

PUNTO DE VISTA

Daño hepático y enfermedad celíaca

M. D. Cantarero Vallejo, J. Gómez Camarero¹, L. Menchén¹, J. A. Pajares Díaz¹ y O. Lo Iacono¹

Consulta de Pediatría de AP. Centro de Salud de Illescas. Toledo. ¹Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón y Ciberehd. Madrid

RESUMEN

la enfermedad celiaca (EC) es una causa importante de elevación de transaminasas: entre un 5 y un 10% de los pacientes con elevación crónica, criptogénica, de las transaminasas presentan EC y, al contrario, la EC puede estar asociada a diferentes enfermedades hepáticas. En efecto, un amplio abanico de patología hepática puede asociarse a EC, tanto en niños como en adultos, que pueden resumirse en: a) daño hepático mínimo caracterizado por la ausencia de síntomas o signos clínicos asociables a una enfermedad hepática crónica y con cambios histológicos no específicos que desaparecen después de la introducción de una dieta sin gluten; b) hepatopatías de etiología autoinmune, incluyendo la hepatitis autoinmune, la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria, en las que la respectiva evolución no está influenciada por la introducción de dieta sin gluten; y c) insuficiencia hepática grave y cirrosis hepática criptogénica descompensada, potencialmente tratables con la dieta sin gluten.

Todas estas patologías están condicionadas por diferentes factores individuales y por una predisposición genética. La progresión y la reversibilidad del daño hepático en los diferentes cuadros patológicos, pueden estar condicionadas por la exposición al gluten y la edad, precoz o tardía, en la cual ha sido introducido en la dieta. Hay suficiente evidencia clínica para recomendar un atento cribado cruzado tanto para el diagnóstico del daño hepático asintomático en los pacientes con EC como para el diagnóstico de la EC en los pacientes con daño hepático criptogénico.

Palabras clave: Enfermedad celiaca. Hepatopatía. Anti-tTG. Transaminasas.

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is an important cause of serum aminotransferase elevation: between 5 and 10% of patients with persistent and cryptogenetic transaminase elevation may have CD. In fact, a wide spectrum of liver injuries in children and adults may be related to CD, particularly: a) mild parenchymal damage characterized by absence of any clinical signs or symptoms suggesting chronic liver disease, and by non-specific histological changes reversible on a gluten-free diet; b) chronic liver damage with autoimmune etiology, including autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, and primary biliary cirrhosis, which may be associated with CD but are generally unaffected by gluten withdrawal; and c) severe liver failure and decompensated cryptogenetic liver cirrhosis, potentially treatable with a gluten-free diet. Such different types of liver injuries may represent one same disorder where individual factors, such as genetic predisposition, precocity, and duration of exposure to gluten may influence reversibility of liver damage. A rigorous cross-checking for asymptomatic liver damage in CD individuals and, conversely, for CD in any cryptogenetic liver disorder, including end-stage liver failure, is recommended.

Key words: Celiac disease. Liver disease. Anti-tTG. Transaminase.

Cantarero Vallejo MD, Gómez Camarero J, Menchén L, Pajares Díaz JA, Lo Iacono O. Daño hepático y enfermedad celíaca. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 648-652.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones hepáticas en los pacientes con enfermedad celíaca (EC) fueron descritas por primera vez por

Recibido: 20-04-07.
Aceptado: 11-05-07.

Correspondencia: Oreste Lo Iacono. Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. Fax: 914 265 164. e-mail: oreloia@hotmail.com

