



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Εξωεντερικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης

Δέσποινα Βαλαώρα

Τ.Ε Διαιτολόγος -Διατροφολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Ανδρέας Καψωριτάκης, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Π.Θ
,Επιβλέπων Καθηγητής
2. Σπυρίδων Ποταμιάνος , Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Π.Θ,Μέλος
Τριμελούς Επιτροπής
3. Κωνσταντίνος Οικονόμου , Γαστρεντερολόγος ,Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2017



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ
ΝΟΣΟ»



EXTRAIESTINAL MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE

Περιεχόμενα	σελίδα
Περίληψη	6
Abstract	7
<i>Κεφάλαιο 1: Γενικό μέρος</i>	8
1 Τι είναι η κοιλιοκάκη	8
1.1 Γαστρεντερική και μη γαστρεντερική εμφάνιση συμπτωμάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη	8
1.2 Διάγνωση της κοιλιοκάκης	9
1.3 Εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης	10
1.4 Διάγνωση και Εργαλεία Ελέγχου της κοιλιοκάκης	11
1.5 Γιατί η κοιλιοκάκη θα έπρεπε να αναγνωρίζεται και από άλλους ιατρούς πέραν των γαστρεντερολόγων	
1.6 Ανοσολογικά στοιχεία της κοιλιοκάκης	12
1.7 Μοριακή παθογένεια της κοιλιοκάκης	13
<i>Κεφάλαιο 2: Ειδικό μέρος</i>	16
2.1 Αιματολογικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης	16
2.1.1 Αναιμία	16
2.1.1.1 Σιδηροπενική αναιμία	17
2.1.1.2 Έλλειψη φυλλικού οξέος	18
2.1.1.3 Έλλειψη βιταμίνης B12	19
2.1.1.4 Έλλειψη άλλων μικροθρεπτικών συστατικών	20
2.1.2 Θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση	20
2.1.3 Λευκοπενία/Ουδετεροπενία	21
2.1.4 Φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή	21

2.1.5 Διαταραχή της πηκτικότητας	21
2.1.6 Έλλειψη ανοσοσφαιρίνης (IgA)	22
2.1.7 Λέμφωμα	22
2.2 Στοματικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης	25
2.2.1 Κοιλιοκάκη και στοματικές βλάβες των σκληρών οδοντικών ιστών	25
2.2.2 Τερηδόνα	27
2.2.3 Κοιλιοκάκη και στοματικές αλλοιώσεις των μαλακών ιστών	27
2.2.4 Άλλες στοματικές αλλοιώσεις των μαλακών ιστών	28
2.3 Ερπητοειδής δερματίτιδα(ΕΔ)	29
2.3.1 Ερπητοειδής δερματίτιδα και νόσος του λεπτού εντέρου	30
2.3.2 Ασθένειες που σχετίζονται με την ερπητοειδή δερματίτιδα και οφείλονται στη δυσασπορρόφηση	30
2.3.2 Νευρολογική συσχέτιση	30
2.3.4 Θεραπεία	31
2.4 Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα	32
2.4.1 Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και κοιλιοκάκη	32
2.4.2 Σύγκριση	33
2.5 Κοιλιοκάκη και αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα	34
2.5.1 Μπορεί η θεραπεία της κοιλιοκάκης να αλλάξει τη ροή /ανάπτυξη των σχετικών αυτοάνοσων διαταραχών;	34
2.5.2 Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς στην κοιλιοκάκη και την ερπητοειδή δερματίτιδα	35
2.5.3 Κοιλιοκάκη και αυτοάνοσοι νόσοι του θυρεοειδούς	38
2.5.4 Η κοιλιοκάκη στον υπερθυρεοειδισμό του Graves	38
2.5.5 Παθογένεια της αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς σε συνύπαρξη με την κοιλιοκάκη	39

2.5.6 Συμπεράσματα συσχετισμού κοιλιοκάκης με αυτοάνοσες παθήσεις θυρεοειδούς	39
2.6 Αυτοάνοσες διαταραχές στην κοιλιοκάκη	40
2.6.1 Αυτοάνοση νόσος του ήπατος	40
2.6.2 Πρωταρχική χολική κίρρωση	41
2.6.3 Αυτοάνοση ηπατίτιδα	41
2.6.4 Πρωτοπαθής σκλήρυνση χολαγγειίτιδας	42
2.6.5 Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝτΗ)	42
2.6.6 Νόσος του Wilson	43
2.6.7 Σύνδρομο Budd Chiari	43
2.6.8 Συναφή αυτοάνοσα νοσήματα ενδοκρινών	43
2.6.8.1 Διαβήτης τύπου I	43
2.6.8.2 Νόσος του Addison	44
2.6.9 Σχετικές αυτοάνοσες δερματολογικές ασθένειες	44
2.6.9.1 Ερπητοειδής δερματίτιδα	44
2.6.9.2 Άλλα	47
2.6.10 Σχετικές αυτοάνοσες νευρολογικές ασθένειες	47
2.6.11 Σχετικές ρευματοειδής διαταραχές και νόσοι του συνδετικού ιστού	48
2.6.11.1 Σύνδρομο Sjögren	48
2.6.11.2 Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	49
2.6.11.3 Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα και ρευματοειδής αρθρίτιδα	49
2.7 Καρδιολογικές ασθένειες	49
2.8 Ψωρίαση	50
2.9 Σαρκοείδωση	51
2.10 Αιματολογικές Διαταραχές	51

2.10.1 Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα	51
2.10.2 Θρομβοεμβολικά φαινόμενα	51
2.11 Παγκρεατική νόσος	52
2.12 Μικροσκοπική κολίτιδα	52
2.13 Λέμφωμα των T- λεμφοκυττάρων που σχετίζεται με την εντεροπάθεια και κοιλιοκάκη	53
2.14 Κατάθλιψη	54
2.15 Αυτισμός	54
2.16 Εξέλιξη της απώλειας ακοής σε παιδιά με κοιλιοκάκη	55
2.17 Πονοκέφαλος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και ο ρόλος του στη διάγνωση	57
2.18 Ήπαρ και κοιλιοκάκη	58
2.18.1 Κρυπτογενής διαταραχή ήπατος (Ηπατίτιδα κοιλιοκάκης)	58
2.18.2 Αυτοάνοσες νόσοι του ήπατος που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη	59
2.18.3 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος / Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα	61
2.19 Ενδοκρινείς και εξωκρινείς αλλαγές του παγκρέατος στην κοιλιοκάκη	61
2.19.1 Ενδοκρινείς παγκρεατικές αλλαγές	62
2.19.2 Εξωκρινείς παγκρεατικές αλλαγές	62
Βιβλιογραφία	63

Περίληψη

Η κοιλιοκάκη είναι μια χρόνια αυτοάνοση ανωμαλία που χαρακτηρίζεται από κακή απορρόφηση θρεπτικών συστατικών μετά τη λήψη γλουτένης, σιταριού και παρόμοιων πρωτεϊνών από σίκαλη και κριθάρι από γενετικά προδιατιθέμενα άτομα και έχει ως αποτέλεσμα την ατροφία της εντερικής βλεννογόνου.[1]

Στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, η γλουτένη ερεθίζει άμεσα τα προϊόντα των ειδικών αντισωμάτων τρανσγλουταμινάσης στο λεπτό έντερο, καθώς και στους εξωτερικούς ιστούς. [2]Τα εντερικά συμπτώματα είναι συχνά τον πρώτο χρόνο ζωής, ενώ τα εξωεντερικά συμπτώματα έχει αναφερθεί πως είναι πιο συνηθισμένα σε μεγαλύτερη παιδική ηλικία. [3]Στην ενηλικίωση, νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερο από 36% των ασθενών [4]και η συχνότητα εμφάνισης της περιφερειακής νευροπάθειας σε αυτόν τον πληθυσμό μπορεί να είναι και πάνω από 50%. [5]

Επίσης, με την κοιλιοκάκη έχουν συσχετιστεί διάφορες εξωεντερικές εκδηλώσεις όπως: αναιμία, οστεοπενία, ανωμαλίες στο αίμα της περιόδου, υπογονιμότητα, επαναλαμβανόμενες αποβολές, καθυστέρηση ανάπτυξης, ερπητοειδή δερματίτιδα, αφθώδη στοματίτιδα και στοματικές βλάβες. [6]Ερευνες έχουν δείξει πως η κοιλιοκάκη συνδέεται και με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, την απώλεια ακοής και άλλες εξωεντερικές εκδηλώσεις.[7-9]

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η γνωστοποίηση των εξωεντερικών εκδηλώσεων της κοιλιοκάκης στο κοινό και η ενημέρωσή του ως προς τη σύνδεση των συμπτωμάτων με την πιθανότητα εκδήλωσης της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: Κοιλιοκάκη, εξωεντερικές εκδηλώσεις, διατροφή ελευθέρα γλουτένης.

Abstract

Celiac disease is a chronic, autoimmune disorder, characterized by malabsorption of nutrients. It is caused by a reaction to gluten, which is found in wheat and in other grains such as barley, and rye. It mostly occurs in people who are genetically predisposed and it results in atrophy of the intestine mucosa.

Gluten irritates directly the specific transglutaminase antibodies products in the small intestine and the external tissues. Intestinal symptoms often occur in the first year of the patients' life, while the external ones are more often in older childhood. Adults may develop neurological symptoms (more than 36% of them) and more than 50% of them may develop peripheral neuropathy.

Furthermore, celiac disease is associated with a variety of extraintestinal manifestations such as anemia, osteopenia, menstruation abnormalities, infertility, recurrent miscarriages, growth retardation, dermatitis herpetiformis, aphthous stomatitis, and oral lesions. Studies have shown that, celiac disease is related to diabetes mellitus type 1, hearing loss and other extraintestinal manifestations.

This study aims to notify people about the extraintestinal manifestations of the disease and inform them about the association between its symptoms and the probability it has to manifestate.

Keywords: Celiac disease, extraintestinal manifestations, gluten free diet.

Κεφάλαιο 1. Γενικό μέρος

1. Τι είναι η κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη είναι μια χρόνια ασθένεια που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό και χαρακτηρίζεται από δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών μετά τη λήψη γλουτένης σίτου ή σχετικών προϊόντων από σίκαλη και κριθάρι από γενετικά προδιατεθειμένα άτομα που εκφράζουν το αντιγόνο των ανθρώπινων λευκοκυττάρων κατηγορίας II και μορίων DQ2 ή DQ8. Ως αποτέλεσμα έχει την ατροφία των λαχνών της βλεννογόνου του λεπτού εντέρου. Μπορεί να πραγματοποιηθεί κλινική και ιστολογική βελτίωση έγκαιρα, αν ο ασθενής υιοθετήσει αυστηρή διατροφή χωρίς γλουτένη, ενώ αν εισάγει εκ νέου τη γλουτένη στη διατροφή του, ενδέχεται να υποτροπιάσει.

1.1 Γαστρεντερική και μη γαστρεντερική εμφάνιση συμπτωμάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη είναι το αποτέλεσμα της βλάβης της εντερικής βλεννογόνου που προκαλείται εξαιτίας της γλουτένης που εμπεριέχεται σε ορισμένα δημητριακά. Συνήθως είναι ασυμπτωματική ή υποκλινική, καθώς υπάρχουν πολυάριθμες περιπτώσεις που παραμένουν αδιάγνωστες, αυξάνοντας έτσι τις πιθανότητες εξέλιξης της νόσου σε αυτοάνοση.[9]

Η κοιλιοκάκη μπορεί να εμφανιστεί με διαφορετικούς τρόπους, όπως επαναλαμβανόμενο πόνο στην κοιλιά και φούσκωμα, χρόνια διάρροια, δυσκοιλιότητα σε μερικούς ασθενείς, υπερβολικά αέρια, απώλεια βάρους, στοματικά έλκη, κόπωση, αναιμία (έλλειψη σιδήρου), οστεοπενία (οστεομαλακία, οστεοπόρωση), πρήξιμο, υγρό στο υπογάστριο, αλλαγές στη συμπεριφορά, διαταραχή διάθεσης και καθυστέρηση της ανάπτυξης.

Άλλοι μπορεί να έχουν κάποια ή και καθόλου εμφανή συμπτώματα. Αυτό ενδέχεται να επιφέρει σοβαρές συνέπειες στην υγεία ενός ατόμου, καθώς η διατροφική αποφυγή της γλουτένης έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ύφεση της νόσου, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αποφυγή των δύο μεγαλύτερων επιπλοκών (κακοήθεια και οστεοπόρωση) που αυξάνουν τη θνησιμότητα των ασθενών. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικά μέλη ομάδων υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή θυρεοειδή, όπως επίσης και οι κοντινοί συγγενείς αυτών.

Ποικίλες όψεις της ασθένειας αυτής έχουν παρατηρηθεί στο πρότυπο παρατήρησης της διάγνωσης σε διάφορες χώρες. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι, οι ιστολογικές βλάβες είναι πιο

έντονες σε ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν μη γαστρεντερικά συμπτώματα έχει αυξηθεί την τελευταία δεκαετία.

1.2 Διάγνωση της κοιλιοκάκης

Πρόκειται για μια συνηθισμένη ασθένεια που συναντάται κυρίως σε παιδιά αλλά τα ποσοστά εμφάνισής της πλέον αυξάνονται και σε άτομα κάθε ηλικίας.[10] Στο παρελθόν, πιστεύονταν ότι προσέβαλε μόνο ασθενείς που έπασχαν από δυσαπορρόφηση που χαρακτηριζόταν από διάρροια, στεατόρροια, απώλεια βάρους ή σε ασθενείς με πολλαπλές ανεπάρκειες σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά. Αυτή θα μπορούσε να οριστεί ως η «κλασική μορφή» της ασθένειας. Έχει ξεκαθαριστεί ότι, πολλοί, αν όχι οι περισσότεροι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν πολύ περισσότερα συμπτώματα και συχνά αυτά δε περιλαμβάνουν το κλασικό σύνδρομο της δυσαπορρόφησης ή τη διάρροια. Σε αυτή την περίπτωση έχουμε την «άτυπη κοιλιοκάκη». Κάποιοι, αν όχι αρκετοί, ασθενείς μπορεί να έχουν την «αθόρυβη κοιλιοκάκη», κατά την οποία δεν εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα.

Η κοιλιοκάκη μπορεί να παρατηρηθεί από γαστρεντερικά ή μη γαστρεντερικά συμπτώματα. Ασυμπτωματικοί ασθενείς που έχουν βρεθεί θετικοί σε ορολογικές εξετάσεις και οι βιοψίες τους έχουν δείξει ατροφία λαχνών, συνήθως διαγιγνώσκονται όταν εξετάζονται για σχετικές καταστάσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, η επιληψία, η σιδηροπενική αναιμία ή η κοιλιοκάκη υπάρχει στο ιατρικό ιστορικό της οικογένειάς τους. [11-12] Ωστόσο, παραμένει υποδιαγνωσμένη, καθώς στις περισσότερες περιπτώσεις δεν εμφανίζει συμπτώματα ή εμφανίζει κάποια ελάχιστα που, δε σχετίζονται, όμως, με το γαστρεντερικό σύστημα και επικρατούν οι εξωεντερικές εκδηλώσεις. Ως αποτέλεσμα, η διάγνωση της νόσου πολλές φορές απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση.

Σε όλα τα κέντρα όπου διαγιγνώσκεται και εξετάζεται η κοιλιοκάκη, χρησιμοποιείται η τροποποιημένη ταξινόμηση Marsh για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης: Marsh 1 (>25 ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα ανά 100 εντεροκύτταρα), Marsh 2 (αυξημένα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα που συνοδεύονται από υπερπλασία της κρύπτης), Marsh 3A (μερική), Marsh 3B (υποσύνολο) και Marsh 3C (ολική ατροφία των λαχνών), όπως περιγράφονται από τον Rostami και άλλους. Η τελική διάγνωση της κοιλιοκάκης προήλθε όταν ασθενείς με μη φυσιολογικές τιμές στη βλεννογόνο τους ήταν θετικοί σε ορολογικές εξετάσεις για την ανθρώπινη τρανσγλουταμινάση αντί-ιστού και/ή για το ενδομύιο αντίσωμα.

Η διάγνωση της κοιλιοκάκης συνήθως προκύπτει με τη βοήθεια μιας μικρής βιοψίας. Ο χρυσός κανόνας της διάγνωσής της είναι η εύρεση της ατροφίας των λαχνών στη βλεννογόνο. [13,14] Οι ορολογικές εξετάσεις βασίζονται στην ταυτοποίηση των αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης έναντι της γλιαδίνης, του εσωτερικού των μυών και του ιστού τρανσγλουταμινάσης. Τα αντισώματα αντιγλιαδίνης χρησιμοποιούνται λιγότερο, εξαιτίας της χαμηλής τους ευαισθησίας και ειδικότητας.[15] Μια πρόσφατη συστηματική αξιολόγηση σχετικά με την ακρίβεια της διάγνωσης των διάφορων διαθέσιμων αναλύσεων των αντισωμάτων έδειξε ότι, η ευαισθησία των αντιενδομυϊκών αντισωμάτων και των αντισωμάτων των αντι-ιστών τρανσγλουταμινάσης ξεπερνά το 90%.[16] Η ομαδοποίηση της ευαισθησίας των αντιενδομυϊκών αντισωμάτων ήταν μεταξύ 90 και 97%, ενώ αυτή των αντισωμάτων των αντι-ιστών τρανσγλουταμινάσης, μεταξύ 90 και 98%, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε και τον πληθυσμό που εξετάστηκε. Τα αντισώματα των αντι-ιστών τρανσγλουταμινάσης είναι τα πιο πρακτικά για εξέταση και πλέον χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης. Η συνύπαρξη της έλλειψης ανοσοσφαιρίνης που παρατηρείται στο 3-5% των ασθενών με κοιλιοκάκη προκαλεί συγκεκριμένα προβλήματα αναφορικά με τις ορολογικές μεθόδους διάγνωσης. Έτσι, μπορεί να είναι κατάλληλη για τη συνολική καταμέτρηση της ανοσοσφαιρίνης, πριν καταλήξει κανείς στο συμπέρασμα ότι τα αρνητικά αποτελέσματα των ορολογικών εξετάσεων έχουν αποκλείσει την πιθανότητα κοιλιοκάκης. Οι ορολογικές εξετάσεις που χρησιμοποιούν αντισώματα ανοσοσφαιρίνης και αντι-τρανσγλουταμινάσης, φαίνεται να βοηθούν στη διάγνωση ασθενών με κοιλιοκάκη που πάσχουν και από έλλειψη ανοσοσφαιρινών. Ασθενείς με αυξημένες πιθανότητες νόσου, όπως όσοι έχουν το σύνδρομο της δυσαπορρόφησης, θα έπρεπε να υποβληθούν τόσο σε ορολογικές εξετάσεις, όσο και σε μια άνω ενδοσκόπηση μέσω εντερικής βιοψίας.

1.3 Εκδηλώσεις της Κοιλιοκάκης

Συνήθως, η κοιλιοκάκη περιγράφεται όπως όταν πρωτοεμφανίστηκε το 19^ο αιώνα, όποτε και χαρακτηριζόταν από στεατόρροια, εμετό και καχεξία στη νεαρή παιδική ηλικία.[16] Τα τελευταία 30 χρόνια, η κλινική παρουσία της νόσου έχει προχωρήσει σε εμφανή δυσαπορρόφηση στα παιδιά έως και πιο ήπια ή και καθόλου συμπτώματα στους ενήλικες. [17-22] Ωστόσο, οι περιπτώσεις που παρουσιάζουν συμπτώματα αντιπροσωπεύουν ένα πολύ μικρό ποσοστό της συνολικής παρουσίας της νόσου. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν ελάχιστα ή καθόλου συμπτώματα [23] και η διάγνωσή τους προκύπτει μέσω των συγγενών τους ή των τυπικών εξετάσεων.

1.4 Διάγνωση και Εργαλεία Ελέγχου της Κοιλιοκάκης

Η ομάδα εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας και Διατροφής αναθεώρησε τα διαγνωστικά κριτήρια για την κοιλιοκάκη, συμπεριλαμβάνοντας σε αυτά τη χρηστικότητα των ορολογικών εξετάσεων.[24] Ωστόσο, η ταυτοποίηση των ιστολογικών αλλαγών κοντά στη βλεννογόνο του μικρού εντέρου παραμένει ο χρυσός κανόνας.

Τόσο τα αντι-ενδομυϊκά αντισώματα της ανοσοσφαιρίνης (EmA) και τα αντισώματα της τρανσαμινάσης αντί-ιστού (anti-tTG) είναι πολύ ευαίσθητα όταν χρησιμοποιούνται σε εξετάσεις.[25-27] Δεδομένου ότι υπάρχουν αντισώματα ανοσοσφαιρίνης, προκύπτουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αναφορικά με την έλλειψη ανοσοσφαιρίνης, η οποία σχετίζεται με την κοιλιοκάκη.[8] Οι ασθενείς που πάσχουν από έλλειψη ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να εξετάζονται με αντι-τρανσαμινάση ανοσοσφαιρίνης Γ ή αντι-ενδομυϊκά αντισώματα της ανοσοσφαιρίνης (EmA),[29] ή να τους παρέχεται βιοψία στο σημείο πάνω από το δωδεκαδάκτυλο.

Το ανθρώπινο αντιγόνο των λευκοκυττάρων (HLA) ενδέχεται να απαρτίζει κάποιο ρόλο στο διαγνωστικό αλγόριθμο, με εξαίρεση τη διάγνωση. Τα αρνητικά ετεροδιμερή ορότυπα DQ2 ή DQ8 του HLA ή το μισό των DQ2 ουσιαστικά αποκλείει την ευαισθησία στην κοιλιοκάκη με αρνητική προγνωστική αξία που αγγίζει το 100%.

