

КОЖНЫЕ МАРКЕРЫ ЦЕЛИАКИИ

© Людмила Александровна Карякина, Ксения Сергеевна Кукушкина

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Контактная информация: Людмила Александровна Карякина — доцент кафедры дерматовенерологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: doka_kla@mail.ru

Резюме: Представленная статья посвящена кожным маркерам целиакии. В статье рассматриваются наиболее частые дерматологические проявления глютеневой энтеропатии, своевременная диагностика которой играет значительную роль для практикующих врачей. Авторы, на основании проанализированной литературы, сообщают о клинической значимости специфических кожных проявлений как диагностических маркеров целиакии. В статье подчеркивается роль безглютеновой диеты в лечении заболеваний кожи.

Ключевые слова: целиакия, безглютеновая диета, герпетиформный дерматит Дюринга, atopический дерматит, хроническая рецидивирующая крапивница, гнездная алопеция.

SKIN MARKERS OF CELIAC DISEASE

© Lyudmila A. Karyakina, Kseniya S. Kukushkina

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg. 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevsky Ave., 47

Contact information: Lyudmila A. Karyakina — associate professor of dermatology Northwestern state medical University them. I.I. Mechnikov. E-mail: doka_kla@mail.ru

Summary: This article is devoted to cutaneous markers of celiac disease. The article discusses the most frequent dermatological manifestations of gluten enteropathy, the timely diagnosis of which plays a significant role for medical practitioners. The authors, on the basis of the analyzed literature, report on the clinical significance of specific skin manifestations as diagnostic markers of celiac disease. The article highlights the role of a gluten-free diet in the treatment of skin diseases.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, Düring herpetiform dermatitis, atopic dermatitis, chronic recurrent urticaria, alopecia areata.

Целиакия — хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся непереносимостью глютена (сложного белка, входящего в состав ряда злаковых культур: ржи, овса, ячменя и пшеницы), с развитием в классических случаях синдрома мальабсорбции и гипорегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Болеют целиакией преимущественно европейцы и их потомки в странах Северной Америки и Австралии, что связано с генетической предрасположенностью (носительство HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8). У женщин целиакия встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. До недавнего времени целиакия считалась в России одним из редких заболеваний. Ее распростра-

ненность среди населения России точно не установлена, однако с появлением методов серологической диагностики (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизиуму) стало возможным проведение широких скрининговых исследований, что улучшило ее диагностику. В последние годы отмечается тенденция к росту целиакии [1].

К факторам риска развития данного заболевания, кроме наследственной предрасположенности, относятся короткая продолжительность грудного вскармливания, искусственное вскармливание или раннее введение прикорма, содержащего большое количество глютена, а также частые (более трех в первый год жизни) кишечные инфекции [2].

Клинически выделяют классическую, атипичную и латентную целиакию. Следует отметить, что запоздалая диагностика «классической» целиакии ведет к развитию тяжелых осложнений, таких как ее рефрактерность, язвенный еюноилеит, коллагеновая спру, Т-клеточная лимфома кишечника, а назначение безглютеновой диеты приводит к регрессу разнообразных проявлений заболевания и к предупреждению осложнений.

Целиакия нередко сопровождается внекишечными проявлениями. В последнее время появляется все больше доказательств, подтверждающих связь между целиакией и некоторыми кожными заболеваниями [2, 3]. В 2006 году Humbert et al. предложили классификацию кожных заболеваний, связанных с целиакией и подразделили их на четыре категории: аутоиммунные, аллергические, воспалительные и смешанные.

Кожные проявления целиакии характеризуются чрезвычайной вариабельностью не только по своим иммунопатогенетическим механизмам возникновения, но и по клиническим характеристикам. Патология тонкой кишки с нарушением процессов всасывания (синдром мальабсорбции), аллергия к глютену вызывает ухудшение симптомов как со стороны тонкого кишечника, так и со стороны кожи. Именно поэтому целью данной статьи является ознакомление практикующих врачей с основами дерматологической семиотики заболеваний [3, 4].

