



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η σχέση της γλουτένης με την εμφάνιση ερπητοειδούς  
δερματίτιδας και η συσχέτισή της με άλλες δερματοπάθειες»**

Γούλας Χρυσόστομος

Ειδικευόμενος ιατρός Δερματολογίας

## ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ρουσάκη – Σούλτσε Αγγελική – Βικτωρία, Καθηγήτρια Δερματολογίας, Τμήμα Ιατρικής  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπόγδανος Δημήτριος, Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων, Τμήμα  
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2023



UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM  
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



## DIPLOMA THESIS

“The relationship of gluten with the occurrence of dermatitis herpetiformis and its association with other skin diseases”

# Περιεχόμενα

Ευχαριστίες.....	6
Περίληψη .....	7
Abstract .....	8
Εισαγωγή .....	9
Κεφάλαιο 1ο: Γλουτένη .....	11
1.1. Τι είναι η γλουτένη .....	11
1.2. Γλιαδίνη και γλουτενίνη .....	11
1.3. Παθήσεις σχετιζόμενες με γλουτένη και ανίχνευση γλουτένης.....	12
Κεφάλαιο 2ο: Κοιλιοκάκη .....	13
2.1. Ορισμός .....	13
2.2. Επίπτωση - Επιπολασμός .....	13
2.3. Παθογένεια .....	14
2.4. Συμπτώματα.....	14
2.5. Ορολογικές Εξετάσεις .....	15
2.6 Ενδοσκοπική / Ιστολογική Εξέταση .....	16
2.7. Ορολογικός Έλεγχος HLA .....	17
2.8. Δοκιμασία Πρόκλησης .....	17
2.9. Μορφές Κοιλιοκάκης .....	18
2.10. Διαφορική Διάγνωση .....	19
2.11. Αυτοάνοσες Παθήσεις που συνυπάρχουν με κοιλιοκάκη .....	20
2.12. Θεραπεία .....	21

2.13. Πρόγνωση .....	23
Κεφάλαιο 3ο: Ερπητοειδής Δερματίτιδα .....	25
3.1. Ιστορική Αναδρομή - Σύνδεση με κοιλιοκάκη .....	25
3.2. Επιδημιολογία .....	25
3.3. Παθογένεια .....	25
3.4. Διαφορές ερπητοειδούς δερματίτιδας – κοιλιοκάκης .....	26
3.5. Κλινική εικόνα .....	26
3.6. Ανοσοφθορισμός .....	27
3.7. Ιστοπαθολογικά ευρήματα .....	27
3.8. Ορολογικές εξετάσεις .....	28
3.9. Διάγνωση .....	28
3.10. Λοιπές εξετάσεις .....	28
3.11. Εξανθήματα σε άλλα συστήματα .....	29
3.12. Διαφορική διάγνωση .....	29
3.13. Αυτοάνοσες παθήσεις που συνυπάρχουν με την ερπητοειδή δερματίτιδα .....	30
3.14. Θεραπεία .....	30
3.15. Πρόγνωση .....	32
3.16. Παρακολούθηση των ασθενών .....	33
Κεφάλαιο 4ο: Δερματικές παθήσεις που σχετίζονται με τη γλουτένη .....	34
4.1. Κνίδωση .....	34
4.2. Ατοπική δερματίτιδα .....	35
4.3. Ψωρίαση .....	36

4.4 Στοματική άφθα .....	38
4.5. Ροδόχρους ακμή .....	39
4.6. Γυροειδής αλωπεκία .....	39
4.7. Δερματική αγγειίτιδα .....	40
4.8. Λεύκη .....	41
4.9. Ομαλός λειχήνας .....	42
4.10. Νεανική δερματομυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα .....	43
4.11. Γραμμική IgA δερματοπάθεια .....	44
4.12. Λοιπές δερματολογικές παθήσεις .....	44
Συνοπτικός πίνακας δερματικών παθήσεων και σύνδεσης με κοιλιοκάκη/γλουτένη.....	45
Συμπέρασμα.....	46
Βιβλιογραφία .....	48

## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας ολοκληρώνονται και οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών με τίτλο «Η διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο», του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Θα ήθελα λοιπόν να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους τους καθηγητές που δίδασκαν στο μεταπτυχιακό και με βοήθησαν να διευρύνω τις γνώσεις μου. Κατ' αρχάς ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κυρία Ζαφειρίου Ευτέρπη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Δερματολογίας που χωρίς τη συνεχή επιστημονική της καθοδήγηση, το ενδιαφέρον της, την πολύτιμη βοήθειά της και το χρόνο που μου αφιέρωσε, η ολοκλήρωση της εργασίας θα ήταν αδύνατη. Ακόμη ευχαριστώ πολύ τα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κυρία Ρουσσάκη-Σούλτσε Αγγελική-Βικτώρια, Καθηγήτρια Δερματολογίας και τον κύριο Μπόγδανο Δημήτριο, Καθηγητή Παθολογίας για την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω με όλη μου την καρδιά, τους γονείς μου για την κατανόηση, τη συμπαράσταση και την βοήθεια τους σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας. Ήταν δίπλα μου καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών, που έγιναν παράλληλα με τη θητεία μου στο Πολεμικό Ναυτικό, και τους οφείλω όλη την πορεία των σπουδών μου μέχρι σήμερα, καθώς μου συμπαραστάθηκαν στο έπακρο και σωματικά και ψυχολογικά.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η γλουτένη αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής διατροφής του παγκόσμιου πληθυσμού. Πολλοί άνθρωποι έχουν ευαισθησία στη γλουτένη και εμφανίζουν διάφορες νόσους που σχετίζονται με αυτή. Η πιο συχνή νόσος είναι η κοιλιοκάκη. Η ερπητοειδής δερματίτιδα αποτελεί τη δερματική εκδήλωση αυτής και πέρα από αυτή, οι ασθενείς πιθανώς εμφανίζουν πολλές ακόμα νόσους του δέρματος, λόγω της κατανάλωσης γλουτένης.

**Σκοπός:** Σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η ανεύρεση της σύνδεσης της γλουτένης με την ερπητοειδή δερματίτιδα. Επίσης θέλουμε να εξετάσουμε την πιθανή σύνδεση της γλουτένης με διάφορες δερματικές παθήσεις.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της παγκόσμιας βιβλιογραφίας στη μηχανή αναζήτησης PubMed. Η αναζήτηση περιέλαβε όσο το δυνατόν περισσότερες δημοσιεύσεις που συσχέτιζαν τη γλουτένη με διάφορες δερματολογικές παθήσεις και έγινε προσπάθεια χρήσης όσο το δυνατόν πιο πρόσφατων άρθρων.

**Αποτελέσματα:** Από την αναζήτηση προέκυψαν άρθρα που ανέλυαν τη σχέση της γλουτένης με την ερπητοειδή δερματίτιδα. Ακόμη εντοπίστηκαν άρθρα που συσχετίζουν διάφορες δερματολογικές παθήσεις με τη γλουτένη. Επιπλέον υπάρχουν άρθρα τα οποία παρουσιάζουν περιστατικά ασθενών με συνύπαρξη δερματικών παθήσεων και ευαισθησία στη γλουτένη, τα οποία προτείνουν και πιθανές θεραπείες που σχετίζονται με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.

**Συμπεράσματα:** Συμπερασματικά και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσης βιβλιογραφικής ανασκόπησης η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την κατανάλωση της γλουτένης. Επιπρόσθετα, ενώ φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση δερματικών παθήσεων με την ευαισθησία στη γλουτένη και την κατανάλωση αυτής απαιτείται επιπρόσθετη έρευνα, καθώς δεν υπάρχουν πολλά και επαρκή ερευνητικά δεδομένα. Παρ' όλα αυτά φαίνεται πως η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης είναι αποτελεσματική σε θεραπευτικό επίπεδο σε πολλές δερματικές παθήσεις και τα συμπτώματά τους.

**Λέξεις κλειδιά:** «Γλουτένη», «ερπητοειδής δερματίτιδα», «δερματικές εκδηλώσεις», «κοιλιοκάκη».

## Abstract

**Background:** Gluten is important in the daily diet of the world population. Many people are sensitive to gluten and experience various diseases related to gluten. The most common disease is celiac disease. Dermatitis herpetiformis is the skin manifestation of this, and in addition to this, patients probably experience many other skin diseases due to the consumption of gluten.

**Objective:** The purpose of this literature review is to find the link between gluten and dermatitis herpetiformis. We also want to examine the possible connection of gluten with various skin diseases.

**Methods:** A literature search was conducted using PubMed search engine. The search included as many publications as possible relating gluten to various dermatological diseases and an attempt was made to use as recent articles as possible.

**Results:** The search yielded articles that analyzed the relationship between gluten and dermatitis herpetiformis. Articles were also found that associate various dermatological diseases with gluten. In addition, articles exist presenting cases of patients with coexisting skin diseases and gluten sensitivity, which also suggest possible treatments related to the gluten-free diet.

**Conclusion:** In conclusion and according to the results of this literature review, dermatitis herpetiformis is definitely linked to the consumption of gluten. In addition, while there seems to be a correlation of skin diseases with gluten sensitivity and its consumption, additional research is required, as there is not much and sufficient research data. Nevertheless, it seems that the gluten-free diet is effective at a therapeutic level in many skin diseases and their symptoms.

**Key words:** "Gluten", "dermatitis herpetiformis", "cutaneous manifestations", "celiac disease".



## Εισαγωγή

Η γλουτένη είναι η κύρια πηγή πρωτεΐνης που υπάρχει στο σιτάρι αλλά και στα περισσότερα δημητριακά και αποτελείται από ένα μίγμα διάφορων πρωτεϊνών, γύρω στις 100 στον αριθμό. Αποτελείται κυρίως από τις προλαμίνες, τη γλιαδίνη και τη γλουτενίνη δηλαδή. Το σιτάρι είναι μία από τις κύριες καλλιεργήσιμες τροφές παγκοσμίως και αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της καθημερινής διατροφής μας. Επίσης χρησιμοποιείται για τη σίτιση των ζώων ευρέως, κάτι το οποίο δείχνει την αναγκαιότητα του. Χρησιμοποιείται ως πρόσθετο σε επεξεργασμένα τρόφιμα και η σύνθεση της γλουτένης είναι αυτή η οποία καθορίζει πολλές από τις ιδιότητες των τροφών που παράγονται από το σιτάρι. Το σιτάρι χρησιμοποιείται σε διάφορες τροφές καθημερινής κατανάλωσης όπως είναι το ψωμί και τα ζυμαρικά. Υπάρχουν διάφορες παθήσεις που σχετίζονται με τη γλουτένη, όπως είναι η κοιλιοκάκη αταξία της γλουτένης και η ερπητοειδής δερματίτιδα [1,2]

Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση συστηματική πάθηση που πυροδοτείται από την κατανάλωση γλουτένης και επηρεάζει άτομα με γενετική προδιάθεση. Τα άτομα αυτά φέρουν συνήθως στο γονότυπο τους την αλληλουχία HLA-DQ2 ή HLA-DQ8. Μπορεί να έχει έναρξη σε οποιαδήποτε ηλικία. Επηρεάζει κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα και τα κύρια συμπτώματα της πάθησης είναι η διάρροια και η δυσασπορόφηση. Παρά το γεγονός ότι τα κύρια συμπτώματα προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα, δεν εκλείπουν και οι εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις, με πιο συχνές τις δερματικές εκδηλώσεις. Μία από τις εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης είναι η ερπητοειδής δερματίτιδα. Η ερπητοειδής δερματίτιδα συγκεκριμένα θεωρείται πως είναι η δερματική εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Πολύ συχνά σε ασθενείς που δεν έχει διαγνωστεί η κοιλιοκάκη εμφανίζονται συμπτώματα ερπητοειδούς δερματίτιδας. [3]

Οι δύο παθήσεις αποτελούν κομμάτι των διαταραχών που σχετίζονται με την κατανάλωση γλουτένης η οποία και προκαλεί την πυροδότηση των παθήσεων. Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ύφεση των συμπτωμάτων. [4]

Εκτός της ερπητοειδούς δερματίτιδας, υπάρχουν και άλλες δερματικές παθήσεις που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη, όπως είναι η κνίδωση, η ατοπική δερματίτιδα, η ψωρίαση, η στοματική άφθα, η ροδόχρους ακμή, η γυροειδής αλωπεκία και η δερματική αγγειίτιδα. Κάποιες από αυτές τις παθήσεις είναι πιο ευρέως μελετημένες και έχει βρεθεί η σύνδεση τους με την κοιλιοκάκη. Υπάρχει όμως μια πληθώρα παθήσεων του δέρματος που πιθανώς σχετίζονται με την κατανάλωση γλουτένης αλλά μέχρι στιγμής έχουν βρεθεί ελάχιστες πληροφορίες οι οποίες δεν επαρκούν για την ορθή λήψη συμπερασμάτων. [3]

Στόχος της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να μελετήσει σε βάθος τη γλουτένη, τις σχετιζόμενες διαταραχές με αυτή όπως είναι η κοιλιοκάκη και η δερματική εκδήλωση

αυτής, δηλαδή η ερπητοειδής δερματίτιδα, καθώς και οποιαδήποτε άλλη δερματική πάθηση που σχετίζεται με τη γλουτένη.

Θα αναλυθεί η γλουτένη, οι ιδιότητές της καθώς και οι παθήσεις με τις οποίες σχετίζεται. Θα αναπτυχθεί το γενετικό υπόβαθρο της κοιλιοκάκης, η επιδημιολογία της, η διερεύνησή της, η διάγνωση της, η θεραπεία της και οι παθήσεις με τις οποίες συνδέεται. Επιπλέον θα αναλυθεί για την ερπητοειδή δερματίτιδα η επιδημιολογία, το γενετικό υπόβαθρο, τα συμπτώματα, η διάγνωση και οι πιθανές θεραπείες της. Όσο αφορά τη σύνδεση γλουτένης και διάφορων δερματικών παθήσεων, θα προσπαθήσω να εντοπίσω τις νεότερες πληροφορίες που υπάρχουν επάνω στο θέμα και θα αναλύσω τους πιθανούς μηχανισμούς σύνδεσης και τις πιθανές θεραπείες. Ακόμη θα αναζητήσω πληροφορίες για το αντίκτυπο των παθήσεων στην κοινωνία.

Για να επιτύχω όσο το δυνατόν καλύτερα αποτελέσματα στη βιβλιογραφική ανασκόπηση θα μελετηθούν όσο είναι εφικτό οι πιο πρόσφατες ερευνητικές μελέτες και θα αναλυθούν οι θεραπείες. Στόχος είναι να εντοπίσω ποιες πληροφορίες είναι γνωστές μέχρι σήμερα, αν υπάρχουν έρευνες αλλά και που προσανατολίζονται και τέλος αν υπάρχει περιθώριο για την αναζήτηση νέων δεδομένων. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε εκτενή έρευνα σε βιβλιογραφικές αναφορές σε PubMed, με προτίμηση στα πιο πρόσφατα άρθρα. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια των όρων cutaneous, dermatitis herpetiformis, coeliac disease, gluten, gluten sensitivity, cutaneous manifestation of coeliac disease.

