

Capítulo 14

Manifestaciones extra-intestinales y enfermedades asociadas

Luis Rodrigo, M^a Eugenia Lauret-Braña, I. Pérez-Martínez

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y Universidad de Oviedo, Oviedo, España

lrodrigosaez@gmail.com, meugelb@hotmail.com, ipermar_79@hotmail.com

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.101>

Referenciar este capítulo

Rodrigo L, Lauret-Braña ME, Pérez-Martínez I. *Manifestaciones extra-intestinales y enfermedades asociadas*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 299-323.

Resumen

Nuestro principal objetivo es el recordar que la enfermedad celíaca (EC) se acompaña frecuentemente de diversas manifestaciones extra-digestivas muy variadas, que hacen que se trate de una enfermedad sistémica, más que de un simple proceso digestivo.

Todo ello se explica fundamentalmente, porque se trata de una enfermedad de naturaleza autoinmune, la única de etiología conocida, en relación con una intolerancia permanente al gluten. Se han producido avances notables en las últimas décadas, debido al mayor interés despertado por el diagnóstico de formas atípicas, especialmente frecuentes en los adultos, junto con la presencia de diversas enfermedades asociadas, que sirven de orientación en la búsqueda de casos oligo-sintomáticos y a través de la realización de estudios familiares.

Los motivos por los que se presentan enfermedades asociadas son múltiples, algunos en relación por compartir la misma base genética; en otros, por tener una patogenia similar y finalmente algunos son de base desconocida.

Los clínicos debemos recordar que la EC puede debutar por dichas manifestaciones extra-intestinales y que las enfermedades asociadas pueden aparecer, tanto al momento del diagnóstico, como a lo largo de su evolución.

La instauración de una dieta sin gluten, mejora en general el curso clínico y la evolución de las enfermedades asociadas. En alguna de ellas como en la anemia ferropénica, contribuye a su desaparición al mejorar la absorción intestinal. En otras como la diabetes mellitus tipo 1, disminuye las necesidades de insulina, favoreciendo un mejor control. En otras varias, especialmente si se administra en una fase temprana, enlentece su evolución.

Abstract

Celiac disease (CD) is frequently accompanied by a variety of extra-digestive manifestations, thus making it a systemic disease, rather than a disease limited to the gastrointestinal tract.

This is primarily explained by the fact that CD belongs to the group of autoimmune diseases. The only one with a known etiology, related to a permanent intolerance to gluten. Remarkable breakthroughs have been achieved in the last decades, due to a greater interest in the diagnosis of atypical and asymptomatic patients, which are more frequent in adults. The known presence of several associated diseases, provide guidance in the search of oligosymptomatic cases as well as studies performed in relatives of patients with CD.

The causes for the onset and manifestation of associated diseases are diverse, some share susceptibility genes, like type 1 diabetes mellitus (T1DM); others share pathogenetic mechanisms, and yet others, are of unknown nature.

General practitioners and other specialists, must remember that CD may debut with extra-intestinal manifestations, and associated illnesses may appear both at the time of diagnosis and throughout the evolution of the disease.

The implementation of a gluten-free diet (GFD), improves the overall clinical development and the evolution of associated diseases. In some cases, such as iron deficiency anemia, the GFD contributes to its disappearance. In other diseases, like T1DM, it helps to reduce the amount of insulin needed, thus allowing for a better control of the disease. In several other complications and/or associated diseases, an adequate adherence to a GFD, may slow down their evolution, especially if implemented during an early stage.

1. Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un proceso sistémico de naturaleza autoinmune, que aparece en individuos genéticamente predispuestos. Sus manifestaciones clínicas son predominantemente digestivas, pero con una cierta frecuencia se acompaña de manifestaciones extra-digestivas, que pueden ser carenciales o de naturaleza autoinmune, de diverso tipo y diferentes localizaciones.

Su presencia habla a favor de una posible relación etiopatogénica orientando en cierta manera el diagnóstico. La lista de enfermedades asociadas es muy amplia y variada, ya que incluye la afectación conjunta de diversos órganos y sistemas, previamente existentes, que aparecen, simultáneamente o que incluso aparecen después de la instauración de una dieta sin gluten (DSG)

Sollid¹ postula que aunque el antígeno causal de la EC es una proteína ingerida con la alimentación, los diversos estudios inmunopatogénicos realizados, hablan a favor de que pueden ser relevantes en el desarrollo de autoinmunidad. El principal argumento está basado en observaciones genéticas que confirman que existen varios "loci" compartidos entre la EC y diversas enfermedades autoinmunes, especialmente con la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) y la artritis reumatoide (AR).² El mecanismo antigénico se efectuaría a través de la transglutaminasa 2 (TG2).

La mayor parte de las enfermedades asociadas, mejoran con la instauración de una DSG, aunque muchas de ellas precisan también de un tratamiento bien sustitutivo o específico, de forma temporal o prolongada.

En el presente capítulo revisamos una serie de manifestaciones extra-intestinales y/o enfermedades asociadas con la EC, describiendo su frecuencia, posible relación causal y tratamientos recomendados.

2. Manifestaciones hematológicas (Tabla 1)

- Anemia:
 - Ferropénica
 - Por deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12
 - Multifactorial
 - Refractaria
- Leucopenia
- Trombopenia y Trombocitosis
- Trastornos de la coagulación
- Trombosis venosa y arterial

Tabla 1. Enfermedades hematológicas.

2.1. Anemia

La anemia es un hallazgo frecuente en pacientes con EC y puede ser la manifestación clínica más notable, que conduzca al diagnóstico. Su etiología es multifactorial y su prevalencia es muy variable, oscilando entre un 12 hasta un 70% de los casos.³⁻⁵ La anemia habitualmente es microcítica e hipocrómica, de tipo hipoproliferativo, reflejando una disminuida absorción intestinal del hierro y de diversas vitaminas y otros nutrientes, entre los que se incluyen el ácido fólico y la cobalamina. La presencia de atrofia vellositaria, es un factor importante en la disminución de la absorción férrica, pero no es imprescindible para que aparezca.

La anemia ferropénica, aparece hasta en un 46% de los casos de EC subclínica, con una mayor prevalencia en adultos, que en niños y su frecuencia global en pacientes con anemia refractaria, alcanza hasta un 20% de los casos.⁶⁻⁸

En un estudio reciente la prevalencia de EC en pacientes con anemia fue del 5% y de hasta un 8,5% de los que cursan con anemia ferropénica.⁹

La ferropenia crónica mantenida, con índices bajos de sideremia, saturación de transferrina y ferritina, es muy frecuente en pacientes celíacos, con o sin anemia asociada y debe constituir un índice de sospecha de posible EC asociada.

