farro dalla dieta, ovvero pasta, prodotti da forno derivati dai cereali bevande

come birra, ecc. (51). L'avena può essere invece indicata per i pazienti celiaci se non contaminata da cereali contenenti glutine (soprattutto durante la raccolta, il trasporto, lo stoccaggio o la produzione). I cereali vietati possono essere sostituiti da altre fonti di carboidrati complessi come riso o mais, alcuni pseudo-cereali, come sorgo, miglio, quinoa, o da farine derivate da mandorle, semi di papavero, castagne, cocco, semi di zucca o sesamo, tutti naturalmente privi di glutine. Altri ortaggi, legumi, frutta, latte e formaggi, uova, qualsiasi tipo di carne e pesce possono essere consumati senza alcuna restrizione se non contaminati da glutine durante tutto il processo tecnologico / di conservazione.

Un regime alimentare strettamente privo di glutine può risultare difficile da adottare nella pratica quotidiana, richiedendo da parte del paziente un attento monitoraggio e scrupolosi controlli sui cibi ingeriti. Questo spiega il perché circa il 30% dei celiaci non riesce a seguire un regime dietetico ottimale. Per questo motivo è opportuno che il paziente, ove possibile, venga inserito nella rete di dietisti formati adeguatamente per la malattia celiaca. Altro punto fondamentale è la compliance del paziente che, nella maggior parte dei casi per disinformazione, tende a non seguire strettamente la dieta considerando la sua malattia esclusivamente una "eruzione cutanea". In realtà, la dieta priva di glutine previene complicanze molto gravi come già prima sottolineato.

In attesa che la dieta priva di glutine porti a risoluzione le manifestazioni cutanee può

essere utilizzata anche una terapia topica con corticosteroidi ad elevata potenza insieme ad antistaminici per via sistemica.

Visti tuttavia i lunghi tempi di risposta della cute alla dieta priva di glutine, quale sintomatico, spesso si associa il Dapsone (DDS) in grado di indurre una remissione clinica entro 48-72 ore se somministrato al dosaggio di 0,5mg/Kg/die. Terminata la fase di attacco, durante il periodo di mantenimento la somministrazione non sarà più giornaliera ma mono- o bisettimanale. I principali effetti collaterali riscontrabili con questo farmaco sono la metaemoglobinemia (da valutare l'eventuale deficit dell'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi prima di iniziare la terapia ed i livelli di metaemoglobinemia prima e durante la terapia), che possono essere in parte controllati somministrando concomitantemente la cimetidina,⁵⁰ l'alterazione della funzionalità epatica con rialzo delle transglutaminasi, più raramente leucopenia e anemia emolitica. Nei casi in cui gli effetti collaterali non sono gestibili l'alternativa terapeutica è rappresentata dalla sulfapiridina al dosaggio di 1-1,5 mg/die, sebbene non con la stessa efficacia.

I depositi granulari di IgA tendono a permanere a lungo e possono scomparire dalla giunzione dermo-epidermica talora dopo anni di dieta aglutinata. In caso di reintroduzione di glutine anche involontaria (frequenti contaminazioni), si possono avere riaccensioni delle manifestazioni cutanee e nel derma possono ricomparire i depositi di IgA alla sommità delle papille dermiche.

Monitoraggio

I dati della letteratura indicano che nei pazienti con DE è senz'altro opportuno eseguire un attento follow-up con controlli periodici.

Le principali indicazioni sono le seguenti:

1. Verifica della compliance alla dieta
2. Possibile sviluppo di patologia autoimmune associata nonostante la dieta aglutinata (ad es. tiroidite autoimmune)
3. Alterazioni metaboliche (dislipidemia, steatoepatite)
4. Possibile sviluppo di complicanze neoplastiche (linfoma) e non neoplastiche (malattia celiaca refrattaria, digiunoileite ulcerativa, sprue collagenosica)

Il timing dei controlli con i relativi esami prevede un primo controllo a 6 mesi dalla diagnosi e i successivi controlli ogni 1-2 anni mediante:

1. Visita medica con intervista dietetica c/o centro specialistico
2. Esami biochimici ritenuti necessari
3. Assorbimento (ferritina, folatemia, emocromo, vitamina B12)
4. Marker immunologici e di autoimmunità (anti-tTG IgA, DGP-AGA IgG, TSH, anti-TPO, anti-TG)

Motivazione: valutazione dell'assorbimento intestinale, della compliance alla dieta aglutinata e dello sviluppo della più frequente patologia autoimmune correlata (tiroidite autoimmune).

