

Dermatite herpetiforme como manifestação inicial de doença celíaca durante a gravidez. Caso clínico

Dermatitis herpetiformis as first manifestation of coeliac disease during pregnancy. Case report

Rev Port Imunoalergologia 2008; 16 (6): 573-582

Gisela Calado, Graça Loureiro, Carmelita Ribeiro, Daniel Machado, Beatriz Tavares, Celso Chieira

Serviço de Imunoalergologia / *Immunology Department*, Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia induzida pela gliadina dos cereais. A prevalência tem vindo a aumentar, designadamente os casos atípicos e em idade adulta, comparativamente à apresentação clássica da infância, com manifestações gastrintestinais e decorrentes da malabsorção. Apresentamos um caso clínico de DC que se manifestou em idade adulta e cuja forma de apresentação foi a dermatite herpetiforme, durante a gravidez. Após um correcto enquadramento clínico e instituição de dieta sem glúten, verificou-se estabilização clínica. No entanto, a doente apresenta esterilidade secundária. Discute-se a interacção entre a DC e a gravidez, já que não só a DC pode ter repercussões na gravidez, como o inverso também se verifica.

Palavras-chave: Anticorpo antitransglutaminase, dermatite herpetiforme, doença celíaca, esterilidade, gliadina, gravidez.

ABSTRACT

Coeliac disease (CD) is an enteropathy induced by gliadin from cereals. Its prevalence has been rising steadily, namely the atypical cases and those diagnosed in adulthood, as compared to the classic clinical presentation in childhood, with gastrointestinal symptoms and features of intestinal malabsorption. We report a case of CD that presented in adulthood as dermatitis herpetiformis during pregnancy. After a correct clinical evaluation and the introduction of a gluten-free diet, the patient's clinical condition stabilised, but with secondary sterility. We discuss the interaction between CD and pregnancy, considering that CD has repercussions in pregnancy and vice versa.

Key-words: Anti-transglutaminase antibody, dermatitis herpetiformis, coeliac disease, gliadin, pregnancy, sterility.

INTRODUÇÃO

A doença celíaca (DC) é uma enteropatia induzida pela gliadina e outras prolaminas dos cereais, resultando de uma resposta imune humoral e celular em indivíduos geneticamente predispostos. A expressão das moléculas HLA-DQ2 (presente em $\geq 95\%$ dos doentes celíacos) e/ou HLA-DQ8 é necessária, mas não suficiente, para o desenvolvimento da doença¹. Na DC ocorre formação de autoanticorpos, designadamente os antitransglutaminase, antiendomísio, antirreticulina e antigliadina. A transglutaminase tecidual é uma enzima intracelular ubiqüitária, libertada por células inflamatórias, endoteliais e fibroblastos, em resposta a estímulos agressores. Esta enzima tem um papel importante na patogénese da DC. Por um lado é necessária para a activação do TGF- β , fundamental para a diferenciação do epitélio intestinal, processo bloqueado pelos anticorpos antitransglutaminase²; por outro, é responsável pela deamidação da gliadina, resultando em maior resposta proliferativa de células T gliadina-específicas, que contribuem para a inflamação da mucosa e para a activação adicional de células B¹. Na DC, os enterócitos degradam alguns péptidos da gliadina de forma incompleta, tornando-os importantes desencadeantes da resposta inflamatória².

INTRODUCTION

Coeliac disease (CD) is an enteropathy induced by gliadin and other prolamines present in cereals, the result of a humoral and cellular immune response in genetically susceptible subjects. The expression of HLA-DQ2 (present in $\geq 95\%$ of CD patients) and/or HLA-DQ8 molecules is necessary, but not enough, to develop the disease¹. Autoantibodies are formed in CD, namely anti-transglutaminase, anti-endomysium, anti-reticulin and anti-gliadin. Tissue transglutaminase is a ubiquitous intracellular enzyme released by inflammatory, endothelial and fibroblast cells in response to aggressive stimuli. This enzyme plays an important role in the pathogenesis of CD. On the one hand, it is necessary for TGF- β activation, fundamental for the differentiation of intestinal epithelium, a process blocked by anti-transglutaminase antibodies² and, on the other, it is responsible for gliadin deamidation, resulting in a greater proliferative response of the gliadin-specific T cells, which contribute to mucosal inflammation and additional activation of B cells¹. In CD, the enterocytes incompletely degrade several gliadin peptides, making them important triggers of the inflammatory response².