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Γλουτένη

### 1.1. Τι είναι η γλουτένη

Η γλουτένη είναι ένα σύνθετο μείγμα διάφορων πρωτεϊνών, οι οποίες θεωρείται ότι είναι γύρω στις 100, αλλά αποτελείται κυρίως από γλιαδίνες και γλουτενίνες. Η γλουτένη υπάρχει στα δημητριακά όπως είναι το σιτάρι, η σίκαλη, το κριθάρι και η βρώμη. Το σιτάρι, η σίκαλη και το κριθάρι περιέχουν συγγενείς ομάδες πρωτεϊνών, δηλαδή έχουν το ίδιο γενετικό υπόβαθρο. Το σιτάρι είναι μία από τις κύριες πηγές γλουτένης που καταναλώνεται καθημερινά και αποτελεί βάση για πολλές τροφές. Επίσης αποτελεί σημαντικό κομμάτι στη διατροφή των ζώων καθώς είναι μέρος των ζωοτροφών. Η σύσταση της γλουτένης σε γλιαδίνες και γλουτενίνες και η αλληλεπίδραση αυτών, λόγω των μοναδικών χαρακτηριστικών τους, καθορίζει την ποιότητα του σιταριού και κατ' επέκταση της ζύμης και η χρήση της είναι ευρεία σε πολλά καθημερινά τρόφιμα. Χρησιμοποιείται στο ψωμί, στα μακαρόνια, στα κέικ και στα μπισκότα. Είναι ανθεκτική στη θερμότητα και έχει συνδετική και ελαστική ικανότητα και αυτός είναι ο λόγος που χρησιμοποιείται πολύ συχνά ως προσθετικό στα επεξεργασμένα τρόφιμα για βελτιωμένη υφή, γεύση και διατήρηση της υγρασίας. Υπάρχουν και άλλες πηγές γλουτένης, με μικρότερη όμως περιεκτικότητα αυτής, όπως είναι το επεξεργασμένο κρέας και τα υποκατάστατα κρέατος για χορτοφάγους. Επίσης χρησιμοποιείται ως πυκνωτικά, γαλακτωματοποιητές η πηκτωματοποιητές σε καραμέλες, παγωτά, βούτυρο, καρυκεύματα και ως συμπληρώματα και επικαλύψεις σε φάρμακα η στη ζαχαροπλαστική. Η μέση πρόσληψη γλουτένης σε μία διατροφή δυτικού τύπου είναι περίπου 5-20 γραμμάρια την ημέρα. Το ψωμί αποτελεί την κύρια πηγή πρόσληψης γλουτένης καθώς μία φέτα περιέχει 4 γραμμάρια. Το σιτάρι, η σίκαλη και το κριθάρι περιέχουν συγγενείς ομάδες πρωτεϊνών. [1,2,5,6]

### 1.2. Γλιαδίνη και γλουτενίνη

Η γλιαδίνη μαζί με τη γλουτενίνη αναφέρονται και ως προλαμίνες. Οι προλαμίνες έχουν την ιδιότητα να είναι αδιάλυτες στο νερό αλλά διαλύονται σε αλκοόλη και χαρακτηρίζονται από τα υψηλά επίπεδα σε γλουταμίνη (38%) και υπολείμματα προλίνης (20%). [1] Οι γλουτενίνες κατηγοριοποιούνται σε υποκατηγορίες ανάλογα με την ηλεκτροφορητική τους ικανότητα και το μοριακό τους βάρος σε υψηλό μοριακό βάρος και χαμηλό μοριακό βάρος. Οι γλιαδίνες ταξινομείται ανάλογα με τη διαφορετική τους πρωταρχική δομή σε α, β, γ και ω γλιαδίνες.[7] Οι πρωτεΐνες συνδέονται μεταξύ τους με ομοιοπολικούς και με μη ομοιοπολικούς δεσμούς οι οποίοι μαζί με τη δομή και τις αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών, συνεισφέρουν στις μοναδικές ιδιότητες της γλουτένης. Συγκεκριμένα, η γλιαδίνη είναι

υπεύθυνη για το ιξώδες και την επεκτασιμότητα ενώ η γλουτενίνη συμβάλει στη σκληρότητα και την ελαστικότητα που προσδίδει η γλουτένη στη ζύμη. [1]

Η γλιαδίνη περιέχει πεπτιδικές αλληλουχίες (γνωστές ως επίτοπα) τα οποία είναι εξαιρετικά ανθεκτικά στα γαστρικά, τα παγκρεατικά και τα εντερικά πρωτεολυτικά ένζυμα πέψης αποφεύγοντας έτσι τη διάσπασή τους στο ανθρώπινο έντερο. Η γλιαδίνη έχει υψηλή σε περιεκτικότητα στα αμινοξέα προλίνη και γλουταμίνη και αυτό έχει ως αποτέλεσμα την δυσκολία της πέψης της καθώς πολλές πρωτεάσες είναι αδυνατούν να διασπάσουν. [8] Οι γλιαδίνες είναι κυρίως μονομερής πρωτεΐνες με μοριακό βάρος 28.000-55.000 και είναι διαλυτές στο νερό. Οι γλουτενίνες έχουν ένα βάρος που ποικίλλει μεταξύ 500.000 και πάνω από 10 εκατομμύρια και είναι αδιάλυτες στο νερό. . Κάθε τύπος πρωτεϊνικής γλουτένης αποτελείται από δύο ή τρεις διαφορετικούς δομικούς τομείς, ο ένας εκ των οποίων περιλαμβάνει μοναδικές συνεχόμενες αλληλουχίες γλουταμίνης και προλίνης. [9]

### **1.3. Παθήσεις σχετιζόμενες με γλουτένη και αντίγευση γλουτένης**

Οι παθήσεις που σχετίζονται με τη γλουτένη μπορούν να καταταχθούν σε τρεις κατηγορίες.

- Αυτοάνοσες παθήσεις, στις οποίες ανήκει η κοιλιοκάκη, η ερπητοειδής δερματίτιδα και η αταξία της γλουτένης.
- Αλλεργικές παθήσεις στις οποίες ανήκει η αλλεργία στη γλουτένη
- Μη σχετιζόμενη με κοιλιοκάκη ευαισθησία στη γλουτένη

Καθώς στις περισσότερες παθήσεις πρέπει ο ασθενής να ακολουθεί μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, χρησιμοποιείται η μέθοδος ELISA προκειμένου να εντοπίζεται η περιεκτικότητα γλουτένης σε κάθε τρόφιμο.[1]

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Κοιλιοκάκη

### 2.1. Ορισμός

Η κοιλιοκάκη είναι χρόνια αυτοάνοση εντεροπάθεια, η οποία χαρακτηρίζεται από πλημμελή απορρόφηση και οφείλεται σε φλεγμονώδη βλάβη του λεπτού εντέρου, που προκαλείται από την έκθεση στη γλουτένη σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Στην κοιλιοκάκη παρατηρείται κλινική και ιστολογική βελτίωση όταν εφαρμόζεται δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ενώ η νόσος υποτροπιάζει όταν η γλουτένη επανεισάγεται στη διατροφή. [10]

### 2.2. Επίπτωση – Επιπολασμός

Στο παρελθόν, η κοιλιοκάκη θεωρούταν πως ήταν παιδιατρική ασθένεια που το χαρακτηριστικό της ήταν η δυσαπορρόφηση. Πλέον, έχει γίνει σαφές πως η κοιλιοκάκη είναι μία πολυσυστηματική νόσος, αυτοάνοσης αρχής, η οποία προσβάλλει διάφορα όργανα και μπορεί να πρωτοεμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με το 70% των νέων ασθενών να διαγιγνώσκονται σε ηλικία άνω των 20 ετών. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 45 έτη και η νόσος είναι υποδιαγνωσμένη στους ενήλικες καθώς σε πολλά άτομα εκλείπουν τα κλασσικά συμπτώματα της πάθησης.

Αποτελεί πλέον μία κοινή πάθηση και σε πολλές χώρες ο επιπολασμός της αυξάνεται και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχει μία πραγματική αύξηση στην επίπτωση της παρά στο γεγονός ότι πλέον υπάρχει αυξημένη ευαισθητοποίηση και ανίχνευση. Η παγκόσμια κατανομή εξαρτάται από την κατανάλωση σιτηρών σε κάθε περιοχή. Όπως είναι λογικό, λόγω της αυξημένης κατανάλωσης σε σιτηρά, η κοιλιοκάκη είναι πιο αυξημένη στο Δυτικό κόσμο (Ευρώπη, Β. Αμερική και Αυστραλία) ενώ αντιθέτως είναι λιγότερη συχνή σε Αφρική και Ασία. Η κοιλιοκάκη επηρεάζει περίπου το 1% του παγκόσμιου πληθυσμού.

Εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό σε γυναίκες σε σχέση με τους άντρες. Η αναλογία αντρών/γυναικών είναι 1/2,8. Ο επιπολασμός είναι ιδιαίτερα αυξημένος (5-10%) σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού και σε μικρότερο βαθμό στους συγγενείς 2<sup>ου</sup> βαθμού και κάτω. Τέλος η κοιλιοκάκη έχει μια αγάπη για άτομα με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. [11,12,13]

### 2.3. Παθογένεια

Τα υπολείμματα γλιαδίνης πλούσια σε προλίνη είναι υπεύθυνα για τις ανεπιθύμητες ανοσολογικές αντιδράσεις στην κοιλιοκάκη καθώς είναι τοξικά για τον ασθενή με κοιλιοκάκη.[1] Αυτό συμβαίνει σε άτομα του πληθυσμού τα οποία είναι προγεννητικά διατεθειμένα για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης. Τα άτομα αυτά φέρουν την ακολουθία HLA-DQ2/8. Στο σύνολο του γενικού πληθυσμού, σε ένα ποσοστό 30-40% προσδιορίζεται ο γονότυπος HLA-DQ2/8 αλλά από αυτό το ποσοστό μόνο ένα μικρό ποσοστό εμφανίζει τελικά κοιλιοκάκη. Πιο συγκεκριμένα ένα 90% που πάσχει από κοιλιοκάκη φέρει το γονότυπο HLA-DQ2 και ένα ποσοστό 10% φέρει το γονότυπο HLA-DQ8. Η γλουτένη αποτελεί το κλειδί ενεργοποίησης, αλλά η πρόσληψη της δεν εξηγεί πλήρως την έναρξη της νόσου. Υπάρχουν πολλά περιστατικά στα οποία η νόσος ξεκίνησε στην ενήλικη ζωή ενώ είχαν προηγηθεί πολλά χρόνια κατανάλωσης γλουτένης χωρίς κανένα απολύτως σύμπτωμα.

Φαίνεται επίσης πως ο γονότυπος HLA-DQ επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα, και οι ασθενείς με κοιλιοκάκη εμφανίζουν ανισορροπίες στο εντερικό μικροβίωμα. Ακόμη και με μια διαίτα ελεύθερη γλουτένης, το εντερικό μικροβίωμα δεν επανέρχεται ποτέ στα φυσιολογικά, κάτι το οποίο υποδηλώνει τη συσχέτιση γονότυπου - εντερικού μικροβιώματος. Η ίδια η νόσος προωθεί τη δυσβίωση η οποία δυσχεραίνει τη νόσο και η δυσβίωση μπορεί να ξεκινήσει και να διατηρήσει φλεγμονή μέσω της επέκτασης των προφλεγμονωδών ουσιών και τη μείωση των αντιφλεγμονωδών βακτηρίων. [14]

### 2.4. Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίσει η κοιλιοκάκη είναι:

- i. Διάρροια
- ii. Δυσκοιλιότητα
- iii. Μετεωρισμός
- iv. Στεατόρροια
- v. Δυσαπορρόφηση
- vi. Αδυναμία πρόσληψης βάρους
- vii. Απώλεια βάρους
- viii. Αδυναμία ανάπτυξης στα παιδιά ( σε περίπτωση καθυστερημένης διάγνωσης) [15,16]

## 2.5. Ορολογικές εξετάσεις

Οι διαθέσιμες ορολογικές δοκιμασίες είναι τα αντι-γλιαδινικά αντισώματα, τα αντισώματα έναντι του συνεκτικού ιστού (έναντι ρετικουλίνης και έναντι ενδομυίου) και τα αντισώματα έναντι της ανθρώπινης ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Τα πιο ειδικά αντισώματα για την διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι της κλάσης IgA.

Σήμερα, τα αντισώματα έναντι της ανθρώπινης ιστικής τρανσγλουταμινάσης κλάσης IgA (IgA anti – tTG) και τα αντισώματα έναντι του ενδομυίου κλάσης IgA (IgA EMA) είναι οι συνιστώμενες δοκιμασίες για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης καθώς είναι οι πιο ειδικές και ευαίσθητες μέθοδοι.

Τα EMA είναι αντισώματα που συνδέονται με τον συνεκτικό ιστό (ενδομύιο) που περιβάλλει τα λεία μυϊκά κύτταρα και έχουν ως αντιγόνο-στόχο την ιστική τρανσγλουταμινάση. Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας αναφέρεται απλά ως θετικό ή αρνητικό, επειδή ακόμα και χαμηλοί τίτλοι αντισωμάτων θεωρούνται διαγνωστικοί για την κοιλιοκάκη. Η μέθοδος έχει ευαισθησία >90% και ειδικότητα που πλησιάζει το 100% σε αθεράπευτους ασθενείς. Τα επίπεδα των αντισωμάτων υποχωρούν με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και η δοκιμασία συχνά γίνεται αρνητική μετά από 6-12 μήνες δίαιτας.

Τα IgA anti-tTG είναι αντισώματα έναντι της ανθρώπινης ιστικής τρανσγλουταμινάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για την απαμίνωση της γλιαδίνης στο χόριο. Θεωρούνται αξιόπιστα για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης με ευαισθησία που κυμαίνεται μεταξύ 90%-98% και ειδικότητα που φτάνει το 95%. Τα επίπεδα των anti-tTG μειώνονται σταδιακά μετά τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και επανέρχονται στο φυσιολογικό σε 6-12 μήνες στο 80% των ασθενών, αποτελώντας χρήσιμο δείκτη για τη συμμόρφωση στη δίαιτα. Στην 5ετία, >90% των ασθενών υπό δίαιτα αρνητικοποιούν τα anti-tTG. Η δοκιμασία ELISA για τα IgA anti-tTG είναι σήμερα ευρέως διαθέσιμη, είναι πιο απλή και φτηνή από τις δοκιμασίες ανοσοφθορισμού για την ανίχνευση των IgA EMA και χρησιμοποιείται ως δοκιμασία εκλογής για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που έχουν υψηλή υποψία για κοιλιοκάκη και αρνητικές ορολογικές εξετάσεις, για το ενδεχόμενο της ανεπάρκειας της IgA ανοσοσφαιρίνης. Η εκλεκτική IgA ανοσοανεπάρκεια παρατηρείται σε 1 ανά 40 ασθενείς με κοιλιοκάκη, δηλαδή πολύ συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα των IgA ανοσοσφαιρινών και, αν βρίσκονται χαμηλά, η διάγνωση της κοιλιοκάκης να τεκμηριώνεται με την ανίχνευση IgG anti-tTG.