Por ello se aconseja que todos los clínicos incluyan en su práctica rutinaria de toda anemia ferropénica, el protocolo diagnóstico de EC, incluyendo marcadores serológicos, genéticos y biopsias duodenales, muy especialmente en los casos refractarios.¹⁰

El tratamiento indicado es primariamente la instauración de una DSG, con suplementos de hierro, por vía oral o intravenosa, hasta rellenar los depósitos.

2.2. Leucopenia

Fisgin et al. describieron la presencia de leucopenia junto con anemia, en una serie de niños con EC al momento del diagnóstico.¹¹ Su prevalencia tanto en niños, como en adultos con celíaca, no es bien conocida en el momento actual.

Se ha sugerido que la leucopenia se debe principalmente a la deficiencia de ácido fólico asociada con déficit de cobre.

Los datos sobre el tratamiento son también muy escasos. Generalmente mejora lentamente tras la instauración de una DSG y se puede complementar con suplementos orales de sulfato de cobre, caso de existir deficiencia de este oligoelemento.^{12,13}

2.3. Trombopenia y trombocitosis

El descenso del recuento de plaquetas ha sido descrito ocasionalmente, en pacientes con EC y se ha postulado como de posible etiología autoinmune. Se han descrito casos aislados asociados con queratoconjuntivitis y coroidopatía, sugiriendo nuevamente su probable etiopatogenia autoinmunitaria.

El tratamiento de la trombopenia asociado con la EC, pasa por la instauración de una DSG, lo que por sí solo puede conseguir normalizar el recuento plaquetario en algunos casos. Cuando ello no suceda, es aconsejable recurrir a un tratamiento con corticoides, por un período corto de tiempo, hasta su resolución.^{14,15}

La trombocitosis puede ser un indicador de la presencia de una actividad inflamatoria aumentada, en pacientes con EC. Carroccio et al. describieron el caso de una paciente de edad avanzada con trombocitosis marcada asociada con anemia importante, que fue diagnosticada de EC. Sugirieron que puede aparecer también asociada con algunos trastornos mielo-proliferativos y algunas neoplasias hematológicas.¹⁶

Puede resolverse la trombocitosis con la instauración y seguimiento de una DSG.

2.4. Trastornos de la coagulación

La EC no tratada puede inducir la malabsorción de varios nutrientes, que pueden reflejarse en una deficiencia de vitamina K y por consiguiente, en una disminución de sus factores de la existencia de coagulación dependientes. Cavallaro et al. encontraron un descenso de la tasa de protrombina (TP) hasta en un 20% de pacientes celíacos adultos al diagnóstico.¹⁷ Es raro que aparezca un descenso del TP, en ausencia de malabsorción de otros nutrientes.

El tratamiento consiste en el seguimiento de una DSG y la corrección del déficit de vitamina K, tras su administración por vía parenteral.

2.5. Trombosis venosa y arterial

Ramagopalan et al.¹⁸ postularon en un estudio que los varones celíacos presentan un mayor riesgo de episodios trombóticos que la población general. Ludvigsson et al.¹⁹ encontraron una mayor asociación para ambos sexos, con el tromboembolismo venoso, señalando incluso que puede ser el primer signo clínico de sospecha de una EC. Cassela et al.²⁰ encontraron que la elevación de los niveles séricos de homocistinemia es relativamente frecuente en pacientes celíacos y como es bien conocido, podría representar un factor causal de la hipercoagulabilidad.

El espectro clínico del tromboembolismo en pacientes con EC es variable, incluyendo trombosis venosas profundas, embolismo pulmonar, síndrome de Budd-Chiari y trombosis esplénica, como más frecuentes.^{21,22}

Solo se han descrito unos pocos casos de trombosis arterial y el papel de la EC es dudoso. De la misma manera es muy discutible su influencia en la aparición de lesiones vasculares a nivel cerebral.

3. Manifestaciones orales muco-cutáneas y faciales (Tabla 2)

- Aftas bucales
- Defectos del esmalte dentario
- Síndrome de Sjögren
- Frente prominente

Tabla 2. Manifestaciones orales muco-cutáneas y faciales.

3.1. Aftas bucales

La presencia de ulceraciones aftosas recurrentes oro-bucales debería orientar al médico a la búsqueda activa de una posible EC asociada, ya que están presentes entre el 10 y el 40% de pacientes celíacos no tratados.²³ Su diagnóstico es simplemente por inspección y su tratamiento es a base de la DSG, colutorios y analgésicos locales, ya que son generalmente muy dolorosas.

3.2. Defectos del esmalte dentario

La asociación con defectos del esmalte dentario es bastante característica. Su patogenia ha sido puesta en relación tanto con defectos de absorción del calcio en la época de la dentición definitiva, como con posibles efectos autoinmunes.²³

3.3. Síndrome de Sjögren

La sequedad ocular y bucal aparece con relativa frecuencia asociada con la EC, al igual que ocurre con otras enfermedades de naturaleza autoinmune. Generalmente es independiente en su evolución del seguimiento estricto de la DSG.²⁴

3.4. Frente prominente

Finizio et al. describieron en el 2005 este curioso hallazgo, relacionándolo por primera vez con la posible presencia de una EC. Actualmente es considerado como una descripción más bien anecdótica, debido en parte al menor tamaño de los dos tercios inferiores de la cara, en comparación con la superficie de la frente.²⁵

4. Enfermedades neurológicas asociadas (Tabla 3)

- Polineuropatías
- Cefaleas/Migrañas
- Depresión/Ansiedad
- Ataxia
- Epilepsia
- Esclerosis Múltiple
- Síndrome de Guillain-Barré
- Otras...

Tabla 3. Enfermedades neurológicas.

4.1. Polineuropatía periférica

Se trata de la afectación neurológica más frecuentemente asociada con la EC. Así en una serie italiana, se confirmó su presencia hasta en un 49% de los pacientes.²⁶ Sus manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en el predominio de parestesias dolorosas en las cuatro extremidades, ocasionalmente en la cara y con trastornos de la sensibilidad asociados. La debilidad motora es menos frecuente, afectando principalmente a los tobillos y pueden aparecer trastornos de la marcha, hasta en un 25% de los pacientes.²⁷

4.2. Cefaleas

Gabrieli et al. encontraron en una serie de pacientes celíacos, una frecuencia de migrañas del 4,4%, que era 10 veces superior a la encontrada en una población control, que era del 0,4%.²⁸ Tanto las migrañas, como las cefaleas tensionales aparecen más frecuentemente en celíacos, que en población general.