ГЕРПЕТИФОРМНЫЙ ДЕРМАТОЗ ДЮРИНГА

Герпетиформный дерматоз (dermatitis herpetiformis Duhring; болезнь Дюринга, ГД) — воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы. Герпетиформный дерматит, как и глютен чувствительная энтеропатия ассоциирован с гаплотипом HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [5]. Примерно у 5% пациентов с целиакией развивается герпетиформный дерматит. История коморбидности этого заболевания берет свое начало с 1999 г., когда W. Deiterich и соавт. впервые определили в плазме таких пациентов антитела к тканевой трансглутаминазе. В большинстве ранних эпидемиологических исследований распространенность симптомов глютеновой энтеропатии у больных дерматитом Дюринга колебалась в пределах от 60 до 80% [6]. В настоящее время наличие уточненных диа-

гностических критериев целиакии и латентных форм этого заболевания позволяет с уверенностью говорить о дерматозе Дюринга, как о кожном проявлении различных клинико-иммунологических форм глютеновой энтеропатии. Наиболее частыми провоцирующими факторами появления высыпаний на коже при ГД являются: пища богатая глютенем, стрессовые ситуации, травмы, использование препаратов йода, солнечные ожоги, контакт с ядохимикатами, беременность и роды, злокачественные новообразования, переохлаждение и ОРВИ [6, 7].

Клинически заболевание проявляется: эритематозными, отечными, слегка возвышающимися пятнами или бляшками с небольшими чешуйками, или корками на поверхности в виде колец, фигур причудливой формы; папулами розово — красного цвета полусферической или конической формы до 2–7 мм в диаметре; напряженными везикулами, пузырями, заполненными серозным содержимым и расположенными на гиперемизованном фоне; волдырями (значительно реже); экскориациями. После эпителизации эрозий на коже остаются пятна желто — коричневого цвета. Чаще всего элементы сыпи локализуются на разгибательных поверхностях конечностей, ягодиц, крестцовой и лопаточной областей, волосистой части головы, лица и границы роста волос.

Таким образом, основными клиническими характеристиками дерматоза Дюринга являются, во-первых, так называемый истинный полиморфизм элементов сыпи, т.е. наличие нескольких видов герпетиформно сгруппированных (папул, пузырьков, булл, волдырей и т.д.), а во-вторых, наличие зуда в области высыпаний, как неотъемлемого признака данной болезни [7, 8]. Диагноз герпетиформного дерматоза Дюринга легко подтверждается гистологическим исследованием, показывающим патогномичные гранулярные отложения иммуноглобулина А (IgA) в папиллярной дерме путем прямой иммунофлюоресценции, а также иммунологического, аллергологического и гастроэнтерологического исследований. С помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (РИФ) у больных данным дерматозом в 80% случаев в сыворотке крови выявляют IgA-антитела против эндомизия (межфибриллярной субстанции гладких мышц), в 60% — антитела к α-глиадину и антитела к тканевой трансглутаминазе [8]. Дополнительное значение в диагностике имеет цитодиагностика (эозинофилия в мазках-отпечатках со дна эрозий). Дополнительное диагностическое значение имеют ре-

зультаты пробной терапии диаминодифенилсульфоном (быстрый регресс высыпаний и зуда).

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

В научных работах встречается упоминание о проявлении atopического дерматита при целиакии. Анализ публикаций российских и зарубежных авторов показал, что доля АтД при целиакии не превышает 20%. Это совпадает с популяционной частотой АтД, но среди педиатров и дерматологов существует мнение, что при целиакии АтД встречается гораздо чаще [9]. В своей работе Ressa и коллеги проанализировали распространенность целиакии у 351 ребенка с atopическим дерматитом по сравнению с общей педиатрической популяцией и показали больший риск развития целиакии (в 4 раза) у пациентов с АтД [10].

В этом исследовании также подчеркивается необходимость оценки экономической эффективности своевременного скрининга пациентов с АтД для выявления целиакии, чтобы предотвратить долгосрочные осложнения. Рандомизированное исследование 4114 пациентов Ciacsi, выявило наличие АтД у пациентов с целиакией в три раза чаще, чем у лиц не страдающих этой энтеропатией [10, 11].

Атопический дерматит (АтД) — это хронический дерматоз, имеющий сложную многофакторную патогенетическую основу с характерным фенотипом и типичными очагами поражения. По данным разных авторов заболеваемость atopическим дерматитом составляет до 5% населения земного шара, в урбанизированных районах от 15 до 20%, причем у 60% пациентов первые проявления заболевания на первом году жизни.

Возрастные особенности локализации и морфологии кожных элементов отличают atopический дерматит от других экзематозных и лихеноидных заболеваний кожи. Зуд является постоянным симптомом заболевания во всех возрастных периодах. Различают три периода (стадии) в развитии данного дерматоза: младенческий, детский и взрослый [9, 11].