A prevalência da DC tem vindo a aumentar, designadamente os casos atípicos e em idade adulta, comparativamente à apresentação clássica da infância, com manifestações gastrointestinais e decorrentes da malabsorção. Estima-se que a prevalência de DC em adultos seja de 1:100 a 1:300 pessoas¹. Na Europa, a relação entre doentes diagnosticados e não diagnosticados situa-se entre 1:5 e 1:13¹.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 36 anos, caucasiana. Durante o 1.º trimestre de gravidez (Dezembro 2001), iniciou lesões eritemato-descamativas pruriginosas no cotovelo e joelho direitos, com generalização a todo o tegumento cutâneo ao longo da gravidez. No puerpério apresentou agravamento, com lesões bolhosas e exsudativas e iniciou poliartalgias de tipo misto (ombros, punhos, região lombossagrada e joelhos). Submetida a emolientes e dermatocorticóides durante 3 meses, com resposta clínica deficiente. Evolução por surtos, sem intervalo livre. Observada em consulta de Imunoalergologia (2005) por “agravamento progressivo das lesões cutâneas” (Figura 1).

The prevalence of CD is rising, especially the atypical cases and those diagnosed in adulthood, in comparison to the classic clinical childhood presentation with gastrointestinal symptoms and features of intestinal malabsorption. The prevalence of CD in adults has been estimated at 1:100 to 1:300 people¹. In Europe, the relation between diagnosed and non-diagnosed patients ranges from 1:5 to 1:13¹.

CASE REPORT

A 36-year-old Caucasian female, developed pruritic, erythematous-desquamative lesions during the 1st trimester of pregnancy (December 2001) on her right elbow and knee. These spread to the whole cutaneous tegument throughout the pregnancy. There was post-puerperal worsening with bullous and exudative lesions and onset of mixed type polyarthralgias in the shoulders, wrists, lumbo-sacral region and knees. The patient was prescribed moisturisers and steroid creams for three months, with unfavourable clinical response and experiencing continuous outbreaks. She had an Allergology appointment (2005) for “progressive aggravation of the skin lesions” (Figure 1). In addition to the abovementioned complaints, the

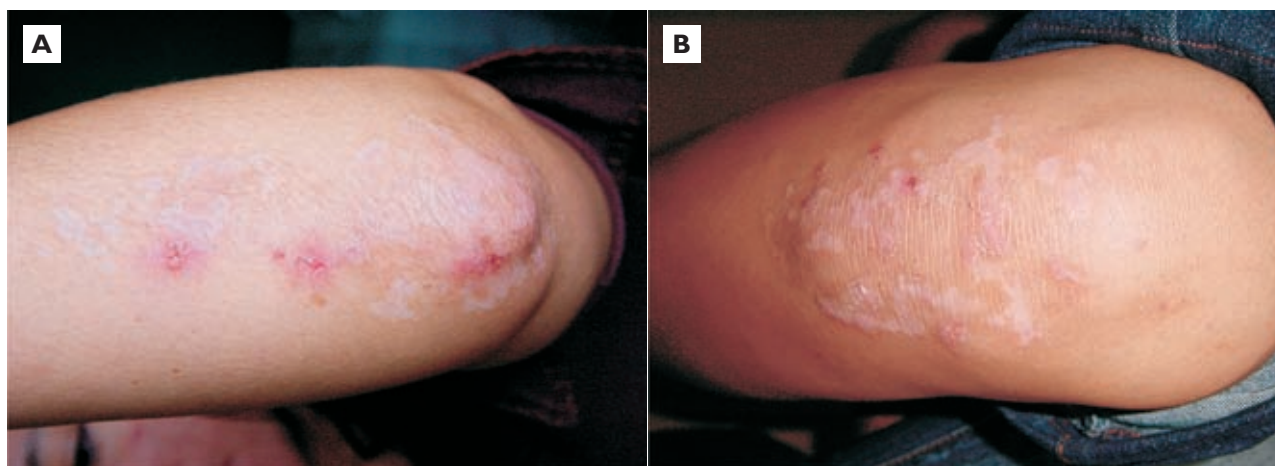


Figura 1. Eczema liquenificado, lesões de *grattage*, lesões hiper e hipopigmentadas residuais de limites irregulares e bem definidos; algumas erosões com crosta central hemorrágica, lesões bolhosas sobre placas cicatriciais, nos cotovelos (A) e joelhos (B)

Figure 1. Lichenoid eczema, grattage lesions, residual hyper- and hypopigmented lesions with irregular, well defined limits; some erosions with hemorrhagic central crust; bullous lesions on cicatricial plaques on the elbows (A) and knees (B)

Além das queixas referidas, apresentava asma intermitente e rinite persistente ligeira com 6 anos de evolução, estabilizadas sob broncodilatador de acção curta e ciclos de corticóide tópico nasal, respectivamente. Negava história de diarreia ou sintomas constitucionais. Antecedentes ginecológicos/obstétricos irrelevantes.