En un estudio de seguimiento de celíacos, más de la mitad de los que presentaban cefaleas o migrañas, mejoraron significativamente tras la instauración de una DSG, lo que habla a favor de la posible existencia de un relación causal del gluten tanto en relación con su aparición, como en su mantenimiento.²⁹

4.3. Depresión y ansiedad

En los pacientes celíacos se presentan con relativa frecuencia, síntomas de ansiedad aumentada, irritabilidad fácil y astenia aumentada que se observan frecuentemente en individuos deprimidos o ansiosos.^{30,31}

En niños y jóvenes la mayor parte de esta sintomatología desaparece por completo después de la instauración de la DSG, pero la mejoría es menor en los adultos, que por lo general necesitan tratamiento farmacológico asociado, durante un cierto tiempo.

4.4. Ataxia cerebelosa

La ataxia por gluten, es la segunda manifestación por orden de frecuencia. Se define como un proceso esporádico idiopático, acompañada de anticuerpos anti-gliadina circulantes, con o sin afectación duodenal asociada.³²

Su patogenia se relaciona con la existencia de patología autoinmune y algunos pacientes mejoran notablemente con una dieta sin gluten, especialmente cuando se administra en los seis primeros meses de su aparición, aunque también se ha descrito en casos más tardíos y puede presentar una cierta agregación familiar, al igual que ocurre en la EC.³³⁻³⁵

4.5. Epilepsia

Varios estudios indican claramente que existe una asociación entre EC y epilepsia, estimándose que ocurre entre el 3,3-5,5%.³⁶ Ello parece suceder más frecuentemente en niños, que en adultos. El control de la epilepsia y la frecuencia e intensidad de las convulsiones mejoran con la DSG, especialmente si se inicia ésta al poco tiempo del comienzo de la epilepsia.³⁷ El síndrome de Gobbi puede aparecer tanto en el niño, como en el adulto y se caracteriza por la presencia de calcificaciones en la zona parieto-occipital, siendo muy poco frecuente.³⁸

4.6. Esclerosis múltiple. Síndrome de Guillain-Barré y otros procesos

Las enfermedades desmielinizantes de las cuales el ejemplo más característico es la Esclerosis múltiple (EM) y su variante la Neuritis Óptica (NO) presentan una mayor prevalencia de asociación con la EC y enteritis linfocítica, que la población general, al igual que ocurre con el síndrome de Guillain-Barré.^{39,40}

5. Manifestaciones dermatológicas (Tabla 4)

- Dermatitis Herpetiforme (DH)
- Psoriasis
- Vitíligo
- Alopecia areata
- Urticaria crónica

Tabla 4. Manifestaciones dermatológicas.

5.1. Dermatitis Herpetiforme (DH)

Está considerada como la EC de la piel y su presencia se relaciona directamente con la hipersensibilidad al gluten. Aparece en un 25% de pacientes celíacos y se caracteriza por la presencia lesiones vesículo-costrosas, que aparecen en cualquier parte del cuerpo, especialmente en zonas de roces. Tienen distribución simétrica y son muy pruriginosas. Es una lesión poco frecuente en niños y muy frecuente a partir de la adolescencia y en adultos. Su curso clínico incluye remisiones y reagudizaciones, coincidiendo éstas con la exposición al gluten. Su confirmación es mediante la demostración de depósitos granulares de IgA, a nivel de la unión dermo-epidérmica. Su tratamiento más eficaz es el mantenimiento de una DSG estricta. Un mejor conocimiento de las formas de presentación de la DH, ayuda mucho al diagnóstico de la EC.⁴¹

5.2. Psoriasis

La psoriasis ocurre en celíacos con una mayor prevalencia que en población general y el seguimiento de una DSG mejora notablemente, tanto la evolución de las lesiones cutáneas como las complicaciones asociadas con la enfermedad.^{42,43}

5.3. Alopecia areata

Se considera también una enfermedad crónica de naturaleza autoinmune. Aparece con cierta frecuencia asociada con la EC.⁴⁴ Contrariamente a ciertos trabajos que describieron una resolución completa de la alopecia tras la DSG, la mayor parte de los autores coinciden en señalar que no se resuelven con la misma.⁴⁵

5.4. Urticaria crónica

Este tipo de lesiones se pueden desencadenar por cambios bruscos de temperatura, tanto por el frío como por el calor, siendo lesiones eritematosas y edematosas.⁴⁶ La mayor parte de los casos, mejoran o desaparecen con el seguimiento de una DSG.⁴⁷

6. Manifestaciones óseas (Tabla 5)

- Raquitismo infantil
- Osteomalacia
- Osteoporosis
- Riesgo aumentado de fracturas

Tabla 5. Manifestaciones óseas.

La desmineralización ósea es una asociación muy frecuente en la infancia al momento del diagnóstico, ya que se estima que un tercio de los niños presentan osteopenia, un tercio osteoporosis y solo el tercio restante, presenta una densidad mineral ósea (DMO) normal,⁴⁸ siendo bien conocidas su relación con mayor prevalencia de raquitismo y osteomalacia. Todas estas alteraciones mejoran y revierten, se normalizan por completo, con la DSG.⁴⁹

Es también muy frecuente en adultos, aumentando con la edad, con una prevalencia global de osteoporosis (OS) en este colectivo, que se encuentra estimada en al menos 2 veces mayor que la no afectada, dentro de su mismo rango de edad.⁵⁰

Como consecuencia de esta mayor frecuencia de OS, los celíacos en general presentan un mayor riesgo de fracturas, que se estima ser de 3,5 a 7 veces superior en comparación con la población general de su misma edad y sexo y uno de cada cuatro celíacos tienen historial de fracturas incluso múltiples.^{51,52}

En un estudio reciente realizado en España en adultos con EC, García-Manzanares et al.,⁵³ encontraron que un 45% de los pacientes tenían osteopenia y que los pacientes con atrofia vellositaria (Marsh 3) la presentaron con mayor frecuencia que los que no la tienen (Marsh 1 y 2). La respuesta a la DSG, es menor que en la edad infantil y precisan frecuente tratamiento sustitutivo con calcio y vit. D. El hábito de fumar condiciona también una mayor disminución de la masa ósea.