Τέλος τονίζεται ότι τα ευρέως χρησιμοποιούμενα στο παρελθόν αντιγλιαδινικά αντισώματα (IgA, IgG, AGA) δεν έχουν την απαραίτητη ειδικότητα (75-90%) και ευαισθησία (75-85%) και δε συνιστάται πλέον η χρήση τους. Τα τελευταία χρόνια όμως, έχουν αναπτυχθεί AGA αντισώματα δεύτερης γενιάς, έναντι των πεπτιδίων που προκύπτουν από την απαμίνωση της γλιαδίνης (DGP, AGA,

deaminated gliadin peptides). Οι μελέτες δείχνουν ότι οι δοκιμασίες ανίχνευσης των anti-DGP έχουν ευαισθησία και ειδικότητα εφάμιλλη των δοκιμασιών ανίχνευσης των anti - tTG. Οι δοκιμασίες αυτές δε χρησιμοποιούνται ακόμη ευρέως, αλλά η μελλοντική χρησιμότητά τους θα περιλαμβάνει τον αποκλεισμό ή την επιβεβαίωση της κοιλιοκάκης

α. Σε ασθενείς που έχουν θετικές βιοψίες λεπτού εντέρου αλλά αρνητικές δοκιμασίες για anti-tTG, όπου η ανεύρεση των anti-DGP θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση

β. Σε ασθενείς με θετικές δοκιμασίες για AGA αλλά αρνητικές για anti-DGP θα αποκλείσουν την ανάγκη για λήψη βιοψιών

γ. Σε ασθενείς με IgA ανοσοανεπάρκεια, όπου τα IgG DGP έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης

δ. Σε παιδιά <2 ετών, όπου τα IgA anti-tTG θα πρέπει να συνδυάζονται με anti-DGP (IgA και IgG)

ε. Ίσως σε ασθενείς με θετικές δοκιμασίες για anti-tTG, που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε ενδοσκόπηση και βιοψίες. [17,18]

## 2.6. Ενδοσκόπηση/Ιστολογική εξέταση

Η εξέταση εκλογής για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της κοιλιοκάκης είναι η ενδοσκόπηση, κατά της διάρκεια της οποίας πραγματοποιείται και λήψη βιοψιών. Η ενδοσκόπηση πραγματοποιείται όταν υπάρχει κλινική υποψία ή/και θετικές ανοσολογικές δοκιμασίες. Τα ενδοσκοπικά ευρήματα είναι μείωση ή απουσία των δωδεκαδακτυλικών πτυχών, εικόνα οδοντωτής παρυφής, ορατά υποβλεννογόνια αγγεία, βλεννογονικές σχάσεις-αύλακες και εικόνα «μωσαϊκού». Αυτά τα ευρήματα έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για την κοιλιοκάκη αλλά δεν είναι παθογνωμονικά για την κοιλιοκάκη. Σε πολλούς ασθενείς, η ενδοσκοπική εικόνα του βλεννογόνου της 2<sup>ης</sup> και 3<sup>ης</sup> μοίρας του δωδεκαδακτύλου είναι φυσιολογική. Περίπου το 1/3 των νέων διαγνώσεων κοιλιοκάκης έχει υγιή ενδοσκόπηση. Βιοψίες λαμβάνονται από τη 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> μοίρα του δωδεκαδακτύλου. Οι βλάβες συχνά δεν είναι συνεχεία και αυτός είναι ο λόγος που απαιτούνται πολλαπλές βιοψίες. Πραγματοποιούνται τουλάχιστον 4 βιοψίες, από διαφορετικά σημεία, καθώς επίσης και 1 βιοψία από το βολβό του δωδεκαδακτύλου.

Η ενδοσκόπηση και οι βιοψίες πραγματοποιούνται σε ασθενείς με αρνητικές ορολογικές εξετάσεις όταν υπάρχουν τα εξής:

- Χρόνια διάρροια (μη αιμορραγική)



- Διάρροια με δυσαπορρόφηση, ειδικά όταν υπάρχει απώλεια βάρους
- Σιδηροπενική αναιμία χωρίς να έχει εντοπιστεί το αίτιο
- Γαστρεντερικά συμπτώματα με οικογενειακό ιστορικό
- Γαστρεντερικά συμπτώματα σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις ή ανεπάρκεια της IgA ανοσοσφαιρίνης
- Αδυναμία ανάπτυξης στα παιδιά
- Ερπητοειδής δερματίτιδα επιβεβαιωμένη με δερματικές βιοψίες
- Ασθενείς με ευρήματα από κάψουλα που υποδηλώνουν ατροφία λαχνών [10]

## 2.7. Ορολογικός έλεγχος HLA

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη φέρουν το φαινότυπο HLA-DQ2 ή/και HLA-DQ8. Συγκεκριμένα, ένα ποσοστό 98,4% φέρει τουλάχιστον έναν από τους 2 τύπους. Ο HLA έλεγχος είναι χρήσιμος σε ασθενείς με συμπτώματα που παραπέμπουν σε κοιλιοκάκη, αλλά έχουν αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες. Όμως, η αρνητική προγνωστική αξία της μεθόδου είναι πολύ υψηλή και επομένως άτομα που δε φέρουν τον παραπάνω απλότυπο είναι πιθανό να πάσχουν από κοιλιοκάκη. [19,20]

## 2.8. Δοκιμασία πρόκλησης

Στο παρελθόν, η δοκιμασία πρόκλησης με γλουτένη ήταν σημαντικό επιβεβαιωτικό βήμα στη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Αυτό δε συμβαίνει σήμερα, καθώς η δοκιμασία πρόκλησης χρησιμοποιείται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών όπως: α) σε ασθενείς οι οποίοι παρά το γεγονός πως ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, δεν έχει επιβεβαιωθεί η διάγνωση της κοιλιοκάκης, β) σε ασθενείς που έχει τεθεί η διάγνωση εμπειρικά χωρίς να έχει γίνει επιβεβαίωση με ορολογικές εξετάσεις ή με βιοψία και γ) σε ασθενείς που η διάγνωση έγινε σε παιδική ηλικία βασιζόμενη μόνο σε βιοψίες λεπτού εντέρου με αρνητικές ορολογικές δοκιμασίες, καθώς στην παιδική ηλικία πολλές παροδικές εντεροπάθειες μπορεί να μιμηθούν την κοιλιοκάκη. [21]

Η δοκιμασία πρόκλησης πρέπει γίνεται βαθμιαία και με προσοχή καθώς υπάρχουν ασθενείς οι οποίοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι ακόμη και σε ελάχιστες ποσότητες γλουτένης. Η διαδικασία περιλαμβάνει την πρόσληψη 3g γλουτένης ή και παραπάνω ανά ημέρα για τουλάχιστον 2 εβδομάδες έως και 8 εβδομάδες προκειμένου να προκληθούν ιστολογικές και ορολογικές αλλαγές στον ασθενή.

Μετά το πέρας των εβδομάδων, ο ασθενής υποβάλλεται σε ορολογικές εξετάσεις (IgA EMA ή IgA anti-tTG) και βιοψίες λεπτού εντέρου. Αν οι εξετάσεις είναι αρνητικές τότε ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κοιλιοκάκης ενώ βρίσκεται σε ελεύθερη διαίτα για 2 έως εβδομάδες, στο τέλος των οποίων επαναλαμβάνονται οι ορολογικές εξετάσεις. [21 , 22]

Ένα ποσοστό >75% θα έχει τα απαραίτητα διαγνωστικά κριτήρια για κοιλιοκάκη ύστερα από 2 εβδομάδες από την έναρξη της διαδικασίας πρόκλησης. Μετά το τέλος της δοκιμασίας πρόκλησης, οι τιμές των ορολογικών εξετάσεων θα συνεχίσουν να ανεβαίνουν. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις ορολογικές εξετάσεις μεταξύ των ασθενών που κατανάλωσαν 3g γλουτένης ημερησίως συγκριτικά με αυτούς που κατανάλωσαν 7.5g ημερησίως. [23]

## 2.9. Μορφές κοιλιοκάκης

Πέρα από τη διαγνωσμένη κοιλιοκάκη η οποία ανταποκρίνεται στη θεραπεία υπάρχουν και άλλες μορφές της νόσου.

A) Μη ανταποκρινόμενη κοιλιοκάκη. Ένα σημαντικό ποσοστό ενηλίκων, μεταξύ του 7 και του 30%, συνεχίζει να έχει συμπτώματα, σημεία ή εργαστηριακά ευρήματα τυπικά για κοιλιοκάκη, παρά τη λήψη θεραπείας. Συγκεκριμένα, ακόμη και μετά τη διαίτα ελεύθερη γλουτένης για 6-12 μήνες. Το πρώτο βήμα είναι να ελεγχθούν οι βιοψίες και οι ορολογικοί έλεγχοι προκειμένου να βεβαιωθεί η διάγνωση. Αν η διάγνωση είναι λάθος, τότε πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση για άλλες παθήσεις. Ένα ποσοστό 35-50% αυτών των περιπτώσεων, οφείλονται σε εκούσια ή ακούσια κατανάλωση γλουτένης. Αυτός είναι ο λόγος που πρέπει να ελέγχεται αν ο ασθενής ακολουθεί τη διαίτα. Μετά τον αποκλεισμό της έκθεσης του ασθενή σε γλουτένη, πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια, όπως είναι η δυσανεξία σε άλλες τροφές (λακτόζη, φρουκτόζη), η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η μικροσκοπική κολίτιδα, η παγκρεατική ανεπάρκεια, το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου και η ανθεκτική κοιλιοκάκη.

B) Ανθεκτική κοιλιοκάκη. Αφορά το 1-2% των ασθενών και χαρακτηρίζεται από την παρουσία εμμενόντων η υποτροπιαζόντων συμπτωμάτων δυσαπορρόφησης και εμμένουσα ατροφία λαχνών, παρά την προσήλωση σε διαίτα ελεύθερη γλουτένης για >6-12 μήνες, αφού πρώτα έχουν αποκλεισθεί άλλα αίτια μη ανταποκρινόμενης στη θεραπεία κοιλιοκάκης και η ύπαρξη κακοήθειας. Διαγιγνώσκεται κυρίως μετά την ηλικία των 50 ετών, αλλά έχουν εντοπιστεί και ασθενείς σε πιο νεαρή ηλικία. Διακρίνονται δύο τύποι ανθεκτικής κοιλιοκάκης: ο τύπος I (πιο συχνός), όπου τα λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στον βλεννογόνο μοιάζουν με εκείνα της νόσου χωρίς θεραπεία και ο τύπος II, όπου τα

ενδοεπιθηλιακά CD3-θετικά T-λεμφοκύτταρα εμφανίζουν μη φυσιολογικό ανοσοφαινότυπο και μονοκλωνικότητα.

Υπάρχουν δύο εντερικές επιπλοκές που εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με ανθεκτική κοιλιοκάκη: α. η ελκωτική νησιδοειδίτιδα, που είναι σπάνια, χαρακτηρίζεται από εξελκώσεις και στενώσεις του λεπτού εντέρου και θέτει την υποψία λεμφώματος, Β-T-λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια, που σχετίζεται κυρίως με τύπο ΙΙ ανθεκτικής κοιλιοκάκης.[10]

Γ) Λανθάνουσα κοιλιοκάκη. Ο ασθενής έχει φυσιολογική δομή εντέρου ενώ ακολουθεί μία διατροφή που περιλαμβάνει γλουτένη. Στο μέλλον εμφανίζει ατροφία των εντερικών λαχνών. Επίσης, ασθενείς με επιβεβαιωμένη κοιλιοκάκη, παρά το γεγονός ότι στη διατροφή του περιέχεται η γλουτένη, δεν εμφανίζουν ούτε συμπτώματα ούτε ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις. Παρά το γεγονός πως οι ασθενείς με λανθάνουσα κοιλιοκάκη είναι υγιής, ένα 40% των ασθενών υποφέρουν από ήπια κλινικά συμπτώματα, 62% εμφανίζει αναιμία, 67% έχει χαμηλή φερριτίνη ορού και 1% εμφανίζει χαμηλή οστική πυκνότητα. [24]

## 2.10. Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τις παθήσεις που εμφανίζουν παρόμοια συμπτώματα με την κοιλιοκάκη, όπως είναι η δυσαπορρόφηση, και νοσήματα που επηρεάζουν το γαστρεντερικό σύστημα και προκαλούν αλλαγές στη μορφολογία του βλεννογόνου του εγγύς λεπτού εντέρου, όπως ατροφία λαχνών ή διήθηση του επιθηλίου με λεμφοκύτταρα.

Νόσοι που μιμούνται την κοιλιοκάκη:

- Αυτοάνοση εντεροπάθεια
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Λύκος
- Τροπικό sprue
- Κολλαγονικό sprue
- Νόσος Whipple
- Φυματιώδης εντερίτιδα
- Λοιμώδης εντερίτιδα (ιογενής, λαμβλίαση, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, AIDS)
- Λέμφωμα εντέρου
- Σύνδρομο υπερανάπτυξης μικροβίων

- Ηωσινοφιλική εντερίτιδα
- Αλλεργία σε πρωτεΐνες
- Νόσος Chron
- Μικροσκοπική κολίτιδα
- Φαρμακευτική εντεροπάθεια (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, χημειοθεραπευτικά)
- Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
- Εντεροπάθεια συνδρόμου έναντι επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
- Μετακτινική εντεροπάθεια [10]

### **2.11. Αυτοάνοσες παθήσεις που συνυπάρχουν με κοιλιοκάκη**

Πολλές αυτοάνοσες παθήσεις συνυπάρχουν με την κοιλιοκάκη, Κάποιες από αυτές έχουν κοινό γενετικό υπόβαθρο, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, κάποιες έχουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς και για κάποιες άλλες δεν έχει βρεθεί κοινό με την κοιλιοκάκη μέχρι στιγμής. Οι αυτοάνοσες παθήσεις είναι οι εξής:

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Η νόσος του Addison
- Ερπητοειδής δερματίτιδα
- Λεύκη
- Γυροειδής αλωπεκία
- Δερματομυοσίτιδα
- Αταξία της γλουτένης
- Περιφερική νευροπάθεια
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Sjogren
- Διατακτική καρδιομυοπάθεια
- Ψωρίαση

- Σαρκοείδωση
- Παγκρεατίτιδα
- Ανοσολογική θρομβοπενική πορφύρα
- Εντεροπάθεια σχετιζόμενη με λέμφωμα [25]

## 2.12. Θεραπεία

### A. Δίαιτα ελεύθερη γλουτένης

Η κύρια θεραπεία της κοιλιοκάκης είναι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν τις τροφές που περιέχουν σιτάρι, κριθάρι, σίκαλη και βρώμη. Η βρώμη παρότι δεν περιέχει γλουτένη, συχνά επιμολύνεται από τη γλουτένη του σιταριού κατά την παραγωγή και την αποθήκευσή της. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη πρέπει να χρησιμοποιούν διαφορετικά σκεύη, επιφάνειες και εργαλεία μαγειρικής από την οικογένεια τους που τρώνε τρόφιμα με γλουτένη.

Η συμμόρφωση στη δίαιτα είναι ένα δύσκολο πρόβλημα. Οι ασθενείς πρέπει να κατανοήσουν ότι πρόκειται για μια ισόβια «δέσμευση», δηλαδή ότι η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης πρέπει να είναι αυστηρή και μόνιμη και όχι περιστασιακή ή να λαμβάνεται ως βραχύχρονη θεραπεία. Έχει διαπιστωθεί ότι η ανοσολογική απάντηση στην έκθεση στη γλουτένη δεν είναι δοσοεξαρτώμενη και αρκούν μικρές ποσότητες γλουτένης για να προκαλέσουν βλάβη του βλεννογόνου και υποτροπή της νόσου. Φαίνεται πως στη συμμόρφωση του ασθενή βοηθάει η υποστήριξη από το περιβάλλον, από ειδικούς και η βαθειά γνώση της νόσου και της σημαντικότητας της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης.

Η ανοχή στη γλουτένη διαφέρει από ασθενή σε ασθενή. Τα «ασφαλή» όρια κατανάλωσης γλουτένης είναι <10mg, ενώ ποσότητες >500mg είναι σίγουρα τοξικές. Μια ποσότητα γύρω στα 100mg προκαλεί ορατές ιστολογικές αλλοιώσεις. [10,26]

Σε πολλά προϊόντα ευρείας χρήσης καθημερινά, όπως είναι τα προπαρασκευασμένα φαγητά, διάφορα καλλυντικά και φάρμακα, είναι δύσκολο να αναγνωριστεί εάν το προϊόν φέρει γλουτένη ή όχι. Ως ελεύθερα γλουτένης χαρακτηρίζονται τα προϊόντα που δεν περιέχουν καθόλου γλουτένη (<20ppm γλουτένης) αν και αυτό το όριο μπορεί να διαφέρει από χώρα σε χώρα, χωρίς ωστόσο να υπάρχει σημαντική διαφορά. Σήμερα υπάρχει σωρεία προϊόντων ελεύθερα γλουτένης, έτσι ώστε τα άτομα με κοιλιοκάκη να μη στερούνται βασικά είδη διατροφής, όπως το ψωμί και τα ζυμαρικά. Γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη προσπάθεια να δημιουργηθούν όσο το δυνατόν περισσότερες επιλογές προϊόντων για άτομα με γλουτένη.