Ao exame objectivo apresentava vários tipos de lesões (cotovelos, punhos, cintura, sulcos infra-nadegueiros, espinha ilíaca, joelhos e região poplítea): eczema liquenificado, crostas, lesões psoriasiformes com lesões de *grattage*, lesões hiperpigmentadas residuais; descamação fina do couro cabeludo; sem lesões ungueais (Figura 1). Em consulta de reavaliação, após 3 meses de dermocorticóides, anti-histamínicos orais e emolientes, apresentava lesões bolhosas sobre placas cicatriciais (punhos, cotovelos e joelhos), cujo estudo histológico revelou dermatite herpetiforme (DH) (Quadro 1).

O prosseguimento do estudo (Quadro 1) revelou anticorpos anti gliadina IgA e IgG, anti endomísio IgA, antirreticulina e antitransglutaminase IgA positivos. Apesar de não apresentar quadro clínico típico de DC, foi referenciada à consulta de Gastroenterologia para investigação de DC subclínica. Entretanto (Junho 2006), iniciou diarreia associada a agravamento das lesões cutâneas e das artralguas. Realizou EDA e biópsias duodenais compatíveis com DC. Observada em consulta de Reumatologia, teve alta com o diagnóstico de artralguas inespecíficas.

Após 2 meses de dieta sem glúten (DSG), iniciou melhoria progressiva da DH. Actualmente (19 meses de DSG), apesar da franca melhoria clínica da DH, apresenta cólicas abdominais esporádicas, em vigilância na consulta de Gastroenterologia. Mantém anticorpos anti endomísio positivos. Apresenta esterilidade secundária, frequentando a consulta de Infertilidade.

A complementaridade do quadro clínico-laboratorial e a evolução clínica excluíram doenças bolhosas autoimunes, particularmente o lúpus eritematoso sistémico bolhoso, considerado pela presença de artralguas, ANA e esterilidade.

patient had intermittent asthma and mild persistent rhinitis with 6 years evolution, controlled with short acting bronchodilator and cycles of nasal corticosteroids, respectively. She denied any history of diarrhoea or systemic symptoms. There was no relevant gynaecological or obstetric history.

The physical examination revealed several types of lesions on the elbows, dorsa of the hands, waist, between the buttocks, iliac spine, knees and popliteal region: lichenoid eczema, crusts, psoriasiform lesions with *grattage* lesions, residual hyperpigmented lesions; thin scalp desquamation but no ungueal lesions (Figure 1). At the follow-up appointment, after 3 months of steroid creams, oral anti-histamines and emollients, the patient presented bullous lesions on the cicatricial plaques (dorsa of the hands, elbows and knees). The histological study revealed dermatitis herpetiformis (DH) (Table 1).

Further study (Table 1) revealed IgA and IgG anti-gliadin antibodies, anti-endomysial IgA, and positive IgA anti-reticulatin and anti-transglutaminase. Although the patient did not present a typical CD picture, she was referred to a Gastroenterology appointment to investigate possible subclinical CD. In June 2006, she started experiencing diarrhoea associated to aggravation of the skin lesions and arthralgias. The patient underwent upper digestive tract endoscopy and duodenal biopsies and the results were compatible with CD. The patient was referred to a Rheumatology appointment and a diagnosis of non-specific arthralgias was made.

After two months of a gluten-free diet (GFD) the DH improved progressively. Currently, 19 months after instituting the GFD, although there has been definite clinical improvement of the DH, the patient has sporadic episodes of abdominal pain and she is followed in the Gastroenterology Outpatient Clinic. Anti-endomysial antibodies remain positive. The patient presented secondary sterility and currently attends the Infertility Outpatient Clinic.

The clinico-laboratory picture and the clinical course excluded autoimmune bullous diseases, particularly bullous systemic lupus erythematosus, which we had considered in view of the presence of arthralgias, anti-nuclear antibodies (ANA) and sterility.