7. Enfermedades reumáticas asociadas (Tabla 6)

- Oligoartritis seronegativas
- Sacroileitis
- Poliartritis
- Mayor asociación con:
 - Síndrome de Sjögren
 - Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Tabla 6. Enfermedades reumáticas.

Las artritis consideradas en su conjunto, constituyen una frecuente asociación en sus diversas formas y presentaciones en el curso clínico de la EC, tanto en el niño como en el adulto. Así en una serie de 200 pacientes celíacos, se presentó en el 26% de los casos, con una frecuencia muy superior a la de la población control que fue del 7,5%, predominando las formas seronegativas y oligoarticulares, al igual que sucede en las que se presentan asociadas con la enfermedad inflamatoria intestinal, con una frecuencia de sacroileitis ligeramente aumentada.⁵⁴

Se ha estudiado la prevalencia a la inversa, buscando la presencia de EC mediante la determinación de marcadores serológicos (fundamentalmente los ATGt), en diversas

enfermedades reumáticas tales como la artritis reumatoide (AR), la esclerodermia, el síndrome de Sjögren, siendo en éste último, donde se ha encontrado una positividad más elevada, en torno al 10%.⁵⁵

Igualmente en un estudio poblacional reciente, realizado en Suecia, sobre 29.000 pacientes celíacos con atrofia vellositaria confirmada, encontraron una prevalencia de Lupus Eritematoso (LES) 3 veces superior al observado en la población control.⁵⁶

8. Manifestaciones hepáticas (Tabla 7)

- Hipertransaminasemia prolongada
- Hepatopatías colestásicas y autoinmunes
- Hepatitis Crónica por el virus de la hepatitis C
- Hepatitis aguda fulminante

Tabla 7. Enfermedades hepáticas.

8.1. Hiper-transaminasemia prolongada

La alteración más frecuente es la elevación fluctuante o persistente de las transaminasas, que es completamente asintomática, aparece hasta en un 40% de los casos, tanto en niños como en adultos y desaparece o se normaliza con la dieta sin gluten, al cabo de muchos meses, incluso varios años.⁵⁷

La EC representa aproximadamente el 10% de los casos de hiper-transaminasemia de origen no aclarado y en ellos se debería investigar su presencia, mediante los estudios serológicos y si es necesario con una gastroscopia con toma de biopsias duodenales para confirmarla.⁵⁸

8.2. Hepatopatías colestásicas y autoinmunes

La cirrosis biliar primaria (CBP) especialmente en sus fases moderadas, la colangitis esclerosante primaria (CEP) y algunos tipos de hepatitis crónica autoinmune (HAI), se asocian con una cierta frecuencia con la EC y su presencia debería ser rutinariamente estudiada dentro del protocolo diagnóstico. También se encuentran casos con anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) negativos con hepatopatías colestásicas que resultan ser celíacos y que por tanto mejoran o al menos estabilizan su hepatopatía con la DSG.⁵⁹

8.3. Hepatitis crónicas por el virus de la hepatitis C

Ambas enfermedades han sido epidemiológicamente analizadas buscando una posible relación, debido a que ambas son relativamente frecuentes y no es excepcional que puedan coincidir en un mismo paciente. Es un hecho bien conocido que el tratamiento antiviral con interferón-alfa puede desenmascarar una EC latente asociada, pero el cribado rutinario de EC en pacientes con hepatitis crónica por el VHC, no parece justificado en la actualidad.⁶⁰

8.4. Hepatitis aguda fulminante

Se han descrito algunos casos de fallo hepático fulminante en los que el diagnóstico oportuno de EC asociada, ha servido no sólo para mejorar la situación clínica, sino también para evitar la

realización de un trasplante hepático, por lo que merece la pena realizar su despistaje sistemático en esta situación clínica, con carácter de urgencia, debido a su elevada morbimortalidad asociada.⁶¹

9. Manifestaciones ginecológicas y trastornos de la fertilidad (Tabla 8)

Los trastornos menstruales en la mujer son variados y frecuentes, incluyendo retraso de la pubertad, episodios de amenorrea y menopausia precoz. Todos estos trastornos suelen ir asociados con ferropenia crónica o anemia ferropénica.⁶²

Así en un estudio realizado en Italia sobre 62 mujeres celíacas, que fueron comparadas con 186 controles, encontraron un 19,4% de amenorrea en celíacas frente a 2,2% en controles (OR = 33, IC-95% = 7.17-151.8; $p = 0.000$). También observaron una asociación entre otros trastornos menstruales tales como oligomenorrea, hipomenorrea, dismenorrea y metrorragias ($p < 0.05$) entre ambos grupos. La probabilidad de presentar alguna complicación durante el embarazo estimada, es 4 veces mayor en mujeres celíacas (OR = 4.1, IC-95% = 2-8.6; $p = 0.000$). Igualmente encontraron una correlación significativa para la EC con la existencia de amenaza de aborto, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta, colestasis gravídica recurrente, partos prematuros y embarazos de poco peso ($p < 0.001$).⁶³

- Retraso de la pubertad
- Amenorrea
- Trastornos menstruales
- Infertilidad en ambos sexos
- Abortos de repetición
- Embarazos de bajo peso materno-fetal
- Partos prematuros
- Hipertensión gestacional
- Colestasis gravídica
- Disminución de la libido

Tabla 8. Manifestaciones ginecológicas y trastornos de la fertilidad.

Todos estos hallazgos hablan claramente a favor de la relación de diversos trastornos ginecológicos muy frecuentes en mujeres celíacas, algunos muy importantes, incluso graves, tanto para la madre como para el feto, que la importancia del diagnóstico de la EC en edades tempranas en la mujer, con el fin de mejorar su salud y su descendencia, ya que la DSG normaliza y previene la mayor parte de estas posibles complicaciones ginecológicas y obstétricas. No existe un consenso unánime, acerca de la conveniencia de realizar un cribado de EC en mujeres embarazadas, dentro de los controles rutinarios que se realizan en el primer trimestre.⁶⁴⁻⁶⁸

En los varones, la EC se relaciona también con la existencia de trastornos de la esfera sexual, que se manifiestan como disminución de la libido y de la potencia sexual, así como la existencia de infertilidad.^{69,70}

10. Enfermedades endocrinas asociadas (Tabla 9)

- Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA):
 - Enfermedad de Addison
 - Hipogonadismo primario
 - Hipoparatiroidismo
 - Deficiencias hipofisarias
- Diabetes Mellitus tipo 1
- Trastornos del Tiroides:
 - Tiroiditis de Hashimoto
 - Hipotiroidismo
 - Hipertiroidismo

Tabla 9. Enfermedades endocrinas.