Η διαίτα ελεύθερη γλουτένης είναι συνήθως πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και οδηγεί σε εξαιρετικά καλή γενική κατάσταση του ασθενή, τόσο σωματική όσο και ψυχολογική. Ωστόσο, ενέχει και ορισμένους κινδύνους, για τους οποίους οι ιατροί πρέπει να είναι ενήμεροι προκειμένου να αποφευχθούν. Η διαίτα και τα υποκατάστατα προϊόντα διατροφής περιέχουν συχνά ανεπαρκείς ποσότητες σιδήρου, ασβεστίου, βιταμίνης D και βιταμινών του συμπλέγματος Β. Έτσι προτείνεται στους ασθενείς η ενίσχυση της διατροφής με γαλακτοκομικά προϊόντα, φρούτα και λαχανικά που δεν περιέχουν γλουτένη και ενισχύουν διατροφικά τον οργανισμό. Ακόμη η αποφυγή των δημητριακών οδηγεί συχνά σε δυσκοιλιότητα που αντιμετωπίζεται με την προσθήκη στη διατροφή φυτικών ινών. Λόγω των ανεπαρκειών σε θρεπτικά συστατικά, ένα ποσοστό των ατόμων με κοιλιοκάκη, πάσχει από σιδηροπενική αναιμία. Λόγω της μη ισορροπημένης διατροφής των ατόμων με κοιλιοκάκη, κατά τη διάγνωση ένα 40% είναι υπέρβαρο και ένα ποσοστό 13% είναι παχύσαρκο.

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να εμφανίζουν και μερική ανεπάρκεια λακτάσης, ως συνέπεια της βλάβης των επιθηλιακών κυττάρων. Επομένως, το γάλα και τα υπόλοιπα γαλακτοκομικά προϊόντα θα πρέπει να αποφεύγονται κατά την έναρξη της διαίτας ελεύθερης γλουτένης και να λαμβάνονται σταδιακά μετά την ύφεση των συμπτωμάτων.

Η απόσυρση της γλουτένης από τη διατροφή οδηγεί σε κλινική βελτίωση σε διάστημα ημερών ή μηνών. Η ιστολογική βελτίωση- αποκατάσταση πραγματοποιείται πιο αργά σε διάστημα μηνών ή ακόμα και ετών, ιδίως σε ενήλικες, όπου σε αρκετές περιπτώσεις (έως 40% των ασθενών) η αποκατάσταση, σε αντίθεση με τα παιδιά, δεν είναι πλήρης. Το περιφερικό και λιγότερο πάσχον τμήμα του λεπτού εντέρου αποκαθίσταται γρηγορότερα από το κυρίως προσβεβλημένο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου.

## B. Συμπληρώματα διατροφής

Σε συνδυασμό με τη διαίτα ελεύθερη γλουτένης, οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί πρόσφατα με κοιλιοκάκη πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα διατροφής, τα οποία βοηθούν στη διόρθωση των διατροφικών ελλείψεων που οφείλονται στη δυσαπορρόφηση. Συνιστώνται ανάλογα με τις ελλείψεις σκευάσματα σιδήρου, βιταμίνης D, συμπλέγματος βιταμίνης Β και φυλλικού οξέος. Σημειώνεται ότι σε βαριές μορφές κοιλιοκάκης τα παραπάνω σκευάσματα είναι πιθανόν να μην απορροφούνται επαρκώς από τον εντερικό βλεννογόνο και να είναι απαραίτητη η χορήγησή τους παρεντερικά.

Ακόμα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη πρέπει να εξηγείται ο αυξημένος κίνδυνος οστεοπενίας - οστεοπόρωσης και να συνιστάται η καθημερινή λήψη ασβεστίου και βιταμίνης D με τη διατροφή, η άσκηση και η αποφυγή του καπνίσματος και της κατάχρησης αλκοόλ.

### Γ. Γλυκοκορτικοειδή

Η χορήγηση κορτικοειδών στην κοιλιοκάκη οδηγεί σε ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων, όμως το αποτέλεσμα δεν διατηρείται μετά τη διακοπή τους. Επομένως, τα κορτικοειδή δεν χορηγούνται ως πρώτη γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, αλλά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε ασθενείς βαριά πάσχοντες που προσέρχονται με οξεία κοιλιακή κρίση, σε ασθενείς με γλαδινική καταπληξία μετά από δοκιμασία πρόκλησης και σε ασθενείς με ανθεκτική κοιλιοκάκη. [10]

### Δ. Μελλοντικές θεραπείες

Πραγματοποιείται μια προσπάθεια ανεύρεσης νέων θεραπειών για την κοιλιοκάκη. Η γνώση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της πάθησης είναι σύμμαχος στην ανεύρεση των νέων θεραπειών, οι οποίες βρίσκονται στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, χωρίς όμως να υπάρχουν ακόμη σαφή δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους.

- Τροποποίηση της εντερικής διαπερατότητας
- Πρωτεάσες που αποδομούν εκλεκτικά τη γλουτένη σε μικρά τμήματα χωρίς αντιγονικότητα
- Ελάττωση της τοξικότητας της γλουτένης
- Δημητριακά επεξεργασμένα με γενετική μηχανική
- Μόρια που δεσμεύουν τη γλουτένη
- Μόρια που ενισχύουν τις διακυτταρικές συνδέσεις και ελαττώνουν τη μεταφορά της γλουτένης από τον χώρο μεταξύ των κυττάρων
- Τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης
- Αναστολείς της TG2 και πεπτίδια αποκλειστές του HLA συστήματος (επίκτητη ανοσία
- Αποκλεισμός των λεμφοκυττάρων και θεραπεία έναντι των κυτταροκινών (anti-IL-15) που έχουν σαν στόχο τα Th1-λεμφοκύτταρα (φυσική ανοσία) [11, 27]

## 2.13. Πρόγνωση

Η κοιλιοκάκη έχει εξαιρετική πρόγνωση, αν διαγνωσθεί έγκαιρα και ο ασθενής συμμορφώνεται στη δια βίου δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Αντίθετα, η μη έγκαιρη διάγνωση και η μη συμμόρφωση του ασθενή μπορεί να οδηγήσει σε υποθρεψία, κακή ποιότητα ζωής, αυξημένη νοσηρότητα και αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας με μεγάλη θνητότητα. Η κακοήθεια που εμφανίζεται πιο συχνά σε ασθενείς με

κοιλιοκάκη είναι το λέμφωμα του λεπτού εντέρου. Εμφανίζεται συνήθως μετά από 20-40 έτη νόσησης. Η ανεξήγητη απώλεια βάρους, το κοιλιακό άλγος, ο πυρετός και η νυχτερινή εφίδρωση πρέπει να κρούουν το καμπανάκι του κινδύνου στους ειδικούς για T-λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια. Σε κάποιους ασθενείς, η κακοήθεια μπορεί να εντοπιστεί και εκτός του γαστρεντερικού συστήματος, στους πνεύμονες, στα πλευρά ή στη σπλήνα, χωρίς κοιλιακό άλγος. Το T-λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια έχει κακή πρόγνωση με 5ετή επιβίωση 44%. Άλλες κακοήθειες που εμφανίζονται συνήθως σε άτομα άνω των 50 ετών είναι ο καρκίνος του λεπτού εντέρου, ο καρκίνος του στοματοφάρυγγα και ο καρκίνος του οισοφάγου. [10, 28]



## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Ερπητοειδής δερματίτιδα

### 3.1. Ιστορική αναδρομή – Σύνδεση με κοιλιοκάκη

Η ερπητοειδής δερματίτιδα περιγράφηκε το 1884 από το Louis Duhring, 4 χρόνια πριν την περιγραφή των συμπτωμάτων της κοιλιοκάκης από τον Samuel Gee. Η ερπητοειδής δερματίτιδα αποτελεί μία εξωγαστρεντερική εκδήλωση της κοιλιοκάκης και είναι αποτέλεσμα της αυτοανοσίας. Η σύνδεση μεταξύ των 2 ασθενειών έγινε από τους Marks et al, όταν ανακάλυψαν πως τα συμπτώματα της εντεροπάθειας κοιλιακού τύπου που υπάρχουν στην κοιλιοκάκη εντοπίζονται και στην ερπητοειδή δερματίτιδα. Επίσης, κατάλαβαν πως η ελεύθερη γλουτένης διατροφή που βοηθάει στην κοιλιοκάκη, βοηθάει και στη θεραπεία των αλλοιώσεων του εντέρου στην ερπητοειδή δερματίτιδα. [29, 30, 31]

### 3.2. Επιδημιολογία

Ένα 10% των ασθενών με κοιλιοκάκη πάσχει από ερπητοειδή δερματίτιδα. Η αναλογία ερπητοειδής δερματίτιδα προς κοιλιοκάκη είναι 1/8. Η αναλογία ανδρών προς γυναικών είναι 1/1 με μια πολύ μικρή προτίμηση στους άντρες. Η νόσος επηρεάζει κυρίως ενήλικες. Η χρόνια επίπτωση είναι 3.5/100.000 άτομα. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει μείωση με την πάροδο των ετών. Η υψηλότερη επίπτωση εμφανίζεται στους άνδρες στο ηλικιακό γκρουπ 60-69 ενώ στις γυναίκες στο ηλικιακό γκρουπ 50-59. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 48 έτη (40-50). [29, 32]

Η ερπητοειδής δερματίτιδα και η κοιλιοκάκη υπάρχουν συχνά μέσα στην ίδια οικογένεια, ακόμη και στα μονοζυγωτικά δίδυμα. [31]

### 3.3. Παθογένεια

Το 1990 γενετικές μελέτες επιβεβαίωσαν τη σύνδεση μεταξύ ερπητοειδής δερματίτιδας και κοιλιοκάκης αποδεικνύοντας πως οι ασθενείς που έπασχαν και από τις 2 νόσους είχαν την ίδια αλληλουχία HLA-DQ2 ή HLA-DQ8. Το γενετικό υπόβαθρο είναι απαραίτητο για την ανάπτυξη της νόσου. [31, 33] Η ερπητοειδής δερματίτιδα θεωρείται μία αυτοάνοσης αρχής νόσος, δεδομένου πως υπάρχει παθολογική εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης A (IgA) στο θηλώδες χόριο, η οποία έχει ως στόχο την επιδερμική τρανσγλουταμινάση 3 (TG3).

Το αυτοαντιγόνο της ιστικής τρανσγλουταμινάσης και το αυτοαντιγόνο της επιδερμικής τρανσγλουταμινάσης 3 είναι και τα 2 παρόντα στην ερπητοειδή δερματίτιδα, με κυρίαρχο το αυτοαντιγόνο της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Παρ' όλ' αυτά, η ανοσοσφαιρίνη IgA φαίνεται να έχει μια ιδιαίτερη προτίμηση στο αυτοαντιγόνο της επιδερμικής τρανσγλουταμινάσης. [34]

### **3.4. Διαφορές ερπητοειδούς δερματίτιδας – κοιλιοκάκης**

Η ερπητοειδής δερματίτιδα παρουσιάζει κάποια διακριτά χαρακτηριστικά συγκριτικά με την κοιλιοκάκη, παρά το κοινό γενετικό τους υπόβαθρο. Η ερπητοειδής δερματίτιδα διαγιγνώσκεται πιο σπάνια στην παιδική ηλικία απ' ότι η κοιλιοκάκη. Επιπρόσθετα, η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι ελαφρώς πιο συχνή στους άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες, σε αντίθεση με την κοιλιοκάκη που κυριαρχεί στις γυναίκες συγκριτικά με το αντρικό φύλο με αναλογία περίπου 3/1.

Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, η επίπτωση της ερπητοειδούς δερματίτιδας μειώνεται σε αντίθεση με την επίπτωση της κοιλιοκάκης η οποία αυξάνεται. Υπάρχει μία υπόθεση πως αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι μια όψιμη εκδήλωση της κοιλιοκάκης, η οποία επηρεάζει άτομα με υποκλινική κοιλιοκάκη ή με άγνοια της ύπαρξης της πάθησης. Επίσης, αυτή η υπόθεση υποστηρίζεται από το γεγονός πως έχουν εντοπιστεί βλάβες, οφειλόμενες στην κοιλιοκάκη, στην αδαμαντίνη των οστών ενηλίκων που διαγνώστηκαν με ερπητοειδή δερματίτιδα. Αυτό σημαίνει πως οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν ευαισθησία στη γλουτένη από την παιδική ηλικία χωρίς να το γνωρίζουν. Επιπλέον, επειδή πλέον υπάρχουν καλύτερα διαγνωστικά μέσα για την κοιλιοκάκη, υπάρχει καλύτερη επίγνωση της ύπαρξης της νόσου, έχει αυξηθεί η ακρίβεια των αυτοαντισωμάτων των ορολογικών ελέγχων και ο έλεγχος των ομάδων κινδύνου για κοιλιοκάκη έχει οδηγήσει στο να μικρύνει το ποσοστό των αδιάγνωστων ασθενών με κοιλιοκάκη, κατ' επέκταση, λιγοστεύουν τα άτομα με πιθανότητες ανάπτυξης ερπητοειδούς δερματίτιδας. [31]

### **3.5. Κλινική εικόνα**

Το εξάνθημα της ερπητοειδούς δερματίτιδας είναι έντονα κνησμώδες. Υπάρχει έκχυση ομαδοποιημένων ερυθρηματωδών βλατίδων και φυσαλίδων. Η κατανομή του εξανθήματος είναι ιδιαίτερα συμμετρική. Η κλασική κατανομή του εξανθήματος περιλαμβάνει τους αγκώνες, τα γόνατα και τους γλουτούς. Το εξάνθημα είναι πιθανό να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος παρά

την κλασσική του κατανομή, είναι σπάνια όμως η έκθεση στο πρόσωπο και στην περιοχή των γεννητικών οργάνων. Λόγω του έντονου και βασανιστικού κνησμού, που συχνά είναι έντονος κατά τη διάρκεια της νύχτας, ο ασθενής εμφανίζεται συχνά με δρυφάδες και εσχαροποιημένες βλάβες εξαιτίας του ξεσμού. Αυτό δυσχαιρένει την διάγνωση, αλλά η συμμετρική κατανομή του εξανθήματος πρέπει να μας υποψιάζει. [29]

### **3.6. Ανοσοφθορισμός**

Στην ερπητοειδή δερματίτιδα εντοπίζονται, με τη βοήθεια ανοσοφθορισμού, εναποθέσεις κοκκώδους IgA. Πρέπει να λαμβάνεται βιοψία δέρματος, καλύτερα από τους γλουτούς, από παρακείμενο ιστό του εξανθήματος που φαίνεται υγιής διότι η εναπόθεση IgA είναι σε μεγαλύτερη ποσότητα κοντά στο εξάνθημα. Σε ένα ποσοστό 5% υπάρχει ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα και αυτό πιθανώς συμβαίνει διότι η βιοψία λαμβάνεται από φυσαλίδες ή δέρμα που φλεγμαίνει. Ο άμεσος ανοσοφθορισμός στο υγιές δέρμα είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της ερπητοειδούς δερματίτιδας. Κατά την εξέταση δύο διαφορετικά μοτίβα είναι πιθανά: α) κοκκώδεις εναποθέσεις στο θηλώδες χόριο και β) κοκκώδεις εναποθέσεις στη βασική μεμβράνη. Καμιά φορά υπάρχει πιθανότητα να υπάρχουν και τα 2 μοτίβα, με αποτέλεσμα να υπάρχουν κοκκώδεις εναποθέσεις IgA τόσο στη βασική μεμβράνη του δέρματος όσο και στο θηλώδες χόριο. [29, 35, 36]

### **3.7. Ιστοπαθολογικά ευρήματα**

Τα τυπικά ιστοπαθολογικά ευρήματα από τις βλάβες του δέρματος στην ερπητοειδή δερματίτιδα είναι υποεπιδερμικές φυσαλίδες και συσσώρευση ουδετερόφιλων και πολύ λίγα ηωσινόφιλα. Η ιστοπαθολογία μιας δερματικής βλάβης της ερπητοειδούς δερματίτιδας μπορεί να είναι ενδεικτική αλλά δεν είναι διαγνωστική της πάθησης. Πολύ συχνά η ιστοπαθολογική εικόνα δεν περιγράφεται καλά. [35]

### 3.8. Ορολογικές εξετάσεις

Ορολογικές εξετάσεις, και συγκεκριμένα αντισώματα τύπου IgA έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (IgA anti-tTG) και αντισώματα έναντι του ενδομυίου (EMA) έχουν σχετικά υψηλή ευαισθησία και έχουν γίνει το μέσο για την αρχική διάγνωση της ευαισθησίας στη γλουτένη, άρα και της ερπητοειδούς δερματίτιδας. Η ειδικότητα των αντισωμάτων IgA anti-tTG είναι περισσότερο από 90% ενώ η ευαισθησία κυμαίνεται από 47% έως και 95%. Τα αντισώματα EMA εμφανίζουν ειδικότητα κοντά στο 100% και ευαισθησία που ποικίλλει από 52% έως 100% στη διάγνωση της ερπητοειδούς δερματίτιδας.