1.5 Γιατί η Κοιλιοκάκη θα έπρεπε να αναγνωρίζεται και από άλλους ιατρούς πέραν των γαστρεντερολόγων;

Οι γαστρεντερολόγοι γνωρίζουν ήδη τη σχέση της κοιλιοκάκης με κάποιες ασθένειες που σχετίζονται ή δε σχετίζονται με το πεπτικό σύστημα, συμπεριλαμβάνοντας την ελκώδη κολίτιδα,[30,31] τη νόσο του Crohn, [32]τη μικρή κολίτιδα, τις αυτοάνοσες νόσους του συκωτιού, [33-35]το λιπώδες ήπαρ και τα αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών του ήπατος.[36-39] Ωστόσο, και πολλές ασθένειες που δε σχετίζονται με το πεπτικό σύστημα συνδέονται με την κοιλιοκάκη, τόσο στις εμφανείς όσο και στις ασυμπτωματικές εκδοχές τους.

Η σχέση της ερπητοειδούς δερματίτιδας [40-43]με την εντεροπάθεια που εμφανίζει ευαισθησία στη γλουτένη είναι ευρέως αναγνωρισμένη. Οι περισσότερες διαταραχές που συνδέονται με την ασυμπτωματική εκδοχή της κοιλιοκάκης βασίζονται στο ανοσοποιητικό. Τέτοιες είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I,[30,44-47] οι ασθένειες του θυρεοειδούς,[30,45,46,48,49] το σύνδρομο του Sjögren και η νόσος του Addison[50,51]. Επίσης, έχει αναφερθεί και μια σχέση με την ατοπία, αν και βρίσκεται ακόμη υπό αμφισβήτηση.[52] Άλλες συσχετιζόμενες ασθένειες με αβέβαιη παθογένεια είναι η βλάβη στην

αδαμαντίνη των δοντιών, η επιληψία με εγκεφαλικές αποπιτανώσεις, η νευροπάθεια, η εγκεφαλική αταξία, η χορεία και η αγονία.

Είναι πολύ πιθανό μερικές από τις παραπάνω σχέσεις να είναι απλά τυχαίες. Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I,[53-57] αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, πρωτοπαθή κίρρωση της χολής και νόσο του Crohn[32]η σχέση αυτή αποδείχθηκε.

1.6 Ανοσολογικά Στοιχεία της Κοιλιοκάκης

Με τον όρο γλουτένη εννοούμε ένα σύνολο πρωτεϊνών, υπεύθυνων για την αποθήκευση που βρίσκονται στους σπόρους της σίκαλης, του σιταριού και του κριθαριού. [58]

Τυπικά, οι πρωτεΐνες της γλουτένης είναι πλούσιες σε γλουταμίνη και υπολείμματα προλίνης. Η υψηλή περιεκτικότητά τους σε προλίνη τα κάνει ανθεκτικά στη γαστρεντερική πέψη. Στη σίκαλη, οι πρωτεΐνες της γλουτένης χωρίζονται στις γλιαδίνες και τις γλουτανίνες, ενώ στο σιτάρι και το κριθάρι σε χορδεΐνες και σεκαλίνες, αντίστοιχα. Στους ασθενείς με κοιλιοκάκη αυξάνεται η ανταπόκριση CD4⁺ των T-κυττάρων κατά συγκεκριμένων πεπτιδίων γλουτένης, τα οποία αναγνωρίζονται από τα μόρια των-σχετικών με την κοιλιοκάκη-HLA-DQ. Επίσης, οι ασθενείς παράγουν αντισώματα ειδικά για τις πρωτεΐνες της γλουτένης.

Το κύριο αντιγόνο αναγνωρίστηκε από συγκεκριμένα αντισώματα ρετικουλίνης και τα αντιγόνα της επιθηλιακής μεμβράνης ταυτοποιήθηκαν ως το ένζυμο τρανσγλουταμινάση 2 το 1997 από τον Ντίτριχ και άλλους.

Τα αντισώματα ειδικής τρανσγλουταμινάσης 2 βρίσκονται στον ορό όπως τα ισότοπα της ανοσοσφαιρίνης Α και Γ. Ο προσδιορισμός τους χρησιμοποιείται συνήθως για κλινική εξέταση, καθώς η εξέταση αυτή παρουσιάζει το μέγιστο βαθμό εξειδίκευσης και ευαισθησίας της νόσου. Στην πραγματικότητα, ο βαθμός αυτός είναι μεγαλύτερος από οποιαδήποτε άλλη ένωση αυτοαντιγόνου. Προηγουμένως, η ανίχνευση των ιστολογικών αλλαγών σε δείγματα βιοψίας του μικρού εντέρου (πχ άμβλυση των εντερικών λαχνών και διήθηση των φλεγμονωδών κυττάρων), θεωρούνταν επιτακτική για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης.

Τα αντισώματα ειδικής τρανσγλουταμινάσης 2 ανιχνεύονται στο 0,3 – 2% των ασθενών σε Ευρώπη και Αμερική και, σε σύγκριση με προηγούμενες μετρήσεις, παρατηρείται αύξηση σε χώρες όπου η γλουτένη παίζει κυρίαρχο ρόλο στη διατροφή των ανθρώπων. Στους συγγενείς πρώτου βαθμού είναι πιθανότερο να βγουν θετικές οι ορολογικές εξετάσεις, κάτι που εξαρτάται από τους γενετικούς παράγοντες. Κάτι τέτοιο παρατηρείται συχνότερα σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες και δη, διαβήτη τύπου I και θυρεοειδίτιδα. Σε ασθενείς με θετικές

ορολογικές εξετάσεις, η διάγνωση της κοιλιοκάκης επιτυγχάνεται μετά από βιοψία του δωδεκαδάκτυλου κατά την οποία ανιχνεύονται χαρακτηριστικά βλάβες στο λεπτό έντερο, σε συνδυασμό με ισοπέδωση των λαχνών, υπερπλασία της κρύπτης και αυξημένος αριθμός ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων.

1.7 Μοριακή παθογένεια κοιλιοκάκης

Σε πολλές μελέτες υπογραμμίζεται η ισχυρή σχέση ανάμεσα στην κοιλιοκάκη και το σύμπλεγμα HLA, το οποίο αναφέρθηκε αρχικά τη δεκαετία του 1980. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη, στην πλειονότητά τους εκφράζουν τα αλληλόμορφα ετεροδιμερή HLA-DQ2,5 που κωδικοποιούνται από τα HLA-DQA1*05 και HLA-DQB1*02. Και τα 2 μεταφέρονται, είτε εσωτερικά στο απλότυπο DR3-DQ2 είτε στα ετερόζυγα DR5-DQ7 και DR7-DQ2. [59] Τα HLA-DQ8 που κωδικοποιούνται από τα απλότυπα DR4-DQ8 διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης κοιλιοκάκης. Σε ασθενείς με ετερόζυγα DR3-DQ2 και DR4-DQ8, τα τρανσδιμερή DQ8,5 μπορεί να σχηματίσουν και να εμφανίσουν υψηλή ευαισθησία σε μεταμόσχευση λοιμωδών ασθενειών. Επομένως, η γενετική ευαισθησία στην κοιλιοκάκη καθορίζεται κυρίως από την τοποθεσία των HLA-DQ. Η υψηλότερη συσχέτιση παρατηρείται με το HLA-2,5. Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν μόνο 1 ή 2 αντίγραφα HLA-2,5. [60]

Η παρουσία των αυτοαντισωμάτων ειδικής τρανσγλουταμινάσης 2 και του αυξημένου αριθμού ενδοεπιθηλιακών κυτοτοξικών T-λεμφοκυττάρων, εξαρτάται από τη γλουτένη. Αυτό συμβαίνει επειδή αλλάζουν ανάλογα με την παρουσία της γλουτένης στον οργανισμό. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν περιορισμένα HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 CD4⁺ T-κύτταρα στη βλεννογόνο του εντέρου, τα οποία αντιδρούν με τη γλουτένη. [61] Δεδομένης αυτής της ισχυρής σχέσης, τα CD4⁺ T-κύτταρα παίζουν (πιθανόν) σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ασθένειας.

Άλλη μια βασική πτυχή της κοιλιοκάκης είναι η αυξανόμενη ρύθμιση ορισμένων ιντερλευκινών, κυρίως αυτών του τύπου IL-15, και σε συνδυασμό με ασυνήθιστα μόρια MHC (κλάσης I) στο επιθήλιο. Πιθανολογείται ότι, η ανταπόκριση των CD4⁺ T-κυττάρων παίζει κάποιο ρόλο αλλά, δεν αρκεί από μόνη της για να προκαλέσει αυτές τις διαφοροποιήσεις στο επιθήλιο του εντέρου. Αυτές οι παρατηρήσεις μαζί, συνάδουν με την έννοια ότι, μια ισχυρή προσαρμοστική ανοσολογική απόκριση τυπικά συνδέεται με ένα έμφυτο στοιχείο που διευκολύνει την προσαρμοστική απόκριση. [62]

Στην κοιλιοκάκη, τα IΕ-CTL μπορούν να καταστρέψουν τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, κυρίως λόγω της πίεσης και λιγότερο επειδή είναι συγκεκριμένα για ένα αντιγόνο του επιθηλιακού κυττάρου. Τα μόνα κύτταρα που ρυθμίζουν είναι τα IL-15 και τα ασυνήθιστα

μόρια MHC (κλάσης I), τα οποία στοχοποιούνται από τα IE-CTL. Η παρουσία των CD4⁺ T-κυττάρων που χαρακτηρίζονται από καταστροφική δραστηριότητα που ενεργοποιείται από τη λευκοκίνη και / ή από ένα πολύ χαμηλό άνοιγμα στον ιστό που στοχοποιείται από την αυτοάνοση διαδικασία, θα μπορούσε να δείξει σε έναν εξωγενή παράγοντα, ο οποίος πιθανότατα θα ήταν η γλουτένη.

Συνοψίζοντας, η γλουτένη έχει διπλή επίδραση στη βλεννογόνο του λεπτού εντέρου. Από τη μια, μικρά τοξικά πεπτίδια προκαλούν μια εσωτερική απροσδιόριστη ανοσολογική απόκριση με παρουσία των IL-15 που παράγονται από τα κύτταρα του εντέρου. Αυτή η ιντερλευκίνη προάγει την απελευθέρωση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ από τα γειτονικά κύτταρα, η οποία αυξάνει την παραγωγή IL-15 και την επαγωγή συνθάσης του νιτρικού οξειδίου, προωθώντας την οξειδωτική πίεση και βοηθώντας στη διατήρηση της έμφυτης απόκρισης. Διαφορετικά μόρια (πψ MICA και / ή HLA-E) αυξάνονται στα κύτταρα του εντέρου και επάγουν την απόπτωσή τους. Τελικά, τα IL-15 ανοίγουν τις μικρές εισόδους τους ανάμεσα στα επιθηλιακά κύτταρα.

Τα τελευταία χρόνια, έχει διευκρινιστεί ο ρόλος της προλακτίνης ως ρυθμιστής της ανοσολογικής απόκρισης. Η υπερπρολακτιναιμία βρέθηκε στο ενεργό στάδιο μη συγκεκριμένων και συγκεκριμένων οργάνων, σχετικών με αυτοάνοσες ασθένειες. Υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου PRL και του αριθμού των CD4⁺ T και B λεμφοκυττάρων και η ορμόνη αυτή ενισχύει την παραγωγή αντισωμάτων. Η σχέση της προλακτίνης με τις αυτοάνοσες νόσους θα μπορούσε να εξηγηθεί μερικώς από το γεγονός ότι, το ανθρώπινο γονίδιο προλακτίνης βρίσκεται στο κοντό χέρι του χρωμοσώματος 6, κοντά στα HLA. Στην κοιλιοκάκη, φαινόταν ότι η υπερπρολακτιναιμία εντοπίζεται σε ασθενείς που βρίσκονται σε ενεργό στάδιο και ακολουθούν διατροφή άνευ γλουτένης αλλά, όχι σε εκείνους που δε βρίσκονται σε ενεργό στάδιο και ακολουθούν την ίδια διατροφή. Παρομοίως, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου του ορού PRL με το βαθμό της ατροφίας της βλεννογόνου και ανάμεσα στις συγκεντρώσεις του ορού αυτής της ορμόνης και των EMA. Για το λόγο αυτό, λέγεται ότι τα επίπεδα PRL μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο για τη δραστηριότητα της κοιλιοκάκης. [63-64]

Όπως προαναφέρθηκε, η κοιλιοκάκη σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τα HLA-DQ και το γενετικό αυτό υπόβαθρο έχει βασικό ρόλο στην προδιάθεση ανάπτυξης της ασθένειας. Μάλιστα, ο κίνδυνος ανάπτυξης της έχει υπολογιστεί ότι είναι 40%. Στον αντίποδα, ένας άγνωστος αριθμός μη-HLA γονιδίων συμβάλλει στο υπόλοιπο 60% της γενετικής προδιάθεσης. Σχετικά με αυτό, έχουν αναφερθεί παραλλαγές στα γονίδια των κυτταροτοξικών T-

λεμφοκυττάρων αντιγόνου 4 και στη μυοσίνη IXB, οι οποίες σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Ωστόσο, η αντιγραφή αυτών των ευρημάτων σε μεγάλες ομάδες ατόμων διαφορετικών πληθυσμών παραμένει περιορισμένη. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκαν 2 μελέτες σχετικές με τα γονίδια και μια καλή χαρτογράφηση τους. Σε αυτές τις μελέτες ταυτοποιήθηκαν πάνω από 57 πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων μη HLA, οι οποίοι συμβάλλουν στην προδιάθεση της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, ακόμα κι αν ληφθούν υπόψη όλα αυτά τα γονίδια, θα εξηγείται μόνο το 10% της κληρονομικότητας της κοιλιοκάκης.[65-68]

Παρά τις φαινοτυπικές διαφορές τους, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει κοινά μεταξύ της κοιλιοκάκης και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών. Αυτό το κοινό γενετικό υπόβαθρο, σε συνδυασμό με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες ίσως εξηγούν ένα μέρος της ταυτόχρονης ανάπτυξης ορισμένων ανοσολογικών διαταραχών σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και τους συγγενείς τους. Έτσι, έχει αναφερθεί η ύπαρξη των απλότυπων HLA μεταξύ της κοιλιοκάκης και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών. Παρομοίως, έχει υπολογιστεί ότι, από τις 39 περιπτώσεις κοιλιοκάκης που δε σχετίζονται με HLA, περίπου το 64% προσβάλλει τους ασθενείς σε συνδυασμό με τουλάχιστον 1 ακόμα αυτοάνοση ασθένεια. Οι περισσότερες από αυτές, κωδικοποιούν ορισμένα γονίδια, συμπεριλαμβάνοντας τις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Μερικές από αυτές μπορεί να δρουν ως ρυθμιστές του πολλαπλασιασμού και της δράσης των T-λεμφοκυττάρων. Άλλα γονίδια έχουν αναφερθεί ότι δρουν ως πυρηνικοί παράγοντες KB και ακολουθούν διαδικασία σηματοδότησης σε περισσότερες από 1 λειτουργίες (πχ λειτουργίες T-λεμφοκυττάρων και κυτοξίνης).

Κεφάλαιο 2. Ειδικό μέρος

2.1 Αιματολογικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης

Η κοιλιοκάκη αποτελεί συχνό αίτιο πρόκλησης αιματολογικών διαταραχών, όπου η αναιμία είναι το συνηθέστερο εξ αυτών. Η αναιμία της κοιλιοκάκης οφείλεται συνήθως στη δυσαπορρόφηση μικροθρεπτικών ουσιών (σίδηρος, φυλλικό οξύ, βιταμίνες συμπλέγματος Β). Επίσης, η κοιλιοκάκη συχνά εμφανίζεται ως αιτιολογία και σε άλλες ανωμαλίες που συναντώνται σε μια ανάλυση αίματος, στην υπολειτουργία της σπλήνας και στα εντερικά λεμφώματα. [69] Οι αιματολογικές εκδηλώσεις της ερπητοειδούς δερματίτιδας περιγράφονται λιγότερο καλά αλλά, η ερπητοειδής δερματίτιδα σχετίζεται με την αναιμία και την υπολειτουργία της σπλήνας και, έχει παρατηρηθεί ότι, οι ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν εντερικά λεμφώματα. Επίσης, μερικά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ερπητοειδούς δερματίτιδας (κυρίως δαψόνη) σχετίζονται με παρενέργειες όπως η αιμόλυση και η μεθαιμοσφαιριναιμία.

Οι ασθενείς που έχουν λιγότερες πιθανότητες να νοσήσουν, όπως αυτοί που πάσχουν μόνο από αναιμία ή αναιμία που σχετίζεται με άλλα συμπτώματα της κοιλιοκάκης (όπως η αγονία, η διάρροια και ο διαβήτης τύπου Ι), μπορούν αρχικά να υποβληθούν μόνο σε ορολογικές εξετάσεις και αν αυτές βγουν θετικές, τότε να συνεχίσουν με την εντερική βιοψία.

Οι ενδοσκοπικοί δείκτες της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία υστερούν σε επίπεδο διάγνωσης και έχουν περιορισμένη χρησιμότητα σε επιλεγμένους ασθενείς για μια μικρή βιοψία. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία του δωδεκαδάκτυλου, ακόμα κι αν η βλεννογόνος μέσα σε αυτόν φαίνεται φυσιολογική στον αρμόδιο ιατρό που κάνει την ενδοσκόπηση.

2.1.1 Αναιμία

Η αναιμία συναντάται συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και πολλές φορές μπορεί να είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό της νόσου, [70,71] αφού μπορεί να είναι η μοναδική ανωμαλία που ταυτοποιείται. [71,72] Στο παρελθόν, ήταν ιδιαίτερα συχνή σε ασθενείς με μη ιάσιμη μορφή της κοιλιοκάκης αλλά, συναντάται ακόμα σε ενήλικους που δεν έχουν διαγνωστεί. [72,73] Στη συνηθέστερη μορφή της (hypoproliferative) παρουσιάζεται μειωμένη απορρόφηση σε απαραίτητα θρεπτικά συστατικά όπως ο σίδηρος και διάφορες βιταμίνες. Η ερπητοειδής δερματίτιδα (ανοσολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από έντονο κνησμό και ευαισθησία στη γλουτένη και η θεραπεία της επιβάλλει την αφαίρεση της γλουτένης από τη διατροφή του ασθενούς) έχει, επίσης, συσχετιστεί με την αναιμία ως δευτερεύουσα ασθένεια

μετά τη δυσαπορρόφηση του σιδήρου ή βιταμινών ή μετά την αντιμετώπισή της με κάποια φάρμακα όπως η δαψόνη.[74,75]

2.1.1.1 Σιδηροπενική Αναιμία

Η σιδηροπενική αναιμία είναι η συχνότερη μορφή αναιμίας στους ανθρώπους και συνήθως οφείλεται είτε στην αυξημένη απώλεια σιδήρου, είτε στη διαταραχή πρόσληψής του. [76]Είναι πολύ συχνό να εμφανίζεται σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό πάνω από 46% σε υποκλινικές περιπτώσεις και κυρίως σε ενήλικους. Επίσης, παρατηρείται σε ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα.[77,78] Ο σίδηρος απορροφάται στην περιοχή κοντά στο λεπτό έντερο και η απορρόφηση καθεαυτή εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ανέπαφης επιφάνειας της βλεννογόνου και της οξύτητας του εντέρου. Συνήθως εκδηλώνεται ως μικροκυτταρική, υποχρωμική αναιμία και οι ασθενείς έχουν χαρακτηριστικές χαμηλές τιμές στο σίδηρο, αυξημένα επίπεδα συνολικής σιδηροδέσμησης και χαμηλά επίπεδα φερριτίνης. Οι μετρήσεις των διαλυτών υποδοχών τρανσφερίνης μπορούν επίσης να φανούν πολύτιμες στις μετρήσεις της σιδηροπενικής αναιμίας και η αναλογία του διαλυτού υποδοχέα τρανσφερίνης στη φερριτίνη μπορεί να υποδείξει την ύπαρξη της κοιλιοκάκης σε παιδιά με δύσκολες περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας. Τέτοιες περιπτώσεις, (όπου η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας είναι δύσκολη) μπορεί να αποτελούν τη μοναδική εκδήλωση της κοιλιοκάκης, ειδικά στα παιδιά. Η εμφάνιση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με δύσκολες περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας μπορεί να φτάσει και το 20%.[79]

Αναφορικά με την κοιλιοκάκη, η σιδηροπενική αναιμία οφείλεται κυρίως στη διαταραχή πρόσληψης του σιδήρου αλλά, μπορεί να υπάρχει και μια ανεξήγητη απώλεια αίματος μέσα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Σύμφωνα με μια μελέτη, τέτοιες ανεξήγητες απώλειες αίματος έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό 25 – 54% των ασθενών με κοιλιοκάκη, ανάλογα με το βαθμό της ατροφίας των λαχνών. Επίσης, σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, τέτοια απώλεια έχει εντοπιστεί και στο 26,7% των παιδιών με κοιλιοκάκη και φαίνεται να ανταποκρίνεται σε διατροφή που δε περιλαμβάνει γλουτένη. Ωστόσο, νεότερες μελέτες δείχνουν ότι, οι ανεξήγητες απώλειες αίματος μπορεί να είναι λιγότερο συχνές σε ασθενείς με κοιλιοκάκη.