En términos epidemiológicos, las tiroiditis autoinmune (TAI) y la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), son los procesos endocrinos más frecuentemente asociados con la EC. Estas enfermedades, aparte del asma bronquial, son los procesos crónicos más frecuentes en los niños, pudiendo aparecer con frecuencia asociados.⁷¹⁻⁷³

10.1. Síndrome Poliglandular Autoinmune (SPA)

Incluye la presencia de dos o más enfermedades endocrinas asociadas en un mismo paciente y que generalmente cursan con hipofunción, con la excepción de la enfermedad de Graves. Los principales procesos son la DMT1, la TAI, la insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), el hipogonadismo primario, el hipoparatiroidismo y algunas deficiencias hipofisarias.⁷⁴⁻⁷⁶

Estos síndromes pueden ir también asociados con otras enfermedades no endocrinas. Se han descrito cuatro tipos distintos según sus asociaciones.

10.2. Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1)

La Diabetes insulina-dependiente y la EC, se asocian muy frecuentemente. La principal razón, es que ambas enfermedades comparten los mismos genes de susceptibilidad, HLA-II predominantemente, e incluso alguno del tipo I. En concreto, la DMT1 está fuertemente asociada con el haplotipo DR3-DQ2 y también con el DR4-DQ8, aunque con menor frecuencia, que el anterior, al igual que ocurre en alrededor de 50 enfermedades diferentes.⁷⁷ En todas ellas se ha podido comprobar que existe un aumento de la permeabilidad intestinal, al paso de diferentes antígenos, entre ellos el gluten, que pueden desencadenar la aparición de estas enfermedades asociadas.

Alrededor de un 4,5% de niños y hasta un 6% de adultos con DMT1, presentan una EC asociada.⁷⁸ Esta correlación entre ambas enfermedades es más fuerte conforme aumenta la edad del paciente y la duración de la diabetes. Los datos epidemiológicos varían dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados. Así en un estudio reciente realizado en Grecia, Kakleas et al.⁷⁹ encontraron una prevalencia del 8,6% de EC y la más alta prevalencia ha sido descrita en Italia por Picarelli et al.,⁸⁰ alcanzando un 13,8% en DMT1.

La EC asociada con la DMT1, puede ser asintomática, o en una gran parte de los casos presentarse solo con síntomas leves.^{81,82} Tanto los adultos como los niños diabéticos con EC,

presentan un mayor riesgo de sepsis, especialmente por neumococo y por ello se recomienda vacunarlos frente a dicho germen.⁸³

Con la DSG mejora el control de la diabetes y se reducen ligeramente las necesidades de insulina, mejoran las molestias digestivas o desaparecen, recuperan el crecimiento normal en niños y ganan peso, mejorando su IMC.⁸⁴

Se recomienda hacer un estudio anual en pacientes con DMT1, en la práctica clínica habitual, para realizar un despistaje seriado y continuado de EC.

10.3. Enfermedades tiroideas

Existe una asociación frecuente entre EC y diversas enfermedades tiroideas, que pueden aparecer tanto antes, como después del diagnóstico y por tanto, también estando en tratamiento con DSG.⁸⁵⁻⁹⁰

La tiroiditis autoinmune aparece entre el 3 al 10% de los celíacos. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes anti-peroxidasa (anti-TPO) que pueden cursar asintomáticos con normofunción tiroidea, como la denominada tiroiditis de Hashimoto o asociarse con trastornos de la función tiroidea, con hipotiroidismo subclínico por lo general.^{86,88,90,91}

En un estudio epidemiológico sueco retrospectivo, sobre 14.000 pacientes celíacos diagnosticados en un período de 40 años, que compararon frente a 68.000 controles, calcularon el riesgo relativo (RR) en la EC para el padecimiento de enfermedades tiroideas, encontrando que para hipotiroidismo y tiroiditis es de 4 veces, siendo la mitad para hipertiroidismo, que es solo 2 veces mayor que en población general.⁹²

11. Enfermedades autoinmunes (Tabla 10)

- Cardíacas:
 - Miocardiopatía dilatada
 - Miocarditis autoinmune
- Neurológicas:
 - Neuropatía periférica
 - Ataxia cerebelosa
 - Jaquecas
 - Epilepsia
 - Ansiedad/Depresión
- Hepáticas:
 - Hepatitis Autoinmune (HAI)
 - Colangitis Autoinmune (CAI)
 - Cirrosis Biliar Primaria (CBP)
- Endocrinas:
 - Diabetes mellitus tipo 1
 - Tiroiditis autoinmune
 - Enfermedad de Addison
- Reumáticas:
 - Oligoartritis
 - Artritis juvenil
 - Síndrome de Sjögren

Tabla 10. Enfermedades autoinmunes.

Son mucho más frecuentes y aparecen asociadas con la EC, en una proporción entre 3 a 10 veces superior, que en la población general.⁹³⁻¹⁰⁰ Estas enfermedades que ya hemos referido en sus apartados correspondientes son muy variadas e incluyen procesos tan diversos como tiroiditis, hepatitis y colangitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Sjögren, enfermedad de Addison, polineuropatía periférica, psoriasis y miocardiopatía, entre otras.

Entre las explicaciones para justificar esta frecuente asociación existen diversos justificantes. El principal es el compartir una misma predisposición genética especialmente con determinados haplotipos del sistema HLA de los leucocitos humanos. Otra razón estriba en la respuesta a diversos marcadores antigénicos como la transglutaminasa-2 y la sola presencia de la EC que también contribuye.