### 3.9. Διάγνωση

Η μέσος όρος διάγνωσης της ερπητοειδούς δερματίτιδας υπολογίζεται γύρω στα 3.2 χρόνια. Η διάγνωση της ερπητοειδούς δερματίτιδας βασίζεται στα ευρήματα της κλινικής εικόνας του ασθενή, στις ορολογικές εξετάσεις, στον ανοσοφθορισμό, και στις ιστοπαθολογικές εξετάσεις των βλαβών. Η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τη διαδικασία του ανοσοφθορισμού και την εύρεση εναποθέσεων κοκκώδους IgA είναι αρκετά για να τεθεί η διάγνωση καθώς όπως προαναφέρθηκε, ο ανοσοφθορισμός είναι η εξέταση εκλογής. [29]

### 3.10. Λοιπές εξετάσεις

Εκτός από τις εξετάσεις που αναφέρθηκαν και είναι απαραίτητες για τη διάγνωση της ερπητοειδούς δερματίτιδας υπάρχουν και άλλες εξετάσεις οι οποίες μπορούν να διενεργηθούν χωρίς ωστόσο να είναι απαραίτητες.

Μία από αυτές τις εξετάσεις είναι οι βιοψίες του λεπτού εντέρου. Δεδομένου ότι η ερπητοειδής δερματίτιδα και η κοιλιοκάκη είναι οι 2 όψεις του ίδιου νομίσματος, σε ασθενείς που έχει επιβεβαιωθεί η ερπητοειδής δερματίτιδα θα υπάρχουν και βλάβες στο λεπτό έντερο, αντίστοιχες με αυτές που υπάρχουν στην κοιλιοκάκη, οι οποίες θα είναι εμφανείς με βιοψία.

Ακόμη, μπορεί να γίνει έλεγχος των γονιδίων. Όλοι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη θα φέρουν το γονότυπο HLA-DQ2 ή HLA-DQ8. Δεδομένου ότι τα συγκεκριμένα γονίδια εμφανίζονται σχεδόν σε

ένα ποσοστό που πλησιάζει το 100%, σε περίπτωση απουσίας τους είναι σχεδόν απίθανο να υπάρχει η νόσος. [35]

### **3.11. Εξανθήματα σε άλλα συστήματα**

Στην ερπητοειδή δερματίτιδα παρατηρούνται σπάνια και εξανθήματα εκτός του δέρματος. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η στοματική κοιλότητα. Μπορεί να παρατηρηθούν επιπλοκές στο βλεννογόνο του στόματος με συνοδεία αισθήματος ξηρότητας, άλγους η καύσους. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να ανιχνευθούν μερικά κυστίδια, διαβρώσεις η ερυθρηματώδεις κηλίδες στο βλεννογόνο η στη γλώσσα.

Εκτός από τη στοματική κοιλότητα, ο ασθενής μπορεί να αναφέρει και συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, η συχνότητα των οποίων όμως είναι μικρότερη από τους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Αν και μπορεί να υπάρχουν ιστολογικές βλάβες, οι ασθενείς σπάνια παραπονιούνται για συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Ένα ποσοστό μόλις 15-20% εμφανίζει συμπτώματα και αυτά περιλαμβάνουν τη χρόνια διάρροια, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, κοιλιακό άλγος και ανεξήγητη απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί δυσσαπορρόφηση, έλλειψη σιδήρου και μειωμένη ανάπτυξη στα παιδιά.

Άλλα εκδηλώσεις της νόσου μπορεί να είναι η στειρότητα, η ηπατική νόσος, η νεφροπάθεια, η νευροπάθεια και η παρεγκεφαλιδική αταξία. [37]

### **3.12. Διαφορική διάγνωση**

Η διαφορική διάγνωση είναι συχνά δύσκολη λόγω της εσχαροποίησης των βλαβών από τον ξεσμό. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες φυσαλιδώδες και κνησμώδες παθήσεις του δέρματος, οι οποίες μπορεί να έχουν παρόμοια κλινική εικόνα ακόμη και ίδια ιστοπαθολογικά ευρήματα με την ερπητοειδή δερματίτιδα. Η κυριότερη πάθηση με την οποία πρέπει να γίνει η διαφορική διάγνωση καθώς μοιάζει αρκετά με την ερπητοειδή δερματίτιδα είναι η γραμμική IgA δερματοπάθεια. Άλλες παθήσεις οι οποίες είναι μέρος της διαφορικής διάγνωσης είναι η ατοπική δερματίτιδα, ο λειχήνας, η κνίδωση, η ψώρα, το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και ο έρπης της κύησης. [35]

### 3.13. Αυτοάνοσες παθήσεις που συνυπάρχουν με την ερπητοειδή δερματίτιδα

Υπάρχει μια αυξημένη επίπτωση σε ανοσοδιαμεσολαβούμενες παθήσεις και καταστάσεις που έχει αποδειχθεί πως σχετίζονται με την ερπητοειδή δερματίτιδα.

- Διαβήτης τύπου 1
- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
- Σύνδρομο Down
- Αναιμία
- Νεφροπάθειες
- Ηπατική νόσος
- Πολλαπλή σκλήρυνση
- Σύνδρομο Sjogren
- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (ΣΕΛ)
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Λεύκη
- Ατοπική δερματίτιδα
- Ψωρίαση
- Μερική ανεπάρκεια IgA [35]

### 3.14. Θεραπεία

Η κύρια επιλογή της θεραπείας είναι μια διατροφή ελεύθερη γλουτένης δια βίου, η ίδια θεραπεία που συνιστάται και στην κοιλιοκάκη. Ο ασθενής θα πρέπει να αποφεύγει τα δημητριακά, και κυρίως το σιτάρι καθώς αποτελεί την κύρια πηγή γλουτένης. Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης αποτελεί την πιο αποτελεσματική θεραπεία συγκριτικά με άλλες θεραπείες. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει άμεσα μετά το πέρας των διαγνωστικών εξετάσεων. Η ανακούφιση των ασθενών από συμπτώματα παίρνει από μερικές εβδομάδες έως λίγους μήνες ενώ η πλήρη ύφεση τους πραγματοποιείται μετά από 2 χρόνια. Εξαφανίζονται όλα τα γαστρεντερικά συμπτώματα και σημεία, παύουν να υπάρχουν κυκλοφορούντα αντισώματα και μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος. Η εξαφάνιση της εναπόθεσης αντισωμάτων IgA έναντι της TG3 από το δέρμα χρειάζεται ακόμη περισσότερο, δηλαδή πάνω από 2 χρόνια, έως και 10, σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η συμμόρφωση στη δίαιτα ωφελεί στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Υπάρχουν πλέον νόμοι οι οποίοι οριοθετούν την ποσότητα γλουτένης που μπορεί να περιέχεται σε ένα τρόφιμο προκειμένου αυτό να θεωρείται ελεύθερο γλουτένης. Η συμβολή ενός διατροφολόγου μπορεί να είναι απαραίτητη για μία διατροφή ελεύθερη

γλουτένης προκειμένου να υπάρχει μια σωστή διατροφή χωρίς ελλείψεις σε ιχνοστοιχεία, μέταλλα και βιταμίνες. Ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με συννοσηρότητες, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I.

Έχει πραγματοποιηθεί μια απόπειρα σε ασθενείς που πάσχουν από ερπητοειδή δερματίτιδα, και ακολουθούν δίαιτα άνευ γλουτένης και έχουν ύφεση των συμπτωμάτων, να ενταχθεί ξανά στην καθημερινή τους διατροφή η γλουτένη. Αυτή η προσπάθεια ήταν ανεπιτυχής καθώς ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 95% που είχε απαλλαγεί από τα συμπτώματα της νόσου, εμφάνισε υποτροπή της νόσου μετά τη λήψη της γλουτένης. Οπότε προς ώρας προτείνεται μια διατροφή ελεύθερη γλουτένης χωρίς παρεκκλίσεις. Δυστυχώς η διατροφή ελεύθερη γλουτένης έχει μεγάλο κόστος καθώς τα προϊόντα που δεν περιλαμβάνουν γλουτένη είναι πιο ακριβά από αυτά που περιλαμβάνουν γλουτένη. Οι ασθενείς είναι δύσκολο να υπακούσουν δια βίου ζωής και αυτός είναι ο λόγος που αρκετές φορές υπάρχει υποτροπή της νόσου. Ευτυχώς πλέον γίνεται μια προσπάθεια δημιουργίας περισσότερων τροφών χωρίς γλουτένη προκειμένου να μην υπάρχουν διατροφικοί περιορισμοί στα άτομα τα οποία νοσούν. [37, 38, 39]

Η πλειοψηφία των ασθενών με ερπητοειδή δερματίτιδα, κυρίως οι ασθενείς με εκτεταμένο εξάνθημα και έντονο κνησμό χρειάζονται συμπληρωματική θεραπεία με δαψόνη, καθώς η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης δεν επαρκεί. Η δαψόνη είναι ένα φάρμακο σουλφόνης με πιθανή αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση. Η δαψόνη ανακουφίζει από τον κνησμό και το εξάνθημα στην ερπητοειδή δερματίτιδα εντός λίγων ημερών αλλά δεν έχει κανένα αποτελέσματα στην εντεροπάθεια και στις κοκκώδεις εναποθέσεις IgA στο θηλώδες χόριο.

Η εναρκτήρια δόση στους ενήλικες είναι 25-50mg/ημέρα η οποία συνήθως είναι αρκετή δόση για έλεγχο του κνησμού και των εξανθημάτων. Αν είναι απαραίτητο η δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά έως και 100mg/ημέρα. Στα παιδιά η δόση είναι 0,5mg/kg/day. Όταν υποχωρήσει το εξάνθημα, η δαψόνη μειώνεται σταδιακά και συνεχίζεται μόνο η διατροφή ελεύθερη γλουτένης. Αυτό θα διαρκέσει περίπου 2 χρόνια αυστηρής δίαιτας ελεύθερης γλουτένης. Όμως, υπάρχουν ασθενείς που χρειάζονται δαψόνη για χρόνια. Ένας λόγος που συμβαίνει αυτό είναι η κακή συμμόρφωση των ασθενών στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, ακόμη και εκκούσιά τους.

Η δαψόνη συνήθως είναι καλά ανεκτή στις συνιστώμενες δόσεις. Μερικές φορές όμως μπορεί να υπάρχουν κάποιες αιματολογικές επιπλοκές, με την πιο συνήθη να είναι δοσοεξαρτώμενη αιμόλυση και μεθαιμοσφαιριναιμία. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD) είναι πιο επιρρεπείς σε αυτές τις παρενέργειες.

Άλλες πιθανές παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν εντός 3 μηνών από την έναρξη χρήσης της δαψόνης είναι η κεφαλαλγία, η ζάλη, η ναυτία, η αύξηση των τρανσαμινασών ακόμη και η

ακοκκιοκυτταραιμία. Πιο σπάνια μπορεί να προκληθεί περιφερική νευροπάθεια με απώλεια κινητικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα δόση >100mg.

Πρέπει τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας με δαψόνη όσο και κατά τη διάρκεια θεραπείας με δαψόνη, οι ασθενείς να κάνουν αιματολογικές εξετάσεις και να ελέγχεται η νεφρική και η ηπατική τους λειτουργία. Όταν εντοπιστεί πως η δαψόνη προκαλεί παρενέργειες ή όταν αντενδείκνυται, η σουλφαλαζίνη ή η σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη ή η ριτουξιμάμπη μπορούν να βοηθήσουν.

Η τοπική χρήση δαψόνης 5% σε τζελ φαίνεται να μην έχει συστηματικές παρενέργειες και να βοηθάει στην τοπική αντιμετώπιση των εξανθημάτων.

Η σουλφαλαζίνη και η σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη ίσως είναι καλές εναλλακτικές της δαψόνης, ειδικά όταν η δαψόνη αποτυγχάνει να θέσει σε έλεγχο τον κνησμό και τα εξανθήματα της νόσου ή όταν εμφανίζει παρενέργειες. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 1-2g/ημέρα για τη σουλφαλαζίνη και 0,25-1g/ημέρα για την σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη. Και τα 2 αυτά φάρμακα έχουν παρενέργειες, όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις, αιμολυτική αναιμία, πρωτεϊνουρία και κρυσταλλουρία και αυτός είναι ο λόγος που πρέπει να έχουν προηγηθεί αιματολογικές εξετάσεις και εξετάσεις ούρων πριν την έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια πραγματοποιούνται οι εξετάσεις κάθε μήνα για τους 3 πρώτους μήνες της θεραπείας και έπειτα κάθε 6 μήνες. Οι πιο συχνές παρενέργειες είναι η ναυτία, η ανορεξία και ο έμετος, μπορούν όμως να προληφθούν αν συνταγογραφηθούν εντεροδιαλυτά, επικαλυμμένα χάπια.

Η χρήση των κορτικοστεροειδών από το στόμα δεν έχει καλά αποτελέσματα σε αντίθεση με τη χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών που βοηθάνε στην ανακούφιση από φαγούρα

Επιπλέον, γίνεται χρήση αντισταμινικών τρίτης γενιάς που δρουν έναντι των ηωσινόφιλων προκειμένου να περιοριστεί η φαγούρα. [29, 31, 35, 40]

### **3.15. Πρόγνωση**

Η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι μία χρόνια νόσος που θέλει προσοχή καθώς υπάρχει ο κίνδυνος λεμφώματος. Το λέμφωμα είναι η πιο σοβαρή και η πιο καλά τεκμηριωμένη επιπλοκή τόσο της κοιλιοκάκης όσο και της ερπητοειδούς δερματίτιδας. Ευτυχώς, οι ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση λεμφώματος σε ασθενή με ερπητοειδή δερματίτιδα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό είναι 6 έως 10 φορές μεγαλύτερος. Ευτυχώς βέβαια ο κίνδυνος για λέμφωμα φαίνεται να υπάρχει μόνο τα 5 πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωση της ερπητοειδούς δερματίτιδας και την έναρξη της διατροφής ελεύθερης γλουτένης. Τα λεμφώματα σχετιζόμενα με εντεροπάθεια είναι προέλευσης T-κυττάρων ή B-κυττάρων και οι ασθενείς οι οποίοι



παρεκκλίνουν της δίαιτας ελεύθερης γλουτένης βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο. Αντίθετα με τα αυξημένα επίπεδα θνησιμότητας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, τα επίπεδα θνησιμότητας σε ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα όλο και μειώνονται.