Младенческий период АтД обычно начинается с 2–3 месяцев жизни ребенка. В этот период преобладает экссудативная форма заболевания, при которой воспаление носит острый или подострый характер. Клиническая картина представлена эритематозными пятнами, папулами и везикулами, локализующимися на щеках и/или волосистой части головы, явлениями отека и мокнутия. Дермографизм обычно крас-

ный. Кроме того, высыпания могут локализоваться преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей. Обострения кожного процесса в значительной степени связаны с алиментарными факторами. Младенческий период АтД обычно заканчивается ко второму году жизни ребенка выздоровлением (у 50% больных) или переходит в следующий период (детский). Детский период АтД характеризуется высыпаниями, которые носят менее экссудативный характер и представлены воспалительными милиарными и/или лентикулярными папулами, папуло-везикулами и эритематозно-сквамозными пятнами, локализующимися на коже верхних и нижних конечностей, в области запястий, предплечий, локтевых и подколенных сгибов, голеностопных суставов и стоп. Дермографизм становится смешанным или белым. Появляются пигментация век, дисхромии, нередко ангулярный хейлит. Состояние кожи меньше зависит от алиментарных факторов. Отмечается сезонность в течении заболевания с обострениями весной и осенью [11, 12].

Подростковый и взрослый период АтД характеризуется высыпаниями преимущественно на сгибательной поверхности конечностей (в локтевых и подколенных складках, сгибательных поверхностях голеностопных и лучезапястных суставов), на задней поверхности шеи, в заушных областях. Высыпания представлены эритемой, папулами, шелушением, инфильтрацией, лихенификацией, множественными эксфолиациями и трещинами. В местах разрешения высыпаний в очагах поражения остаются участки гипо- или гиперпигментации. Большинство пациентов отмечают четкую связь обострений заболевания с психоэмоциональными факторами, которые нередко нарушают сезонность заболевания. Со временем у большинства пациентов кожа очищается от высыпаний, пораженными остаются лишь подколенные и локтевые сгибы. Дерматоз может протекать с минимальными клиническими проявлениями и возрастная периодизация может наблюдаться далеко не у всех больных [12, 13].

ХРОНИЧЕСКАЯ РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КРАПИВНИЦА

Еще одним дерматозом, ассоциированным с целиакией в силу патогенетической общности иммунологических механизмов формирования, является хроническая крапивница. Крапивница является распространенным заболеванием, встречающимся у 15–25% людей в любом воз-

расте. Хроническая крапивница (длительность ≥ 6 недель) наблюдается примерно у 0,5–1% от общей популяции. Учеными доказано, что хроническая рецидивирующая крапивница имеет генетическую связь с аллелями человеческого лейкоцитарного антигена HLA-DQ8 [14].

В 1987 году Hauteke et al. впервые описали связь между болезнью Крона и хронической рецидивирующей крапивницей, хотя связь между этими двумя заболеваниями до конца не изучена. В 2017 г. Kolkhir et al. выдвинул гипотезу, что хроническая рецидивирующая крапивница тесно связана с различными аутоиммунными заболеваниями, включая тиреоидит Хашимото, пернициозную анемию, витилиго, сахарный диабет I типа, болезнь Грейвса, ревматоидный артрит и целиакии [14, 15].

Хроническая рецидивирующая крапивница характеризуется волнообразным течением, иногда на протяжении очень длительного времени (до 20–30 лет), чередованием обострений с периодами ремиссий. Довольно часто она сопровождается отеком Квинке. При крапивнице наблюдается мучительный зуд. Больные расчесывают кожу до крови.

В 2016 г., в проведенном в Великобритании большом популяционном исследовании из 453 пациентов с целиакией у 79 пациентов была хроническая рецидивирующая крапивница. В некоторых случаях использование безглютеновой диеты показало высокую эффективность в лечении хронической крапивницы, что позволяет рассматривать это заболевание, как кожный маркер целиакии [16].

ГНЕЗДНАЯ АЛОПЕЦИЯ

В 1995 году Corazza et al. впервые описана ассоциация между гнездной алопцией и целиакией. Обнаружение антиглиадиновых антител у пациентов с тяжелой формой гнездной алопцией, значительное улучшение кожного процесса на фоне безглютеновой диеты позволяет предполагать наличие целиакии у таких больных [17, 18].