Quadro I. Exames complementares de diagnóstico

Estudo realizado	Pré-dieta sem glúten	19 meses após dieta sem glúten
Hemograma com leucograma, cinética do ferro, BQ sérica, VS, Igs séricas, complemento, factores reumatismais, função tiroideia	Dentro dos parâmetros da normalidade	Dentro dos parâmetros da normalidade
Anticorpos antinucleares (ANA)	Positivo com padrão granular fino denso (++++)	Positivo com padrão granular fino denso (+++)
Anticorpos antitiroideos	NE	Negativos
TCA (aeroalergénios e alergénios alimentares) (Março 2005)	Negativos	NE
Estudo funcional respiratório (pletismografia)	Padrão ventilatório normal	Padrão ventilatório normal
Telerradiografia do tórax PA	Reforço hilar bilateral	NE
TC dos seios perinasais (Out. 2005)	Pseudoquisto de retenção no seio maxilar direito	NE
Biópsia cutânea de pele lesional/perilesional (Nov. 2005) – histologia por microscopia óptica (MO) – imunofluorescência directa (IFD)	MO: “Vesículo-bolha aparentemente intraepidérmica parcialmente dermoepidérmica. O tecto é revestido por epiderme necrótica, sendo o conteúdo constituído por fibrina coagulada e células inflamatórias, destacando-se presença de eosinófilos. Na base há infiltrado linfomonocleado com contingente eosinófilo. Na periferia imediata há pequenos microabscessos papilares de aparentes polinucleares neutrófilos. Suprajacente a este último aspecto há paraqueratose. Dermatite herpetiforme?” IFD: “Deposição granulosa no topo das papilas de IgA e C3. Ausência de IgM e IgG. Dermatite herpetiforme.”	NE
Ac anti gliadina IgA (positivo > 10 U/ml) Ac anti gliadina IgG (positivo > 10 U/ml) Ac anti endomísio IgA Ac anti reticulina Ac anti transglutaminase IgA (positivo > 10 U/ml)	36,6 27,5 ++++ Positivo > 80	NE NE +++ NE NE
Endoscopia digestiva alta (Out. 2006) Biópsias duodenais	“Mucosa de D ₁₁ com aspecto difusamente nodular e um pouco congestivo.” “Atrofia completa ou parcial do epitélio vilositário, com grande aumento de linfócitos T intraepiteliais (CD3+/CD20), compatível com doença celíaca”	NE NE

Legenda: **BQ** – bioquímica; **Igs** – imunoglobulinas; **NE** – não efectuado; **TCA** – testes cutâneos de alergia; **TC** – tomografia computadorizada.

Table 1. Complementary diagnostic exams

Exam	Before gluten-free diet	After 19 months of gluten-free diet
Full blood count, iron kinetics, serum biochemistry, ESR, serum Igs, complement, rheumatoid factor, thyroid function	Within normal values	Within normal values
Anti-nuclear antibodies	Positive with dense, fine granular pattern (++++)	Positive with dense, fine granular pattern (+++)
Antithyroid antibodies	NP	Negative
Skin prick tests (aeroallergens and food allergens) (March 2005)	Negative	NP
Lung function study (plethysmography)	Normal pattern	Normal pattern
Teleradiography of the thorax	Bilateral hilar enlargement	NP
CT scan of the perinasal cavities (Oct 2005)	Retention pseudocyst in right maxillary sinus	NP
Lesional/perilesional skin biopsy (Nov 2005) – optic microscope histology (OM) – direct immunofluorescence (DIF)	OM: “Seeming intradermal vesiculobullous, partially dermoepidermal. Roof lined with necrotic epidermis, contents consisting of coagulated fibrin and inflammatory cells, marked eosinophil presence. The base has lymphomononuclear infiltrate with eosinophil contingent. Immediate periphery has papillary microabscesses of apparent polynuclear neutrophils and adjacent parakeratosis. Dermatitis herpetiformis?” DIF: “Granulous IgA and C3 deposits at the papillary tip. Absence of IgM and IgG. Dermatitis herpetiformis.”	NP
Anti-gliadin IgA antibody (positive > 10 U/ml) Anti-gliadin IgG antibody (positive > 10 U/ml) Anti-endomysial IgA antibody Anti-reticulín antibody Anti-transglutaminase IgA antibody (positive > 10 U/ml)	36.6 275 ++++ Positive > 80	NP NP +++ NP NP
Gastroduodenal endoscopy (Oct 2006)	“Slightly congestive D ₁₁ mucous with diffuse nodular appearance.”	NP
Duodenal biopsy	“Complete or partial villous atrophy of the epithelium, with marked increase of intra-epithelial T lymphocytes (CD3+/CD20), compatible with coeliac disease”	NP

Legend: **Igs** – immunoglobulins; **NP** – Not performed; **CT** – computerised tomography.