Pollock en 1977 (1), revisando las biopsias hepáticas de 19 pacientes con malabsorción, en su mayor parte secundaria a EC. En tres casos el diagnóstico fue de hepatitis crónica, en uno de cirrosis y en otro de carcinoma hepatocelular, siendo los otros casos diagnosticados de cambios mínimos asociados a veces con fibrosis o inflamación periportal. Desde entonces la EC ha sido implicada en diferentes patologías hepáticas (2-4) incluyendo hepatopatías autoinmunes (5,6) e hipertransaminasemia criptogénica (7-10). Además, numerosos estudios han asociado la EC

con cirrosis biliar primaria (11-14) y colangitis esclerosante primaria (15-17). Por último, la EC ha sido también asociada con patología hepática descompensada y con estadios preterminales de enfermedades hepáticas (4,18). Un reciente estudio epidemiológico (19) realizado en Suecia confirma que los pacientes celíacos tienen un mayor riesgo tanto de padecer enfermedades hepáticas como de desarrollar patología hepática más avanzada, y a la inversa, los pacientes con patología hepática tienen un mayor riesgo de padecer EC. El objetivo de esta revisión es valorar la frecuencia y la relevancia de la patología hepática asociada a la EC y a la inversa, de la EC asociada a patología hepática.

PATOLOGÍA HEPÁTICA ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CELÍACA

La elevación de las transaminasas es un hallazgo bastante frecuente en los pacientes con EC no tratada (20). Después del estudio de Hagander y cols. (7) en el que, en 1977, se describe por primera vez la elevación de las transaminasas en el 55% de 74 pacientes adultos con EC no tratada, han sido publicados numerosos estudios (Tabla I) que ponen de manifiesto prevalencias similares tanto en adultos como en pacientes de edad pediátrica. Un resultado común en todos los estudios es la normalización de las transaminasas en el 95% de los pacientes en el primer año de dieta sin gluten. Sólo el estudio de Bardella y cols. (8) describe con detalle el nivel medio de las transaminasas siendo de 61 (rango 25-470) para la ALT y de 47 (30-190) para la AST, lo que demuestra que la elevación, normalmente leve, puede en algún caso ser mayor de 10 veces el valor normal. Estudios que incluyen una valoración histológica del daño hepático, a veces publicados como casos clínicos, describen con elevada frecuencia patrones histológicos de hígado normal, o de hepatitis inespecífica y con menor frecuencia lesiones avanzadas con fibrosis y cirrosis hepática. En un análisis sistemático (23) realizado en 47 pacientes, la histología hepática fue normal en 5 y presentó cambios no específicos en 35. En 6 casos se diagnosticó una hepatitis crónica activa y en 1 caso una colangitis esclerosante primaria asociada también a colitis ulcerosa. En la tabla II se resu-

Tabla II. Lesiones hepáticas en 47 pacientes con enfermedad celíaca descritos por Jacobsen et al. (23)

<i>En los espacios porta</i>	
Ensanchamiento del espacio porta	(48%)
Destrucción de conductos biliares	(36%)
Infiltrado mononuclear	(20%)
Proliferación de conductos biliares	(4%)
<i>En el lobulillo</i>	
Aumento de las células de Kupffer	(52%)
Infiltrado mononuclear	(36%)
Esteatosis > 25%	(38%)
Regeneración hepatocitaria	(16%)
Necrosis focal	(12%)

men en detalle los cambios descritos en las biopsias. Parece oportuno subrayar como patrones más frecuentes el ensanchamiento del espacio porta (48%), la destrucción de conductos biliares (36%), el aumento de las células de Kupffer (52%) y, por último, la esteatosis hepática en más del 25% de los hepatocitos (38%). En los pacientes con EC y elevación de transaminasas no se han observado diferencias clínicas, antropométricas, epidemiológicas o histológicas, con respecto a los casos con EC sin alteración hepática (8). La normalización de los valores de transaminasas suele ocurrir, en la mayoría de los casos (80%), en los primeros seis meses después de la introducción de la dieta sin gluten (23) y en casi todos (95%) en los primeros 12 meses, lo que indica la necesidad de descartar otras causas de daño hepático en aquellos pacientes con elevación persistente de las transaminasas y que cumplen correctamente con la dieta. En la tabla III se resumen los diagnósticos observados en los 7 pacientes de una cohorte de 158 que no normalizaron las transaminasas después de un año de dieta sin gluten (8).