In relazione al possibile aumento ponderale

favorito dalla ripresa dell'assorbimento e dalla dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico con conseguente possibile sviluppo di sindrome metabolica e steatosi epatica, è utile anche eseguire il monitoraggio degli esami dell'assetto metabolico (glicemia, colesterolemia, HDL, trigliceridi) e delle transaminasi. Inoltre, se si sospetta lo sviluppo di patologia autoimmune, che può interessare fino al 20% dei pazienti con DE, è indicata l'esecuzione dei markers di autoimmunità (autoanticorpi non organo specifici, anticorpi antinucleari -ANA- su cellule HEp2, anticorpi diretti verso gli antigeni nucleari estraibili- ENA-, anticorpi anti DNA a doppia elica, anticorpi anti insula pancreatica-ICA, anticorpi anti glutammico-decarbossilasi-GAD, anticorpi anti neurone, anti cellule parietali gastriche -HPC, anticorpi anti surrene-CSA, etc.)

Esami biomorali utili in casi selezionati:

- metabolici: colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi
- immunologici: altri autoanticorpi organo e non organo specifici

Motivazione: valutazione dello stato metabolico (in relazione al possibile aumento ponderale favorito dalla ripresa dell'assorbimento e dalla dieta aglutinata, sbilanciata in senso iperlipidico) e del possibile sviluppo di patologia autoimmune.

Fra gli esami strumentali che possono essere utili nel follow-up della DE bisogna ricordare la densitometria ossea, eseguita con metodica DEXA a livello del rachide lombare e del femore, per verificare la presenza di osteopenia e osteoporosi (da eseguirsi ogni 18 mesi se patologica), l'ecografia addominale e tiroidea (se clinicamente indicata), una nuova biopsia cutanea con ricerca di depositi granulari di IgA in IFD (nel caso di ripresa delle manifestazioni cutanee).

Queste linee-guida possono sembrare ad una prima valutazione impostate per un corretto approccio alla DE più da parte dei dermatologi che dei gastroenterologi, nel senso che l'iter diagnostico sembra essere quello ideale per il paziente che giunge come primo contatto all'osservazione dermatologica. In realtà, sempre di più la valenza multidisciplinare della gestione dei percorsi diagnostico-terapeutici sembra l'impostazione corretta da seguire per ottenere i migliori risultati sia per una diagnosi tempestiva sia nel lungo percorso di monitoraggio. Molte nuove ricerche consentiranno in futuro di superare l'attuale prospettiva terapeutica per la DE, in attesa che la dieta porti i suoi benefici inconfutabili.

Esame/procedura	Indicazioni
Esami emato-chimici (anti-tTG IgA, DGP-AGA IgG, TSH, anti-TPO, anti-TG, ferritina, folatemia, emocromo, colesterolo, HDL, trigliceridi, glicemia, transaminasi; altri autoanticorpi organo e non organo specifici)	Valutazione immunologica dell'andamento della dieta, rilevazione di alterazioni metaboliche o di assorbimento, identificazione di eventuali malattie autoimmuni concomitanti
Densitometria ossea	Valutazione di eventuale osteopenia/osteoporosi
Eco addome	Valutazione tumefazioni linfonodali o epato/splenomegalia
Eco tiroide	Valutazione distiroidismi
Biopsia cutanea	Recidiva delle manifestazioni cutanee