Η κοιλιοκάκη έχει αναφερθεί ότι διαγιγνώσκεται στους ασθενείς ως εξέλιξη της αναιμίας και η υποκλινική κοιλιοκάκη φαίνεται πως είναι μια σχετική αιτία της σιδηροπενικής αναιμίας. Οι μελέτες που χρησιμοποιούν ορολογικές εξετάσεις και μικρές βιοψίες στους ασθενείς που έχουν αναφερθεί για αξιολόγηση της σιδηροπενικής αναιμίας, δείχνουν

κοιλιοκάκη σε ποσοστό 0- 8,7%. Αυτές οι μελέτες είναι ανομοιογενείς σε σχεδιασμό και έχουν χρησιμοποιήσει διαφορετικές μεθόδους για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, συχνά σε επιλεγμένο ποσοστό του πληθυσμού.

Συμπερασματικά, η σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και η κοιλιοκάκη συχνά παρατηρείται σε ασθενείς που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία. Η θεραπεία της σιδηροπενικής αναιμίας που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι κατά κύριο λόγο η διατροφή χωρίς γλουτένη και με συμπλήρωμα σιδήρου μέχρι να αποκατασταθούν οι αποθήκες σιδήρου. Η διαδικασία μπορεί να πάρει έως και 1 χρόνο μέχρι η αιμοσφαιρίνη να επιστρέψει στις κανονικές της τιμές και 2 χρόνια μέχρι να γεμίσουν τα αποθέματα σιδήρου.

2.1.1.2 Έλλειψη φυλλικού οξέος

Το φυλλικό οξύ είναι ένα σημαντικό στοιχείο των αμινοξέων και του νουκλεϊκού οξέος του μεταβολισμού και της ρύθμισής του.[80] Για την κανονική αιματοποίηση και την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, χρειάζεται αρκετό φυλλικό οξύ. Απορροφάται κυρίως στο μέσο του μικρού εντέρου και η δυσαπορρόφηση είναι συχνή σε ασθενείς του λεπτού εντέρου. [80-81] Η έλλειψη φυλλικού οξέος συχνά εμφανίζεται ως μακροκυτταρική και μεγαλοβλαστική αναιμία αλλά, συχνές είναι οι ανωμαλίες και σε άλλες κυτταρικές γραμμές. Συνακόλουθα, η σιδηροπενική αναιμία όπως εμφανίζεται στην κοιλιοκάκη μπορεί να οφείλεται σε άτυπα ευρήματα στο αίμα και οι ασθενείς με ελλείψεις σε φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12 μπορεί να μην εμφανίσουν τη χαρακτηριστική μακροκυττάρωση. Η εξέταση του αίματος μπορεί να δείξει μια διμορφική εικόνα που αντανακλά τα αποτελέσματα και στις 2 ελλείψεις (φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12). Οι σοβαρές περιπτώσεις έλλειψης φυλλικού οξέος μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση τόσο των λευκοκυττάρων όσο και των αιμοπεταλίων και μπορεί να εξελιχθούν μέχρι και σε σοβαρή πανκυτταροπενία. Η διάγνωση συνήθως προκύπτει από τη μέτρηση του ορού του φυλλικού οξέος και των επιπέδων των ερυθροκυττάρων του φυλλικού οξέος. Ο ορός του φυλλικού οξέος εξαρτάται από την πρόσληψη του φυλλικού οξέος και συχνά παρατηρείται η αύξησή του σε ασθενείς με έλλειψη σε βιταμίνη B12 αλλά, τα ερυθροκύτταρα του φυλλικού οξέος είναι λιγότερο εκτεθειμένα σε παροδικές αλλαγές, σε σχέση με τις δευτερογενείς μεταβολές στην πρόσληψη του φυλλικού οξέος. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης του ορού μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση της έλλειψης φυλλικού οξέος αλλά, η ευαισθησία του ορού είναι κάτι λιγότερο για την έλλειψη βιταμίνης B12.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι, πολλοί ασθενείς με κοιλιοκάκη που δε θεραπεύτηκαν έπασχαν και από έλλειψη φυλλικού οξέος. Δύο μικρές μελέτες έδειξαν ότι, η

έλλειψη φυλλικού οξέος αποτελεί συχνό εύρημα στα παιδιά αλλά, συνήθως δεν οφείλεται στην αναιμία. [82,83]Πιο πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η έλλειψη φυλλικού οξέος συνεχίζει να παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πρόσφατα με κοιλιοκάκη, ακόμα και σε νεαρές ηλικίες (έφηβοι). Επίσης, έχει παρατηρηθεί και η συσχέτιση της έλλειψης φυλλικού οξέος με την ερπητοειδή δερματίτιδα. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι συνήθως ανεβασμένα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη κατά τη διάρκεια της διάγνωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως διαγνωστικό στοιχείο.[84] Για τη θεραπεία των ασθενών, προτείνονται συμπληρώματα φυλλικού οξέος σε συνδυασμό με διατροφή χωρίς γλουτένη.

2.1.1.3 Έλλειψη Βιταμίνης B12

Η βιταμίνη B12 είναι ένας σημαντικός συμπαράγοντας και συνένζυμο σε πολλά βιοχημικά «μονοπάτια», συμπεριλαμβανομένων αυτών του DNA και της σύνθεσης μεθειονίνης. Ενώ το κύριο σημείο της απορρόφησής της είναι ο άπω ειλεός (όπου απορροφάται και δεσμεύεται στον ενδογενή παράγοντα), μια μικρή ποσότητά της απορροφάται παθητικά κατά μήκος ολόκληρου του λεπτού εντέρου. Η έλλειψή της είναι συχνή σε περιπτώσεις κοιλιοκάκης και συχνά οδηγεί σε αναιμία, ενώ η δυσαπορρόφησή της έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Η αιτία της έλλειψής της σε περιπτώσεις κοιλιοκάκης δεν έχει βρεθεί αλλά, μέρος αυτής μπορεί να οφείλεται στη μείωση του γαστρικού οξέος, στην υπερανάπτυξη των βακτηρίων, στην αυτοάνοση γαστρίτιδα, στη μειωμένη αποτελεσματικότητα της ανάμειξης της με μεταφορικούς παράγοντες στο έντερο ή, ίσως, στη δυσλειτουργία του άπω λεπτού εντέρου.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι, 8 – 41% των ασθενών που πάσχουν από κοιλιοκάκη και, που δεν υποβλήθησαν σε θεραπευτική αγωγή, είχαν και έλλειψη βιταμίνης B12. [85-86]Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί και με μια παλιότερη μελέτη που έδειξε ότι, 11% των περιπτώσεων έλλειψης βιταμίνης B12 ήταν σε 50 ασθενείς που διαγνώστηκαν διαδοχικά με κοιλιοκάκη. Η έλλειψή της θα έπρεπε να θεωρείται δεδομένη σε όλους τους ασθενείς με κοιλιοκάκη που έχουν παρουσιάσει αιματολογικές και νευρολογικές ανωμαλίες. Οι μετρήσεις των επιπέδων της βιταμίνης B12 μπορεί να είναι παραπλανητικές και δύσκολες στην ερμηνεία τους, ειδικά όταν είναι κάτω από το φυσιολογικό ή αν ο ασθενής πάσχει ταυτόχρονα και από έλλειψη φυλλικού οξέος. Τα αυξημένα επίπεδα μεθυλομηλονικού οξέος στον ορό μπορεί να ενισχύσουν την ακρίβεια της διάγνωσης κάτω από αυτές τις συνθήκες. Οι πάσχοντες από έλλειψη βιταμίνης B12 θα πρέπει να λάβουν θεραπεία που περιλαμβάνει λήψη της βιταμίνης αυτής μέσω του εντέρου. Αν και κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι, και η λήψη της βιταμίνης δια του στόματος

μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με την παρεντερική λήψη, σε καμία μελέτη δεν έχει χρησιμοποιηθεί η συγκεκριμένη θεραπεία σε ασθενείς που, η έλλειψη της βιταμίνης είναι δευτερεύουσα της κοιλιοκάκης.

2.1.1.4 Έλλειψη άλλων μικροθρεπτικών συστατικών

Η αναιμία που παρατηρείται σε περιπτώσεις κοιλιοκάκης μπορεί, επίσης, να οφείλεται σε δυσαπορρόφηση διάφορων άλλων μικροθρεπτικών συστατικών που είναι απαραίτητα για να πραγματοποιείται φυσιολογικά η αιμοποίηση. Η έλλειψη χαλκού έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες και παιδιά με κοιλιοκάκη και μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία και θρομβοπενία. [87-90]Ελλείψεις σε βιταμίνη B12, παντοθενικό οξύ και ριβοφλαβίνη έχουν, επίσης, αναφερθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα σχετικά με αυτό.

2.1.2 Θρομβοπενία και Θρομβοκυττάρωση

Η θρομβοπενία έχει παρατηρηθεί πρόσφατα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και μπορεί να είναι αυτοάνοση από τη φύση της. Σε τέτοιες περιπτώσεις (Ασθενών με κοιλιοκάκη), έχει αναφερθεί μαζί με κρατοεπιπεφυκίτιδα και χοριοειδοπάθεια, κάτι που οδηγεί στο συμπέρασμα μιας αυτοάνοσης παθοφυσιολογίας. Η καλύτερη θεραπεία της θρομβοπενίας που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη δεν είναι βέβαιη, δεδομένου ότι πρόκειται για μια σπάνια πάθηση αλλά, η διατροφή που δεν περιέχει γλουτένη μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Η θρομβοκυττάρωση που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη φαίνεται να είναι συνηθέστερη από τη θρομβοπενία, με ποσοστό εμφάνισης 60%. [91-94] Η ακριβής αιτιολογία της είναι άγνωστη αλλά, μπορεί να αποτελεί δευτερογενή πάθηση που μεσολάβησε από μια φλεγμονή, ή σε μερικές περιπτώσεις να εμφανίστηκε μετά από σιδηροπενική αναιμία ή υπολειτουργία της σπλήνας. [95] Η θρομβοκυττάρωση μπορεί να θεραπευτεί μέσω της διατροφής που δεν εμπεριέχει γλουτένη.

2.1.3 Λευκοπενία/Ουδετεροπενία

Ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα στον πληθυσμό των λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να παρατηρηθούν σε ορισμένα παιδιά που πάσχουν από κοιλιοκάκη. Τα ευρήματα αυτά είναι σπάνια και, ως πιθανή αιτιολογία τους έχει αναφερθεί η έλλειψη φυλλικού οξέος και χαλκού. Όσον αφορά τη θεραπεία, τα δεδομένα που διατίθενται είναι εξαιρετικά περιορισμένα αλλά, προτείνεται διατροφή χωρίς γλουτένη και, αν κριθεί απαραίτητο, αγωγή συμπληρωμάτων χαλκού διά του στόματος.

2.1.4 Φλεβική και Αρτηριακή Θρομβοεμβολή

Χαρακτηριστικό της κοιλιοκάκης αποτελεί και η θρόμβωση των φλεβών. Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι συχνό εύρημα κατά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης και μπορεί να σχετίζεται σε μια αυξημένη τάση δημιουργίας θρόμβων. Πρόσφατα παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα αναστολέων ινωδόλυσης που ενεργοποιούνται με τη θρομβίνη σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και κοιλιοκάκη. [96] Τα αυξημένα αυτά επίπεδα έχει αποδειχθεί ότι είναι επικίνδυνος παράγοντας για τη θρομβοεμβολή των αρτηριών. Πρόσφατα, ως αιτιολογικός παράγοντας της θρόμβωσης που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη αναφέρθηκαν και οι πρωτεΐνες S και C, όπως επίσης και η βιταμίνη K, η οποία είναι αντιπηκτική. Ωστόσο, δεν υποστηρίζουν όλες οι μελέτες τη σύνδεση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της υπερομοκυστεϊναιμίας. Η κλινική εικόνα της θρομβοεμβολής που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κοιλιοκάκη διαφέρει αλλά, στις περισσότερες περιπτώσεις φαίνεται πως εμπλέκεται η φλεβική κυκλοφορία. [97-99]

2.1.5 Διαταραχή της Πηκτικότητας

Η κοιλιοκάκη μπορεί να σχετίζεται με ανωμαλίες αναφορικά με παράγοντες της πηκτικότητας του αίματος, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα μη φυσιολογικές αιμορραγίες. Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης K είναι συχνή σε χρόνιες περιπτώσεις γαστρεντερικών διαταραχών. Η αύξηση της βιταμίνης αυτής, η οποία είναι υπεύθυνη για την πηκτικότητα, μπορεί να οδηγήσει στην παράταση των διαδικασιών της πήξης, όπως η διάρκεια της προθρομβίνης, η διεθνής ομαλοποιημένη αναλογία και η διάρκεια της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι, το 18,5% των ασθενών που δεν έχουν θεραπευτεί από την κοιλιοκάκη έχουν παρατεταμένη διάρκεια προθρομβίνης και είναι πιθανότερο να εμφανίσουν αναιμία και μη φυσιολογικές πρωτεΐνες σιδήρου. Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που έχουν εμφανίσει συμπτώματα της νόσου. Όσοι πάσχουν από κοιλιοκάκη,

συνήθως εμφανίζουν ως πρώτο σύμπτωμα την αιμορραγική προδιάθεση η οποία μπορεί να είναι ελάχιστη ή και σοβαρή. [100-102] Η θεραπεία περιλαμβάνει αρχικά χορήγηση βιταμίνης Κ μέσω του εντέρου αλλά, σε αιμορραγικούς ασθενείς μπορεί μερικές φορές να χρειαστούν και προϊόντα του πλάσματος. Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης Κ είναι πολύ ασυνήθιστη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, όταν αυτή δε συνοδεύεται από έλλειψη άλλων θρεπτικών συστατικών. Επίσης, η θεραπεία περιλαμβάνει τη διατροφή με αποφυγή της γλουτένης.

2.1.6 Έλλειψη ανοσοσφαιρίνης (IgA)

Περίπου 2-3% των ασθενών με κοιλιοκάκη πάσχουν και από έλλειψη ανοσοσφαιρίνης, ενώ πάνω από 8% όσων πάσχουν από έλλειψη ανοσοσφαιρίνης μπορεί να έχουν κοιλιοκάκη. Πρόσφατα η έλλειψη IgA έχει εμφανιστεί και σε 2 ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα. Οι ασθενείς με έλλειψη IgA έχουν δεκαπλάσιες πιθανότητες να αναπτύξουν κοιλιοκάκη και ο επιπολασμός της ασθένειας είναι δέκαπλάσια με δεκαεξαπλάσια σε αυτούς, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η σπουδαιότητα της σχέσης μεταξύ των 2 ασθενειών είναι διπλάσια. Πρώτον, οι ασθενείς με έλλειψη IgA είναι επιρρεπείς και σε άλλες εντερικές ασθένειες, όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή οι χρόνιες παρασιτικές μολύνσεις και ειδικότερα η γιαρδίαση, η οποία μοιάζει πολύ με την κοιλιοκάκη. Δεύτερον, όσοι εμφανίζουν έλλειψη ανοσοσφαιρίνης κινδυνεύουν να αναπτύξουν αναφυλακτικές αντιδράσεις στις μεταγγίσεις, οι οποίες μπορεί να βάλουν σε κίνδυνο τη ζωή των παραληπτών, αν έχουν αντί-αντισώματα ανοσοσφαιρίνης. [103]

2.1.7 Λέμφωμα

Η σχέση του εντερικού λεμφώματος με την κοιλιοκάκη είναι ευρέως γνωστή από το 1937 οπότε και αναφέρθηκαν σε αυτή οι Fairley και Mackie. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η εντεροπάθεια και η δυσαπορρόφηση που προέκυψαν προήλθαν από το ίδιο το λέμφωμα. Μάλιστα η θεωρία αυτή επικράτησε για δεκαετίες, μέχρι που αποδείχθηκε ότι η κοιλιοκάκη προηγήθηκε του λεμφώματος. Αργότερα αναφέρθηκε ότι το λέμφωμα του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν σχετικά συνηθισμένο και πιθανότατα μια κύρια αιτία θανάτου των ασθενών με κοιλιοκάκη. Πλέον, πολλές μελέτες υποστηρίζουν τη σχέση του λεμφώματος με την κοιλιοκάκη. Η σχέση ανάμεσα στην κοιλιοκάκη και το λέμφωμα Non Hodgkin που ονομάζεται εντεροπάθεια, φαίνεται να είναι αρκετά ισχυρή αλλά αυτά τα επιθετικά λεμφώματα εμφανίζονται σπάνια. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, ταξινομώντας τα λεμφώματα, συνιστά τον όρο «λέμφωμα της εντεροπάθειας».

Τα λεμφώματα της εντεροπάθειας είναι ένας σπάνιος τύπος λεμφώματος και αποτελούν ποσοστό κάτω του 1% όλων των λεμφωμάτων Non Hodgkin. Συνήθως εμφανίζονται ως πολυεστιακά λεμφώματα με ελκώδεις αλλοιώσεις και συνήθως φέρουν ως αποτέλεσμα τη διάτρηση του εντέρου ή άλλες περιπτώσεις σχετικές με την κοιλιακή χώρα. Τα κακοήθη κύτταρα της εντεροπάθειας φαίνεται πως εγείρονται ως κλωνικοί πολλαπλασιασμοί των φαινοτυπικών ανωμαλιών της ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων. Η απώλεια της έκφρασης των T-κυτταροτοξικών (CD8) από τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα του αρχικού σταδίου της εντεροπάθειας. Οι ασθενείς με ανθεκτικά λεμφοκύτταρα παρατηρήθηκε ότι υποκρύπτουν τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IEL), τα οποία έχουν παρόμοιο ανοσοφαινότυπο με την εντεροπάθεια. Ωστόσο, μπορεί να υπάρχει σημαντική ανομοιογένεια στο φαινότυπο των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL). Τα επιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IEL) που συναντώνται στην κοιλιοκάκη φαίνεται πως εκφράζουν τα T-λεμφοκύτταρα του κυτταροπλάσματος (CD3- cCD3) και είναι μονόκλωνα όταν το αισθητήριο νεύρο του T-λεμφοκυττάρου περνά από τη διαδικασία της γονιδιο-αναδιάταξης. Η απώλεια των T-κυτταροτοξικών από τα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IEL) είναι χαρακτηριστικό για τα πρώιμα στάδια της εντεροπάθειας. Η ιντερλευκίνη-15 είναι ένα σημαντικό μόριο σηματοδότησης για την επέκταση των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων (IEL). Τα μονόκλωνα ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα (IEL) φαίνεται να είναι νεοπλασματικά και η συσσώρευση των φαινοτυπικά παρεκκλίνουσων IEL μάλλον είναι το πρώτο βήμα στην παθογένεια της εντεροπάθειας. Η αιτιολογία της αύξησης αυτής των μονόκλωνων IELs είναι άγνωστη αλλά, μπορεί να οφείλεται δευτερογενώς στην αύξηση των χρωμοσωμάτων ή στις μεταλλάξεις των γονιδίων των ογκο-καταστολέων. Τα κύτταρα της εντεροπάθειας τυπικά εκφράζουν τα T-λεμφοκύτταρα (C3), τα C7, και μια πρωτεΐνη που ανήκει στις ιντεγκρίνες (CD103)· μπορεί να εκφράζουν και την πρωτεΐνη της μεμβράνης της νέκρωσης του όγκου (CD30) αλλά συνήθως είναι αρνητικά ως προς τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα (CD4), τα CD5 και τα T-κυτταροτοξικά (CD8). Μερικές φορές τα κύτταρα της εντεροπάθειας παρουσιάζουν έλλειψη στα CD3 λεμφοκύτταρα. Η ανοσόχρωση για τα λεμφοκύτταρα CD3, CD8 και CD4 μπορεί να βοηθά στην αρχική εικόνα της ασθένειας αλλά, είναι απαραίτητη και η ανάλυση μοριακής κλωνικότητας έτσι ώστε να επιβεβαιωθούν οι περιπτώσεις που υπάρχει η υποψία εντεροπάθειας.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος Non Hodgkin ως επιπλοκή της κοιλιοκάκης δεν είναι ιδιαίτερα γνωστός αλλά, πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν κίνδυνο που κυμαίνεται μεταξύ 2.1 και 6.6%. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε περιπτώσεις

ερπητοιειδούς δερματίτιδας παρουσιάζει ανάλογη αύξηση. Σε άλλες μελέτες υπονοείται ότι μπορεί να υπάρχει πολύ μεγαλύτερος κίνδυνος που μπορεί να φτάσει από δεκαπενταπλάσια έως εκατονταπλάσια αύξηση. Υπάρχει μια ισχυρή σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της εντεροπάθειας. Σε μια έρευνα αποδείχθηκε ότι, η αναλογία των πιθανοτήτων διάγνωσης ενός ασθενούς με κοιλιοκάκη με εντεροπάθεια αγγίζει το 19,2%. Μια πιο πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία έδειξε ότι, η τυπική αναλογία εμφάνισης εντεροπάθειας είναι 51%. Ακόμα κι αν ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης της συγκεκριμένης ασθένειας είναι σημαντικά αυξημένος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, τα κύτταρα που δε σχετίζονται με την εντεροπάθεια, συμπεριλαμβανομένων των Β-λεμφοκυττάρων non Hodgkin (NHL) και των εξωεντερικών Τ-λεμφοκυττάρων non Hodgkin (NHL), είναι πιθανότερο να εμφανιστούν συνολικά παρά σε περιπτώσεις εντεροπάθειας στους ασθενείς αυτούς.