Los mecanismos patogénicos del daño hepático en los pacientes con EC son poco conocidos. Una de las hipótesis más aceptadas está basada en que el incremento de la permeabilidad intestinal observada en los pacientes celíacos podría favorecer la absorción de antígenos procedentes del intestino a través de la circulación portal. En un estudio (9) que avala esta hipótesis se realizó un test de permeabilidad intestinal con lactulosa y manitol a 72 pacientes con EC y elevación de las transaminasas en el momento del diagnóstico. Después de un año de dieta sin

Tabla I. Prevalencia de hipertransaminasemia al diagnóstico de EC

Autor	Año	País	n	% ALT↑
Hagander (7)	1977	Suecia	74	55
Lindberg (21)	1978	Suecia	31 (niños)	39
Bonamico (22)	1986	Italia	65 (niños)	57
Jacobsen (23)	1990	Noruega	132	36
Morillas (24)	1991	España	46	61
Dickey (25)	1995	Irlanda	129	15
Bardella (8)	1995	Italia	158	42
Novacek (9)	1999	Austria	178	40
Farre (26)	2002	España	114 (niños)	32
Aislan (27)	2005	Bélgica	27 (niños)	30

Tabla III. Características de los 7 pacientes adultos sin normalización de las AST/ALT después de 1 año de dieta sin gluten descrito por Bardella et al. (8)

Sexo/Edad	IMC	Histología hepática/Etiología
F/61	20	HC/VHB
F/43	21	HC/VHB
F/51	24	Esteatosis
F/18	19	HC/VHC
F/49	19	HC/autoinmune
M/56	20	Esteatosis
M/53	28	HC/VHB

IMC: índice de masa corporal; HC: hepatitis crónica; VHB virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C.

gluten, los valores de transaminasas se normalizaron en 64 pacientes y persistieron elevados en los 8 restantes. En estos últimos la permeabilidad intestinal resultó más elevada que en los 64 pacientes con transaminasas normales (0,34 vs. 0,11; $p = 0,0001$). En 5 de los 8 pacientes con persistencia de hipertransaminasemia después de un año de dieta sin gluten, se realizó una biopsia hepática que permitió diagnosticar hepatitis crónica con fibrosis en 2 casos y mínimo infiltrado linfocítico portal en los 3 restantes. Un incremento de la permeabilidad intestinal a los antígenos intraluminales puede producir, en sujetos genéticamente predispuestos, una respuesta inmune dirigida contra antígenos que comparten epítomos propios de las proteínas hepáticas y/o contra antígenos de la mucosa intestinal, desenmascarados por la reacción con la gliadina. Está claramente demostrado que el daño de la mucosa intestinal en la EC está inducido por la acción de la enzima transglutaminasa tisular (tTG), que juega el papel de antígeno diana o auto-antígeno para los anticuerpos anti-endomisio (28). En efecto, la inmunidad humoral está involucrada en la patogénesis de la EC y la tTG, como auto-antígeno, puede tener un papel relevante también en las manifestaciones extraintestinales de la EC, y en particular en el daño hepático. Esta hipótesis ha sido confirmada en un reciente estudio (29) que ha observado el depósito de anticuerpos de clase IgA anti-tTG en las biopsias hepáticas de dos pacientes con EC activa. La tTG es una enzima ubicua que juega un papel fundamental en la homeostasis del ciclo celular: proliferación, diferenciación y apoptosis (30), y está involucrada en las interacciones entre las células y la matriz extracelular y también en los procesos de remodelación y estabilización de la matriz extracelular (31). Ha sido descrito que los auto-anticuerpos anti-tTG en la EC inhiben la actividad de la enzima en la producción de *cross-linking* entre proteínas e interfieren en los cambios fisiológicos de la matriz extracelular y en la producción de citoquinas. También se ha observado una alteración de la adhesión celular mediada por tTG (32), así como una alteración de la función nutritiva y de la arquitectura de la mucosa en relación con el depósito de anticuerpos IgA anti-tTG (29). Por último, los anticuerpos anti-tTG pueden ser directamente patogénicos, mediante la generación de nuevos epítomos antigénicos y la activación de la respuesta de las células T (33). Estas hipótesis permiten considerar la EC como una enfermedad sistémica ayudando a explicar las múltiples manifestaciones extraintestinales asociadas.