DISCUSSÃO

Tem sido referido o aumento da prevalência das apresentações atípicas da DC. Apresentamos um caso clínico de DC que se manifestou em idade adulta e cuja forma de apresentação foi a DH.

DISCUSSION

There has been an increasing prevalence in atypical presentations of CD. We present a case report of CD that manifested in adulthood, with DH as form of presentation.

A DH é uma doença cutânea pápulo-vesiculosa pruriginosa, que se distingue de outras doenças bolhosas subepidérmicas por critérios histológicos e imunológicos. Associa-se a enteropatia induzida pelo glúten, afectando cerca de 25% dos doentes celíacos. A maioria dos doentes com DH apresenta algum grau de inflamação ou lesão da mucosa compatível com DC, apesar de geralmente não estar associada a sintomas digestivos³. Tanto a doença cutânea como a intestinal estão fortemente associadas ao HLA-DQ2; no entanto, não está definida diferença genética que explique os dois fenótipos¹.

Nesta doente, a DH constituiu a forma de apresentação clínica da DC, cerca de 4,5 anos antes do aparecimento de manifestações gastrintestinais. Na literatura está bem descrita a associação entre DH e DC. No entanto, o aparecimento de manifestações gastrintestinais torna este caso mais raro.

O diagnóstico histológico de DH conduziu a exames complementares para esclarecimento de DC subclínica, mesmo na ausência de manifestações intestinais. Classicamente, os doentes com serologia positiva para DC devem confirmar o diagnóstico com biópsias do intestino delgado, pré e pós-dieta sem glúten. Contudo, à luz dos conceitos actuais, nos casos de DH documentada por biópsia cutânea (depósitos granulados de IgA na membrana basal subepidérmica) e serologia compatível (anticorpos antitransglutaminase elevados), o diagnóstico de DC dispensa biópsia intestinal⁴. A transglutaminase tecidual parece ser o autoantígeno predominante, tanto no intestino como na pele³.

A instituição precoce e persistente de DSG é mandatória para assegurar uma boa evolução clínica da DH e da DC, bem como para prevenir complicações futuras, já que com a remissão da doença a prevalência das patologias associadas à DC é semelhante à da população geral. Após DSG, espera-se que o doseamento dos autoanticorpos normalize em 3 a 12 meses⁴. Esta doente, apesar da melhoria franca das lesões de DH, mantém cólicas abdominais esporádicas, bem como autoanticorpos antiendomíseo positivos por provável ingestão inadvertida de glúten. Aten-

DH is a pruritic, papulovesicular skin condition, which is distinguished from other subepidermal bullous diseases by histological and immunological criteria. It is associated to the enteropathy induced by gluten and affects approximately 25% of CD patients. The majority of DH patients have some degree of mucosal inflammation or lesion compatible with CD, although generally not associated with digestive symptoms³. While both the cutaneous and intestinal diseases are strongly associated to the HLA-DQ2, there is no defined genetic difference that explains the two phenotypes¹.

In our patient, DH was the clinical form of CD presentation approximately 4.5 years before the gastrointestinal manifestations. The association between DH and CD is well described in the literature. The occurrence of gastrointestinal manifestations, however, makes our case somewhat rare.

The histological diagnosis of DH led to complementary exams to clarify the subclinical CD, even in the absence of intestinal manifestations. Classically, patients with serology positive for CD must have the diagnosis confirmed with biopsies of the small intestine, pre- and post-gluten-free diet. Nevertheless, in current practice, when DH is documented by skin biopsy (granulous IgA deposits in the subepidermal basal membrane) and there is compatible serology (high anti-transglutaminase antibody levels), the diagnosis of CD does not require intestinal biopsy⁴. Tissue transglutaminase seems to be the predominant autoantigen in both the intestine and the skin³.