La duración de la exposición al gluten, determinada por la edad al diagnóstico de la EC, ha sido también considerado como un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes, ya que éstas son más frecuentes en adultos, que en población infantil. Ello habla a favor que la realización de un diagnóstico más precoz de la EC, podría ejercer un posible efecto beneficioso en el desarrollo de enfermedades autoinmunes asociadas; Sin embargo, otros estudios han refutado esta hipótesis.^{101,102}

Diversas enfermedades autoinmunes asociadas con la EC, mejoran tras el seguimiento de una DSG estricta. Entre ellas se incluyen las neuropatías,¹⁰³ las miocardiopatías,¹⁰⁴ las enfermedades tiroideas¹⁰⁵ y la diabetes mellitus tanto en su tipo 1 como en el tipo 2.^{106,107} Estos últimos presentan por lo general una enteritis linfocítica en la biopsia duodenal.¹⁰⁸

Sin embargo, en otras muchas enfermedades autoinmunes, su evolución clínica apenas se modifica tras la instauración y seguimiento de la DSG.

12. Enfermedad inflamatoria intestinal

Puede aparecer asociada con la EC en cualquiera de sus dos variedades, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, con una frecuencia más elevada que en población general.¹⁰⁹

Referencias

1. Sollid LM, Jabri B. *Celiac disease and transglutaminase 2: a model for post-translational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders*. *Curr Opin Immunol*. 2011; 23: 732-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2011.08.006>
2. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA: *A genetic perspective on coeliac disease*. *Trends Mol Med*. 2010; 16: 537-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2010.09.003>
3. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. *The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases*. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 691-6.
4. Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. *Iron-deficiency anaemia in premenopausal women*. *Lancet*. 1999; 353: 1100. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)76459-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)76459-X)
5. Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. *A short review of malabsorption and anemia*. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 4644-52.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.4644>
6. Economu M, Karyda S, Gombakis N, Tsatra J, Athanassiou-Metaxa M. *Suclinical celiac disease in children: refractory iron deficiency as the sole presentation*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26: 153-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200403000-00001>
7. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. *Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003; 25: 169-72.
<http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200302000-00018>
8. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P et al. *Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view*. *Dig Dis Sci*. 1998; 43: 673-8. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1018896015530>
9. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L et al. *Suclinical celiac disease is a frequent cause of iron-deficiency anemia*. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 153-6. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529509093254>
10. Rodrigo L, Fuentes D, Perez I, Alvarez N, García P, de Francisco R et al. *Anemia ferropénica refractaria e intolerancia al gluten. Respuesta a una dieta sin gluten*. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011; 103: 349-54.
11. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. *Hematologic manifestation of childhood celiac disease*. *Acta Hematol*. 2004; 111: 211-4. <http://dx.doi.org/10.1159/000077568>
12. Pittschlier K. *Neutropenia, granulocytic hypersegmentation and coeliac disease*. *Acta Paediatr*. 1995; 84: 705-6.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13737.x>
13. Goyens P, Brasseur D, Cadranet S. *Copper deficiency in infants with active celiac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985; 4: 677-80.
<http://dx.doi.org/10.1097/00005176-198508000-00033>
14. Mulder CJ, Peña AS, Jensen J, Oosterhuis JA. *Celiac disease and geographic (serpiginous) choroidopathy with occurrence of thrombocytopenic purpura*. *Arch Intern Med*. 1983; 143: 842. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1983.00350040232043>
15. Eliakim R, Heyman S, Kornberg A. *Celiac disease and keratoconjunctivitis occurrence with thrombocytopenic purpura*. *Arch Intern Med*. 1982; 142: 1037.
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1982.00340180195032>

16. Carroccio A, Giannitrapani L, Di Prima L, Iannitto E, Montalto G, Notarbartolo A. *Extreme thrombocytosis as a sign of celiac disease in the elderly: Case Report*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002; 14: 897-900.
<http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200208000-00017>
17. Cavallaro R, Iovino P, Castiglione F, Palumbo A, Marino M, Di Bella S et al. *Prevalence and clinical associations of prolonged prothrombin time in adult untreated coeliac disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16: 219-23.
<http://dx.doi.org/10.1097/00042737-200402000-00016>
18. Ramagopalan SV, Wotton SV, Handel AE, Yeates D, Goldacre MJ. *Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study*. BMC Med. 2011; 9: 1.
<http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-1>
19. Ludvigsson JF, Welander A, Lassila R, Ekblom A, Montgomery SM. *Risk of thromboembolism in 14,000 individuals with celiac disease*. Br J Haematol. 2007; 139: 121-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06766.x>
20. Cassela G, Bassotti G, Villanacci V, Di Bella C, Pagni F, Corti GL. *Is hyperhomocysteinemia relevant in patients with celiac disease?* World Jour Gastroenterol. 2011; 17: 2941-4.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i24.2941>
21. Marteau P, Cadranet JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC. *Association of hepatic vein obstruction and coeliac disease in North African subjects*. J Hepatol. 1994; 20: 650-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(05\)80355-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(05)80355-1)
22. Zenjari T, Boruchowicz A, Desreumaux P, Laberrenne E, Cortot A, Colombel JF. *Association of coeliac disease and portal venous thrombosis*. Gastroenterol Clin Biol. 1995; 19: 953-4.
23. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. *The association between celiac disease, dental enamel defects and aphtous ulcers in a United States cohort*. J Clin Gastroenterol. 2010; 44: 191-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181ac9942>
24. Lidén M, Kristjánsson G, Valtýsdóttir S, Hällgren R. *Gluten sensitivity in patients with primary Sjögren's syndrome*. Scand J Gastroenterol. 2007; 42: 962-7.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520701195345>
25. Finizio M, Quaremba G, Mazzacca G, Ciacci C. *Large forehead: a novel sign of undiagnosed coeliac disease*. Dig Liver Dis. 2005; 37: 659-64.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2005.04.014>
26. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G, Filla A et al. *Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease*. Neurol Sci. 2003; 24: 311-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10072-003-0181-4>
27. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A et al. *Celiac neuropathy*. Neurology. 2003; 60: 1581-5.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000063307.84039.C7>
28. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C, Candelli M et al. *Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study*. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 625-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07300.x>
29. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. *Range of neurologic disorders in patients with celiac disease*. Pediatrics. 2004; 113: 1672-6. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.6.1672>

30. Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, Forestiero S, Somma A, Capuano L et al. *Fatigue in adult coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22: 489-94.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02619.x>
31. Carta MG, Hardoy MC, Usai P, Carpiello B, Angst J. *Recurrent brief depression in celiac disease*. J Psychosom Res. 2003; 55: 573-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00547-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00547-6)
32. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M et al. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. BMC Med. 2012; 10: 13. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-13>
33. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA. *Gluten ataxia*. Cerebellum. 2008; 7: 494-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-008-0052-x>
34. Ghazal FA, Singh S, Yaghi S, Keyrouz SG. *Gluten ataxia: an important treatable etiology of sporadic ataxia*. Int J Neurosci. 2012; 122: 545-6.
<http://dx.doi.org/10.3109/00207454.2012.683220>
35. Hernández-Lahoz C, Mauri-Capdevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L. *Trastornos neurológicos asociados con la sensibilidad al gluten*. Rev Neurol. 2011; 53: 287-300.
36. Pengiran Tengah DS, Holmes GK, Wills AJ. *The prevalence of epilepsy in patients with celiac disease*. Epilepsia. 2004; 45: 1291-3.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.54104.x>
37. Mavroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K. *Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet*. Pediatr Neurol. 2005; 33: 292-5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.010>
38. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. *Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy*. Lancet. 1992; 340: 439-43.
[http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91766-2](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91766-2)
39. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, Alvarez N, López-Vázquez A, González S. *Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis*. BMC Neurol. 2011; 11: 31.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-31>
40. Midha V, Jain NP, Sood A, Bansal R, Puri S, Kumar V. *Landry-Guillain-Barré syndrome as presentation of celiac disease*. Indian J Gastroenterol. 2007; 26: 42-3.
41. Herrero González JE. *Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Dermatitis Herpetiforme*. Actas Dermosifiliogr. 2010; 101: 820-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2010.06.018>
42. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Zingone F, Ciacci C. *Psoriasis in a nationwide cohort study of patients with celiac disease*. J Invest Dermatol. 2011; 131: 2010-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.162>
43. Michaëlsson G, Kristjánsson P, Pihl Lundin I, Hagforsen E. *Palmoplantar pustulosis and gluten sensitivity: a study of serum antibodies against gliadin and tissue transglutaminase, the duodenal mucosa and effects of gluten-free diet*. Br J Dermatol. 2007; 156: 659-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07725.x>
44. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. *Celiac disease and alopecia areata: report of a new association*. Gastroenterology. 1995; 109: 1333-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90597-9](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(95)90597-9)
45. Bardella MT, Marino R, Barbareschi M, Bianchi F, Faglia G, Bianchi P. *Alopecia areata and celiac disease: no effect of a gluten-free diet on hair growth*. Dermatology. 2000; 200: 108-10. <http://dx.doi.org/10.1159/000018340>

46. Pedrosa Delgado M, Martín Muñoz F, Polanco Allué I, Martín Esteban M. *Cold urticaria and celiac disease*. J Investig Allergol Clin Immunol. 2008; 18: 123-5.
47. Haussmann J, Sekar A. *Chronic urticaria: a cutaneous manifestation of celiac disease*. Can J Gastroenterol. 2006; 20: 291-3.
48. Goddard CJ, Gillet HR. *Complications of coeliac disease: are all patients at risk?* Postgrad Med. 2006; 82: 705-12. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.048876>
49. Kavak US, Yüce A, Koçak N, Demir H, Saltik IN, Gürakan F et al. *Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37: 434-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200310000-00007>
50. Sundar N, Crimmins R, Swift G. *Clinical presentation and incidence of complications in patients with coeliac disease diagnosed by relative screening*. Postgrad Med. 2007; 83: 273-6. <http://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2006.052977>
51. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. *Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry by unsuspected suboptimally treated coeliac disease*. Gut. 1995; 37: 220-4. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.37.2.220>
52. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. *Fractures risk in people with celiac disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology. 2003; 125: 429-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00891-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00891-6)
53. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. *Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients*. Scand J Gastroenterol. 2012; 8-9: 927-36. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.688217>
54. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, Mazzacca G, Oriente P, Scarpa R. *The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients*. Br J Rheumatol. 1996; 35: 1314-8. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/35.12.1314>
55. Luft LM, Barr SG, Martin LO, Chan EK, Fritzler MJ. *Autoantibodies to tissue transglutaminase in Sjögren's syndrome and related rheumatic diseases*. J Rheumatol. 2003; 30: 2613-9.
56. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. *Increased Risk of Systemic Lupus Erythematosus in 29,000 Patients with Biopsy-verified Celiac Disease*. J Rheumatol. 2012; 39: 1964-70. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120493>
57. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. *Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance, and what do we do about them?* J Clin Gastroenterol. 1995; 20: 290-2. <http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199506000-00006>
58. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. *Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia*. Lancet. 1998; 352: 26-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11222-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11222-3)
59. Valera JM, Hurtado C, Poniachik J, Abumohor P, Brahm J. *Study of celiac disease in patients with non-alcoholic fatty liver and autoimmune hepatic diseases*. Gastroenterol Hepatol. 2008; 31: 8-11.
60. Hernandez L, Johnson TC, Naiyer AJ, Kryszak D, Ciaccio EJ, Min A et al. *Chronic hepatitis C virus and celiac disease, is there an association?* Dig Dis Sci. 2008; 53: 256-61. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-9851-z>
61. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P et al. *Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure*. Gastroenterology. 2002; 122: 881-8. <http://dx.doi.org/10.1053/gast.2002.32416>