ENFERMEDAD CELIACA ASOCIADA AL DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

Hepatitis criptogénica y esteatohepatitis no alcohólica

En el 10% de los pacientes con elevación asintomática pero persistente de los valores de transaminasas, la etio-

logía del daño hepático es indeterminada o está asociada a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). En estos grupos, la EC ha sido descrita como única causa de daño hepático entre el 4 y el 10% de los pacientes con hepatitis criptogénica (3,34-37) y en el 4% de los casos con EHNA (2,38). La elevada prevalencia de la EC, estimada entre 1 y 3% en la población general de los países occidentales, y la elevada frecuencia de la presentación *atípica* o subclínica de la enfermedad, que puede manifestarse con la elevación de los valores de transaminasas como único indicio, motiva la necesidad de realizar un cribado para descartar la EC en todos los pacientes con elevación de los valores de transaminasas sin otra causa de patología hepática. La elevada frecuencia de ambas patologías dificulta la identificación de claros mecanismos patogénicos. Parece relevante subrayar la ausencia de relación con el índice de masa corporal (IMC), normal o elevado en la mayoría de los casos; y la presencia de lesiones histológicas hepáticas no específicas con frecuencia asociadas a esteatosis. En algunos pacientes con persistencia de la elevación de los valores de transaminasas después de un año de dieta sin gluten, la esteatosis puede persistir como único daño histológico. Por último, es importante recordar la posibilidad, aunque relativamente rara, de encontrar resultados falsos positivos de anti-tTG IgA o IgG en los pacientes con enfermedad hepática crónica por diferentes etiologías. Nuestro grupo ha demostrado recientemente el papel de la tTG en los procesos de fibrosis hepática (39) y estos resultados falsos positivos pueden estar justificados por la expresión de transglutaminasa tisular en relación con el estadio de la fibrosis hepática (40). Para reducir el riesgo de resultados falsos positivos en los pacientes con hepatitis crónica hemos propuesto (10) el uso de IgG anti-tTG en asociación con IgA anti-tTG obteniendo la misma sensibilidad y especificidad de los anticuerpos anti-endomisio (EmA). La combinación de los dos tests, IgA e IgG anti-tTG, realizados mediante técnica de ELISA, resulta más económica y más fácil de realizar que la técnica de inmunofluorescencia necesaria para detectar los anticuerpos anti-endomisio (EmA) como test de confirmación y se ha demostrado diagnóstica incluso en el 10% de pacientes celíacos con déficit de IgA.

Cirrosis biliar primaria (CBP)

En la tabla IV se resumen los estudios que han valorado la EC en pacientes con CBP estimando su frecuencia entre 0 y 7%. La amplia disparidad de resultados puede estar justificada por la distinta metodología y por el número limitado de pacientes valorados en la mayoría de los estudios. A la inversa, la frecuencia de diagnóstico de CBP en pacientes con EC se estima entre 0 y 3%. Un reciente estudio epidemiológico ha confirmado en una amplia cohorte esta evidencia, y ha estimado que los pacientes con EC tienen un riesgo de padecer CBP 4 veces mayor respecto a la población general (19). Sin embargo,

Tabla IV. Prevalencia de enfermedad celíaca (EC) en pacientes con cirrosis biliar primaria

Autor	Año	País	Nº CBP	Nº EC (%)
Olsson (41)	1982	Suecia	26	5 (19)
Löfgren (42)	1985	Suecia	18	2 (11)
Sjöberg (43)	1997	Suecia	101	0
Dickey (44)	1997	Irlanda	57	4 (7)
Bardella (45)	1997	Italia	65	0
Kinghan (46)	1998	Reino Unido	67	4 (6)
Niveloni (47)	1998	Argentina	10	3 (30)
Volta (5)	1998	Italia	62	0
Gillett (48)	2000	Canadá	378	10 (2,6)*
Floreani (40)	2002	Italia	87	3 (3,4)*

*: estudio realizado con anti-transglutaminasa (ELISA).

la instauración de una dieta sin gluten no modifica la evolución de la CBP. Teniendo en cuenta que la pérdida de peso, la malabsorción (por diferentes mecanismos), y la osteoporosis son manifestaciones clínicas comunes a ambas entidades, el cribado de CBP mediante la determinación de anticuerpos anti-mitocondriales en pacientes con EC, y a la inversa, parece una estrategia razonable para realizar un diagnóstico precoz y llevar a cabo medidas terapéuticas específicas (40).