The early institution and maintenance of a GFD is mandatory to guarantee good clinical evolution of DH and CD and prevent future complications, since with remission of the disease, the prevalence of CD-associated diseases is similar to that of the general population. With the institution of a GFD, the level of auto-antibodies should normalise within 3 to 12 months⁴. In our patient, although there was a definite improvement of the DH lesions, the sporadic episodes of abdominal pain continue, as well as the positive anti-endomysial antibodies, due to possible inad-

dendo à sua elevada especificidade, os autoanticorpos antiendomíseo têm sido utilizados isoladamente na monitorização laboratorial da actividade da doença.

A DH responde à DSG na maioria dos casos, embora a resposta possa ser tardia (6-12 meses), comparativamente à resposta das manifestações intestinais. Por este motivo, o tratamento inclui DSG em associação com a dapsona ou a sulfapiridina, sendo que as últimas isoladas não previnem as complicações da DC⁵. Nesta doente optou-se pelo tratamento exclusivo com DSG, devido ao seu desejo manifestado de engravidar. No entanto, apresenta esterilidade secundária.

Os órgãos-alvo da DC não se limitam ao intestino, podendo incluir, além da pele, fígado, tiróide, sistema nervoso e órgãos reprodutores. Mulheres com DC não tratada apresentam maior prevalência de menarca tardia, amenorreia secundária e menopausa precoce, bem como maior risco de infertilidade, aborto espontâneo, baixo peso à nascença e menor período de aleitamento materno⁶. Outros estudos demonstram que a fertilidade de mulheres com DC é semelhante à da população geral, embora as primeiras tenham os filhos numa idade mais tardia⁷. Assim, é importante considerar a DC em mulheres com infertilidade/esterilidade não explicada. Admite-se que as repercussões no sistema reprodutivo resultem da interacção entre a desregulação do eixo hipotálamo-hipofisário, a malabsorção de nutrientes essenciais para a organogénese e alterações imunológicas⁶. Nesta doente, a esterilidade poderá constituir uma complicação da DC.

Não só a DC pode ter repercussões na gravidez, como o inverso também se verifica. A gravidez e o puerpério têm sido descritos como factores desencadeantes ou de reactivação de DC latente⁸. Estudos sugerem que no 3.º trimestre de gravidez ocorre uma diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias de tipo Th1 (IL-12 e TNF- α), devido ao aumento da secreção de cortisol, norepinefrina e 1,25-diidroxitamina D3. No puerpério, quando os níveis hormonais normalizam, a ausência dos seus efeitos inibitórios pode induzir uma mudança no sentido Th1 e um efeito *rebound* na produção de IL-12 e TNF- α . Este pode representar

vertent gluten ingestion. In view of its high specificity, anti-endomysial antibodies have been used in isolation in the laboratory monitoring of the disease's activity.

DH responds to a GFD in the majority of cases, although the response might be delayed (6-12 months), in comparison to the response of the intestinal manifestations. For this reason, treatment includes GFD in association with dapsona or sulphapyridine, with the latter two not preventing CD complications, when used without GFD⁵. In our patient, we opted for treatment solely with GFD, since she wished to become pregnant. However, she experienced secondary sterility.

The target organs of CD are not limited to the intestine and they may include the skin, liver, thyroid, nervous system and reproductive organs. Women with untreated CD have a greater prevalence of late menarche, secondary amenorrhoea, early menopause, as well as a higher risk of infertility, miscarriage, low birth rate babies and a shorter breastfeeding period⁶. Other studies show that the fertility rate of women with CD is similar to that of the population at large, although the first group have children later⁷. Accordingly, it is important to consider the possibility of CD in women with unexplained infertility/sterility. Repercussions at the reproductive level may be caused by interaction between the deregulation of the hypothalamic-hypophyseal axis, malabsorption of nutrients essential for organogenesis, and immunological changes⁶. In our patient, sterility may be a complication of CD.

While CD can impact on pregnancy, the inverse can also be true. Pregnancy and puerperium have been described as triggers or retriggerers of latent CD⁸. Studies suggest that decreased production of pro-inflammatory type Th1 cytokines (IL-12 and TNF- α) occurs in the 3rd trimester of pregnancy due to increased secretion of cortisol, norepinephrine and 1,25-dihydroxyvitamin D3. When hormone levels normalise post-partum, the absence of their inhibitory effects can induce a change in Th1 cytokine synthesis with rebound IL-12 and TNF- α production. This could be the main mechanism

o principal mecanismo pelo qual a gravidez e o puerpério alteram o curso ou a susceptibilidade para várias doenças autoimunes⁹. Nesta doente, não são reportadas alterações ginecológicas/obstétricas que pareçam ser secundárias a DC subclínica, tendo as primeiras manifestações de DH surgido no 1.º trimestre de gravidez. Admitimos a hipótese de se tratar de um caso de DC desencadeada pela gravidez.