62. Sóniora C, Muñoz F, Del Río N, Acosta G, Montenegro C, Trucco E et al. *Celiac disease and gynecologic-obstetric complications: can serum antibodies modulate tissue transglutaminase functions and contribute to clinical pattern?* Am J Reprod Immunol. 2011; 66: 476-87. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01020.x>
63. Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. *Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study.* BMC Gastroenterol. 2010; 10: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-10-89>
64. Sanders DS. *Coeliac disease and subfertility: Association is often neglected.* BMJ. 2003; 327: 1226-7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7425.1226-e>
65. Eliakim R, Sherer DM. *Celiac disease: Fertility and Pregnancy.* Gynecol Obstet Invest. 2001; 51: 3-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000052881>
66. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. *Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 96: 146-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(00\)00457-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(00)00457-7)
67. Foschi F, Diani F, Zardini E, Zanoni G, Caramaschi P. *Celiac disease and spontaneous abortion.* Minerva Gynecol. 2002; 54: 151-9.
68. Pope R, Sheiner E. *Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen?* Arch Gynecol Obstet. 2009; 279: 1-3. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-008-0803-4>
69. Hogen Esch CE, Van Rijssen MJ, Roos A, Koning F, Dekker FW, Mearin ML et al. *Screening for unrecognized coeliac disease in subfertile couples.* Scand J Gastroenterol. 2011; 46: 1423-8. <http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2011.615858>
70. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. *The prevalence of coeliac disease in infertility.* Hum Reprod. 1999; 14: 2759-61. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.11.2759>
71. Anderson MS. *Update in endocrine autoimmunity.* J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3663-70. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1251>
72. Craig M, Hattersley A, Donaghue K. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 200.* Ped Diabetes. 2009 (S12); 10: 3-12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x>
73. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, Yu I, Rewers MJ, Klingensmith GJ et al. *Additional autoimmune disease in 33% of patients of type 1 diabetes.* Diabetes Care. 2011; 34: 1211-3. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1756>
74. Betterle C, Delpra C, Greggio N. *Autoimmunity in isolated Addison disease and in polyglandular autoimmune diabetes type 1, 2 and 4.* Ann. Endocrinol. 2001; 62: 193.
75. Eisenbarth CS, Gottlieb PA. *Autoimmune Polyendocrine Syndromes.* New Engl J Med. 2004; 350: 2068-79. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra030158>
76. Brook CGD, Brown RS. *Polyglandular Syndromes.* In Handbook of Clinical Pediatrics Endocrinology. Blackwell Publishing Inc. Massachusetts USA. 2008; 164-71.
77. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. *Tight junctions, intestinal permeability and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms.* Ann NY Acad Sci. 2009; 1165: 195-205. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04037.x>
78. Holmes GK. *Screening for coeliac disease in type 1 diabetes.* Arch Dis Child. 2002; 87: 495-8. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.6.495>

79. Kakleas K, Sarayjanci C, Cristellis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A et al. *The prevalence and risk factors for celiac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. Diab Res Clin Pract. 2010; 90: 202-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2010.08.005>
80. Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, Vetrano S, Casale C, Anania MC et al. *Anti-endomysial antibody of IgG1 isotype detection strongly increases the prevalence of coeliac disease in patients affected by type 1 diabetes mellitus*. Clin Exp Immunol. 2005; 142: 111-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02866.x>
81. Rami B, Sumnik Z, Schober E. *Screening detected celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus: effect on the clinical course (a case control study)*. Jour of Ped Gastroenterol and Nutr. 2005; 41: 317-21.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mpg.0000174846.67797.87>
82. Telega G, Bennet TR, Werlin S. *Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease*. Arch of Ped and Adolesc Med. 2008; 162: 164-8.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.38>
83. Ludvigsson JF, Olén O, Bell M, Ekbohm A, Montgomery SM. *Coeliac disease and risk of sepsis*. Gut. 2008; 57: 1074-80. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.133868>
84. Narula P, Porter L, Langton J, Rao V, Davies P, Cummins C et al. *Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease*. Pediatrics. 2009; 124: 489-95. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-2434>
85. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M et al. *Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity*. Horm Res. 1999; 51: 124-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000023344>
86. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. *Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease*. J Pediatr. 2000; 137: 263-5. <http://dx.doi.org/10.1067/mpd.2000.107160>
87. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L et al. *Prevalence of thyroid disorders in untreated adult coeliac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 751-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03617.x>
88. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A et al. *Autoimmune thyroid disease and coeliac disease in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 37: 63-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200307000-00010>
89. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. *Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure*. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 437-43. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520510012181>
90. Guliter S, Yakaryilmaz F, Ozkurt Z, Ersoy R, Ucardag D, Caglayan O et al. *Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1599-601.
91. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R et al. *Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1715-22.
92. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, Ekbohm A, Ludvigsson JF. *Risk of thyroid disease in individuals with coeliac disease*. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 3915-21.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0798>

93. Rensch MJ, Szyjkowski R, Shaffer RT, Fink S, Kopecky C, Grissmer L et al. *The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus*. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 1113-5.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03753.x>
94. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. *Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders*. Gut. 2001; 49: 502-5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.49.4.502>
95. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. *High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis*. J Clin Gastroenterol. 1997; 25: 328-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004836-199707000-00006>
96. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L et al. *Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders*. Am J Gastroenterol. 2002; 97: 2609-13.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.06031.x>
97. Iltanen S, Collin P, Korpela M, Holm K, Partanen J, Polvi A et al. *Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjögren's syndrome*. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 1042-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01011.x>
98. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckley B, O'Halloran DJ et al. *Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall*. QJM. 2002; 95: 79-82.
<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/95.2.79>
99. Fonager K, Sørensen HT, Nørgård B, Thulstrup AM. *Cardiomyopathy in Danish patients with coeliac disease*. Lancet. 1999; 354: 1561.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)76595-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)76595-8)
100. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N et al. *Celiac disease associated with autoimmune myocarditis*. Circulation. 2002; 105: 2611-8.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000017880.86166.87>
101. Ventura A, Magazù G, Gerarduzzi T, Greco L. *Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders*. Gut. 2002; 51: 897. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.51.6.897>
102. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. *Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders*. Gut. 2001; 49: 502-5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.49.4.502>
103. Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Davies-Jones AG, Jarratt JA, Sanders DS. *Dietary treatment of gluten neuropathy*. Muscle Nerve. 2006; 34: 762-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/mus.20642>
104. Curione M, Barbato M, Viola F, Francia P, De Biase L, Cucchiara S. *Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance*. Dig Liver Dis. 2002; 34: 866-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(02\)80258-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(02)80258-4)
105. Metso S, Hyytiä-Ilmonen H, Kaukinen K, Huhtala H, Jaatinen P, Salmi J et al. *Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study*. Scand J Gastroenterol. 2012; 47: 43-8.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2011.639084>
106. Goh VL, Estrada DE, Lerer T, Balarezo F, Sylvester FA. *Effect of gluten-free diet on growth and glycemic control in children with type 1 diabetes and asymptomatic celiac disease*. J Pediatr Endocrinol Metab. 2010; 23: 1169-73.
<http://dx.doi.org/10.1515/jpem.2010.183>

107. Rodrigo L, Pérez-Martínez I. *Osteogenesis Imperfecta with Celiac Disease and Type II Diabetes Mellitus Associated: Improvement with a Gluten-Free Diet*. Case Report Med. 2012; 2012: 813461. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/813461>
108. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J et al. *Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study*. Gastroenterology. 2009; 136: 816-23. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.11.040>
109. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PH. *Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease*. Inflamm Bowel Dis. 2005; 11: 528-32. <http://dx.doi.org/10.1097/01.MIB.0000161308.65951.db>