Гнездная алоpecia (ГА) — органоспецифическое аутоиммунное заболевание с поражением волосных фолликулов (ВФ), формирующееся при потере фолликулами иммунной толерантности. Заболевание имеет многофакторный характер, что предполагает комплексное взаимодействие генетических особенностей организма и экзогенных триггеров, провоцирующих развитие ГА. Генетическая предрасположенность имеет полигенную природу. Прослеживается связь ГА с определенными HLA аллелями II

класса, особенно с DQB1*03 и DRB1. HLA аллели DQB1*0301(HLA-DQ7) и DRB1*1104 (HLA-DR11) могут быть ассоциированы с тотальной и универсальной алопцией [18]. Решающую роль в развитии заболевания играет Т-клеточный иммунитет. Несмотря на обнаружение у некоторых пациентов специфических антител к антигенным детерминантам волосных фолликулов, гнездная алоpecia является CD8+ Т-клеточно-опосредованным заболеванием. В связи с этим особенно интересным представляется ее ассоциация с целиакией. У 10–20% больных имеется семейный анамнез заболевания, а истинная частота заболевания, вероятно, еще выше, так как легкие случаи могут остаться незамеченными. Риск возникновения заболевания в течение жизни составляет 1,7%. ГА в равной степени встречается как у мужчин, так и у женщин. Первый очаг облысения появляется у 20% больных в детском возрасте, у 60% больных — в возрасте до 20 лет, у 20% больных — в возрасте старше 40 лет [17–19].

В зависимости от объема и типа облысения различают следующие клинические формы ГА: локальная (ограниченная), субтотальная; тотальная; универсальная. Другими формами ГА являются: многоочаговое (сетчатое) расположение участков алопеции; офиказиз; инверсный офиказиз (sisapho); диффузная форма. При локальной (ограниченной) форме ГА на волосистой части головы определяют один или несколько четко очерченных округлых очагов алопеции. При субтотальной форме ГА на коже волосистой части головы отсутствует более чем 40% волос. При офиказисе очаги алопеции имеют лентовидную форму, охватывают всю краевую зону роста волос в затылочной и височных областях. При инверсном офиказисе очаги алопеции лентовидной формы распространяются на лобно-теменную и височную области. Диффузная форма ГА характеризуется частичным или полным диффузным поредением волос на волосистой части головы [18].

При тотальной форме ГА наблюдается полная потеря терминальных волос на коже волосистой части головы. При универсальной форме ГА волосы отсутствуют на коже волосистой части головы, в области роста бровей, ресниц, на коже туловища. Субъективные симптомы, как правило, отсутствуют, некоторые больные могут предъявлять жалобы на зуд, жжение или боль в местах поражения. Типичные очаги поражения представляют собой участки нерубцового облысения округлой или овальной формы с неизменным цветом кожи. Реже наблюда-

ются очаги умеренно-красного или персикового цвета. Проксимально суженные и дистально широкие волосы в форме восклицательного знака являются характерным признаком, часто заметным на пораженном участке или по его периферии. В активной фазе заболевания на границах поражений тест на натяжение волос может быть положительным — зона «расщепленных волос». Граница зоны не превышает 0,5–1 см. Гнездная алопеция может распространяться практически на любую зону волосистого покрова, однако примерно у 90% больных поражается волосистая часть головы [19, 20].

ВЫВОДЫ

Целиакия представляет собой системный аутоиммунный процесс и может проявиться в любом возрасте манифестным течением или бессимптомными формами. Знание основных кожных проявлений глютеновой энтеропатии, умение ориентироваться в семиотике заболеваний кожи, ассоциированных с целиакией, позволяют практикующему врачу — педиатру, терапевту и гастроэнтерологу провести безошибочный дифференциальный диагноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015; Т. 13(3): 33–39.
2. Admou B., Essaadouni L., Krati K. et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 123–125.
3. Akobeng A.K., Thomas A.G. Tolerable Amount of Gluten for People With Coeliac Disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 27: 1044–1052.
4. Armstrong M.J., Hegade V.S., Robins G. Advances in Coeliac Disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2012; 28(2): 104–112.
5. Beaumont D.M., Mian M.S. Coeliac disease in old age: «A catch in the rye». Age Ageing. 1998 Jul.; 27(4): 535–8.
6. Яговдик Н.З., Белугина И.Н., Хамам Хади Салах. Ближайшие и отдаленные результаты лечения герпетического дерматита Дюринга. 2007; Рецепт № 3(53): 83–88.
7. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith., Stephen I. Katz., Barbara A. Gilchrist Amys. Paller., David J. Leffell. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition: 500–506.
8. Shuster S., Watson A.J., Marks J. Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. Lancet 1968; 1: 1101–1106.
9. Карякина Л.А., Кукушкина К.С. Современный взгляд на патогенез и возможности терапии атопического дерматита. Сборник трудов второй Всероссийской

научно-практической конференции «Пищевая непереносимость у детей, современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии». 2017: 91–92.