Πολλές μελέτες δείχνουν ότι, ο κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με τη μακροχρόνια υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη, η οποία μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο και σε ασθενείς με ερπητοιειδή δερματίτιδα. Τα πλεονεκτήματα μιας τέτοιας διατροφής μπορεί να φέρουν αργά αποτελέσματα σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί σε μεγάλη ηλικία και, 1 τουλάχιστον σχετική έρευνα έχει αποφανθεί πως, το λέμφωμα Non Hodgkin μπορεί να παραμείνει. Ωστόσο, ο κίνδυνος διάγνωσης με λέμφωμα Non Hodgkin μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με κοιλιοκάκη αλλά και πάλι, σε μικρότερο βαθμό αναφορικά με τις πιο πρόσφατες μελέτες. Οι υψηλότερες αυξήσεις του κινδύνου αυτού σχετίζονται με την εντεροπάθεια αλλά, αυτά τα ασυνήθιστα λεμφώματα αποτελούν τη μειονότητα όλων των λεμφωμάτων που αφορούν τα λεμφοκύτταρα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος Β-λεμφοκυττάρου είναι, επίσης, αυξημένος για όσους πάσχουν από κοιλιοκάκη αλλά, είναι χαμηλότερος για όσους πάσχουν από εντεροπάθεια.

Η θεραπεία για τα λεμφώματα που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη δε διαφέρει από αυτή που χρησιμοποιείται και για τα λεμφώματα που είναι άσχετα με τη νόσο της κοιλιοκάκης. Ωστόσο, η παρουσία της νόσου μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα υποσιτισμού, αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης λόγω της υπολειτουργίας της σπλήνας και αυξημένες πιθανότητες διάρροιας ή άλλων συμπτωμάτων της κοιλιοκάκης. Ο συνδυασμός της χημειοθεραπείας χρησιμοποιείται συχνά και η επιλογή του σχήματος εξαρτάται από τη γενεαλογία του λεμφώματος. Τα λεμφώματα Β-λεμφοκυττάρων συνήθως θεραπεύονται με συνδυασμούς όπως είναι οι κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη με ριτουξιμάμπη. Τα λεμφώματα που προέρχονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα είναι πιο δύσκολα στην αντιμετώπισή τους. Μάρτυρες ασθενών με λεμφώματα Non Hodgkin που συνδέονται με την κοιλιοκάκη έχουν

εκφράσει διάφορα αποτελέσματα αλλά, φαίνεται πως ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ζήσουν περισσότερο από το αναμενόμενο. Σε μια μελέτη αποδείχθηκε πως, η πρόγνωση της ασθένειας σε ασθενείς που βρίσκονταν στο τέταρτο στάδιο του λεμφώματος Non Hodgkin ήταν χειρότερη αν έπασχαν ταυτόχρονα και από κοιλιοκάκη, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν και κοιλιοκάκη.

2.2 Στοματικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης

Το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της κοιλιοκάκης θα πρέπει να προτρέψει πολλούς διαφορετικούς επιστήμονες να τη λάβουν υπόψη τους, όταν εξετάζουν κάποιο ασθενή με εξωεντερικά συμπτώματα που, μπορεί να σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Από αυτή την άποψη, και κάποιες στοματικές παθήσεις έχουν αναφερθεί ως πιθανά συμπτώματα της ασθένειας και αυτές είναι κυρίως η ελαττωματική αδαμαντίνη των δοντιών και η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα.

2.2.1 Κοιλιοκάκη και Στοματικές Βλάβες των Σκληρών Οδοντικών Ιστών

Κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης του σμάλτου και της ασβεστοποίησης, γενετικοί και / ή περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν βλάβες στο οδοντικό σμάλτο, οι οποίες μπορεί να είναι τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές. Οι διαταραχές στην έκκριση του σμάλτου μπορεί να προκαλέσουν υποπλασία της αδαμαντίνης, η οποία εντοπίζεται ως έλλειψη σε ποσότητα σμάλτου, ενώ ποιοτικά το σμάλτο είναι αδιαφανές, κάτι που οφείλεται σε διαταραχές που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ασβεστοποίησης.[104]

Πολλές μελέτες ανέφεραν σημαντικά υψηλότερες τιμές βλάβης του οδοντικού σμάλτου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, σε σχέση με όσους δεν έπασχαν από την ασθένεια. Κάπως έτσι επιβεβαιώθηκε ο «συστηματικός» όρος που αναφέρθηκε παραπάνω, δεδομένου ότι οι διαφορές για μη ειδικές και μη συστηματικές ελλείψεις δεν ήταν σημαντικές.

Ο λόγος για τον οποίο οι ασθενείς με κοιλιοκάκη παρουσιάζουν και βλάβες στο οδοντικό τους σμάλτο ακόμα δεν έχει ξεκαθαριστεί. Μια πιθανή αιτία θα μπορούσε να είναι η υπασβεστιαμία που οφείλεται στη δυσαπορρόφηση, σε συμφωνία με την ανάπτυξη του μηχανισμού της υποπλασίας της αδαμαντίνης.[105] Ωστόσο, δε βρέθηκαν διαφορές στη μέση συγκέντρωση του ορού του ασβεστίου σε παιδιά με κοιλιοκάκη με και χωρίς βλάβες στα δόντια. Βλάβες στο σμάλτο που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη βρέθηκαν, επίσης, σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με κοιλιοκάκη που είχαν φυσιολογική δομή στη βλεννογόνο του λεπτού τους εντέρου. Έτσι, μια βλάβη του σμάλτου που οφείλεται στη γλουτένη και είναι ανοσιακή θα έπρεπε να φαίνεται μια πιθανότερη εξήγηση του προβλήματος (Του σμάλτου) σε

ασθενείς με κοιλιοκάκη. Κατά συνέπεια, οι οδοντικές αλλαγές που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη βρέθηκε πως είναι και πολύ σχετικές με το ανθρώπινο αντιγόνο των λευκοκυττάρων DR3. Επίσης, παρουσιάστηκε και μια ισχυρή σύνδεση μεταξύ του ίδιου αντιγόνου (DR3) και της βλάβης του σμάλτου των δοντιών σε υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών που έπασχαν από κοιλιοκάκη. Η υπασβεστιαμία ως αποτέλεσμα της δυσαπορρόφησης, ωστόσο, θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας που συμβάλλει στο σχηματισμό του σμάλτου.

Ο συνολικός επιπολασμός της συστηματικής βλάβης του σμάλτου που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη σε ασθενείς με μικτή / μόνιμη οδοντοστοιχία κυμαίνεται από 9,52% σε 95,94% (με μέσο όρο 51,12%). Αντίστοιχα, το ποσοστό για τους ασθενείς με νεογιλά δόντια είναι 5,88 – 13,33% (μέσος όρος 9,60%). Η μεγαλύτερη επικράτηση που συναντάμε στη μόνιμη οδοντοστοιχία θα μπορούσε να εξηγηθεί από το γεγονός ότι, η ανάπτυξη των κορωνών των δοντιών λαμβάνει χώρα μεταξύ των πρώτων μηνών της ζωής ενός ατόμου μέχρι τα 7 του χρόνια (δηλαδή μετά την ένταξη της γλουτένης στη διατροφή του). Αντιστοίχως, ο σχηματισμός των νεογίων δοντιών κατά κύριο λόγο συμβαίνει ενόσω οι άνθρωποι βρίσκονται ακόμα στη μήτρα, πριν δηλαδή γεννηθούν. Παρ' όλα αυτά, οι βλάβες στο οδοντικό σμάλτο των νεογίων δοντιών ενισχύουν την υπόθεση ότι, οι ανοσογενετικοί παράγοντες είναι πιο πιθανό να σχετίζονται με την ανάπτυξη οδοντικών προβλημάτων που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη, ή τουλάχιστον αυτοί αντιπροσωπεύουν την κύρια αιτία της ασθένειας.

Λαμβάνοντας υπόψη το σημείο στο οποίο αναφέρεται η βλάβη του σμάλτου που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη, οι κοπήρες είναι τα δόντια που επηρεάζονται συχνότερα ενώ, με τη σειρά τους ακολουθούν οι γομφίοι, οι κυνόδοντες και οι προγόμφιοι. Η διανομή αυτή θα πρέπει να φαίνεται σχετική με τη χρονολογική σειρά που έχει αναπτυχθεί η μόνιμη οδοντοστοιχία ενός ατόμου, καθώς οι κοπήρες και οι γομφίοι είναι τα πρώτα δόντια που υφίστανται ασβεστοποίηση · η μικρότερη ανάμειξη των δοντιών στη σκλήρυνση σε μετέπειτα στάδιο θα μπορούσε να εξηγηθεί, δεδομένου ότι η ασβεστοποίησή τους ξεκινά ενόσω η κοιλιοκάκη έχει -κατά πάσα πιθανότητα- ήδη διαγνωστεί και η γλουτένη έχει αφαιρεθεί από τη διατροφή του ασθενούς. Αντιθέτως, σε άτομα που δεν πάσχουν από κοιλιοκάκη, οι οδοντικές βλάβες φαίνεται να είναι κατανεμημένα ισομερώς σε όλα τα δόντια, με σημαντική διαφορά και εκτίμηση στους κοπήρες, καθώς αυτοί συγκρίνονται με τους αντίστοιχους των ασθενών με κοιλιοκάκη. Σε σχέση με την κατανομή των βλαβών του σμάλτου στη στεφανιαία επιφάνεια, το 1 τρίτο των κοπήρων επηρεάζεται περισσότερο τόσο στους μάρτυρες, όσο και στους ασθενείς με κοιλιοκάκη · ωστόσο, η ανάμειξη των κοπήρων στα υπολειπόμενα 2 τρίτα της στεφανιαίας

επιφάνειας παρατηρήθηκαν και στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, ενώ η ανάμειξη αυτή δεν παρουσιάστηκε σε κανένα μάρτυρα, κάνοντας έτσι τη διαφορά στατιστικά σημαντική.

2.2.2 Τερηδόνα

Σε διάφορες μελέτες ερευνήθηκε η παρουσία τερηδόνας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Σε μερικές από αυτές δεν αναφέρθηκε καμία διαφορά στα αποτελέσματα μεταξύ των ασθενών και των υγιών ατόμων. Έκπληξη προκάλεσε το γεγονός ότι σε άλλες μελέτες, τα ευρήματα τερηδόνας ήταν αρκετά χαμηλότερα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Σε καμία μελέτη δεν αναφέρθηκε υψηλότερη συγκέντρωση τερηδόνας στους ασθενείς με κοιλιοκάκη. Μια πιθανή εξήγηση των ευρημάτων αυτών είναι ότι, η ανάγκη υιοθέτησης μιας πιο προσεγγισμένης διατροφής θα έπρεπε να κάνει τους ασθενείς κοιλιοκάκης πιο προσεκτικούς όσον αφορά στη διατροφή τους και, έτσι, μάλλον ακολουθούν μια διατροφή που περιλαμβάνει τροφές που έχουν μικρότερες πιθανότητες να προκαλέσουν τερηδόνα. [106, 107, 108]

2.2.3 Κοιλιοκάκη και στοματικές αλλοιώσεις των μαλακών ιστών

Η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα (ΥΑΣ) χαρακτηρίζεται από πόνο, επαναλαμβανόμενα, μονά ή πολλαπλά έλκη της βλεννογόνου του στόματος, τα οποία είναι σφαιρικά ή ωοειδή και έχουν έναν ερυθματώδη άλω και κίτρινη ή γκρι βάση. Είναι μια από τις συνηθέστερες ασθένειες του στόματος, επηρεάζοντας 5 – 60% του πληθυσμού, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετάται. Έχει υπολογιστεί ότι, 20% του γενικού πληθυσμού θα νοσήσει με τη συγκεκριμένη ασθένεια σε κάποια περίοδο της ζωής του. Κατά προσέγγιση, 80% των ασθενών με ΥΑΣ έχουν ελάχιστες άφθες, διαμέτρου 2-8 χιλιοστών και συνήθως διαλύονται από μόνες τους μέσα σε διάστημα 2 εβδομάδων. Οι περιπτώσεις με άφθες που ξεπερνούν το 1 εκατοστό και επιμένουν για εβδομάδες είναι λιγότερο συνηθισμένες. Η λιγότερο συχνή εκδοχή της νόσου ονομάζεται «herpetiform» και χαρακτηρίζεται από συστάδες μικρών ελκών (μπορεί να ξεπερνούν τις 100 και έχουν διάμετρο 1 - 3 χιλιοστά), οι οποίες τείνουν να συναυξάνονται, παράγοντας μεγάλα ακανόνιστα έλκη.

Οι αποδείξεις για τη σχέση μεταξύ των 2 ασθενειών ήταν σχετικά ασαφείς σε μελέτες που εξέταζαν την ύπαρξη ΥΑΣ σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Στην πραγματικότητα, 9,66 – 26,53% των ασθενών με κοιλιοκάκη αποδείχθηκε ότι έπασχαν και από ΥΑΣ σε κάποιες μη ελεγχόμενες μελέτες, αποτέλεσμα παρόμοιο με αυτό των μελετών που εξέταζαν το γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, από όλες τις ελεγχόμενες μελέτες δε μπόρεσε να προκύψει σημαντική

διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη και τα υγιή δείγματα, αν και αξίζει να σημειωθεί ότι, οι τιμές της ΥΑΣ ολόενα και αυξάνονταν στους ασθενείς με κοιλιοκάκη και όχι στους υγιείς ανθρώπους.

Η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη μπορεί να φανεί αποτελεσματική στη διαχείριση της ασθένειας. Πιο συγκεκριμένα, πολλοί συγγραφείς έχουν αναφέρει σημαντική βελτίωση, αν όχι πλήρη θεραπεία, της στοματικής άφθας στους περισσότερους ασθενείς με κοιλιοκάκη που ακολούθησαν διατροφή χωρίς γλουτένη, καθώς επίσης και επανεμφάνιση περιστατικών άφθας κατά την εκ νέου εισαγωγή της γλουτένης στη διατροφή των ασθενών.

Μια πιθανή εξήγηση για την υποθετική σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της ΥΑΣ είναι ότι, η στοματική άφθα που εντοπίζεται σε ασθενείς με κοιλιοκάκη θα μπορούσε να σχετίζεται με αιματικές ελλείψεις (σίδηρος, φυλλικού οξύ ή βιταμίνη B12). Στην πραγματικότητα, περίπου 20% των δειγμάτων μελέτης που έπασχαν από ΥΑΣ μπορεί να πάσχουν και από κάποια αιματική έλλειψη, ενώ τα ορολογικά επίπεδα σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 είναι συνήθως χαμηλά σε ασθενείς που δεν έχουν θεραπευθεί από την κοιλιοκάκη. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης και του ορού του φυλλικού οξέος βρέθηκαν αρκετά χαμηλότερα σε ασθενείς που είχαν προσβληθεί και από τις 2 ασθένειες, αναφορικά με τα αντίστοιχα επίπεδα που βρέθηκαν σε ασθενείς που έπασχαν μόνο από ΥΑΣ.

2.2.4 Άλλες Στοματικές Αλλοιώσεις των Μαλακών Ιστών

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη ανέφεραν στοματικές κακοήθειες της βλεννογόνου, συμπεριλαμβάνοντας καρκίνωμα της γλώσσας και στοματικό λέμφωμα των T-λεμφοκυττάρων. Τα περιστατικά λεμφώματος των T-λεμφοκυττάρων στη στοματική κοιλότητα είναι ασυνήθιστα στους ασθενείς με κοιλιοκάκη, καθώς τα λεμφώματα που σχετίζονται με την ασθένεια συνήθως εμφανίζονται στο πάνω μέρος του λεπτού εντέρου. Επίσης, ανάμεσα σε 11,019 μελέτες ασθενών με κοιλιοκάκη αναφέρθηκαν μόνο 8 περιστατικά καρκίνου του στόματος και του φάρυγγα.

Ένα περιστατικό μελάνωσης της βλεννογόνου του στόματος παρατηρήθηκε σε μια 32άχρονη γυναίκα που έπασχε από κοιλιοκάκη και προσβλήθηκε, επίσης, από νευροπάθειες και μη καθορισμένες «οδοντικές ανωμαλίες»· η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη οδήγησε στη βελτίωση των νευροπαθητικών ευρημάτων αλλά, όχι και σε αυτή της στοματικής υπέρχρωσης.

Εν κατακλείδι, η στοματική κοιλότητα μπορεί να σχετίζεται με την κοιλιοκάκη. Οι βλάβες του σμάλτου των δοντιών είναι η συνηθέστερη μορφή στοματικών αλλοιώσεων που έχουν να κάνουν με τη νόσο της κοιλιοκάκης. Οι ασθενείς με συστηματικές ελαττώσεις της

αδαμαντίνης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως δείγματα αυξημένου κινδύνου και θα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες διαλογής, ακόμα κι αν δεν παρουσιάζουν γαστρεντερικά συμπτώματα. Αντίθετα, δεν υπάρχουν επαρκής αποδείξεις έτσι ώστε να προταθούν δοκιμασίες διαλογής για ασθενείς που πάσχουν από ΥΑΣ ή για όσους πάσχουν από ιδιοπαθή ατροφική γλωσσίτιδα.

2.3 Ερπητοειδής δερματίτιδα(ΕΔ)

Ένας ολοένα αυξανόμενος αριθμός μεμονωμένων ατόμων με ερπητοειδή δερματίτιδα ή κοιλιοκάκη συνήθως εμφανίζεται μεταξύ των συγγενών όσων πάσχουν από ΕΔ, επομένως, οι εξετάσεις διαφοροδιάγνωσης είναι απαραίτητες για τους κοντινούς συγγενείς (πρώτου, ίσως και δεύτερου βαθμού) έτσι ώστε να ανιχνευτεί η παρουσία 2 αντισωμάτων τρανσγλουταμινάσης και να ταυτοποιηθεί κάποια λανθάνουσα ή «σιωπηλή» μορφή ευαισθησίας στη γλουτένη.

Σε συνάρτηση με την κλινική διάγνωση, απαραίτητο είναι και το τυπικό πρότυπο κατανομής του δέρματος. Παρακάτω αναφέρονται χαρακτηριστικά της νόσου, η εξέταση των οποίων θα βοηθήσουν στη διάγνωσή της :

1. Αγκώνες και γόνατα
2. Οπίσθια
3. Ωμοι, μεσαία γραμμή της ράχης
4. Κρανίο
5. Δάχτυλα των χεριών και των ποδιών (αν είναι κόκκινα)

Πρόκειται για μια χρόνια ασθένεια του δέρματος που χαρακτηρίζεται από έντονη ερυθρότητα και ομάδες βλατίδων μεγέθους 1- 3 χιλιοστών, φλύκταινες, μικρές φουσκάλες, κρούστες διάβρωσης και εκδορές. Οι βλάβες συχνά επουλώνονται εμφανίζοντας υποχρωματισμό ή υπέρχρωση. Ο χρόνιος κνησμός και οι εκδορές μπορεί να οδηγήσουν σε λειχηνοποίηση. Κλινικά, η ΕΔ είναι μια πολυμορφική δερματική ασθένεια και σπάνια εμφανίζεται ως καθαρά πομφολυγώδης δερματίτιδα. Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

Σε ηπιότερες μορφές, αναφέρονται εναλλαγές σε περιόδους ύπαρξης και απουσίας συμπτωμάτων. Κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν την ασθένεια για λίγες μόνο ημέρες πριν ακολουθήσει μια μακροχρόνια ασυμπτωματική περίοδος. Ο κνησμός μπορεί να προηγείται των δερματικών συμπτωμάτων και σπάνια εμφανίζεται κατά την ασυμπτωματική περίοδο του

ασθενούς. Σε κάποιες περιπτώσεις η ασθένεια είναι μόνιμα εμφανής αλλά, παρατηρούνται διακυμάνσεις στη σοβαρότητα και τη φαγούρα.

Η πρόγνωση της ασθένειας εξαρτάται πάντα από τις σχετικές με αυτή ασθένειες.

2.3.1 Ερπητοειδής δερματίτιδα και νόσος λεπτού εντέρου

Σε ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα, η νόσος του λεπτού εντέρου, όταν υφίσταται κοιλιοκάκη σε λανθάνουσα κατάσταση, οδηγεί σε δυσαπορρόφηση και μπορεί να επιφέρει και άλλες δευτερεύουσες ασθένειες. Η ελάττωση της ασθένειας μπορεί να συμβεί μόνο στο δέρμα.

[109-112]

2.3.2 Ασθένειες που Σχετίζονται με την Ερπητοειδή Δερματίτιδα και Οφείλονται στη Δυσαπορρόφηση

Σε αυτές περιλαμβάνεται η μικροκυτταρική ή μακροκυτταρική αναιμία που οφείλεται στην έλλειψη σιδήρου, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B1, η τερηδόνα και η αλωπεκία που οφείλονται στην έλλειψη ψευδάργυρου, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε ήπια ή σοβαρή μορφή, οστεοπόρωση. Άλλα ευρήματα περιλαμβάνουν την απώλεια ή αύξηση βάρους με χαμηλό ή υψηλό δείκτη μάζας σώματος αντίστοιχα.

Οι γαστρεντερικές συνθήκες μπορεί να περιλαμβάνουν διάρροια, δυσκοιλιότητα, φούσκωμα, κοιλιακό άλγος και δευτερευόντως, δυσανεξία στη λακτόζη.