Οι ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα έχουν μειωμένη ποιότητα ζωής συγκριτικά με τους υγιείς ασθενείς, ενώ μετά από 1 χρόνο υπακοής σε δίαιτα ελεύθερης γλουτένης η ποιότητα ζωής ανεβαίνει δραστικά. Επειδή αυτό το εγχείρημα είναι δύσκολο, οι ασθενείς πρέπει να έχουν την υποστήριξη τόσο των οικείων τους όσο και από ειδικούς, όπως είναι ο διατροφολόγος, προκειμένου να επιτευχθεί αυτός ο στόχος. [40, 41]

### **3.16. Παρακολούθηση των ασθενών**

Η παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητη για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση μέσω της ανταπόκρισης των ασθενών στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης καθώς και για να ελεγχθεί η συμμόρφωση των ασθενών. Οι ασθενείς τόσο με ερπητοειδή δερματίτιδα όσο και με κελιοκάκη πρέπει να ελέγχονται, κάθε 6 μήνες τα πρώτα χρόνια μετά τη διάγνωσή τους και στη συνέχεια μία φορά το χρόνο, από το γιατρό που τους παρακολουθεί αλλά και από το διατροφολόγο τους. Αυτός ο έλεγχος πραγματοποιείται με τη βοήθεια του ιστορικού του ασθενή για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του, για την ενθάρρυνση του, για ανευρεση τυχόν επιπλοκών και πιθανών προβλημάτων όπως είναι η δυσαπορρόφηση. Η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται κυρίως με τη βοήθεια των ορολογικών ελέγχων. [35]

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Δερματικές παθήσεις που σχετίζονται με τη γλουτένη

Οι δερματικές παθήσεις που σχετίζονται με την κατανάλωση γλουτένης δεν είναι ακόμη επαρκώς μελετημένες αλλά γίνεται όλο και μεγαλύτερη προσπάθεια σύνδεσης της κατανάλωσης γλουτένης με διάφορες παθήσεις του δέρματος. Οι πιο πιθανές υποθέσεις σύνδεσης των παθήσεων του δέρματος και της κατανάλωσης γλουτένης βασίζονται στην απώλεια ανοσο-απάντησης σε άτομα με γενετική προδιάθεση καθώς και στην αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου που θα επέτρεπε την απελευθέρωση πεπτιδίων που σχετίζονται με τη γλουτένη οδηγώντας σε αυτοάνοση απόκριση, αγγειακές διαταραχές και επακόλουθη δυσασπορρόφηση βιταμινών και αμινοξέων. Οι δερματικές διαταραχές είναι οι πιο συχνές εξωγαστρεντερικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης, άρα και της κατανάλωσης γλουτένης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε ορισμένες δερματικές παθήσεις, μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα [3, 4, 43, 44]

### 4.1. Κνίδωση

Η κνίδωση χαρακτηρίζεται από πλάκες, αγγειοοίδημα ή και τα 2. Η κνίδωση είναι μια συνήθη διαταραχή που συμβαίνει σε ένα ποσοστό 15-25% των ανθρώπων κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η χρόνια κνίδωση (χρόνια ονομάζεται η κνίδωση η οποία έχει διάρκεια άνω των 6 εβδομάδων) εμφανίζεται περίπου σε ένα ποσοστό της τάξεως του 0,5-1% του γενικού πληθυσμού και έχει διάρκεια περίπου 3-5 χρόνια. Η χρόνια κνίδωση σχετίζεται με σημαντική μείωση στην ποιότητα ζωής. Η αιτιοπαθογένεια της κνίδωσης σχετίζεται με αυτοάνοσους μηχανισμούς. Η χρόνια κνίδωση φαίνεται να έχει μια γενετική συσχέτιση με το λευκοκυτταρικό αντιγόνο HLA-DQ8, το οποίο υπάρχει και στην κοιλιοκάκη.

Το 1987 περιγράφηκε για πρώτη φορά η συσχέτιση της χρόνιας κνίδωσης και της κοιλιοκάκης αν και η σχέση των 2 παθήσεων δεν είναι ξεκάθαρη. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση, ύστερα από δίαιτα ελεύθερη γλουτένης η κνίδωση εξαφανίστηκε. Η χρόνια κνίδωση είναι στενά συνδεδεμένη με διάφορες αυτοάνοσες παθήσεις όπως είναι η θυροειδίτιδα Hashimoto, η λεύκη, ο διαβήτης τύπου I και η νόσος Graves.

Έχουν καταγραφεί στη παγκόσμια βιβλιογραφία περιστατικά κνίδωσης και συσχέτισης αυτής με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Ένα από τα περιστατικά αφορά ένα τρίχρονο αγόρι το οποίο εμφάνιζε κνίδωση ύστερα από έκθεση στο κρύο. Επίσης το αγόρι είχε αναιμία και κατά τις ορολογικές εξετάσεις βγήκε θετικός για αντισώματα τύπου A έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης. Το αγόρι ξεκίνησε

δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και έπειτα από 7 μήνες εξαφανίστηκε τόσο η αναιμία όσο και τα συμπτώματα της κνίδωσης. [3, 43, 45, 46, 47]

## **4.2. Ατοπική δερματίτιδα**

Η ατοπική δερματίτιδα είναι μία χρόνια φλεγμονώδης νόσος του δέρματος η οποία συνδέεται με μια πληθώρα ετερογενών συμπτωμάτων και σημείων. Τα δερματικά σημεία της ατοπικής δερματίτιδας περιλαμβάνουν ερυθρότητα, λειχηνοποίηση, απολέπιση καθώς και κνησμώδη οζίδια. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνησμό, άλγος, διαταραχές ύπνου, κόπωση και συμπτώματα από την ψυχική υγεία. Όλα αυτά οδηγούν στη μείωση ποιότητας ζωής, περιορισμό στις καθημερινές δραστηριότητες και προκαλούν ψυχολογικό στρες και κοινωνικό στιγματισμό.

Η ατοπική δερματίτιδα επηρεάζει 40 εκατομμύρια παγκοσμίως και ο επιπολασμός της συνεχώς αυξάνεται. Είναι αξιοσημείωτο πως ο επιπολασμός της ατοπικής δερματίτιδας είναι μεγαλύτερος στα παιδιά ηλικίας 5 ετών και κάτω, ενώ όσο αυξάνεται η ηλικία υπάρχει μία μείωση των ασθενών. Η έναρξη των συμπτωμάτων συμβαίνει κυρίως στην παιδική ηλικία και θεωρείται ότι προηγείται αλλεργικών διαταραχών, που προκαλούνται από την ευαισθητοποίηση στην ανοσοσφαιρίνη E στα περιβάλλοντα αντιγόνα, και συγκεκριμένα της ατοπικής δερματίτιδας, του άσθματος και της αλλεργικής ρινοεπιπεκτίτιδας, την καλούμενη ατοπική τριάδα. Η παθογένεια της ατοπικής δερματίτιδας δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η σύνθετη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων, περιβαλλοντικών παραγόντων, μικροβιώματος, αποτελεσματικότητας του φραγμού του δέρματος, ανοσολογικών διαταραχών και αυτοανοσίας συνεισφέρουν στην εμφάνιση της νόσου.

Σε μία έρευνα που έχει γίνει βρέθηκε πως παιδιά τα οποία πάσχουν από κοιλιοκάκη έχουν 4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης της νόσου απ' ότι τα υγιή παιδιά. [3, 48]



Εικόνες 1,2, 3: Χέρια ασθενή με ατοπική δερματίτιδα

### 4.3. Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μία αυτοάνοση χρόνια φλεγμονώδη νόσος του δέρματος με εκτιμώμενο επιπολασμό 2-4% στον ενήλικο πληθυσμό. Η νόσος επηρεάζει περίπου 125 εκατομμύρια παγκοσμίως. Η ψωρίαση θεωρείται μία πολυπαραγοντική νόσος στην οποία το γενετικό υπόβαθρο αλληλοεπιδρά με περιβαλλοντικούς παράγοντες για να προσδιοριστεί ο κίνδυνος ενός ασθενή. Η κλινική εικόνα της ψωρίασης είναι έντονη και αυτός είναι και ο λόγος που συχνά οι ασθενείς προκαλούν τα βλέμματα του περιγύρου τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον κοινωνικό στιγματισμό και πολλές φορές οι ασθενείς αποφεύγουν δραστηριότητες, όπως είναι η κολύμβηση στην παραλία, προκειμένου να μην σχολιαστούν.

Η κλασσική εκδήλωση συμπτωμάτων στην ψωρίαση περιλαμβάνει την εντόπιση ερυθρών εξελκομένων πλακών που καλύπτονται από αργυρόχροα λέπια. Τα σημεία του σώματος στα οποία συνήθως εμφανίζεται η ψωρίαση είναι οι αγκώνες, τα γόνατα, το τριχωτό της κεφαλής, περιομφαλικά και στην περιοχή του οσφύ αν και μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε ανατομικό σημείο του σώματος. Πολύ συχνά συνυπάρχει και έντονος κνησμός. Οι ασθενείς στην προσπάθεια τους να απαλλαγούν από τον κνησμό, προκαλούν δρυφάδες μέσω ξεσμού των βλαβών. Η κλινική πορεία της ψωρίασης χαρακτηρίζεται συχνά από εξάρσεις και υφέσεις.

Η ψωρίαση συνυπάρχει με άλλες νόσους όπως είναι η φλεγμονώδης αρθρίτιδα, το μεταβολικό σύνδρομο και η αθηροσκληρωτική νόσος. Η συσχέτιση μεταξύ της ψωρίασης με την κοιλιοκάκη έγινε για πρώτη φορά το 1971 όπου περιγράφηκε για πρώτη φορά μια «ψωριασική εντεροπάθεια» σε ένα γκρουπ ασθενών με ψωρίαση. Ο μηχανισμός που συνδέει την κοιλιοκάκη με την ψωρίαση παραμένει άγνωστος. Οι δύο νόσοι μοιράζονται κοινά βιολογικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την έμφυτη και επίκτητη ανοσία. Κοινοί γονιδιακοί επίτοποι σε 8 γονίδια: TNFAIP3, RUNX3, ELMO1, ZMIZ1, ETS1, SH2B3, SOCS1 και UBE2L3. Σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση εντοπίστηκε πως ήταν πιο πιθανή η εμφάνιση κοιλιοκάκης σε άτομα με ψωρίαση παρά στον υγιή πληθυσμό. Η πιθανότητα εμφάνισης κοιλιοκάκης στα άτομα με ψωρίαση είναι τριπλάσια συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Επίσης, φαίνεται πως οι ασθενείς με ψωρίαση συχνά εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα αντισωμάτων τύπου A (IgA) έναντι της γλιαδίνης στις ορολογικές τους εξετάσεις. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις πως οι ασθενείς με ψωρίαση μπορούν να επωφεληθούν από δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Το εθνικό ίδρυμα ψωρίασης προτείνει μία δοκιμαστική περίοδο τριών μηνών διατροφής ελεύθερη γλουτένης, σαν επιπρόσθετο στην κλασσική θεραπεία της ψωρίασης, στους ασθενείς οι οποίοι φαίνεται από τις ορολογικές τους εξετάσεις να έχουν ευαισθησία στη γλουτένη.

Υπάρχει μία συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών με ψωρίαση, συγκεκριμένα οι ασθενείς με φλυκταινώδη ψωρίαση των παλαμών και των πελμάτων, στους οποίους έχει παρατηρηθεί πως η πάθηση συνυπάρχει πάντα με κοιλιοκάκη και υπάρχει βελτίωση αυτής όταν οι ασθενείς ακολουθούν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. [3,44, 49, 50, 51, 52]



Εικόνες 4, 5, 6: Φωτογραφίες ασθενή με ψωρίαση

#### 4.4 Στοματική άφθα

Η υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα είναι μία συνήθης κλινική κατάσταση στην οποία παράγονται επώδυνα έλκη στη στοματική κοιλότητα. Η υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα χαρακτηρίζεται από πολλαπλές μικρές στρόγγυλες ελκώδης βλάβες με περιγεγραμμένα όρια, τα γνωστά έλκη (έλκη) στο βλεννογόνο των παρειών, των χειλέων και της υπογλώσσιας χώρας η της γλώσσας. Εμφανίζονται κυρίως στην παιδική η την εφηβική ηλικία. Για χρόνια θεωρούνταν σύμπτωμα της κοιλιοκάκης. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι ασθενείς με κοιλιοκάκη εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα άφθες. Οι ασθενείς με υποτροπιάζουν αφθώδη στοματίτιδα πρέπει να θεωρούνται ασθενείς υψηλού κινδύνου για κοιλιοκάκη ακόμη και αν δεν εμφανίζουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Αυτό συνεπάγεται ότι ένας ασθενής με υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα πρέπει να ελέγχεται για κοιλιοκάκη. Υπάρχουν ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο και εμφανίζουν στις ορολογικές τους εξετάσεις αντισώματα έναντι του ενδομυίου ή/και αντισώματα έναντι της ιστικής τρανσγλουταμίνωσης.

Η υποτροπιάζουν αφθώδη στοματίτιδα μπορεί επίσης να είναι παρών σε ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Η αιτιοπαθογένεια της νόσου δεν είναι ξεκάθαρη καθώς δεν είναι γίνει ακόμη γνωστό αν οι βλάβες προέρχονται από την ευαισθησία στη γλουτένη ή από τα χαμηλά επίπεδα στο αίμα σε σίδηρο, φυλλικό οξύ και βιταμίνη β12 ή από την ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων λόγω δυσαπορρόφησης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη χωρίς θεραπεία. Οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα είναι

πολύ πιθανό να επωφεληθούν από μία διαίτα ελεύθερη γλουτένης ακόμη και αν έχει αποκλειστεί η κοιλιοκάκη. [3,44 53]

#### **4.5. Ροδόχρους ακμή**

Η ροδόχρους ακμή είναι μία φλεγμονώδης νόσος του δέρματος που χαρακτηρίζεται κυρίως από επίμονα ή επαναλαμβανόμενα επεισόδια ερυθρήματος του προσώπου, με τις γυναίκες να επηρεάζονται πιο συχνά από τους άντρες. Η παθοφυσιολογία δεν είναι πλήρως κατανοητή αλλά έχουν αναγνωριστεί παθολογίες στο ανοσοποιητικό και το νευρολογικό σύστημα. Η Ροδόχρους ακμή επηρεάζει την ποιότητα ζωής του πάσχοντα και αυτός είναι ένας από τους κύριους λόγους που χρήζει θεραπείας. Η Ροδόχρους ακμή εμφανίζει κοινό γενετικό υπόβαθρο με την κοιλιοκάκη και η νόσος φαίνεται να εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα με κοιλιοκάκη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Μία πιθανή γενετική σύνδεση μεταξύ ροδόχρους ακμής και κοιλιοκάκης είναι η παρουσία των γονιδίων DQB1 και DQA1 που υπάρχουν και στις 2 νόσους. [3, 54, 55]

#### **4.6. Γυροειδής αλωπεκία**

Η γυροειδής αλωπεκία είναι μια αυτοάνοση νόσος που εμφανίζεται με μη ουλώδη τριχόπτωση. Επηρεάζει και τα 2 φύλλα το ίδιο και επηρεάζει ασθενείς όλων των ηλικιών. Ένα ποσοστό 2% πάσχει από τη νόσο. Είναι ετερογενής πάθηση η οποία ποικίλει από μικρή απώλεια μαλλιών καλώς περιγεγραμμένη έως πλήρη απώλεια των τριχών όλου του σώματος και της κεφαλής. Με την τριχοσκόπηση μπορούν να εντοπιστούν δυστροφικές τρίχες και κίτρινες κουκκίδες. Σε ένα ποσοστό 10-20% υπάρχουν και αλλοιώσεις στα νύχια των ασθενών. Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση περιλαμβάνουν την ηλικία έναρξης και την επέκταση της νόσου. Η νεαρή ηλικία και η σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη της είναι οι σημαντικότεροι προγνωστικοί παράγοντες. Τα αίτια παραμένουν ασαφή αν και πιστεύετε ότι υπάρχει αυτοάνοση καταστροφή των τριχών.