Hepatitis crónica autoinmune (HA)

La posible asociación entre EC y HA ha sido descrita en varias publicaciones, casi siempre valorando un limitado número de pacientes. En estos últimos años, estudiando un mayor número de casos, la prevalencia de la EC en pacientes con HA ha sido estimada en el 4%, tanto en adultos (5) como en niños (49). A la inversa, los pacientes con EC tienen un riesgo de padecer una HA 6 veces mayor que la población general (19). En la mayoría de estos pacientes la EC es asintomática y normalmente el diagnóstico de HA precede al diagnóstico de EC. Para explicar esta asociación es importante observar que la EC y la HA comparten determinadas combinaciones de genes que codifican los antígenos HLA de clase II. En la población occidental han sido identificados dos aplotipos asociados con una mayor susceptibilidad a las HA: el complejo HLA A1 B8 DR3 y el haplotipo HLA DR4. Igualmente HLA-DR3 y en particular la expresión de moléculas DQ2 y DQ8 se asocia con una mayor susceptibilidad a desarrollar EC. En un estudio de Volta y cols., de 8 casos diagnosticados de EC entre un grupo de 181 pacientes con HA, 7 presentaban un aplotipo DQ2, en 5 casos asociado con DR3, en un caso con DR7, en otro con DR8 y sólo en un caso presentó un aplotipo diferente (A24B8) (5).

En conclusión, está indicado realizar el cribado de EC en pacientes con HA y, a la inversa, el cribado de HA en pacientes con EC y elevación de los valores de las enzimas hepáticas para establecer las medidas terapéuticas oportunas en las dos patologías. En cualquier caso, en

esta asociación la dieta sin gluten tampoco parece favorecer una mejoría del daño hepático, y la terapia inmunosupresora deberá instaurarse con las pautas habituales.

Enfermedad hepática terminal

Un aspecto de la EC actualmente muy debatido es la valoración de la EC como posible causa, potencialmente tratable, de fallo hepático (50). En un estudio reciente (4), realizado en Finlandia, cribando un grupo de 185 pacientes adultos incluidos en lista de espera para trasplante hepático, se ha observado que 8 pacientes (4,3%) eran celíacos. En la mayoría de los casos la etiología de la hepatitis era autoinmune. El aspecto más relevante de este estudio es la dramática mejoría de la función hepática después de la introducción de la dieta sin gluten observada en 4 pacientes, hasta el punto que tres de ellos pudieron salir de la lista de trasplante. Un caso similar ha sido descrito por Ojetti y cols. (51): una mujer de 28 años de edad que presentaba un fallo hepático agudo de etiología desconocida, fue diagnosticada de EC durante el protocolo de valoración pretrasplante. La introducción de la dieta sin gluten ha sido asociada con una rápida mejoría de la función hepática. Casos de EC asociados a cirrosis, a enfermedad hepática preterminal y con necesidad de trasplante hepático han sido descrito también en niños (52).

CONCLUSIONES

Las numerosas evidencias reflejadas en esta revisión son suficientes, en nuestra opinión, y a falta de adecuados análisis prospectivos y de coste-efectividad, para recomendar un riguroso cribado cruzado de daño hepático asintomático en los sujetos con EC e hipertransaminasemia persistente después del inicio de dieta sin gluten y, viceversa, de EC, mediante la apropiada serología, en todas las enfermedades hepáticas criptogenéticas o autoinmunes incluyendo los pacientes con enfermedad descompensada o en lista de espera para trasplante hepático.