2.3.3 Νευρολογική Συσχέτιση

Η ευαισθησία στη γλουτένη μπορεί να συνυπάρχει με την αταξία (αταξία στη γλουτένη). 24% των σποραδικών ιδιοπαθών παρεγκεφαλικών αταξιών προκαλούνται από τη γλουτένη. Αυτή είναι η μοναδική και πιο συχνή αιτία της ασθένειας. [113]

Το περιφερικό νευρικό σύστημα περιλαμβάνει την αξονική και απομυελινωτική πολυνευροπάθεια. Επίσης, έχουν αναφερθεί και μυοπάθειες. Τα ευρήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος μπορεί να περιλαμβάνουν την επιληψία, το μυόκλωνο, την άνοια και την πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, που σχετίζονται με την ασθένεια.

2.3.4 Θεραπεία

Η σημαντικότερη θεραπεία της ασθένειας είναι η αυστηρή διατροφή χωρίς γλουτένη, η οποία είναι υγιεινή και φαίνεται να εμποδίζει την ανάπτυξη λεμφωμάτων και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με την εντεροπάθεια που προκαλείται από τη γλουτένη και τη δυσαπορρόφηση.

Οι δερματικές εκδηλώσεις σπάνια εξαφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες αφότου ο ασθενής έχει υιοθετήσει μια τέτοια διατροφή (συνήθως διαρκούν για μήνες ή μερικά χρόνια).

Στο πρώιμο στάδιο, η εντεροπάθεια μπορεί να συνοδεύεται από δυσανεξία στη λακτόζη, εξαιτίας βλάβης στο έντερο. Για τους ασθενείς αυτούς, συνιστάται τουλάχιστον για κάποιους μήνες διατροφή χωρίς λακτόζη και γλουτένη υπό την καθοδήγηση γαστρεντερολόγου.

Για τους διαβητικούς ασθενείς, η διατροφή ενδέχεται να είναι δυσκολότερη, καθώς συνίσταται αποφυγή γλουτένης και υδατανθράκων. Ωστόσο, η διατροφή ελεύθερη γλουτένης φαίνεται να αποδίδει μόνο όταν συνδυάζεται με την κατάλληλη αγωγή διαβήτη.

Σε όσους πάσχουν από ερπητοειδή δερματίτιδα συνήθως χορηγείται δαψόνη (50–150mg). Μπορεί να βοηθήσει σε κάποια δερματικά συμπτώματα αλλά δεν έχει κάποια επίδραση στην εντεροπάθεια ή στον ενδεχόμενο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος. Μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια και αιμόλυση (σε ασθενείς με έλλειψη σε φωσφορική γλυκόζη 6). Κατ' εξαίρεση, μπορεί να είναι τοξική για το μυελό των οστών ή να προκαλέσει σύνδρομο υπερευαισθησίας στα φάρμακα. Μαζί με τη δαψόνη, συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν και μια υψηλή δόση βιταμίνης C συμπληρωματικά.

Για τις δερματικές εκδηλώσεις, ο ήλιος ή η υπεριώδης ακτινοβολία Α είναι ευεργετικά και μπορεί να βοηθήσουν το μαλακό δέρμα αλλά δε μπορούν να θεωρηθούν πανάκεια. Μια διατροφή χωρίς ιώδιο θα μπορούσε να βοηθήσει σε ορισμένες δύσκολες περιπτώσεις ερπητοειδούς δερματίτιδας σε περίπτωση που υπάρχει κάποια σχετική ευαισθησία στο ιώδιο. Οι ασθενείς που ακολουθούν αυστηρή διατροφή χωρίς γλουτένη θα πρέπει να εξεταστούν για κείμενες νόσους.

2.4 Ηωσινοφιλική Οισοφαγίτιδα

Η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα είναι μια κύρια διαταραχή του οισοφάγου που χαρακτηρίζεται από άνω-γαστρεντερικά συμπτώματα. Εμφανίζεται μέσω της δυσφαγίας και συμπτωμάτων που μιμούνται αυτά της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, όπως είναι ο εμετός, η παλινδρόμηση, η ναυτία και ο πόνος στο επιγάστριο. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από τη βιοψία της οισοφαγικής βλεννογόνου, η οποία εμπεριέχει περισσότερα από 15 ηωσινόφιλα ανά πεδίο υψηλής ισχύος και διαφοροδιαγιγνώσκεται από τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, υπό κανονική παρακολούθηση του pH ή από την ανικανότητα ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία με υψηλή δόση αντλίας πρωτονίων.

Υπάρχουν κάποια κλασικά ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβάνοντας τις προσκολλημένες υπόλευκες πλάκες, τους ομόκεντρους δακτυλίους του οισοφάγου και τη

γραμμική αυλάκωση αλλά, σε κάποιους ασθενείς ο οισοφάγος μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρώς παραλλαγμένος. Το πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν έχει ηωσινόφιλα αλλά, διάφορες διαταραχές προκαλούν τη διήθησή τους στο επιθήλιο του οισοφάγου. Τέτοιες διαταραχές είναι οι παρασιτικές λοιμώξεις, οι αυτοάνοσες ασθένειες, η αγγειίτιδα, τα φάρμακα και η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση.

Τα περιστατικά της νόσου αυξάνονται τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά, αν και ακόμα δεν έχει διευκρινιστεί αν αυτό οφείλεται αποκλειστικά στο ότι αυξάνεται η αντίχνευση της νόσου ή αν πρόκειται για γενικό φαινόμενο. Τόσο η κοιλιοκάκη όσο και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα προκαλούνται από παρεκκλίνουσες αλλά διακριτές αποκρίσεις στην αφομοίωση των αντιγόνων και μπορεί να ανταποκρίνονται σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής.

2.4.1 Ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και κοιλιοκάκη

Το 2007 [114] δημοσιεύθηκε μια αναφορά που συσχέτιζε τις δύο ασθένειες. Συγκεκριμένα, ανέφερε πως ο επιπολασμός της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη έχει ποσοστό 9%, δηλαδή κατά 9 φορές περισσότερο σε σχέση με την αναμενόμενη εμφάνιση της ασθένειας στο γενικό πληθυσμό (1:1000). Σε έναν ασθενή, η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα υποχώρησε μετά από διατροφή χωρίς γλουτένη, ενώ στις δύο άλλες περιπτώσεις η διατροφή αυτή δεν επηρέασε τη διήθηση των ηωσινοφίλων. Καμία από τις δύο αυτές περιπτώσεις, όμως, δεν συνδύαζε διατροφή χωρίς γλουτένη. Μια άλλη μελέτη αναφέρει ότι το 35% των ατόμων με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη μετά από εξέταση για άνω γαστρεντερικά συμπτώματα. Τα άτομα αυτά σημείωσαν σημαντική κλινική και ιστολογική ύφεση με διατροφή χωρίς γλουτένη, σε σχέση με την ομάδα ασθενών με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα χωρίς κοιλιοκάκη. Σε μια αυστραλιανή έρευνα, στην οποία μελετήθηκαν 7 παιδιά με ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και κοιλιοκάκη, κανένα από αυτά δεν αναφέρθηκε να πάσχει από κάποια τροφική αλλεργία · ο επιπολασμός της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας έναντι της κοιλιοκάκης αναφέρθηκε σε ποσοστό 3,1% · δύο από τους επτά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επανειλημμένες ενδοσκοπικές εξετάσεις, οι οποίες έδειξαν βελτίωση στην ιστολογία του δωδεκαδάκτυλου αλλά, ακόμα και μετά από διατροφή άνευ γλουτένης η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα παρέμεινε. Σε μια άλλη αυστραλιανή μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2010, ο επιπολασμός της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας σε παιδιά με κοιλιοκάκη που, ταυτόχρονα, υποβάλλονταν και σε βιοψίες στον οισοφάγο ήταν 8,2% (10 από τις 121 περιπτώσεις). Το αντίστοιχο ποσοστό για τους άνδρες ήταν 60%, ενώ το 30% εμφάνισε φυσιολογικές τιμές στη βλεννογόνο του οισοφάγου. Τα παιδιά που είχαν υποβληθεί σε

επανεπιλημμένες ενδοσκοπικές εξετάσεις έδειξαν βελτίωση στη βλεννογόνο του δωδεκαδάκτυλου αλλά, καμία αλλαγή στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα μετά από διατροφή χωρίς γλουτένη. Η σχέση μεταξύ των 2 ασθενειών μπορεί να μην υφίσταται απαραίτητα αλλά, η ύπαρξή της να σχετίζεται με βεβαιωμένα συμπεράσματα των παραπάνω μελετών.

2.4.2 Σύγκριση

Και οι δύο ασθένειες αποτελούν διαφορετικές κλινικές οντότητες που παρουσιάζουν ορισμένες ομοιότητες. Η κοιλιοκάκη είναι μια διαταραχή στην οποία διαμεσολαβούν τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 1 και θεωρείται αυτοάνοση. Προκαλείται από τη λήψη τροφών που περιέχουν γλουτένη και επηρεάζει περισσότερο τις γυναίκες από ό, τι τους άνδρες, σε αναλογία 2:1. Αντίθετα, η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα είναι μια διαταραχή που σχετίζεται με τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα τύπου 2 και προκαλείται από αλλεργιογόνες τροφές που φέρουν ως αποτέλεσμα τη διεύδυση T-λεμφοκυττάρων, ηωσινοφίλων και μαστοκυττάρων στη βλεννογόνο του οισοφάγου. Η αναλογία εμφάνισής της είναι 3:1 με επικράτηση των ανδρών. Επίσης, στην ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα συναντάται και υπερέκφραση της εοταξίνης-3 και της ιντερλευκίνης-5. Τα ποσοστά εμφάνισης των νόσων σε συγγενικά πρόσωπα των ασθενών κυμαίνονται σε 8 και 10%, αντίστοιχα. Η γενετική βάση της κοιλιοκάκης είναι γνωστή και διαφέρει από εκείνη της ηωσινοφιλικής οισοφαγίτιδας (δεν έχει αποσαφηνιστεί).

Η αυξημένη διαπερατότητα της εντερικής βλεννογόνου ως δευτερεύουσα διαταραχή της κοιλιοκάκης, έχει προταθεί ως παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη ατοπίας. Η καταστροφή των φραγμάτων του εντέρου μπορεί να εκθέσει το τοπικό εντερικό ανοσοποιητικό σύστημα σε μακρομόρια και να οδηγήσει τις αχώνευτες αυτές πρωτεΐνες σε άλλα μέρη του σώματος. Ως εκ τούτου, ένα άτομο με προδιάθεση μπορεί να αναπτύξει υπερευαισθησία, ακόμα και σε μέρη εκτός του γαστρεντερικού σωλήνα. Αντίθετα, στους ενήλικες είναι πιο δύσκολο να προβλεφθεί η ανταπόκριση σε διατροφικές παρεμβάσεις, έχοντας έτσι ως αποτέλεσμα πολλές φορές για τη θεραπεία τους να απαιτείται η λήψη κορτικοστεροειδών αερολυμάτων.

2.5 Κοιλιοκάκη και Αυτοάνοση Θυρεοειδίτιδα

Πρόσφατα παρατηρήθηκε ευαισθησία σε κάποιες ειδικές ορολογικές εξετάσεις σε ασθενείς που, είτε δεν εμφανίζουν καθόλου συμπτώματα, ή εμφανίζουν ελάχιστα. Η ευαισθησία αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι, οι ασθενείς αυτοί μπορεί να πάσχουν από κοιλιοκάκη. Σε σύγκριση με τους μάρτυρες που μελετήθηκαν, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν μέτριες αυξήσεις στα ποσοστά θνησιμότητας και ανάπτυξης κακοηθειών. Το ποσοστό θνησιμότητας

των ασθενών που δε συμμορφώνονται πλήρως σε διατροφή ελεύθερη γλουτένης είναι μεγαλύτερο σε αυτούς, παρά στους συμμορφωμένους.

2.5.1 Μπορεί η Θεραπεία της Κοιλιοκάκης να Αλλάξει τη Ροή / Ανάπτυξη των Σχετικών Αυτοάνοσων Διαταραχών;

Η αναγνώριση και θεραπεία της κοιλιοκάκης σε ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο θα έπρεπε να ωφελήσει στη μείωση των επιπλοκών, όπως η δυσσαπορρόφηση, η αγονία, η οστεοπόρωση και το λέμφωμα. Επίσης, η θεραπεία βελτιώνει την απορρόφηση των φαρμάκων που χορηγούνται για τις σχετικές καταστάσεις όπως ο υποθυρεοειδισμός και η οστεοπόρωση. Δεν έχει γνωστοποιηθεί εάν η θεραπεία της κοιλιοκάκης μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ανάπτυξης αυτοάνοσων διαταραχών ή αλλαγών στη φυσική τους ιστορία. Ο Cooper και άλλοι θεώρησαν ότι, η υιοθέτηση μιας διατροφής άνευ γλουτένης δεν αποτρέπει την ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών και βελτίωσαν ελάχιστα την πορεία της θεραπείας, με εξαίρεση αυτή της ατοπίας, στην οποία συνήθως ανταποκρινόταν. Ο Satega-Guinetti και άλλοι, ωστόσο, παρατήρησαν ότι, μια τέτοια διατροφή μπορεί να αντιστρέψει την ανωμαλία σε όσους πάσχουν από υποκλινικό υποθυρεοειδισμό.

Ωστόσο, ακολουθώντας τα χνάρια του Viljamma και άλλων, δε βρήκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας έκθεσης στη γλουτένη στους ενήλικες με κοιλιοκάκη και στον κίνδυνο ανάπτυξης αυτοάνοσων διαταραχών. Ο Ventura και άλλοι ανακάλυψαν ότι, τα αντισώματα που σχετίζονται με το διαβήτη και το θυρεοειδή τείνουν να εξαφανίζονται μέσω της διατροφής άνευ γλουτένης (11,1% κατά τη διάγνωση, 5,6% στους 6 μήνες και κανένα μετά από 12 ή 24 μήνες για τα αντισώματα διαβήτη και 14,4%, 11,1%, 6,6% και 2,2% αντίστοιχα για τα αντισώματα θυρεοειδούς). Ο Mainardi και άλλοι δε βρήκαν κάποια σχέση μεταξύ των αντισωμάτων του θυρεοειδούς και της υιοθέτησης διατροφής χωρίς γλουτένη.

Ανάμεσα σε μια έρευνα που πραγματοποίησαν σε 9 ασθενείς με κοιλιοκάκη και αυτοάνοσες χολοστατικές ασθένειες του ήπατος (7 με πρωτοπαθή κίρρωση του ήπατος, 1 με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και 1 με αυτοάνοση χολαγγειοπάθεια), ο Volta και άλλοι δεν παρατήρησαν καμία κλινική ή βιοχημική βελτίωση στη χολόσταση μετά από διατροφή χωρίς γλουτένη. Πιθανολογείται ότι, μια τέτοια διατροφή θα έπρεπε να τεθεί σε εφαρμογή νωρίτερα, πριν «καθιερωθούν» οι αυτοάνοσες διαταραχές, έτσι ώστε να ανακόψει την πορεία τους. Ο Ramí και άλλοι μελέτησαν παιδιά με διαβήτη και ανακάλυψαν πως, η ασυμπτωματική κοιλιοκάκη δεν επηρέαζε τον έλεγχο του μεταβολισμού αλλά, ενίσχυε την αύξηση του σωματικού βάρους. Εν αντιθέσει, ο Sanchez-Albisua και άλλοι παρουσίασαν

αυξήσεις στο βάρος και το ύψος και μια τάση ως προς την αύξηση του γλυκαιμικού ελέγχου στα άτομα που ακολουθούσαν διατροφή άνευ γλουτένης. Ο Kaspers και άλλοι παρατήρησαν ότι τα παιδιά με διαβήτη τύπου I και κοιλιοκάκη προσβάλλονταν γρηγορότερα από το διαβήτη και η ανάπτυξη και η αύξηση του βάρους τους μειώνονταν. Αυτά τα ευρήματα τονίζουν την κλινική σχέση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοσες ασθένειες.

Μεταξύ των αυτοάνοσων διαταραχών αναφέρεται ότι η κοιλιοκάκη σημειώνει υψηλά ποσοστά επιπολασμού σε ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς, σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, αυτοάνοσες ασθένειες του ήπατος και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Η επικράτηση αυτή, σύμφωνα με κάποιες μελέτες, κατέγραψε ποσοστά 1 – 19% σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, 1,2 – 5% σε αυτούς με αυτοάνοσες νόσους του θυρεοειδούς και 3 – 7% σε αυτούς με πρωταρχική κίρρωση της χολής. Αντιθέτως, υπάρχει αυξημένη επικράτηση διαταραχών που βασίζονται στο ανοσοποιητικό, σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Η παθογένεια της συνύπαρξης των 2 νόσων (αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς και κοιλιοκάκη) παραμένει άγνωστη αλλά και στις ασθένειες παρατηρούνται παρόμοια απλότυπα HLA και σχετίζονται με το γονίδιο που κωδικοποιεί τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα που σχετίζονται με το αντιγόνο 4.

2.5.2 Δυσλειτουργία του Θυρεοειδούς στην Κοιλιοκάκη και την Ερπητοειδή Δερματίτιδα

Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν αναφερθεί περιπτώσεις υπολειτουργίας του θυρεοειδούς. Σε μια σουηδική μελέτη όπου ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης ήταν 95,5 στους 10.000, ο Midhagen και άλλοι [115] ανέφεραν πως η θυρεοτοξικότητα εμφανίστηκε στο 5% και ο ξαφνικός υποθυρεοειδισμός στο 5,8 των ασθενών με κοιλιοκάκη. Αυτές οι διαταραχές του θυρεοειδούς μερικές φορές διαγνώστηκαν πριν και μερικές φορές μετά τη διάγνωση της κοιλιοκάκης και την υιοθέτηση διατροφής άνευ γλουτένης. Σημειώνεται εδώ ότι, η διάρκεια της διατροφής σε σχέση με τη διάγνωση της θυρεοειδίτιδας δεν καταγράφηκε. Σε σύνολο 70 ασθενών, ο Volta και άλλοι [116] κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, τα ευρήματα αντισωμάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη υποδήλωναν τη συνύπαρξη ενός ευρέος φάσματος ανοσολογικών νόσων, συμπεριλαμβανομένων του σακχαρώδους διαβήτη τύπου I, της αυτοάνοσης ηπατίτιδας και των διαταραχών του θυρεοειδούς.

Οι Reunala και Collin [117] μελέτησαν 305 ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα και 383 με κοιλιοκάκη σε βάθος 10 χρόνων και κατέληξαν ότι έπασχαν από αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς σε ποσοστό 4,3 και 6%, αντίστοιχα. Οι ασθενείς αυτοί ακολουθούσαν διατροφή

άνευ γλουτένης, ενώ όσοι έπασχαν από ερπητοειδή δερματίτιδα έπαιρναν δαψόνη. Τέσσερις ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα ανέπτυξαν υποθυρεοειδισμό και τρεις με κοιλιοκάκη ανέπτυξαν κάποια διαταραχή του θυρεοειδούς (2 υποθυρεοειδισμό και 1 υπερθυρεοειδισμό), ενόσω ακολουθούσαν διατροφή χωρίς γλουτένη. Ο Cooper και άλλοι [118] ανέφεραν 11 ασθενείς με διαταραχές του θυρεοειδούς ανάμεσα σε 314 περιστατικά: τρεις από αυτούς διαγνώστηκαν ενώ ακολουθούσαν διατροφή χωρίς γλουτένη και ανέπτυξαν θυρεοτοξίκωση (2) και μυξοίδημα (1).

Ο Collin και άλλοι [119] ανέφεραν ποσοστό 5,4% ανάμεσα σε 335 ενήλικες ασθενείς κοιλιοκάκης, εκ των οποίων το 83% ακολουθούσε διατροφή χωρίς γλουτένη και είχε αυτοάνοση διαταραχή του θυρεοειδούς (αυτοάνοσος υποθυρεοειδισμός ή νόσος του Graves).

Ο Counsell [120] και άλλοι ανέφεραν ότι, το 14% (15 από τους 107) των ασθενών με κοιλιοκάκη είχαν διαταραχές του θυρεοειδούς (3,7% υποθυρεοειδισμό και 10,3% υπερθυρεοειδισμό). Έντεκα από αυτούς έπασχαν από πριν από αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς (8 αυτοάνοσο υποθυρεοειδισμό και 3 νόσο του Graves), 3 βρέθηκαν με νόσο του θυρεοειδούς όταν διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη και 1 ανέπτυξε υποθυρεοειδισμό 5 μήνες αφότου διαγνώστηκε με κοιλιοκάκη και ξεκίνησε να τρέφεται χωρίς γλουτένη. Επίσης, οι ίδιοι συγγραφείς ανέφεραν αυξημένη συγκέντρωση αντισωμάτων θυρεοσφαιρίνης (11%) και μικροσωματικά αντισώματα θυρεοειδούς (15%) στους ασθενείς τους. Παρομοίως, ο Velluzzi και άλλοι [121] κατέγραψαν υψηλότερα αντισώματα θυρεοειδικής υπεροξειδάσης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, σε ποσοστό 29,7% (14 από τους 47 ασθενείς), σε σχέση με τα υγιή δείγματα (9,6%). Μεταξύ των 14 αυτών ασθενών βρέθηκαν 3 με ήπιο υποθυρεοειδισμό και 2 με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Δε βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ των ασθενών με κοιλιοκάκη, με ή χωρίς ενδείξεις που προέκυψαν από ορολογικές εξετάσεις ή υπερηχογράφημα σε σχέση με την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου, τις ιστολογικές ανωμαλίες και τον τίτλο των ανοσολογικών δεικτών της κοιλιοκάκης.