Há autores que consideram que o rastreio de DC deveria fazer parte das rotinas pedidas na gravidez, já que mais de 50% das mulheres com DC não tratada sofrem complicações ginecológicas e/ou obstétricas, o que deixa de se verificar após 6-12 meses de DSG¹⁰.

Estabelecer o diagnóstico de DC subclínica é fundamental, devido às complicações que lhe podem estar inerentes. Além das referidas complicações ginecológicas/obstétricas, é de grande importância o risco de doenças malignas e a ocorrência de doenças autoimunes. Alguns estudos referem que a prevalência de doenças autoimunes (ex: diabetes *mellitus* tipo I, doenças vasculares do colagénio, tiroidite autoimune, artrite) é cerca de dez vezes mais frequente em adultos com DC do que na população geral e está relacionada com o tempo de evolução da doença subclínica, podendo atingir mais de 30% dos doentes diagnosticados após os 20 anos¹.

A propósito deste caso, salienta-se a importância de um correcto diagnóstico diferencial das lesões cutâneas, dificultado pelo aspecto clínico altamente variável e pelo longo tempo de evolução. O diagnóstico de DH foi crucial para o diagnóstico de DC.

Este caso exemplifica a apresentação atípica e de início tardio da DC, tal como tem vindo a ser reportado na literatura. A interacção da DC com a gravidez tem vindo a ser especulada. Nesta doente, a gravidez parece ter sido o factor desencadeante de DC subclínica e admite-se que a actual esterilidade secundária possa constituir uma complicação da DC subjacente.

Contacto / Correspondence to:
Gisela Soares Calado da Fonseca
e-mail: gicalado@sapo.pt

by which pregnancy and puerperium alter the course of or susceptibility to several autoimmune diseases⁹. No gynaecological/obstetric changes seemingly secondary to subclinical CD were reported in our patient; the first manifestations of DH occurred in the 1st trimester of pregnancy. This could be a case of CD triggered by pregnancy.

Some authors are in favour of routine screening for CD during pregnancy, as over 50% of women with untreated CD suffer from gynaecological/obstetric complications. These are no longer seen after 6 to 12 months of a GFD¹⁰.

Establishing a diagnosis of subclinical CD is fundamental in view of the possible complications. In addition to the abovementioned gynaecological/obstetric complications, there is a high risk of malignant and of autoimmune diseases. Some studies state that the prevalence of autoimmune diseases (e.g., type I diabetes mellitus, collagen vascular diseases, auto-immune thyroiditis, arthritis) is approximately 10 times higher in adults with CD than in the general population and it is related to the time of evolution of the subclinical disease. It can affect more than 30% of patients diagnosed after their twenties¹.

In our case, we emphasize the importance of a correct differential diagnosis of the skin lesions, which was made harder by the highly variable clinical aspects and the long evolution. The diagnosis of DH was crucial to the diagnosis of CD.

This case illustrates the atypical presentation and late onset of CD that has been reported in the literature. The CD/pregnancy interaction has been the subject of speculation. In our patient, pregnancy seems to have triggered the subclinical CD and the secondary sterility may be a complication of underlying CD.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines: Doença Celiaca. Disponível em <http://www.omge.org>.
2. UpToDate: Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Disponível em <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do>
3. Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4:13-20.
4. UpToDate: Diagnosis of celiac disease. Disponível em <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do>
5. UpToDate: Management of celiac disease in adults. Disponível em <http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do>
6. Stazi AV, Mantovani A. Celiac disease. Risk factors for women in reproductive age. *Minerva Ginecol* 2000; 52:189-96.
7. Tata LJ, Card TR, Logan RF, Hubbard RB, Smith CJ, West J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 128:849-55.
8. Corrado F, Magazzu G, Sferlazzas C. Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:180-1.
9. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, Link AA, Dimitrov MA, Fisher S *et al.* IL-12, TNF-alpha and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4933-8.
10. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, *et al.* Coeliac disease and unfavorable outcome of pregnancy. *Gut* 2000; 46:332-5.