BIBLIOGRAFIA

1. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous I. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23(6):633-8.
2. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and 751 dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(5):757-68.
3. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol*. 2011; 165(2):354-9.
4. West J, Fleming KM, Tata LJ, Card TR, Crooks CJ. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(5): 757-768
5. Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in 754 Utah. *Arch Dermatol*. 1992; 128(12):1608-10.
6. James A King JA, Jeong J, Underwood FE, Quan J, Panaccione N et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020 Apr; 115(4):507-525.
7. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac 741 gluten sensitivity. *Int Rev Immunol*. 2018; 37(6):291-300.
8. Mansikka E, Salmi T, Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Reunala T, Hervonen K. Diagnostic Delay in Dermatitis Herpetiformis in a High-prevalence Area. *Acta Derm Venereol* 2018; 98(2): 195-199.
9. Antiga E, Verdelli A, Calabro A, Fabbri P, Caproni M. Clinical and immunopathological features of 159 761 patients with dermatitis herpetiformis: an Italian experience. *G Ital Dermatol Venereol*. 2013; 148(2):163-9.
10. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, Fesus L, Maki M. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004; 53(5): 641-648
11. Fabbri P, Caproni M. Dermatitis herpetiformis. *Orphanet Enciclopedia* 2003 (update: 2005)
12. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(6): 1017-1024; quiz 1025-1016.
13. Lahteenoja H, Irjala K, Viander M, Vainio E, Toivanen A, Syrjanen S. Oral mucosa is frequently affected in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1998; 134(6): 756-758.
14. Aine L, Maki M, Reunala T. Coeliac-type dental enamel defects in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 1992; 72(1): 25-27.
15. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373(9673): 1480-1493.
16. Spurkland A, Ingvarsson G, Falk ES, Knutsen I, Sollid LM, Thorsby E. Dermatitis herpetiformis and celiac disease are both primarily associated with the HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*02) or the HLA-DQ (alpha 1*03, beta 1*0302) heterodimers. *Tissue Antigens* 1997; 49(1): 29-34.
17. Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, Mitsunaga S, Saiki M, Shigeta M, Fujiwara S, Yamakawa K, Kobayashi S, Kamata M, Inaba M, Ito T, Uhara H, Watanabe R, Ohtoshi S, Ohashi T, Tanaka T, Suzuki M, Sitaru C, Karpati S, Zone JJ, Hashimoto T. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 2016; 174(1): 180-183.
18. Görög A, Antiga E, Caproni M, Cianchini G, De D, Dmochowski M, Dolinsek J, Drenovska K, Feliciani C, Hervonen K, Lakos Jukic I, Kinyó Á, Koltai T, Korponay-Szabó I, Marzano AV, Patsatsi A, Rose C, Salmi T, Schmidt E, Setterfield J, Shahid M, Sitaru C, Uzun S, Valitutti F, Vassileva S, Yayli S, Sárdy M. S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Jun; 35(6):1251-1277. doi: 10.1111/jdv.17183
19. Zone JJ, Meyer LJ, Petersen MJ. Deposition of granular IgA relative to clinical lesions in dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1996; 132(8): 912-918.
20. Dmochowski M, Bowszyc-Dmochowska M, Dańczak-Pazdrowska A. On patterns of IgA deposits in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. *Postepy Dermatol Alergol* 2003; 20: 46-48.
21. Ko CJ, Colegio OR, Moss JE, McNiff JM. Fibrillar IgA deposition in dermatitis herpetiformis--an underreported pattern with potential clinical significance. *J Cutan Pathol* 2010; 37(4): 475-477.
22. Barnadas MA. Dermatitis Herpetiformis: A review of direct immunofluorescence findings. *Am J Dermatopathol* 2016; 38(4): 283-288.22
23. Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, Gi M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N. Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol* 2016; 96(6): 748-753.
24. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10:13.
25. Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, Verdelli A, Caproni M. Cutaneous Manifestations of Non-Celiac Gluten Sensitivity: Clinical Histological and Immunopathological Features. *Nutrients*. 2015; 7(9):7798-805.
26. Faina V, Paolino G, Bavastrelli M, Calvieri S, Grieco T. Classification of cutaneous manifestations in 1076 patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and wheat