Η γυροειδής αλωπεκία σχετίζεται και με άλλες αυτοάνοσης παθήσεις όπως είναι η νόσος του Addison, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η ατροφική γαστρίτιδα, ο λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και η λεύκη. Το 1995 περιγράφηκε για πρώτη φορά η σύνδεση μεταξύ γυροειδής αλωπεκίας και κοιλιοκάκης. Είναι πιθανό η γυροειδής αλωπεκία να είναι η μόνη κλινική εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Επίσης,

φαίνεται πως η γυροειδής αλωπεκία βελτιώνεται η ακόμη και εξαφανίζεται με διατροφή ελεύθερη γλουτένης, οπότε η διάγνωση της πρέπει να μας υποψιάζει για την ύπαρξη κοιλιοκάκης. [3, 56]

#### 4.7. Δερματική αγγειίτιδα

Η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα γνωστή και ως αγγειίτιδα υπερευαισθησίας είναι μία ιστοπαθολογική διάγνωση που δίνεται σε δερματική αγγειίτιδα μικρών αγγείων, η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των τοιχωμάτων των (μετατριχοειδών) φλεβιδίων. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδας περιλαμβάνουν ψηλαφητή πορφύρα, οζίδια, αιμορραγικά κυστίδια, πομφούς και δικτυωτή πελιδνώση κυρίως στα κάτω άκρα. Εξωδερματικές εκδηλώσεις εμφανίζονται σε ένα ποσοστό περίπου 30% των ασθενών. Η συστηματική αγγειίτιδα εμφανίζει μια προτίμηση για συγκεκριμένα όργανα όπως είναι τα νεφρά και οι πνεύμονες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα μεσολαβείται από εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων με το αντιγόνο να είναι είτε εξωγενές είτε ενδογενές.

Όταν υποπτευόμαστε λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα πρέπει να διενεργείται μία βιοψία κατά προτίμηση εντός 24-48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, πρέπει να διενεργείται άμεσος ανασοφθορισμός για την αξιολόγηση την ύπαρξη των αντισωμάτων. Αν δεν υπάρχουν συστηματικά συμπτώματα κρίνεται απαραίτητο να γίνει εργαστηριακός έλεγχος αίματος, έλεγχος ηπατικής λειτουργίας και ανάλυση ούρων. Το 90% της πάθησης αυτοπεριορίζεται χωρίς να επέμβουμε θεραπευτικά και τα συμπτώματα εξαφανίζονται. Η θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα και περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή από το στόμα.

Υπάρχουν διάσπαρτες ενδείξεις μεταξύ της σύνδεσης της κοιλιοκάκης και της δερματικής αγγειίτιδας. Η συνύπαρξη και των 2 μπορεί να σχετίζεται με τη διαπερατότητα του εντέρου και ανοσολογικά συμπλέγματα που προέρχονται από ενδογενείς ή εξωγενείς αντιγόνα. Πιθανώς, τα αντιγόνα κυκλοφορούν ελεύθερα λόγω της εξασθενημένης φαγοκυτταρικής λειτουργίας του δικτυωτού ενδοθηλίου και εναποτίθενται στο δέρμα. Και εδώ φαίνεται πως οι δερματικές βλάβες υποχωρούν με διατροφή που δεν περιλαμβάνει γλουτένη. [3, 57]

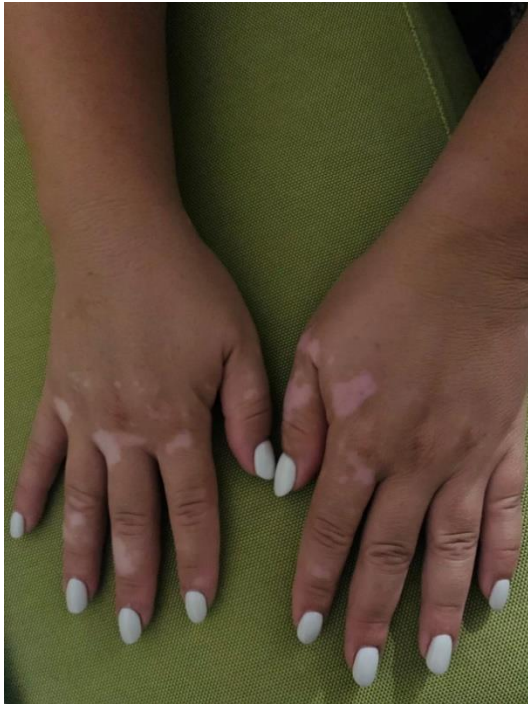


#### 4.8. Λεύκη

Η λεύκη είναι μία ιδιοπαθής ή μία επίκτητη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από το αποχρωματισμένο δέρμα και τις υπερκείμενες τρίχες. Η λεύκη είναι μία αυτοάνοση νόσος κατά την οποία υπάρχει απώλεια των μελανοκυττάρων με αποτέλεσμα η πάσχων περιοχή να εμφανίζει έλλειψη μελανίνης. Η νόσος επηρεάζει περίπου το 0,5-2% του γενικού πληθυσμού. Τα ακριβή αίτια της λεύκης δεν είναι ξεκάθαρα. Η πιθανότητα ένας ασθενής να εμφανίσει μια αυτοάνοση διαταραχή είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με λεύκη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Ακόμη, η σχέση μεταξύ λεύκης και κοιλιοκάκης είναι αμφισβητήσιμη αν και έχει βρεθεί πως τα αντισώματα της κοιλιοκάκης είναι πιο συχνά σε ασθενείς με λεύκη συγκριτικά με τον υπόλοιπο υγιή πληθυσμό.

Περιγράφονται στη βιβλιογραφία δύο περιστατικά ασθενών τα οποία παρουσίασαν επαναχρωματισμό του δέρματος στην περιοχή που έπασχε από λεύκη έπειτα από αυστηρή διατροφή ελεύθερη γλουτένης. Το πρώτο περιστατικό αφορά ένα κορίτσι 9 ετών στο οποίο έγινε επαναχρωματισμός του δέρματος έπειτα από 3 χρόνια δίαιτας ελεύθερη γλουτένης. Ο επαναχρωματισμός διατηρήθηκε για 7 χρόνια. Το δεύτερο περιστατικό αφορά τον επαναχρωματισμό σημείων του προσώπου με λεύκη σε μία γυναίκα 22 ετών χωρίς ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κοιλιοκάκης. Δεν πραγματοποιήθηκε ορολογικός έλεγχος. Η ασθενής παρουσίασε εμφανή βελτίωση ύστερα από δίαιτα ελεύθερη γλουτένης για ένα μήνα και η μέγιστη βελτίωση επήλθε μετά από τρεις μήνες.

Τα παραπάνω περιστατικά δείχνουν πως είναι πιθανό μία δίαιτα ελεύθερη γλουτένης να μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς με λεύκη είτε συνυπάρχει ευαισθησία στη γλουτένη είτε όχι. Αξίζει σίγουρα μία προσπάθεια θεραπείας μέσω της συγκεκριμένης διατροφής αλλά χρειάζεται να γίνει περαιτέρω έρευνα πάνω στο θέμα. [43, 58]



Εικόνα 7: Χέρια ασθενή με λεύκη

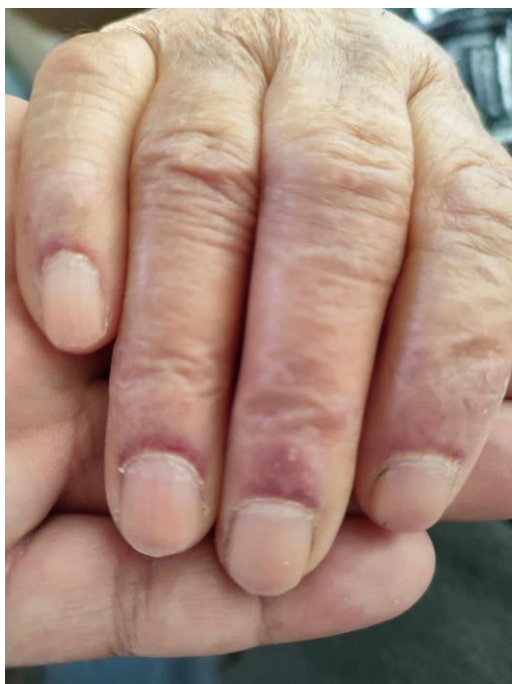
#### 4.9. Ομαλός λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας είναι μία φλεγμονώδη δερματοπάθεια που προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Χαρακτηρίζεται από μικρές πολυγωνικές μωβ βλατίδες, με επίπεδη κορυφή που μπορεί να συνενωθούν σε σκληρές, φολιδωτές πλάκες. Ο ομαλός λειχήνας εντοπίζεται στις καμπτικές επιφάνειες των βραχιονίων, την έσω επιφάνεια των μηρών, τις κνήμες, τη ραχιαία επιφάνεια των άνω άκρων, το τριχωτό της κεφαλής, τη στοματική κοιλότητα και τα γεννητικά όργανα. Παρά το γεγονός ότι ο επιπολασμός του ομαλού λειχήνα δεν είναι γνωστός, εκτιμάται πως κυμαίνεται μεταξύ 0,22% και 5%. Θεωρείται ότι προκαλείται από μία αυτοάνοση αντίδραση T κυττάρων εναντίων των βασικών επιθηλιακών κερατινοκυττάρων σε άτομα με γενετική προδιάθεση. Ακόμη, μπορεί να προκληθεί από διάφορα φάρμακα όπως είναι η β-αναστολείς, τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς ΜΕΑ. Το 2015, μία έρευνα έδειξε πως ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ομαλό λειχήνα συγκριτικά με υγιή άτομα. Σε μία άλλη έρευνα φάνηκε ύφεση των συμπτωμάτων του ομαλού λειχήνα ύστερα από έναρξη διατροφής ελεύθερης γλουτένης. [43]

#### 4.10. Νεανική δερματομυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεανικής δερματομυοσίτιδας και δερματομυοσίτιδας σε ασθενείς που πάσχουν από κοιλιοκάκη. Όταν οι ασθενείς διαγιγνώσκονται με αυτές τις παθήσεις, ακόμη και σε απουσία συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα, πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για κοιλιοκάκη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της δερματομυοσίτιδας πιθανώς να υφίστανται με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Τα δερματικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν ερύθημα του ηλιοτροπίου, βλατίδες του Gottron και περιονύχιες αλλοιώσεις.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η καταγραφή ενός περιστατικού μιας γυναίκας 40 ετών με ταυτόχρονη νόσηση από δερματομυοσίτιδα και κοιλιοκάκη. Η ασθενής αφού διαγνώστηκε με δερματομυοσίτιδα και σιδηροπενική αναιμία, την ανέλαβαν οι γαστρεντερολόγοι προκειμένου να τη διερευνήσουν για γαστρεντερική κακοήθεια. Οι εξετάσεις αίματος έδειξαν έλλειψη διάφορων βιταμινών συμβατές με δυσαπορρόφηση. Η γαστροσκόπηση και η βιοψία λεπτού εντέρου ήταν υπέρ κοιλιοκάκης. Στη συνέχεια η ασθενής τέθηκε υπό αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η ασθενής παρουσίασε βελτίωση στις ελλείψεις βιταμινών και τα συμπτώματα της δερματομυοσίτιδας υφέθηκαν πλήρως. Αυτό το περιστατικό πρέπει να εγείρει υποψίες για μελλοντικά περιστατικά δερματομυοσίτιδας και πιθανή θεραπεία αυτών με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. [3, 59]



Εικόνα 8: Χέρια ασθενή με δερματομυοσίτιδα

#### 4.11. Γραμμική IgA δερματοπάθεια

Η γραμμική IgA δερματοπάθεια είναι μία σπάνια υποεπιδερμική φυσαλιδώδης πάθηση με γραμμική εναπόθεση ανοσοσφαιρίνης A στη βασική μεμβράνη. Κάποτε πίστευαν πως ήταν μια άλλη μορφή της ερπητοειδούς δερματίτιδας ή του πομφολιγώδους πεμφιγοειδούς. Δεν υπάρχει κάποια γνωστή συσχέτιση της γραμμικής IgA δερματοπάθειας με την κατανάλωση γλουτένης. Η συνύπαρξη εντεροπάθειας λόγω ευαισθησίας στη γλουτένη και γραμμικής IgA δερματοπάθειας κυμαίνεται μεταξύ 0-24%. Έχουν περιγραφεί περιστατικά της νόσου με πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων μετά από διατροφή ελεύθερη γλουτένης αλλά και περιστατικά στα οποία η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης σε συνδυασμό με τη δαψόνη έφερε το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Έχει καταγραφεί περιστατικό ασθενή, που έπασχε από γραμμική IgA δερματοπάθεια και από εντεροπάθεια λόγω ευαισθησίας στη γλουτένη, ο οποίος είχε απαλλαγεί τόσο από τα δερματικά όσο και από τα γαστρεντερικά του συμπτώματα ακολουθώντας δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και λαμβάνοντας δαψόνη. Στη συνέχεια ο ασθενής επέστρεψε στην ελεύθερη δίαιτα και διέκοψε τη δαψόνη, κάτι το οποίο οδήγησε σε επιστροφή των συμπτωμάτων τόσο από το γαστρεντερικό όσο και από το δέρμα. Ένα άλλο περιστατικό ασθενή με γραμμική IgA δερματοπάθεια που ξεκίνησε δίαιτα ελεύθερη γλουτένης, μετά από ένα χρονικό διάστημα εμφάνισε μερική ύφεση των συμπτωμάτων και χρειάστηκε συμπληρωματική αγωγή με δαψόνη. Αυτά τα περιστατικά εγείρουν ερωτήματα κατά πόσο η πάθηση σχετίζεται με τη γλουτένη ή όχι και αν μια διατροφή που δεν περιλαμβάνει γλουτένη είναι αρκετή για τη θεραπεία ενός ασθενή, καθώς και στα 2 περιστατικά η συμπληρωματική θεραπεία με δαψόνη ήταν απαραίτητη. [44, 60]

#### 4.12. Λοιπές δερματολογικές παθήσεις

Έχουν περιγραφεί κατά καιρούς και άλλα περιστατικά ασθενών με δερματικές παθήσεις, οι εκδηλώσεις των οποίων φαίνεται να ανταποκρίνονται στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Ωστόσο, υπάρχει πολύ μικρή έρευνα πάνω στη σύνδεση των συγκεκριμένων παθήσεων με τη γλουτένη και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν μόνο μεμονωμένα περιστατικά. Κάποιες από τις παθήσεις είναι η ιχθύαση, λειχνοειδής πιτυρίαση, οζώδες ερύθημα, δερματική αμυλοείδωση μερική λιποδυστροφία, εγκάρσια λευκονυχία και σύνδρομο άτυπου σπίλου. [3]

Συνοπτικός πίνακας δερματολογικών παθήσεων και σύνδεση αυτών με κοιλιοκάκη/κατανάλωση γλουτένης.