Σε σύνολο 90 παιδιών με κοιλιοκάκη, ο Ventura και άλλοι [122] κατέγραψαν ποσοστό 14,4% με θυρεοειδικά αυτοαντισώματα κατά τη διάρκεια της διάγνωσης με κοιλιοκάκη. Ο Kowalska και άλλοι [123] παρατήρησαν αυξημένα αντισώματα θυρεοειδούς σε 34 παιδιά με κοιλιοκάκη που ήταν ανεπαρκώς συμβατά με ενδομυϊκά αντισώματα ανοσοσφαιρίνης (41%), σε σχέση με όσους εξετάστηκαν λόγω δυσπεψίας (3,6%).

Σε μια μελέτη 241 ασθενών που δεν είχαν λάβει θεραπεία για την κοιλιοκάκη, ο Sategna-Guidetti και άλλοι [124] κατέγραψαν περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού σε ποσοστό 12,9%, ποσοστό 3 φορές υψηλότερο από αυτό που βρέθηκε στους μάρτυρες. Σε 39 ασθενείς

(16,2%) και 8 ελέγχους (3,8%) καταγράφηκαν περιπτώσεις αυτοάνοσης νόσου του θυρεοειδούς με ευθυρεοειδισμό. Δεν υπήρξε αύξηση στα ποσοστά υπερθυρεοειδισμού. Σε 128 ασθενείς επαναλήφθηκαν εντερική βιοψία και βιοψία έλεγχου του θυρεοειδούς μέσα σε 1 χρόνο. Ανάμεσα σε αυτούς που ακολουθούσαν αυστηρή διατροφή χωρίς γλουτένη, υπήρχε μια προφανής εξομάλυνση όσον αφορά στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Τέσσερις από τους 16 ασθενείς με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς με ευθυρεοειδισμό βρέθηκαν να πάσχουν από υποκλινική νόσο του θυρεοειδούς (3 υποθυρεοειδισμό και 1 υπερθυρεοειδισμό). Πέντε από τους 91 ασθενείς με κοιλιοκάκη και ομαλή λειτουργία του θυρεοειδούς ανέπτυξαν θυρεοειδή (2 υποθυρεοειδισμό, 1 υποκλινικό υπερθυρεοειδισμό και 2 αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς με ευθυρεοειδισμό). Ο Hanaken και άλλοι [125]βρήκαν κλινική αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς στο 13,9% των 79 ασθενών με κοιλιοκάκη, σε αντίθεση με το 2,1% που βρέθηκε σε 184 ελέγχους και υποκλινική νόσο του θυρεοειδούς σε ποσοστό 10,1 και 3,3%, αντίστοιχα. Δεν υπήρξε διαφορά στη συγκέντρωση των αντισωμάτων του θυρεοειδούς (υπεροξειδάση του θυρεοειδούς και μικροσωμικά αντισώματα) σε σχέση με τη διάρκεια της αποβολής της γλουτένης από τη διατροφή (20% σε ασθενείς που ακολουθούσαν τέτοια διατροφή για πάνω από 4 χρόνια και 17% σε όσους την ακολουθούσαν για λιγότερο από 4 χρόνια). Ο Carta και άλλοι [126]βρήκαν αυξημένη παρουσία υπεροξειδιακών αντισωμάτων του θυρεοειδούς σε 36 ενήλικες ασθενείς με κοιλιοκάκη (30,5% στην κοιλιοκάκη και 9,7% στους ελέγχους) και ανέφεραν πως, η υποκλινική νόσος του θυρεοειδούς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών ασθενειών, όπως οι κρίσεις πανικού και σοβαρές καταθλιπτικές διαταραχές. Τα γαστρεντερικά συμπτώματα εμφανίστηκαν νωρίτερα (πριν την ηλικία των 5) σε ασθενείς με σοβαρές καταθλιπτικές διαταραχές, από ό, τι σε αυτούς που δεν είχαν αντίστοιχες διαταραχές. Επίσης, συμπεράναν ότι η διατροφή χωρίς γλουτένη δεν προλαμβάνει την ανάπτυξη καταθλιπτικών διαταραχών και πανικού.

2.5.3 Κοιλιοκάκη και Αυτοάνοσοι νόσοι του Θυρεοειδούς

Πολλοί ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοσες νόσους του θυρεοειδούς (νόσος του Graves και θυρεοειδίτιδα Hashimoto) έχουν διαγνωστεί με κοιλιοκάκη, με ποσοστό επιπολασμού από 2 έως 7%. Η ίδια παρατήρηση έχει γίνει σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, οι ορολογικές ενδείξεις αυτοάνοσου θυρεοειδούς των οποίων υπολογίζονται σε 26%, η εμφάνιση θυρεοειδικής δυσλειτουργίας σε 10% των περιπτώσεων και ο κίνδυνος εμφάνισης νόσου του θυρεοειδούς υπολογίστηκε τρεις φορές περισσότερος σε σύγκριση με τους ελέγχους.[127, 128, 129-131]

Έχει περιγραφεί ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη που ακολουθούν διατροφή με γλουτένη έχουν ακόμα πιθανότητες ανάπτυξης αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας, κάτι που σημαίνει ότι η αποβολή της γλουτένης από τη διατροφή δεν τους προστατεύει. Εν αντιθέσει, σε άλλες μελέτες έχει αναφερθεί η μείωση των θυρεοειδικών αντισωμάτων μετά από 2 ή 3 χρόνια ή η εξομάλυνση της λειτουργίας του θυρεοειδούς μετά από 1 χρόνο διατροφής χωρίς γλουτένη. Τα διαφορετικά αυτά αποτελέσματα μπορεί να εξαρτώνται στη μεγαλύτερη διάρκεια της διατροφής χωρίς γλουτένη που χρησιμοποιείται ως θεραπεία για τους ασθενείς με κοιλιοκάκη.[132]

Η συνύπαρξη της κοιλιοκάκης με την αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς έχει εξηγηθεί από διάφορους μηχανισμούς, όπως η κοινή γενετική προδιάθεση και η σχέση των 2 νόσων με το γονίδιο που κωδικοποιεί τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα που σχετίζονται με τα αντιγόνα 4, ένα γονίδιο που προσδίδει ευαισθησία στην αυτοανοσία του θυρεοειδούς. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι τα αντισώματα tTG-2 IgA αντιδρούν με τον ιστό του θυρεοειδούς και το δέσιμο αυτό θα μπορούσε να συμβάλλει στην ανάπτυξη της νόσου του θυρεοειδούς στην κοιλιοκάκη.

2.5.4 Η Κοιλιοκάκη στον Υπερθυρεοειδισμό του Graves

Καμία από τις παραπάνω έρευνες δεν εξέτασε την παρουσία της κοιλιοκάκης αποκλειστικά σε ασθενείς που πάσχουν από υπερθυρεοειδισμό του Graves. Ο Ch'ng και άλλοι αξιολόγησαν το ρόλο της απεικόνισης σε μια ομάδα 115 ασθενών με υπερθυρεοειδισμό του Graves σε μια δευτεροβάθμια κλινική θυρεοειδούς χρησιμοποιώντας αντισώματα αντί-γλαδίνης και αντί-τρανσαμινάσης της τάξης των ανοσοσφαιρινών A. Δύο από τους ασθενείς έπασχαν ήδη από κοιλιοκάκη και δεν εμφάνιζαν συμπτώματα ακολουθώντας διατροφή χωρίς γλουτένη. Κατά την απεικόνιση, βρέθηκαν άλλοι 3 ασθενείς με κοιλιοκάκη οι οποίοι, μαζί με τους 2 που προαναφέρθηκαν, σχηματίζουν ποσοστό 4,5% αναφορικά με την εμφάνιση της νόσου, σε σύγκριση με το 0,9% (1 στους 115) των αιμοδοτών (βάσει ηλικίας και φύλου). Και οι 5 ασθενείς είχαν κοιλιοκάκη χωρίς να εμφανίζουν γαστρεντερικά συμπτώματα. Στους 2 ασθενείς που είχαν ήδη διαγνωστεί με τη νόσο, η διάγνωση του υπερθυρεοειδισμού του Graves υπερίσχυε της κοιλιοκάκης κατά 3 και 26 χρόνια. Ο τελευταίος ασθενής είχε μακρά ιστορία ανεξήγητων νευρολογικών διαταραχών. Στη βάση της παρούσας μελέτης, η ορολογική απεικόνιση της κοιλιοκάκης συνίσταται για ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό του Graves.

2.5.5 Παθογένεια της Αυτοάνοσης Νόσου του Θυρεοειδούς σε Συνύπαρξη με την Κοιλιοκάκη

Η συνύπαρξη των 2 ασθενειών λέγεται ότι οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μια γενετική προδιάθεση που φέρουν οι 2 νόσοι. Τα απλότυπα HLA-DQ2 και DQ8 παρατηρούνται σε πολλές αυτοάνοσες ασθένειες και, τόσο η κληρονομιά τους όσο και ο σχετικός ανοσολογικός φαινότυπος, μπορεί να εξηγούν τη σύνδεση. Για τον ίδιο λόγο ενδέχεται να εξηγείται και η σύνδεση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της έλλειψης ανοσοσφαιρίνης A. Τα απλότυπα HLA-DQ2 και DQ8 δείχνουν και μια μικρή σχέση με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto, αν και η σχέση αυτή είναι λιγότερο ξεκάθαρη στη νόσο του Graves. [133,134]

Εκτός από τα απλότυπα HLA, τόσο η κοιλιοκάκη όσο και η αυτοάνοση νόσος του θυρεοειδούς έχει αναφερθεί ότι σχετίζονται με τα γονίδια που κωδικοποιούν τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα που σχετίζονται με το αντιγόνο 4, ένα υποψήφιο γονίδιο για τη θυρεοειδική του αυτοανασία. Μια πιο πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι 10 στους 14 ασθενείς με θυρεοειδίτιδα Hashimoto είχαν γνότυπο συμβατό με την κοιλιοκάκη.

2.5.6 Συμπεράσματα συσχέτισμού κοιλιοκάκης με αυτοάνοσες παθήσεις θυρεοειδούς

Η λειτουργία του θυρεοειδούς θα έπρεπε να λαμβάνεται υπόψη κατά την εξέταση των ασθενών και να ακολουθηθεί, αν αυτό κριθεί κλινικά απαραίτητο. Υπάρχουν σχετικά οικονομικές ορολογικές εξετάσεις για τα αντισώματα αντί-τρανσγλουταμινάσης και τα αντιγόνα της επιθηλιακής μεμβράνης που θα βοηθήσουν στη διάγνωση της νόσου. Μια λογική στρατηγική είναι η εξέταση των ομάδων υψηλού κινδύνου, όπως είναι αυτές με αυτοάνοση νόσο του θυρεοειδούς. Αυτή τη στιγμή υπάρχουν ελάχιστες αποδείξεις σχετικά με το ρόλο της διατροφής άνευ γλουτένης στη μείωση της ανάπτυξης σχετικών αυτοάνοσων διαταραχών σε ασθενείς με κοιλιοκάκη αλλά, η έγκαιρη διάγνωση και η διατροφική θεραπεία μειώνουν επιπλοκές όπως η δυσαπορρόφηση, η οστεοπόρωση και το λέμφωμα και βελτιώνουν την απορρόφηση των φαρμάκων.

2.6 Αυτοάνοσες Διαταραχές στην Κοιλιοκάκη

Έχει αναφερθεί μια σημαντική αύξηση της παρουσίας άλλων αυτοάνοσων ασθενειών σε ασθενείς με κοιλιοκάκη αλλά και στους συγγενείς τους (πρώτου βαθμού).[135-139] Το ποσοστό ανάπτυξης αυτοάνοσων ασθενειών σε περιπτώσεις κοιλιοκάκης αγγίζει το 15%. [139]Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, η έγκαιρη διάγνωση και η επίγνωση του οικογενειακού ιατρικού ιστορικού αυτοανασίας είναι βασικοί παράγοντες επικινδυνότητας για την ανάπτυξη άλλων αυτοάνοσων νόσων, ενώ η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη ενδέχεται να φανεί

χρήσιμη. Εν αντιθέσει, στους συγγενείς των ασθενών, η παρουσία αυτοάνοσων ασθενειών αυξάνεται με την ηλικία. Αντιστρόφως, έχει καταγραφεί μια σημαντική αύξηση εκδήλωσης της κοιλιοκάκης σε ασθενείς που πάσχουν ήδη από κάποια άλλη αυτοάνοση ασθένεια. Λέγεται ότι η συσχέτιση μεταξύ της κοιλιοκάκης και άλλων αυτοάνοσων ασθενειών μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι έχουν κοινή παθογόνα βάση η οποία περιλαμβάνει τη γενετική προδιάθεση, παρόμοιους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την απώλεια του εντερικού φραγμού λόγω της δυσλειτουργίας των ενδοκυτταρικών στεγανών συνδέσεων με αυξημένη εντερική διαπερατότητα και, πιθανότατα, άλλους μηχανισμούς που δεν έχουν ανακαλυφθεί ακόμα.[139, 140-145]

2.6.1 Αυτοάνοση Νόσος του Ήπατος

Σε περιπτώσεις κοιλιοκάκης έχουν αναφερθεί ορισμένες διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων αγγείων. Αντιστρόφως, σε ασθενείς με ανεξήγητες αυξήσεις των επιπέδων των ενζύμων του ήπατος, υπολογίστηκε ότι σε πάνω από το 10% των περιπτώσεων, οι αυξήσεις αυτές οφείλονταν στην κοιλιοκάκη.[146-149]

Οι ήπιες ανωμαλίες του ήπατος συνηθίζονται σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και συνήθως εξαλείφονται μέσω διατροφής χωρίς γλουτένη. Σε άλλους παρατηρούνται κλινικά σημαντικές ασθένειες του ήπατος. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δε συνίσταται μόνο η υιοθέτηση τέτοιας διατροφής. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει την κοιλιοκάκη με αυτοάνοσες νόσους του ήπατος, όπως η πρωταρχική χολική κίρρωση, η αυτοάνοση ηπατίτιδα και η πρωταρχική χολαγγειακή σκλήρυνση. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με κοιλιοκάκη και κάποια σχετική αυτοάνοση νόσο του ήπατος είναι τυπική των αντίστοιχων φορέων τους.[150]

2.6.2 Πρωταρχική Χολική Κίρρωση

Η κοιλιοκάκη επικρατεί στην ασθένεια σε ποσοστό 3-7%. Αντιθέτως, η συχνότητα διάγνωσης της ΠΧΚ σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι περίπου 3%, με κίνδυνο αυξημένο κατά 3 έως 20% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Στις 2 ασθένειες παρατηρούνται κοινά χαρακτηριστικά, όπως η κυρίως επικράτησή τους στις γυναίκες, τα αυτοάνοσα νοσήματα που τις συνοδεύουν και συγκεκριμένα αυτοαντισώματα. Η κατάρρευση της ισορροπίας του άξονα εντέρου-ήπατος υπονοείται ότι είναι ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η σχέση αυτή. Στην κοιλιοκάκη, τα ανοσολογικά ενεργά μόρια που δημιουργούνται από τη σύνδεση της τρανσγλουταμινάσης και των αντιγόνων της τροφής/βακτηρίων, φτάνουν στο συκώτι μέσω της πύλης κυκλοφορίας λόγω της αυξημένης

διαπερατότητας του εντέρου. Πιθανολογείται ότι, στην παθογένεια της ασθένειας παίζει ρόλο ένας μοριακός μιμητισμός μεταξύ των αντιγόνων των βακτηρίων και του συστατικού της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης E2, που αναγνωρίζεται από τα αυτοαντισώματα των αντιμιτοχόνδριων. Ένα T-λεμφοκύτταρο που βρίσκεται κοντά στο έντερο και επιστρέφει στο συκώτι μπορεί να συμβάλλει στη βλάβη του ανοσολογικού του ήπατος.

2.6.3 Αυτοάνοση Ηπατίτιδα

Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα κυμαίνεται από 3–6%, ενώ ο κίνδυνος προσβολής παιδιών αυξάνεται στο 6,63%. Ωστόσο, η καταγεγραμμένη επικράτηση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι κάτω από 2%.

Στις 2 ασθένειες παρατηρούνται ορισμένοι κοινοί συνδυασμοί γενετικού κώδικα για HLA (κλάσης II), οι οποίοι θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη συνύπαρξη των 2 νόσων. Ένας ακόμα πιθανός λόγος της βλάβης του ήπατος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι η αυξημένη εντερική διαπερατότητα και η συγκέντρωση της τρανσγλουταμινάσης αντί-ιστού. Αυτά τα αντισώματα, όταν βρίσκονται μέσα στο συκώτι και άλλους ιστούς έξω από το έντερο μπορούν να δημιουργήσουν άλλα εξωτερικά ή αυτό-αντιγόνα και να παράξουν διαφορετικά νέο-αντιγόνα, τα οποία θα είναι υπεύθυνα για τη βλάβη του συκωτιού στους ασθενείς αυτούς.

Παρά το γεγονός ότι, η θεραπεία της αυτοάνοσης ηπατίτιδας βασίζεται στη χρήση στεροειδών και / ή άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, παρατηρήθηκε ότι, οι ασθενείς που νοσούν και από τις 2 ασθένειες επιτυγχάνουν την ύφεσή τους χωρίς θεραπεία σε σημαντικά αυξημένο ποσοστό από ασθενείς που πάσχουν από αυτοάνοση ηπατίτιδα αλλά όχι από κοιλιοκάκη. Βάσει αυτού, λέγεται ότι η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη. [151,152]

2.6.4 Πρωτοπαθής Σκλήρυνση Χολαγγειίτιδας

Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκλήρυνση χολαγγειίτιδας κυμαίνεται στο 3%. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, η διάγνωση της νόσου έγινε σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Έτσι, δεν υπάρχει η δυνατότητα αποκλεισμού κάπου συσχετιστικού παράγοντα. Παρ' όλα αυτά, σε μια μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στα εθνικά μητρώα της Σουηδίας, ο Ludwigsson και άλλοι βρήκαν ότι, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν τετραπλάσιες πιθανότητες να προσβληθούν από ΠΣΧ. Επίσης, και οι 2

ασθένειες παρέμειναν συσχετισμένες ακόμα και αφότου αφαιρέθηκαν από τη μελέτη τα περιστατικά φλεγμονώδους νόσου του εντέρου. [153]

Μετά την υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη παρατηρήθηκε βελτίωση στα χαρακτηριστικά της ιστολογίας του ήπατος και χολόσταση αλλά, μόνο σε ένα μικρό μέρος των περιπτώσεων. Το γεγονός αυτό αποτελεί τροχοπέδη όσον αφορά στο εάν μια τέτοια διατροφή μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη αυτής της αυτοάνοσης διαταραχής του ήπατος. [154-155]

2.6.5 Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος (ΜΑΛΝτΗ)

Η νόσος αυτή είναι πολύ συνηθισμένη (πάνω από 25%) στο γενικό πληθυσμό. Η συσχέτισή της με την κοιλιοκάκη είναι μάλλον τυχαίο γεγονός. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι, η επικράτηση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με ΜΑΛΝτΗ είναι γύρω στο 3%. Αντιθέτως, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν εξαπλάσιες πιθανότητες να αποκτήσουν λίπος στο συκώτι. Η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη μπορεί να βοηθήσει στη διόρθωση των τιμών του αίματος που αφορούν το ήπαρ αλλά, δεν έχει ξεκαθαριστεί η δράση της στην αντιμετώπιση των ιστολογικών βλαβών.

Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι η ασθένεια σχετίζεται με την αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου που προκαλείται από τη διάσπαση των διακυτταρικών σφικτών συνδέσμων στο έντερο. Αυτό, θα μπορούσε να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του λίπους στο ήπαρ. Παρομοίως, καθώς το εντερικό φράγμα χάνεται λόγω της αυξημένης διαπερατότητας του εντέρου λόγω της γλιαδίνης, αυξάνονται οι πιθανότητες συσχέτισης των 2 ασθενειών καθώς, πέραν της σύμπτωσης, αποδεικνύεται ότι έχουν παρόμοιο παθογόνο μηχανισμό.