Por último, hay que recordar que en los pacientes con enfermedad hepática crónica hay una probabilidad más elevada de falsos positivos para anti-transglutaminasa debido, en algunos casos, a la elevada concentración de inmunoglobulinas y, en la mayoría, al papel de la transglutaminasa en los mecanismos de fibrosis hepática. Por lo tanto, es aconsejable en estos pacientes realizar el cribado serológico de EC asociando al test anti-tTG IgA también la determinación de anti-tTG IgG o anti-EmA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pollock DJ. The liver in coeliac disease. *Histopathology* 1977; 1: 421-30.
2. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, et al. Searching for celiac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 333-6.

3. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-7.
4. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.
5. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2190-5.
6. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005; 19: 6-10.
7. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977; 2: 270-2.
8. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 833-6.
9. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 283-8.
10. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: Is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2472-7.
11. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, et al. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: An association? *Lancet* 1978; 1: 230-3.
12. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999; 44: 736-8.
13. Lawson A, West J, Aithal GP, et al. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: A population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 401-5.
14. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG, et al. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease: a novel association. *Ann Intern Med* 1988; 109: 713-7.
15. Gillberg R, Dotevall G, Ahren C. Chronic inflammatory bowel disease in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 491-6.
16. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.
17. Al-Osaimi AM, Berg CL. Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease: A case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 438-43.
18. Peters U, Askling J, Gridley G, et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1566-72.
19. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekbohm A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: A general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 63-9.
20. Duggan JM, Duggan A E. Systematic review: The liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 515-8.
21. Lindberg T, Berg NO, Borulf S, Jakobsson I. Liver damage in coeliac disease or other food intolerance in childhood. *Lancet* 1978; 18: 1: 390-1.
22. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, Vania A, Monti S, Benedetti C, et al. Hepatic damage in celiac disease in children. *Minerva Pediatr* 1986; 15: 38: 959-62.
23. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 656-62.
24. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, Garcia E, Nos P, et al. Adult celiac disease and hepatopathy. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 197-200.
25. 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.
26. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3176-81.
27. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y, Ozer E. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 424-7.
28. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken E, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
29. Korponay Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004; 53: 641-8.
30. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42.
31. Griffin M, Casadio R, Bergamini CM. Transglutaminases: Nature's biological glues. *Biochem J* 2002; 368: 377-96.
32. Kainulainen H, Rantala I, Collin P, et al. Blisters in the small intestinal mucosa of coeliac patients contain T cells positive for cyclooxygenase 2. *Gut* 2002; 50: 84-9.
33. Korponay Szabo IR, Sulkanen S, Halttunen T, Maurano F, Rossi M, Mazzarella G, et al. Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 (5): 520-7.
34. Lindgren S, Sjoberg K, Eriksson S. Unsuspected coeliac disease in chronic "cryptogenic" liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 661-4.
35. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26-9.
36. González Abalades J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of coeliac disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1095-7.
37. Volta U, Granito A, De Franceschi L, et al. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 420-5.
38. Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, et al. Atypical coeliac disease presenting as obesity-related liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 329-32.
39. Nardacci R, Lo Iacono O, Ciccocanti F, Falasca L, Adesso M, Amendola A, et al. Transglutaminase type II plays a protective role in hepatic injury. *Am J Pathol* 2003; 162: 1293-303.
40. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis* 2002; 34 (4): 258-61.
41. Olsson R, Kagevi I, Rydberg L. On the concurrence of primary biliary cirrhosis and intestinal villous atrophy. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 625-8.
42. Lofgren J, Järnerot G, Danielsson D, Hemdal I. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 647-50.
43. Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1162-7.
44. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 328-9.
45. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and viceversa. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1524-6.
46. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120-2.
47. Niveloni S, Dezi R, Pedreira S, Podesta A, Cabanne A, Vázquez H, et al. Gluten sensitivity in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 404-8.
48. Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 919-21.
49. Francavilla R, Castellaneta SP, Davis T, Hadzic N, Mieli Vergani G. Coeliac disease in children with autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 624 (abstract).
50. Stevens FM, McLoughlin RM. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1015-7.
51. Ojetti V, Fini I, Zileri Dal Verme L, Migneco A, Pola P, Gasbarrini A. Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: A case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1119-21.
52. Pavone P, Guttadauria S, Leonardi S, et al. Liver transplantation in a child with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 956-60.