Νόσος	Κλινική εικόνα	Κοινό γενετικό υπόβαθρο με κοιλιοκάκη	Αυξημένη πιθανότητα νόσου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό	Καταγραφή περιστατικού ύφεσης δερματικών συμπτωμάτων με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης	Αντισώματα κοιλιοκάκης
Κνίδωση	Πλάκες ή/και αγγειοοίδημα	HLA-DQ8		NAI	
Ατοπική δερματίτιδα	Ερυθρότητα, λειχηνοποίηση, απολέπιση, οζίδια		Τετραπλάσια		
Ψωρίαση	Πλάκες με αργυρόχροα λέπια, κνίδωση	NAI	Τριπλάσια	NAI	IgA έναντι της γλιαδίνης
Στοματική άφθα	Επώδυνα έλκη		NAI		Έναντι ενδομυίου και tTG
Ροδόχρους ακμή	Ερύθημα προσώπου	DQB1 και DQA1	NAI		
Γυροειδής αλωπεκία	Μη ουλώδης τριχόπτωση			NAI	
Δερματική αγγειίτιδα	Ψηλαφητή πορφύρα, οζίδια, αιμορραγικά κυστίδια, πομποί, δικτυωτή πελίδνωση			NAI	NAI
Λεύκη	Αποχρωματισμός δέρματος			NAI	NAI (πιο συχνά συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό)
Ομαλός λειχήνας	Πολυγωνικές βλατίδες, πλάκες		NAI	NAI	
Νεανική δερματομυοσίτιδα και δερματομυοσίτιδα	Ερύθημα του ηλιοτροπίου, βλατίδες του Gottron, περιονύχιες αλλοιώσεις			NAI	
Γραμμική IgA δερματοπάθεια	Φυσαλίδες			NAI	

## Συμπέρασμα

Η γλουτένη είναι αναπόσπαστο κομμάτι στην καθημερινή διατροφή του ανθρώπου και περιέχεται στην πλειοψηφία των τροφίμων που καταναλώνουμε καθημερινά. Περιέχεται στο σιτάρι το οποίο αποτελεί μία από τις βασικές τροφές του ανθρώπου, κυρίως στο Δυτικό κόσμο. Υπάρχουν άνθρωποι που πάσχουν από κοιλιοκάκη ή ευαισθησία στη γλουτένη με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η καθημερινότητά τους καθώς υπάρχει μεγάλος περιορισμός στην επιλογή τροφίμων. Οι νοσούντες πρέπει να ακολουθούν αυστηρή δίαιτα ελεύθερη γλουτένης και αυτός είναι ο λόγος που όλη η κοινωνία έχει αρχίσει να προσανατολίζεται και πρέπει να προσαρμοστεί στη δημιουργία ολοένα και περισσότερων προϊόντων χωρίς ίχνος γλουτένης. Κάθε άνθρωπος με κοιλιοκάκη βέβαια παρουσιάζει διαφορετική ανοχή στη γλουτένη. Δυστυχώς, αυτή τη στιγμή η ποικιλία των προϊόντων που είναι ελεύθερα γλουτένης είναι περιορισμένη και ακριβή, με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη έως αδύνατη η συμμόρφωση των ασθενών στη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Οι ασθενείς πολύ συχνά περιορίζουν ακόμη και τις κοινωνικές τους συναναστροφές και η ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών, συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό είναι κατώτερη.

Υπάρχει πλέον μία διάθεση και ένας προσανατολισμός πέρα από τις κλασικές θεραπείες της κοιλιοκάκης να εντοπίσουμε νέες θεραπείες οι οποίες θα διευκολύνουν την καθημερινότητα των ασθενών και πιθανώς θα έχουν μικρότερο κόστος. Έχει αναπτυχθεί και είναι πλέον αρκετά απλή η διαδικασία της διάγνωσης της νόσου. Ο κόσμος έχει ευαισθητοποιηθεί και έχει ενημερωθεί για την ύπαρξη της.

Υπάρχουν πολλοί ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ερπητοειδή δερματίτιδα, λόγω της κατανάλωσης γλουτένης. Οι δερματικές παθήσεις και τα εξανθήματα αυτών, δεδομένου ότι είναι εμφανή στον κοινό πληθυσμό, εμφανίζουν ένα ψυχολογικό βάρος στους ασθενείς διότι ακόμη και εν έτη 2023 υπάρχει κοινωνικό στίγμα. Η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι μία καλά μελετημένη πάθηση που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη και φαίνεται αποτελεί τη δερματική εκδήλωση της νόσου. Πολλές φορές μπορεί η κοιλιοκάκη να έχει παραμείνει αδιάγνωστη, αλλά να εμφανίζονται συμπτώματα ερπητοειδούς δερματίτιδας τα οποία πρέπει να μας υποψιάσουνε για την κοιλιοκάκη και να γίνει διερεύνηση αυτής.

Πέρα από την ερπητοειδή δερματίτιδα, η κατανάλωση γλουτένης και η ύπαρξη της κοιλιοκάκης φαίνεται να συνδέονται και με πολλές άλλες παθήσεις του δέρματος. Κάποιες από αυτές τις παθήσεις είναι η γυροειδής αλωπεκία, η ψωρίαση, η ατοπική δερματίτιδα, η ροδόχρους ακμή και η λεύκη. Οι εκδηλώσεις συμπτωμάτων στο δέρμα είναι τα πιο συχνά συμπτώματα εξωεντερικών εκδηλώσεων της κοιλιοκάκης. Κάποιες από αυτές τις παθήσεις εμφανίζουν κοινό γενετικό υπόβαθρο με την κοιλιοκάκη. Έχει γίνει προσπάθεια σύνδεσης της γλουτένης με διάφορες δερματικές παθήσεις. Κάποιες δερματικές

παθήσεις είναι πιο καλά μελετημένες ενώ κάποιες άλλες δερματικές παθήσεις έχουν περιορισμένο αριθμό ερευνών, οι οποίες αφορούν την ύφεση των συμπτωμάτων τους με δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Σε ορισμένες δερματικές παθήσεις υπάρχει ασάφεια ακόμη και στον ίδιο τον παθογενετικό τους μηχανισμό, οπότε υπάρχει ακόμη πολύς δρόμος.

Συμπεραίνουμε ότι η βιβλιογραφία που αφορά τη σύνδεση γλουτένης και διάφορων δερματολογικών παθήσεων είναι περιορισμένη και ελλιπής. Παρ' όλα αυτά καταλαβαίνουμε πως υπάρχει ισχυρή σύνδεση της γλουτένης και πολλών δερματολογικών παθήσεων. Έχει ανοίξει πλέον ο δρόμος και πρέπει να εστιάσουμε στη σύνδεση της γλουτένης και διάφορων παθήσεων του δέρματος προκειμένου και να κατανοήσουμε καλύτερα τον μηχανισμό δημιουργίας των δερματικών παθήσεων, αλλά και να επιτευχθεί η κατάλληλη θεραπεία αυτών των νόσων. Στόχος είναι η ευαισθητοποίηση της κοινωνίας, η διερεύνηση των παθήσεων και η εύρεση κατάλληλων θεραπειών προκειμένου να υπάρχει καλύτερη κατανόηση και να βελτιώσουμε την ποιότητα ζωής των ασθενών με δερματικές παθήσεις. Το δέρμα, είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου συστήματος και είναι ορατό με γυμνό οφθαλμό. Οι παθήσεις του δέρματος επηρεάζουν την εικόνα μας και το πως μας βλέπουν οι γύρω μας. Είναι υψίστης σημασίας να διερευνήσουμε σε βάθος τα νοσήματα του δέρματος με στόχο να βρεθεί η κατάλληλη θεραπεία, προκειμένου να έχουμε μια καλύτερη ποιότητα ζωής.

## Βιβλιογραφία

1. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32 Suppl 1:78-81. doi: 10.1111/jgh.13703. PMID: 28244676.
2. Shewry PR. Wheat. *Journal of experimental botany*. 2009 Apr 1;60(6):1537-53.
3. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, Santos-Juanes J. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients*. 2018 Jun 21;10(7):800. doi: 10.3390/nu10070800. PMID: 29933630; PMCID: PMC6073559.
4. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, Aimo C, Quintarelli L, Ruffo di Calabria V, Donati ME, Bonciolini V, Antiga E, Caproni M. Skin gluten-related disorders: new and old cutaneous manifestations to be considered. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 17;10:1155288. doi: 10.3389/fmed.2023.1155288. PMID: 37265490; PMCID: PMC10229844.
5. Roszkowska A, Pawlicka M, Mroczek A, Bałabuszek K, Nieradko-Iwanicka B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 May 28;55(6):222. doi: 10.3390/medicina55060222. PMID: 31142014; PMCID: PMC6630947. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 2016 Oct 18;8(10):644. doi: 10.3390/nu8100644. PMID: 27763541; PMCID: PMC5084031.
6. Kucek LK, Veenstra LD, Amnuaycheewa P, Sorrells ME. A Grounded Guide to Gluten: How Modern Genotypes and Processing Impact Wheat Sensitivity. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2015 May;14(3):285-302. doi: 10.1111/1541-4337.12129. Epub 2015 Feb 17. PMID: 33401796.
7. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Oct;283(4):G996-G1003. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2002. PMID: 12223360.
8. Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 2016 Oct 18;8(10):644. doi: 10.3390/nu8100644. PMID: 27763541; PMCID: PMC5084031.
9. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*. 2007 Apr;24(2):115-9. doi: 10.1016/j.fm.2006.07.004. Epub 2006 Sep 7. PMID: 17008153.
10. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583-613.



- doi: 10.1177/2050640619844125. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31210940; PMCID: PMC6545713.
11. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018 Nov 21;6:350. doi: 10.3389/fped.2018.00350. PMID: 30519552; PMCID: PMC6258800.
  12. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35691302.
  13. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28760445.
  14. Sanz Y. Microbiome and Gluten. *Ann Nutr Metab*. 2015;67 Suppl 2:28-41. doi: 10.1159/000440991. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26605783.
  15. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Feb;39(1):23-31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30099930.
  16. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med*. 2020 Jan 7;172(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202001070. PMID: 31905394.
  17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497. PMID: 31568151.
  18. Gandini A, Gededzha MP, De Maayer T, Barrow P, Mayne E. Diagnosing coeliac disease: A literature review. *Hum Immunol*. 2021 Dec;82(12):930-936. doi: 10.1016/j.humimm.2021.07.015. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34462157.
  19. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci*. 2014 Sep;59(9):2199-206. doi: 10.1007/s10620-014-3143-1. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24705698; PMCID: PMC4149591.
  20. Cecilio LA, Bonatto MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Jul-Sep;28(3):183-5. doi: 10.1590/S0102-67202015000300009. PMID: 26537142; PMCID: PMC4737358.
  21. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002 Jan 17;346(3):180-8. doi: 10.1056/NEJMra010852. PMID: 11796853.
  22. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N,

- Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210-28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24917550; PMCID: PMC4112432.
23. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013 Jul;62(7):996-1004. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302196. Epub 2012 May 22. PMID: 22619366; PMCID: PMC3525791.
24. Kaukinen K, Collin P, Mäki M. Latent coeliac disease or coeliac disease beyond villous atrophy? *Gut*. 2007 Oct;56(10):1339-40. doi: 10.1136/gut.2006.113084. PMID: 17872565; PMCID: PMC2000254.
25. Lauret E, Rodrigo L. Celiac disease and autoimmune-associated conditions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:127589. doi: 10.1155/2013/127589. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23984314; PMCID: PMC3741914.
26. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(11):1044-52. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x. Epub 2008 Feb 29. PMID: 18315587.
27. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(5):289-98. doi: 10.1007/BF03256294. PMID: 18803427.
28. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;7(4):204-13. doi: 10.1038/nrgastro.2010.23. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20212505.
29. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol*. 2021 May;22(3):329-338. doi: 10.1007/s40257-020-00584-2. PMID: 33432477; PMCID: PMC8068693.
30. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Oct;12(10):561-71. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26260366.
31. Salmi T, Hervonen K. Current Concepts of Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol*. 2020 Feb 12;100(5):adv00056. doi: 10.2340/00015555-3401. PMID: 32039457; PMCID: PMC9128881.
32. 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 Aug;165(2):354-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10385.x. PMID: 21517799.

33. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, Acuña D, García-Novo D. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens*. 1997 Jul;50(1):52-6. doi: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02834.x. PMID: 9243756.
34. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002 Mar 18;195(6):747-57. doi: 10.1084/jem.20011299. PMID: 11901200; PMCID: PMC2193738.
35. Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P; Italian Group for Cutaneous Immunopathology. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jun;23(6):633-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03188.x. Epub 2009 Mar 10. PMID: 19470076.
36. Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol*. 2002 Nov-Dec;12(6):523-31. PMID: 12459520.
37. 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. PMID: 34004067.
38. Nguyen CN, Kim SJ. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis, Disease Monitoring, and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 20;57(8):843. doi: 10.3390/medicina57080843. PMID: 34441049; PMCID: PMC8400185
39. Turchin I, Barankin B. Dermatitis herpetiformis and gluten-free diet. *Dermatol Online J*. 2005 Mar 1;11(1):6. PMID: 15748547.
40. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):420-34. doi: 10.1067/mjd.2001.114733. PMID: 11511841.
41. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, Evans D, Fry L. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1996 Sep;135(3):363-7. PMID: 8949426.
42. Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar;35(5):540-51. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04972.x. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22239821.
43. Graziano M, Rossi M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. *Int Rev Immunol*. 2018;37(6):291-300. doi: 10.1080/08830185.2018.1533008. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516407.

44. Muddasani S, Rusk AM, Baquerizo Nole KL. Gluten and skin disease beyond dermatitis herpetiformis: a review. *Int J Dermatol*. 2021 Mar;60(3):281-288. doi: 10.1111/ijd.15098. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32810304.
45. Hautekeete ML, DeClerck LS, Stevens WJ. Chronic urticaria associated with coeliac disease. *Lancet*. 1987 Jan 17;1(8525):157. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91986-6. PMID: 2879987.
46. Haussmann J, Sekar A. Chronic urticaria: a cutaneous manifestation of celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2006 Apr;20(4):291-3. doi: 10.1155/2006/871987. PMID: 16609761; PMCID: PMC2659909.
47. Pedrosa Delgado M, Martín Muñoz F, Polanco Allué I, Martín Esteban M. Cold urticaria and celiac disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(2):123-5. PMID: 18447142.
48. Ress K, Annus T, Putnik U, Luts K, Uiho R, Uiho O. Celiac disease in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul-Aug;31(4):483-8. doi: 10.1111/pde.12372. Epub 2014 May 16. PMID: 24831884.
49. Ojetti V, Aguilar Sanchez J, Guerriero C, Fossati B, Capizzi R, De Simone C, Migneco A, Amerio P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol*. 2003 Nov;98(11):2574-5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.08684.x. PMID: 14638373.
50. Acharya P, Mathur M. Association between psoriasis and celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1376-1385. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.039. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31809817.
51. Michaëlsson G, Gerdén B, Ottosson M, Parra A, Sjöberg O, Hjelmquist G, Lööf L. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol*. 1993 Dec;129(6):667-73. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03329.x. PMID: 8286249.
52. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, Liao W. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):350-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.017. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24780176; PMCID: PMC4104239.
53. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012 Sep;41(8):577-83. doi: 10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22413800.
54. Wang FY, Chi CC. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1415-1424. doi: 10.1007/s12325-021-01624-x. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33507499; PMCID: PMC7932979.
55. Klemm N, Gooderham MJ, Papp K. Could it be gluten? Additional skin conditions associated with celiac disease. *Int J Dermatol*. 2022 Jan;61(1):33-38. doi: 10.1111/ijd.15750. Epub 2021 Jul 2. PMID: 34212363.

56. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1333-7. doi: 10.1016/0016-5085(95)90597-9. PMID: 7557104.
57. Naylor E, Atwater A, Selim MA, Hall R, Puri PK. Leukocytoclastic vasculitis as the presenting feature of dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol*. 2011 Nov;147(11):1313-6. doi: 10.1001/archdermatol.2011.293. PMID: 22106118.
58. Rodríguez-García C, González-Hernández S, Pérez-Robayna N, Guimerá F, Fagundo E, Sánchez R. Repigmentation of vitiligo lesions in a child with celiac disease after a gluten-free diet. *Pediatr Dermatol*. 2011 Mar-Apr;28(2):209-10. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01388.x. PMID: 21504457.
59. Song MS, Farber D, Bitton A, Jass J, Singer M, Karpati G. Dermatomyositis associated with celiac disease: response to a gluten-free diet. *Can J Gastroenterol*. 2006 Jun;20(6):433-5. doi: 10.1155/2006/574074. PMID: 16779462; PMCID: PMC2659927.
60. Egan CA, Smith EP, Taylor TB, Meyer LJ, Samowitz WS, Zone JJ. Linear IgA bullous dermatosis responsive to a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1927-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03897.x. PMID: 11419853.