2.6.6 Νόσος του Wilson

Σε μια πρόσφατη μελέτη στην οποία εξετάστηκαν οι ορολογικοί δείκτες για κοιλιοκάκη σε ασθενείς με διάφορες νόσους του ήπατος που είχαν διαπιστωθεί μετά από βιοψία του εντέρου, βρέθηκε υψηλό ποσοστό επιπολασμού της νόσου σε ασθενείς που έπασχαν από τη νόσο του Wilson. Η σχέση αυτή θεωρείται σπάνια και δεν έχει αναλυθεί πλήρως αλλά, έχουν αναφερθεί δυσκολίες στο μεταβολισμό του χαλκού από το έντερο και υψηλά επίπεδα στα ούρα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (σε σχέση με τους υγιείς ελέγχους). [156]

2.6.7 Σύνδρομο Budd Chiari

Σε ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν, επίσης, αναφερθεί περιπτώσεις απόφραξης ηπατικής φλέβας. Οι ασθενείς αυτοί ήταν κυρίως από τη Βόρεια Αφρική και τη Νότια Ευρώπη και

απομονώθηκαν από τις άλλες περιοχές. Η διαταραχή αυτή σχετίζεται με ελλείψεις σε πρωτεΐνη C και αντιθρομβίνη III, δυσαπορρόφηση της βιταμίνης K, μειωμένη σύνθεση πηκτικών παραγόντων που βασίζονται στη βιταμίνη αυτή (πχ πρωτεΐνη C ή S), ακόμα και με διατροφή ή περιβαλλοντικούς παράγοντες. Πρόσφατα ειπώθηκε ότι, τα αυξημένα περιστατικά αντισωμάτων ορού αντιφωσφατιδυλσερίνης / πρωτοθρομβίνης ανοσοσφαιρίνης και τα υψηλότερα ποσοστά δραστηριότητας για αυτά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, ενδέχεται να εμπλέκονται στην προδιάθεση υπερπηκτικότητας που παρατηρείται στην κοιλιοκάκη.[157]

2.6.8 Συναφή Αυτοάνοσα Νοσήματα Ενδοκρινών

2.6.8.1 Διαβήτης Τύπου I

Η σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και του αυτοάνοσου σακχαρώδους διαβήτη που βασίζεται στην ινσουλίνη είναι μια από τις σχέσεις που έχει μελετηθεί περισσότερο. Η διάγνωση των 2 ασθενειών πολλές φορές προκύπτει τυχαία. Ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I έχει υπολογιστεί ότι είναι περίπου στο 4% (με διακύμανση 2-11%) και ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος σε περιπτώσεις διαβήτη σε παιδική ηλικία (κάτω από 4 ετών) αλλά και σε περιπτώσεις μεγαλύτερης διάρκειας της νόσου. Αντιστρόφως, έχει αναφερθεί ότι, η κοιλιοκάκη σχετίζεται και με έναν αυξημένο κίνδυνο μεταγενέστερης εμφάνισης της ασθένειας, πριν την ηλικία των 20. [158]

Τα παιδιά με διαβήτη τύπου I θα έπρεπε να υποβάλλονται σε εξετάσεις για κοιλιοκάκη, δεδομένου ότι αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου εμφάνισης της νόσου και ενδέχεται να αντιμετωπίσουν σοβαρές συνέπειες αν δεν υπάρξει έγκαιρη διάγνωση. Παρομοίως, αποκαλύπτεται μια δεύτερη ομάδα συχνότητας της νόσου σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου I που είναι γύρω στα 45, η οποία απαιτεί έλεγχο των ασθενών αυτών για κοιλιοκάκη.[159]

Σε ασθενείς και με τις 2 διαταραχές, η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη αποτρέπει ένα μεγάλο μέρος των επιπλοκών στα παιδιά και οδηγεί σε καλύτερο μεταβολικό έλεγχο του διαβήτη, αν και ουσιαστικά για να γίνει αυτό απαιτείται και μια μικρή αύξηση της δόσης της ινσουλίνης, λόγω διόρθωσης της εντερικής δυσαπορρόφησης και υψηλότερου γλυκαιμικού δείκτη των προϊόντων χωρίς γλουτένη. Επιπλέον, μια τέτοια διατροφή έχει προστατευτική επίδραση στην εξέλιξη των αγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I.

Οι 2 ασθένειες έχουν αρνητική επίδραση στο μεταβολισμό των οστών σε σχέση με τη διάρκεια και / ή τον κακό έλεγχο του διαβήτη, μηχανισμούς θρέψης / δε συμμορφώνονται με τη διατροφή χωρίς γλουτένη και έχουν ανοσορρυθμιστική ανισορροπία. Σε ασθενείς που

πάσχουν και από τις 2 νόσους, η οστεοπενία προσβάλλει πιο συχνά αυτούς που δε συμμορφώνονται με τη διατροφή χωρίς γλουτένη. Έτσι, η διατροφή και ο γλυκαιμικός δείκτης παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της οστεοπενίας που οφείλεται στις 2 αυτές χρόνιες ασθένειες. [160,161]

2.6.8.2 Νόσος του Addison

Οι ασθενείς με αυτή τη νόσο θεωρούνται ομάδα υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη κοιλιοκάκης. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μεγάλη παρουσία της κοιλιοκάκης μεταξύ ασθενών με αυτή την ενδοκρινική ασθένεια, σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 5 και 12%. Αντιστρόφως, η σχέση αυτή επιβεβαιώθηκε δείχνοντας αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου του Addison σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Έχει, επίσης, αναφερθεί ότι η διατροφή χωρίς γλουτένη δεν επηρεάζει τη φυσική πορεία της νόσου Addison.[162]

2.6.9 Σχετικές Αυτοάνοσες Δερματολογικές Ασθένειες

2.6.9.1 Ερπητοειδής Δερματίτιδα

Η ερπητοειδής δερματίτιδα είναι μια φλεγμονώδης δερματική νόσος με τυπικά ιστοπαθολογικά και ανοσοπαθολογικά ευρήματα που χαρακτηρίζεται κλινικά από έντονες, κνησμώδεις, πολυμορφικές βλάβες με χρονική και επαναληπτική πορεία. Το 1966, ο Marks και άλλοι ανέφεραν την παρουσία μικρών αλλαγών στο λεπτό έντερο κάποιων ασθενών και αργότερα βρέθηκε ότι, αυτές οι γαστρεντερικές ανωμαλίες ήταν οι ίδιες που συναντάμε και στην κοιλιοκάκη. Πλέον θεωρείται η συχνότερη κνησμώδης εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Η παρουσία της είναι χαρακτηριστική και εντελώς τυχαία η καλύτερη θεραπεία για αυτή είναι η αυστηρή ισόβια διατροφή χωρίς γλουτένη, έτσι ώστε ο ασθενής να αποκτήσει και να διατηρήσει μόνιμο έλεγχο της ασθένειας. Εμφανίζεται στο 25% περίπου των ασθενών με κοιλιοκάκη σε κάθε ηλικία και κυρίως σε ενηλίκους. Μπορεί να θεωρηθεί το επισκεπτήριο των ασθενών με κοιλιοκάκη, επειδή τα ευρήματά της εμφανίζονται μόνο σε αυτούς.

Οι πρωταρχικές βλάβες της ασθένειας χαρακτηρίζονται από ομαδοποιημένες ερυθματικές βλατίδες, πλάκες κνίδωσης με κυστίδια ή φουσκάλες, οι οποίες μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να αντικατασταθούν από διαβρώσεις και εκδορές λόγω της έντασης της φαγούρας που χαρακτηρίζει τη νόσο. Η χρόνια φαγούρα και οι εκδορές μπορεί να οδηγήσουν σε λειχηνοποίηση. Επιπλέον, όταν οι βλάβες διορθωθούν, μπορεί να προκύψει μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση. [163-165]

Οι συμμετρικές βλάβες της νόσου εμφανίζονται κυρίως στις εξωτερικές επιφάνειες των αγκώνων (90%), των γονάτων (30%), στους ώμους, στη μεσαία γραμμή της πλάτης, στα οπίσθια και στην περιοχή του ιερού οστού. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν σημάδια και στο κρανίο, στον αυχένα, στο πρόσωπο και στους βουβώνες.

Οι περισσότεροι ασθενείς δεν υποφέρουν μόνο από φαγούρα αλλά, και από αίσθηση γαργαλητού ή καψίματος, ακόμα και πριν εμφανιστούν τα σημάδια στο δέρμα. Μια ασυνήθιστη εκδήλωση της νόσου είναι οι κόκκινες πληγές που βρίσκονται συνήθως στις παλάμες και τα πέλματα των παιδιών αλλά, σπάνια εμφανίζονται στους ενήλικες. Μερικές φορές το μόνο σύμπτωμα της ασθένειας είναι οι στοιχειώδεις πληγές στα ακροδάχτυλα.

Ωστόσο, η μη συνηθισμένη κλινική παρουσία της νόσου περιλαμβάνει και την παρουσία της κεράτωσης στις παλάμες και τα πέλματα, χρόνια κνίδωση στους πομφούς και άλλες παρόμοιες πληγές που μιμούνται την αμφιβληστροειδοπάθεια κνήφης (αλλεργική αντίδραση που προκαλείται από τσίμπημα εντόμου).

Τα κλασικά ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου, υπό το μικροσκόπιο περιλαμβάνουν μια επιθηλιακή σχισμή με ουδετερόφιλα που θεωρείται ότι είναι υπεύθυνα για τη δερμοεπιδερμική διάκριση και κάποια ηωσινόφιλα στις άκρες των δερματικών θηλών που συνοδεύονται από μια ανάμεικτη περιαγγειακή φλεγμονώδη διήθηση.

Η ασθένεια έχει περίπλοκη παθοφυσιολογία και περιλαμβάνει γενετικούς παράγοντες όπως η προδιάθεση των HLA (κυρίως HLA-II όπως τα DQ2 και DQ8), το περιβάλλον (γλουτένη) και την απορρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος σε άτομα με προδιάθεση, όπως προκύπτει σε ασθενείς με κοιλιοκάκη χωρίς επιτήδευση στο δέρμα.

Στην πραγματικότητα, ο άμεσος ανοσοφθορισμός των βιοψιών του δέρματος που δεν περιλαμβάνονται, συλλέγονται γύρω από την περιοχή της πληγής και θεωρούνται η «χρυσή τομή» της διάγνωσης της νόσου. Αυτό συμβαίνει επειδή σε αυτή την περιοχή υπάρχει περισσότερη ανοσοσφαιρίνη A παρά δέρμα με ή χωρίς πληγές. Υπάρχουν 2 διαφορετικά υποδείγματα : (1) κόκκοι στις δερματικές θηλές και (2) κόκκοι κατά μήκος της βάσης της μεμβράνης. Και στις 2 περιπτώσεις τα ευρήματα θεωρούνται πολυκλωνικά αλλά, η σύστασή τους προέρχεται κατά κύριο λόγο από ανοσοσφαιρίνη A. Τα 2 υποδείγματα μπορεί να εμφανιστούν και σε συνδυασμό, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία κόκκων ανοσοσφαιρίνης A γύρω από τη βάση της μεμβράνης και κυρίως στις άκρες των δερματικών θηλών.

Οι ορολογικές εξετάσεις είναι χρήσιμες επιπρόσθετα των εξετάσεων των ιστών. Οι ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα έχουν θετικότητα στα αυτό-αντισώματα tTG-2 και tTG-3

που περιέχουν γλουτένη, όπως επίσης και στα αποαμιδιώμενα συνθετικά πεπτίδια που προέρχονται από τη γλιαδίνη και είναι πιο ευαίσθητα στα παιδιά.

Μια πιθανή εξήγηση της εμφάνισης των πληγών της νόσου σχετίζεται με την παρουσία μιας ενεργής φλεγμονής της βλεννογόνου του λεπτού εντέρου, ως αποτέλεσμα της επιμονής της γλουτένης με μια τοπική ανοσολογική απόκριση και την παραγωγή ανοσοσφαιρίνης Α στη βλεννογόνο. Ένα μέρος της συγκέντρωσης της ανοσοσφαιρίνης Α συνδέεται με το δέρμα. Ως αποτέλεσμα, η γαστρεντερική ανοσολογική απόκριση οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων συγκέντρωσης των κυτταροκίνων, οι οποίες μπορεί να προσελκύσουν ουδετερόφιλα, καθώς και να παράγουν μια ενεργή απόκριση Th-2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι υπεριώδεις ακτίνες και τα επαναλαμβανόμενα μικρο-τραύματα στο δέρμα αυξάνουν την τοπική παραγωγή κυτταροκίνων, πράγμα που οδηγεί στην έξοδο των ουδετερόφιλων και την τοποθέτηση ανοσοσφαιρίνης Α στο δέρμα και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη των τυπικών πληγών της ερπητοειδούς δερματίτιδας.

Συνηθισμένο φαινόμενο για τους ασθενείς με ερπητοειδή δερματίτιδα είναι να προσβάλλονται και από άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Επίσης, στους ασθενείς προτείνεται οικογενειακή απεικόνιση για την ύπαρξη ή μη ευαισθησίας στη γλουτένη. Οι ασθενείς που δεν έχουν θεραπευτεί θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά για δυσαπορρόφηση και λεμφώματα.

2.6.9.2 Άλλα

Έχουν αναφερθεί ορισμένες περιπτώσεις γυροειδούς αλωπεκίας που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη. Η υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη από αυτούς τους ασθενείς έχει αποφέρει διάφορα αποτελέσματα και δεν έχει αναφερθεί σε όλες τις περιπτώσεις ότι με τη διατροφή αυτή επανακτάται η τριχοφυΐα.

Η σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της λεύκης είναι αμφιλεγόμενη. Αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνύπαρξης των 2 νόσων, η μεταξύ τους σχέση παραμένει απροσδιόριστη.

Η δερματομυοσίτιδα είναι μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ερυθηματικές και οιδηματώδεις αλλαγές στο δέρμα και αποδυνάμωση των μυών. Μερικές έρευνες έχουν αναφέρει τη σχέση της κατάστασης αυτής με την κοιλιοκάκη, όπως επίσης και ανταπόκριση σε διατροφή άνευ γλουτένης. [166]

2.6.10 Σχετικές Αυτοάνοσες Νευρολογικές Ασθένειες

Η πρώτη μελέτη σε ασθενείς με κοιλιοκάκη (επιβεβαιώθηκε μέσω βιοψίας) και νευρολογικό έλλειμμα, εκδόθηκε το 1966 από τους Κουκ και Σμιθ. Έκτοτε, ένα ευρύ φάσμα νευρολογικών εκδηλώσεων έχει συσχετιστεί με την κοιλιοκάκη, με επικράτηση περίπου 10 – 12%. Είναι συνηθέστερο να συνδέονται, η αταξία της γλουτένης και η περιφερειακή νευροπάθεια. Οι νευρολογικές αυτές εκδηλώσεις μπορούν να εμφανιστούν ακόμα κι αν δεν υπάρχει κάποια εντεροπάθεια.

Η αταξία της γλουτένης μπορεί να οριστεί ως μια σποραδική αταξία που ενεργοποιείται με την έκχυση της γλουτένης στο στομάχι, με θετικό ορό αντισωμάτων αντί-γλιαδίνης με ή χωρίς να εμφανίζεται κάποια εντεροπάθεια στη βιοψία του δωδεκαδακτύλου. Η νόσος αυτή συνήθως εμφανίζεται με καθαρή παρεγκεφαλιδική αταξία ή, σπανιότερα, σε συνδυασμό με μυόκλωνο, τρέμουλο στην υπερώα ή οψόκλωνο μυόκλωνο. Σε μια μελέτη του Χατζηβασιλείου και άλλων, αναφέρθηκε ότι η αταξία της γλουτένης παρατηρήθηκε στο 36% των περιπτώσεων ιδιοπαθούς σποραδικής αταξίας. Το 72% των ασθενών αυτών είχαν HLA-DQ2 αλλά, μόνο το 24% από αυτούς είχαν εντεροπάθεια σχετική με την ευαισθησία στη γλουτένη και μόνο το 13% ανέφερε γαστρεντερικά συμπτώματα.

Η περιφερική νευροπάθεια που συνδέεται με την κοιλιοκάκη είναι μια συμμετρική αισθητικοκινητική νευροπάθεια και συνήθως εμφανίζεται με κάψιμο, μυρμηγκιασμο και μούδιασμα στα χέρια και τα πόδια με περιφερική απώλεια των αισθήσεων. Λέγεται ότι, η ευαισθησία στη γλουτένη είναι η αιτιολογία για το 34% των περιπτώσεων με ιδιοπαθή νευροπάθεια, με παρουσία κοιλιοκάκης (επιβεβαιωμένη με βιοψία) τουλάχιστον στο 9% και παρουσία τύπων HLA που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη στο 80% των ασθενών. Σε μια μεγάλη μελέτη με ασθενείς από το εθνικό μητρώο της Σουηδίας, η σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της μετέπειτα πολυνευροπάθειας επιβεβαιώθηκε. Αντιστρόφως, η προϋπάρχουσα πολυνευροπάθεια αποτελούσε επικίνδυνο παράγοντα για τη μεταγενέστερη ανάπτυξη κοιλιοκάκης.

Η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία με διατροφή άνευ γλουτένης μπορεί να βελτιώσει τις νευρολογικές εκδηλώσεις, αν και αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί σε όλες τις περιπτώσεις. Η ανταπόκριση σε μια διατροφή ίσως εξαρτάται από τη διάρκεια της διαταραχής πριν από τη διάγνωση της ευαισθησίας στη γλουτένη. Η απώλεια των κυττάρων Purkinje στην παρεγκεφαλίτιδα ως αποτέλεσμα παρατεταμένης έκθεσης στη γλουτένη είναι μη αναστρέψιμη. Αντιθέτως, μια έγκαιρη θεραπεία είναι πιθανότερο να αντιστρέψει ή να σταθεροποιήσει τη νευρολογική νόσο.

Άλλες νευρολογικές διαταραχές, όπως οι απομυελινωτικές νόσοι, σχετίζονται επίσης με την κοιλιοκάκη. Η πρώτη αναφορά της πιθανής σχέσης της κοιλιοκάκης με την πολλαπλή σκλήρυνση καταγράφηκε το 1965. Σε μια ισπανική μελέτη, υπολογίστηκε ότι η εμφάνιση της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση ήταν 11%, αν και η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες. Ο συνδυασμός της κοιλιοκάκης με την οπτική νευρομυελίτιδα αναφέρθηκε σε λίγες σποραδικές περιπτώσεις. Και για τις 2 διαταραχές συστήνεται διατροφή χωρίς γλουτένη, αν και η μακροχρόνια νευρολογική ανταπόκριση της νόσου με τη διατροφή δεν είναι ξεκάθαρη. [167, 168]

2.6.11 Σχετικές Ρευματοειδείς Διαταραχές και Νόσοι του Συνδετικού Ιστού

2.6.11.1 Σύνδρομο Sjögren

Το σύνδρομο Sjögren είναι μια αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση και δυσλειτουργία των εξωκρινών αδένων που παρουσιάζεται από συμπτώματα ξηρότητας της επιφάνειας της βλεννογόνου. Οι συστηματικές εκδηλώσεις προκύπτουν από δερματική, αναπνευστική, νεφρική, ηπατική, νευρολογική και αγγειακή ανάμειξη, με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης σε λέμφωμα. [169]

Ευρήματα από διάφορες μελέτες έχουν δείξει μια σημαντική συσχέτιση του συνδρόμου με την κοιλιοκάκη, η οποία επιβεβαιώνεται από τη νόσο του λεπτού εντέρου, με ποσοστό παρουσίας της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren που κυμαίνεται μεταξύ 4,5 με 15%. Η επιτυχής θεραπεία της κοιλιοκάκης δεν ανακούφισε τα συμπτώματα ξηρότητας, έτσι, οι 2 ασθένειες θα πρέπει να λαμβάνουν ανεξάρτητη θεραπεία. [170]

2.6.11.2 Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Πρόκειται για μια πολυσυστημική διαταραχή με εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν εξανθήματα, αρθρίτιδα, κυτταροπενία και νεφρική νόσο. Σε μερικές έρευνες αναφέρεται η συσχέτιση της νόσου με την κοιλιοκάκη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, στόχος ήταν να βρεθεί ο κίνδυνος της ασθένειας σε μια ομάδα ατόμων από όλη την επικράτεια, οι οποίοι είχαν κοιλιοκάκη (επιβεβαιωμένο από βιοψία), σε σύγκριση με τους ελέγχους που είχαν γίνει στο γενικό πληθυσμό. Το συμπέρασμα ήταν ότι, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη κινδύνευαν 3 φορές περισσότερο να αναπτύξουν συστηματικό ερυθματώδη λύκο αλλά, ο απόλυτος κίνδυνος ήταν χαμηλός. Φαίνεται ότι η νόσος μπορεί να εμφανιστεί αργότερα κατά την κλινική πορεία της

κοιλιοκάκης, ακόμα κι αν η βιοψία του λεπτού εντέρου ανταποκριθεί σε μια διατροφή χωρίς γλουτένη.[171]

2.6.11.3 Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Με τον πρώτο όρο περιγράφεται μια ομάδα κλινικών, ετερογενών, αυτοάνοσων αρθρίτιδων που χαρακτηρίζονται από χρόνια υμενίτιδα, η οποία ξεκινά πριν την ηλικία των 16 ετών και μπορεί να συνοδεύεται από άλλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις, όπως ο πυρετός, τα εξανθήματα, η περικαρδίτιδα και η ραγοειδίτιδα. [172]

Άλλες αυτοάνοσες νόσοι, όπως η κοιλιοκάκη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, σε ποσοστό 2,5 – 7%. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί αυξημένα περιστατικά της νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με κοιλιοκάκη. Αντιστρόφως, η σχέση της κοιλιοκάκης με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα δεν έχει εντοπιστεί. Στην πλειονότητα των μελετών, η ρευματοειδής αρθρίτιδα αναφέρθηκε ως διάγνωση σχετική με την κοιλιοκάκη, σε ποσοστά χαμηλότερα από τους ελέγχους. [173,174]

2.7 Καρδιολογικές Ασθένειες

Η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται από την παρουσία διάτασης στην αριστερή κοιλία και δυσλειτουργία της συστολής της κοιλίας εν απουσία μη φυσιολογικών συνθηκών φόρτωσης (υπέρταση, νόσος των βαλβίδων) ή στεφανιαία νόσο ικανή να προκαλέσει συνολική συστολική απομείωση. Οικογενειακές και επίκτητες μορφές της νόσου έχουν αναφερθεί και η τελευταία συσχετίζεται με διατροφικές ελλείψεις, ενδοκρινικές διαταραχές, καρδιοτοξικά φάρμακα, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, εγκυμοσύνη ή μολύνσεις. Μερικές παρατηρήσεις υποθέτουν ότι, στην παθοφυσιολογία της διάτασης της καρδιομυοπάθειας μπορεί να παίζουν ρόλο και ανοσολογικοί παράγοντες.[175,176]

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική καρδιομυοπάθεια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κοιλιοκάκης (περίπου 5,7%). Αντιστρόφως, σε μια πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη αντιμετωπίζουν μέτριο αλλά όχι στατιστικά σημαντικό κίνδυνο ανάπτυξης ιδιοπαθούς διατακτικής καρδιοπάθειας. Στους ασθενείς αυτούς, η διατροφή άνευ γλουτένης μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα όπως η βελτίωση των υπερηχοκαρδιογραφικών παραμέτρων και η ποιότητα ζωής.