- allergy (WA). *J Am Acad Dermatol*. 2017
27. Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new 91 frontiers of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5(10):3839-53.
 28. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(2): 140-146.
 29. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Rajadhyaksha M, Jablonska S. Tissue transglutaminase and endomysial antibodies-diagnostic markers of gluten-sensitive enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol* 2001; 98(3): 378-382.
 30. Volta U, Molinaro N, De Franchis R, Forzenigo L, Landoni M, Fratangelo D, Bianchi FB. Correlation between IgA antiendomysial antibodies and subtotal villous atrophy in dermatitis herpetiformis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14(4): 298-301.
 31. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *Jama* 2017; 318(7): 647-656.
 32. Sardy M, Karpati S, Peterfy F, Rasky K, Tomsits E, Zagoni T, Horvath A. Comparison of a tissue transglutaminase ELISA with the endomysium antibody test in the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Z Gastroenterol* 2000; 38(5): 357-364.
 33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hrobjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Stordal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70(1): 141-156.
 34. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(2): 140-146.
 35. Sardy M, Karpati S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195(6): 747-757.
 36. Olen O, Gudjonsdottir AH, Browaldh L, Hessami M, Elvin K, Liedberg AS, Neovius M, Grahnquist L. Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(6): 695-700.
 37. Kasperkiewicz M, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Schlumberger W, Zillikens D, Rose C. Novel assay for detecting celiac disease-associated autoantibodies in dermatitis herpetiformis using deamidated gliadin-analogous fusion peptides. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4): 583-588.
 38. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, Mauriño E, Aeschlimann P, Binder W, Aeschlimann D, Bai JC. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. *Clin Chem* 2010; 56(4): 661-665.
 39. Jaskowski TD, Donaldson MR, Hull CM, Wilson AR, Hill HR, Zone JJ, Book LS. Novel screening assay performance in pediatric celiac disease and adult dermatitis herpetiformis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 19-23.
 40. Lytton SD, Antiga E, Pfeiffer S, Matthias T, Szaflarska-Poplawska A, Ulaganathan VK, Placek W, Fabbri P, Hall R, Caproni M. Neo-epitope tissue transglutaminase autoantibodies as a biomarker of the gluten sensitive skin disease--dermatitis herpetiformis. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 346-349.
 41. Antiga E, Bonciolini V, Cazzaniga S, Alaibac M, Calabrò AS, Cardinali C, Cozzani E, Marzano AV, Micali G, Not T, Quaglino P, Vassallo C, Naldi L, Caproni M, The Gised G, The Italian Group For Cutaneous I. Female Patients with Dermatitis Herpetiformis Show a Reduced Diagnostic Delay and Have Higher Sensitivity Rates at Autoantibody Testing for Celiac Disease. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 6307035.
 42. Velikova T, Shahid M, Ivanova-Todorova E, Drenovska K, Tumangelova-Yuzeir K, Altankova I, Vassileva S. Celiac-Related Autoantibodies and IL-17A in Bulgarian Patients with Dermatitis Herpetiformis: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(5):136.
 43. Kim CY, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(12): 4175-4179.
 44. Lundin KE, Gjertsen HA, Scott H, Sollid LM, Thorsby E. Function of DQ2 and DQ8 as HLA susceptibility molecules in celiac disease. *Hum Immunol* 1994; 41(1): 24-27.
 45. Paulsen G, Lundin KE, Gjertsen HA, Hansen T, Sollid LM, Thorsby E. HLA-DQ2-restricted T-cell recognition of gluten-derived peptides in celiac disease. Influence of amino acid substitutions in the membrane distal domain of DQ beta 1*0201. *Hum Immunol* 1995; 42(2): 145-153.
 46. Hill P, Austin A, Forsyth J, Holmes G. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of coeliac disease. *Gut* 2015; 64(4): 691-692.
 47. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-676; quiz 677.
 48. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, Borradori L. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and

Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54(1): 26-51.

- 49. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66(2): 255-270.
- 50. Rai S, Kaur A, Chopra CS. Gluten-Free Products for Celiac Susceptible People. *Front Nutr* 2018; 5: 116.

- 51. Collin P, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Reunala T. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med* 2017; 49(1): 23-31
- 52. Mehtab W, Singh N, Malhotra A, Makharia GK. All that a physician should know about gluten-free diet. *Indian J Gastroenterol* 2018; 37(5): 392-401.

Tab. 1

Gradi (livelli) di raccomandazione	
Raccomandazione molto forte, praticamente obbligatoria	È necessario ↑↑↑
Raccomandazione forte (alcune eccezioni sono ammesse)	È raccomandato ↑↑
Raccomandazione meno forte (da considerare ma le eccezioni non sono rare)	Da considerare ↑
Raccomandazione debole (è consentito ma di regola non è consigliato)	Potrebbe essere considerato ↑
Respinto (non raccomandato)	Non è raccomandato o è controindicato ↓



Via Caffaro, 10/7 - 16124 Genova (GE)
Tel. 010 2510016 - Fax 010 2721615
segreteria@celiachia.it - www.celiachia.it