10. Ciacci C., Cavallaro R., Iovino P., Sabbatini F., Palumbo A., Amoroso D., Tortora R., Mazzacca G. Allergy prevalence in adult celiac disease. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 113: 1199–1203. .
11. Yaghmaie P., Koudelka C., Simpson E. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131: 428–433. .
12. Strom M., Fishbein A., Paller A., Silverberg J. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. Br.J. Dermatol. 2016; 175: 920–929. .
13. Silverberg J. Associations between atopic dermatitis and other disorders. F1000Resarch. 2018; 7: 303..
14. Heffler E., Bruna E., Rolla G. Chronic urticaria in a celiac patient: role of food allergy. J. Investig Allergol Clin Immunol. 2014; 24(5): 356–357.
15. Greaves M.W. Chronic idiopathic urticarial. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2003; 4: 363–36.
16. Lebowitz B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. Lancet 2018; 391: 70–81.
17. Ertekin V., Tosun M., Erdem T. Screening of celiac disease in children with alopecia areata. Indian J. Dermatol. 2014; 59: 317. 107.
18. Corazza G.R., Andreani M.L., Venturo N., Bernardi M., Tosti A. Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. Gastroenterology. 1995; 109: 1333–1337.
19. Humbert P., Pelletier F., Dreno B., Puzenat E., Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. Eur. J. Dermatol. 2006; 16: 4–11.
20. Caproni M., Bonciolini V., D'Errico A., Antiga E., Fabbrì P. Celiac disease and dermatologic manifestations: Many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 952753.

REFERENCES

1. Revnova M.O., Shapovalova N.S. Tseliakiya kak autoimmunoye zabolevaniye. [Celiac disease as an autoimmune disease]. Voprosy detskoy diyetologii. 2015; T.13(3): 33–39. (in Russian).
2. Admou B., Essaadouni L., Krati K. et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. Gastroenterol. Res. Pract. 2012; 123–125.
3. Akobeng A.K., Thomas A.G. Tolerable Amount of Gluten for People With Coeliac Disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2008; 27: 1044–1052.
4. Armstrong M.J., Hegade V.S., Robins G. Advances in Coeliac Disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2012; 28(2): 104–112.
5. Beaumont D.M., Mian M.S. Coeliac disease in old age: «A catch in the rye». Age Ageing. 1998 Jul.; 27(4): 535–8.

6. Yagovdik N.Z., Belugina I.N., Khamam Khadi Salakh. Blizhayshiye i otdalennyye rezul'taty lecheniya gerpetiformnogo dermatita Dyuringa. [Immediate and long-term results of treatment of herpetiform dermatitis Dühring]. 2007; Retsept № 3(53): 83–88. (in Russian).
7. Klaus Wollf, Lowell A. Goldsmith., Stephen I. Katz., Barbara A. Gilchrest Amys. Paler., David J. Leffell. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition: 500–506.
8. Shuster S., Watson A.J., Marks J. Coeliac syndrome in dermatitis herpetiformis. *Lancet* 1968; 1: 1101–1106.
9. Karyakina L.A., Kukushkina K.S. Sovremennyy vzglyad na patogenez i vozmozhnosti terapii atopicheskogo dermatita. [Modern view on the pathogenesis and possibilities of treatment of atopic dermatitis]. *Sbornik trudov vtoroy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Pishchevaya neperenosimost' u detey, sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii»*. 2017: 91–92. (in Russian).
10. Ciacci C., Cavallaro R., Iovino P., Sabbatini F., Palumbo A., Amoroso D., Tortora R., Mazzacca G. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 1199–1203.
11. Yaghmaie P., Koudelka C., Simpson E. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 428–433. .
12. Strom M., Fishbein A., Paller A., Silverberg J. Association between atopic dermatitis and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children and adults. *Br.J. Dermatol.* 2016; 175: 920–929. .
13. Silverberg J. Associations between atopic dermatitis and other disorders. *F1000Resarch.* 2018; 7: 303. .
14. Heffler E., Bruna E., Rolla G. Chronic urticaria in a celiac patient: role of food allergy. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24(5): 356–357.
15. Greaves M.W. Chronic idiopathic urticarial. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 4: 363–36.
16. Lebowhl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease. *Lancet* 2018; 391: 70–81.
17. Ertekin V., Tosun M., Erdem T. Screening of celiac disease in children with alopecia areata. *Indian J. Dermatol.* 2014; 59: 317. 107.
18. Corazza G.R., Andreani M.L., Venturo N., Bernardi M., Tosti A. Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1333–1337.
19. Humbert P., Pelletier F., Dreno B., Puzenat E., Aubin F. Gluten intolerance and skin diseases. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16: 4–11.
20. Caproni M., Bonciolini V., D'Errico A., Antiga E., Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: Many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012; 952753.