Η θετική σχέση μεταξύ των 2 νόσων μπορεί να εξηγηθεί από τις διατροφικές ελλείψεις (σίδηρος, καρνιτίνη) αλλά, και οι 2 ασθένειες μπορεί να προκληθούν από φλεγμονή και αυτοάνοσους μηχανισμούς. Η κοιλιοκάκη προκαλεί ανωμαλίες στην εντερική διαπερατότητα, η

οποία οδηγεί σε αυξημένη συστηματική απορρόφηση διάφορων άυλων αντιγόνων και μολυσματικών παραγόντων, που μπορεί να προκαλέσουν βλάβη του μυοκαρδίου μέσα από ανοσοκατευθυνόμενους μηχανισμούς. Η βλάβη του μυοκαρδίου μπορεί να οφείλεται και στη διασταυρωμένη αντιδραστικότητα της ανοσολογικής απόκρισης κατά των αντιγόνων που βρίσκονται στο λεπτό έντερο και το μυοκάρδιο.[177-178]

Μια πιθανή σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και της περικαρδίτιδας έχει, επίσης, αναφερθεί αλλά, ο αριθμός των περιπτώσεων που ανταποκρίθηκαν σε διατροφή άνευ γλουτένης είναι μικρός και περιορισμένος. Ωστόσο, αυτή τη στιγμή, η σχέση αυτή δεν έχει ξεκαθαριστεί.[179]

2.8 Ψωρίαση

Η ψωρίαση είναι μια χρόνια και επαναλαμβανόμενη φλεγμονώδης διαταραχή του δέρματος που χαρακτηρίζεται από απολέπιση, ερύθημα και λιγότερο συχνά φλύκταινες. Έχει αναφερθεί ότι σχετίζεται με συστηματικά συνοδά νοσήματα.

Οι ασθενείς με ψωρίαση παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης κοιλιοκάκης, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, τα ποσοστά αυτά αγγίζουν το 4.34%. Σε μερικές περιπτώσεις έχει, επίσης, αναφερθεί ότι η διατροφή χωρίς γλουτένη μπορεί να βελτιώσει τις πληγές του δέρματος χωρίς την βοήθεια επιπλέον φαρμακευτικής θεραπείας. Η αναφορά αυτή έγινε ειδικά σε ασθενείς με αντισώματα που σχετίζονται με την κοιλιοκάκη ενώ, μπορεί και να βιώσουν αναλαμπές κατά την επαναφορά αυτής της πρωτεΐνης στη διατροφή τους. [180]

Διάφοροι μηχανισμοί ενδέχεται να εξηγούν τη θετική σχέση μεταξύ των ασθενειών, συμπεριλαμβάνοντας την αυξημένη και δυσχερή διαπερατότητα του εντέρου, την έλλειψη της βιταμίνης D λόγω της δυσαπορρόφησης που παρατηρείται στην κοιλιοκάκη, η οποία προδιαθέτει την ψωρίαση και την έκθεση στη γλιαδίνη, ως παράγοντας ενεργοποίησης της απόκρισης των CD4⁺T-λεμφοκυττάρων. [181]

2.9 Σαρκοείδωση

Η σαρκοείδωση είναι μια χρόνια ιδιοπαθής κοκκιωματώδης ασθένεια που οφείλεται στην αλλοιωμένη ανοσολογική απόκριση μη ταυτοποιημένων αντιγόνων. Προσβάλλει διάφορα όργανα αλλά, επικεντρώνεται κυρίως στους πνεύμονες. Σχετίζεται με διάφορες αυτοάνοσες νόσους, όπως και με την κοιλιοκάκη, καθώς έχουν κοινές ανοσολογικές και γενετικές

διαταραχές. Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σαρκοείδωσης, και αντίστροφα. [182]

2.10 Αιματολογικές Διαταραχές

2.10.1 Ιδιοπαθής Θρομβοπενική Πορφύρα

Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα είναι μια κατάσταση που σχετίζεται με τα αυτό-αντισώματα και χαρακτηρίζεται από ένα μη φυσιολογικά χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων στη συγκέντρωση του αίματος. Μια πρόσφατη μελέτη ανέφερε ότι, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας.[183]

2.10.2 Θρομβοεμβολικά Φαινόμενα

Η κοιλιοκάκη σχετίζεται με την υπερπηκτικότητα. Η θρομβοεμβολή, η αποβολή κατά τη διάρκεια της κύησης, η φραγή του λεπτού εντέρου, η κοιλιακή μαρμαρυγή, το σύνδρομο Budd-Chiari, η φλεβική θρόμβωση της πύλης και της σπλήνας και το καρδιαγγειακό σύνδρομο, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Σε αυτές τις θρομβοεμβολικές διαταραχές έχουν αναφερθεί ορισμένοι μηχανισμοί, όπως η υπερομοκυστεϊναιμία (σε περιπτώσεις κοιλιοκάκης που δεν έχουν λάβει θεραπεία), οι παραλλαγές της μεθυλεντετραϋδροφυλικής αναγωγής, η υψηλή ομολογία μεταξύ των παραγόντων XIII και rTG, η έλλειψη των πρωτεϊνών C και S, λόγω της δυσαπορρόφησης της βιταμίνης K και υψηλά επίπεδα του αναστολέα της ινωδόλυσης που ενεργοποιείται από τη θρομβίνη.

Πρόσφατα, αναφέρθηκε ότι η εντερική βλάβη, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οι ανωμαλίες των αιμοπεταλίων και η ενισχυμένη απόπτωση προκαλούν αυξημένη έκθεση σε φωσφολιπίδια ή νέα in-situ. Τα in-situ αυτά φωσφολιπίδια αποτελούν την πηγή των αυτό-αντισωμάτων αντί-φωσφολιπιδίων και της αντί-προθρομβίνης. Τα επίπεδα και η δράση αυτών των αντισωμάτων αυξάνονται στους ασθενείς με κοιλιοκάκη και ίσως παίζουν παθογόνο ρόλο στη θρομβοφιλία που σχετίζεται με αυτή.

2.11 Παγκρεατική Νόσος

Έχει αναφερθεί ότι, οι ασθενείς με κοιλιοκάκη αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας και χρόνιας παγκρεατίτιδας. Το HR (ριβοένζυμο υπαρίνης) που σχετίζεται με τις πέτρες της χολής της οξείας παγκρεατίτιδας είναι 1,59 ενώ για εκείνη που δε σχετίζεται με τις πέτρες της χολής είναι 1,86. Αντίστοιχα, ο αριθμός του HR για τη χρόνια παγκρεατίτιδα είναι 3,33 και για τη συμπλήρωση παγκρεατικών ενζύμων 5,34. Ο κίνδυνος εμφάνισης

οποιασδήποτε μορφής παγκρεατίτιδας μέσα σε 5 χρόνια από τη διάγνωση της κοιλιοκάκης υπολογίζεται σε 2,76. Αξιοσημείωτο είναι ότι, στους ενήλικες με κοιλιοκάκη, η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια σχετίζεται με την επίμονη διάρροια.

Οι μηχανισμοί που ενδέχεται να εμπλέκονται στη σχέση των 2 νόσων περιλαμβάνουν διαταραγμένη έκκριση των ορμονών από το λεπτό έντερο που νοσεί, διαφοροποιήσεις στα εντερικά ενδοκρινικά κύτταρα, μείωση των πρόδρομων ουσιών που ευθύνονται για τη σύνθεση παγκρεατικών ενζύμων, δομικές αλλαγές στο πάγκρεας με ατροφία των κυψελοειδών κυττάρων και κυστική ίνωση που οδηγεί σε διαταραγμένη λειτουργία των παγκρεατικών εξωκρινών, στένωση των πόρων και κοινά ανοσολογικά γνωρίσματα και στις 2 νόσους.

2.12 Μικροσκοπική Κολίτιδα

Σε μερικές μελέτες αναφέρεται μια σειρά περιστατικών που συσχετίζουν τη μικροσκοπική κολίτιδα με την κοιλιοκάκη. Πάνω από 15% των ασθενών με κολλαγονούχες και λεμφοκυτταρικές κολίτιδες πάσχουν από κοιλιοκάκη. Αντιστρόφως, η μικροσκοπική κολίτιδα βρέθηκε στο 4% των ασθενών με κοιλιοκάκη. Με άλλα λόγια, αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν 70πλάσιες πιθανότητες να προσβληθούν με μικροσκοπική κολίτιδα, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Επομένως, η κοιλιοκάκη θα έπρεπε να αποκλείεται σε ασθενείς με μικροσκοπική κολίτιδα, ειδικά αν η διάρροια δεν ανταποκρίνεται σε συμβατικές μεθόδους θεραπείας.

2.13 Λεμφωμα των T-λεμφοκυττάρων που Σχετίζεται με την Εντεροπάθεια και Κοιλιοκάκη

Ένα χαρακτηριστικό της κοιλιοκάκης είναι τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας. Είναι ευρέως γνωστό ότι, η θνησιμότητα είναι ως επί τω πλείστον αποτέλεσμα των επιπλοκών της ίδιας της νόσου, οι οποίες εμφανίζονται ως επιθετική κοιλιοκάκη και λεμφώματα των T-λεμφοκυττάρων που σχετίζονται με την Εντεροπάθεια (EATL). Ωστόσο, αυτή η επιπλοκή εμφανίζεται σπάνια (κάτω από 1% των περιπτώσεων) και έχει κακή πρόγνωση.

Η πρόγνωση της επιθετικής κοιλιοκάκης (RCD) είναι δεδομένο ότι είναι πολύ χειρότερη από αυτή της ασυμπτωματικής. Τα ποσοστά επιβίωσης της πρόγνωσης που καταγράφηκαν για 5 χρόνια, ήταν μεταξύ 80 και 96% σε ασθενείς με RCD1 αλλά, μόνο μεταξύ 40 και 58% σε ασθενείς με RCD2. Τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης έπεσαν σε 8 – 20% σε ασθενείς με RCD2 που προσβλήθηκαν από EATL.

Αν και οι περιπτώσεις EATL που αναφέρθηκαν στο γενικό πληθυσμό ήταν ελάχιστες, σε ασθενείς με RCD. Σε πολλές μελέτες έχει αναφερθεί η συσχέτιση της κοιλιοκάκης με την επιληψία. Σε σύγκριση με τους ελέγχους, έχει αναφερθεί μεγάλο ποσοστό επιληψίας (3,5 – 5,5%) σε ασθενείς με κοιλιοκάκη. Στον αντίποδα, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, μεγαλύτερα ποσοστά εμφάνισης κοιλιοκάκης βρέθηκαν σε ασθενείς με επιληψία (0,8 – 2,5%).

Με την κοιλιοκάκη έχει συσχετιστεί ένα πιο συγκεκριμένο σύνδρομο, αυτό της διμερούς ινιακής εγκεφαλικής αποτιτάνωσης και μετρήσεων. Τη σχέση αυτή περιέγραψαν αρχικά ο Visakorpi και άλλοι το 1970 και μετέπειτα επιβεβαιώθηκε από διάφορες μελέτες. Ωστόσο, το σύνδρομο αυτό είναι σπάνιο. Ο Rois και άλλοι εξέτασαν 783 παιδιά με επιληπτικές κρίσεις και διέγνωσαν κοιλιοκάκη σε 9 ασθενείς με μερικές και / ή μεγάλες μετρήσεις. Από αυτούς, μόνο το 3,3% έπασχε από εγκεφαλική αποτιτάνωση (2 είχαν ινιακή αποτιτάνωση και ινιακές μετρήσεις με επεισόδια παροδικής τύφλωσης). Ο Luostarinen και άλλοι εξετάζοντας τα εγκεφαλογραφήματα 130 ασθενών με επιληψία βρήκαν 11 ασθενείς με εγκεφαλική αποτιτάνωση (3 είχαν μεταγενέστερη αποτιτάνωση) αλλά, κανείς δεν είχε κοιλιοκάκη. Ο Magaunda και άλλοι διέγνωσαν κοιλιοκάκη μόνο στους μισούς-περίπου-ασθενείς με επιληψία και διμερή ινιακή ασβεστοποίηση που υποβλήθηκαν σε βιοψία του δωδεκαδάκτυλου. Η πλειονότητα των ασθενών που αναφέρθηκαν είχαν πολύπλοκες εστιακές επιληπτικές κρίσεις αναφορικά με τον ινιακό και κροταφικό λοβό · ωστόσο, αναφέρθηκαν και δευτερευόντως γενικευμένες κρίσεις, κρίσεις άλλου τύπου και επεισόδια με πονοκεφάλους.

Χρησιμοποιώντας ακτινογραφίες φάσματος, ο Toti και άλλοι βρήκαν ότι το ασβέστιο (43%) και το πυρίτιο (57%) υπήρχαν στις ασβεστώδεις αλλοιώσεις. Λέγεται ότι, η ασβεστοποίηση στην κοιλιοκάκη σχετίζεται με τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος, αν και η διαπίστωση αυτή βρίσκεται υπό αμφισβήτηση.

Η επίδραση της διατροφής χωρίς γλουτένη στον έλεγχο της επιληψίας στην κοιλιοκάκη ποικίλλει. Στους περισσότερους ασθενείς, η ευεργετική επίδραση της διατροφής έχει αναφερθεί ως προς τον καλύτερο έλεγχο των κρίσεων και τη μείωση της χρήσης αντί-επιληπτικών φαρμάκων αλλά, όχι στην εξάλειψη των κρίσεων. Για τις δυσεπίλυτες κρίσεις που βρίσκονται στους ινιακούς ή κροταφικούς λοβούς προτείνεται χειρουργική παρέμβαση.

2.14 Κατάθλιψη

Στο 1/3 περίπου των ασθενών με κοιλιοκάκη εμφανίζονται συμπτώματα κατάθλιψης και άλλων ψυχιατρικών νόσων. Μερικά από αυτά είναι η απάθεια, το υπερβολικό άγχος και η υπεραισθησία.[184,185]

Η δυσαπορρόφηση ,οι διατροφικές ελλείψεις (ειδικά σε βιταμίνη Β6 και τρυπτοφάνη) και η σχέση με άλλες αυτοάνοσες ασθένειες όπως η νόσος του θυρεοειδούς έχουν αναφερθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες. Σε ασθενείς που δεν είχαν θεραπευτεί βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα πλάσματος στην τρυπτοφάνη και άλλες πρόδρομες μονοαμίνες, μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, ντοπαμίνη και μεταβολίτες νορεπινεφρίνης. Υπάρχουν κάποιες αναφορές που κάνουν λόγο για τις επιδράσεις της διατροφής χωρίς γλουτένη σε ασθενείς με κατάθλιψη και κοιλιόκακη. Σε μερικές περιπτώσεις, μάλιστα, αναφέρθηκε ραγδαία βελτίωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. [186-187]

2.15 Αυτισμός

Ο αυτισμός είναι μια συνηθισμένη (1 στις 1000 περιπτώσεις) αναπτυξιακή διαταραχή της πρώιμης παιδικής ηλικίας που χαρακτηρίζεται από προβληματική κοινωνική αλληλεπίδραση και επικοινωνία δίχως ομιλία στο 50% περίπου των περιπτώσεων.[188]

Όπως και στη σχιζοφρένεια, η υπόνοια ευαισθησίας στη γλουτένη στον αυτισμό βασίστηκε κυρίως στην υπόθεση της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας (υπόθεση leaky-gut) : δηλαδή, η μη φυσιολογική εντερική βλεννογόνος επιτρέπει την απορρόφηση των προϊόντων της πέψης διαιτητικών πρωτεϊνών όπως η γλουτένη και η καζεΐνη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη υπερβολική πρόσληψη μικρών πεπτιδίων που προκαλούν ανοσολογική αντίδραση ή φέρονται σαν εξορφίνες που επηρεάζουν άμεσα το νευρικό σύστημα. Τα πεπτίδια αυτά και η λειτουργία που αναφέρθηκε είναι, επίσης, και η βάση της υπόθεσης υπερβολικών οπιδίων. Ωστόσο, οι αποδείξεις που υποστηρίζουν αυτή την υπόθεση είναι ελάχιστες. Το αν τα πεπτίδια του ουροποιητικού και η δραστηριότητα συγκεκριμένων πεπτιδασών τροποποιούνται σε περιπτώσεις αυτισμού είναι ένα θέμα που αμφισβητείται. Υπό αμφισβήτηση είναι και το αν η βλεννογόνος του εντέρου είναι μη φυσιολογική στον αυτισμό. Ο D' Eufemia και άλλοι ανέφεραν μη φυσιολογική διαπερατότητα του εντέρου σε 9 από τα 21 αυτιστικά παιδιά αλλά σε κανέναν από τους 40 ελέγχους. Ο Horvath και άλλοι βρήκαν ισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση, γαστρίτιδα, χρόνια δωδεκαδακτυλίτιδα, χαμηλή εντερική δραστηριότητα της δισακχαριδάσης και υψηλότερη απόκριση της χολής και του παγκρέατος στην ενδοφλέβια εκκριματίνη. Από τα ευρήματα αυτά κατέληξαν στο ότι οι παραλήπτες ηπατικής και παγκρεατικής εκκριματίνης υπερλειτούργουσαν. Στην ίδια ομάδα ασθενών αναφέρθηκε βελτίωση των αυτιστικών συμπτωμάτων για εβδομάδες αφότου τους χορηγήθηκε 1 ενδοφλέβια δόση εκκριματίνης. Ωστόσο, σε τυχαίες δοκιμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της εκκριματίνης και των εικονικών φαρμάκων (placebo).

Οι επιδράσεις της διαιτητικής παρέμβασης στον αυτισμό αναφέρθηκαν σε μερικές μόνο μελέτες. Ο McCarthy και ο Coleman δεν ανέφεραν κάποια αλλαγή στα γαστρεντερικά συμπτώματα στα αυτιστικά παιδιά μετά από διατροφή χωρίς γλουτένη. Σε μερικές ομάδες αναφέρθηκε βελτίωση στη συμπεριφορά των αυτιστικών παιδιών αφότου υιοθέτησαν διατροφή χωρίς γλουτένη και καζεΐνη. Άλλες ομάδες, πάλι, δεν ανταποκρίθηκαν σε τέτοιες διατροφές.

2.16 Εξέλιξη της Απώλειας της Ακοής σε Παιδιά με Κοιλιοκάκη

Κατά την ενηλικίωση, τα νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερο από 36% των ασθενών και οι περιπτώσεις περιφερικής νευροπάθειας στον πληθυσμό αυτό μπορεί να είναι έως και 50%. Έχει καταγραφεί μια σχέση μεταξύ της νευροαισθητήριας απώλειας της ακοής (SNHL) και των αυτοάνοσων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Sjögren, του ερυθματώδους συστηματικού λύκου και των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου. Μια πρόσφατη μελέτη έχει αναφέρει ότι η SNHL θα έπρεπε να θεωρείται νευρολογικό σύμπτωμα της κοιλιοκάκης, ενώ η κλινική παρουσία της νόσου σε σχέση με την κοιλιοκάκη ανέρχεται σε ποσοστό 8,5 – 47%. Υπάρχουν ορισμένες μελέτες που εκτιμούν την ύπαρξη της νόσου σε ασθενείς με κοιλιοκάκη αλλά, η αξιοπιστία τους είναι αμφισβητήσιμη, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που προσβάλλει.

Εντοπίστηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με κοιλιοκάκη (n=110) και της ομάδας ελέγχου (n=41) σχετικά με τα όρια της αγωγιμότητας καθαρού ήχου στα 500 Hertz στο δεξί αυτί. Ωστόσο, η διαφορά δεν ήταν επαρκής ώστε να καθορίσει κλινική απώλεια της ακοής, καθώς ο μέσος όρος του καθαρού ήχου ήταν κάτω από 20 ντεσιμπέλ.

Αντίστοιχα, σημαντική διαφορά βρέθηκε και στα όρια της αγωγιμότητας καθαρού ήχου του αριστερού αυτιού, αυτή τη φορά σε όλες τις συχνότητες. Όμως δεν εντοπίστηκε απώλεια της ακοής. Μεταξύ των ομάδων υπήρχαν σημαντικές διαφορές στο μέσο όρο καθαρού ήχου αλλά, όχι και στην εναέρια αγωγιμότητα.

Όταν η ομάδα των ασθενών με κοιλιοκάκη χωρίστηκε σε 2 μικρότερες, σύμφωνα με τη διάρκεια της ασθένειας (πάνω και κάτω από 36 μήνες, αντίστοιχα), οι παραπάνω διαφορές που αναφέρθηκαν εντοπίστηκαν σε όλες τις συχνότητες, με σημαντικές αυξήσεις να σημειώνονται σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου. Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν ήταν αρκετή για να ορίσει κλινική απώλεια ακοής καθώς ο μέσος όρος του καθαρού ήχου ήταν κάτω από 20 ντεσιμπέλ.

Η παθογένεια της νευρολογικής βλάβης σε ασθενείς με κοιλιοκάκη δεν έχει κατανοηθεί πλήρως και ο ρόλος της διατροφής χωρίς γλουτένη είναι υπό αμφισβήτηση. Λέγεται ότι, οι

χυμικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί αυτοί συμβάλλουν στην παθογένεια της αταξίας και της περιφερικής νευροπάθειας.

Οι διατροφικές ελλείψεις λόγω της δυσαπορρόφησης έχουν, επίσης, προταθεί ως παράγοντες στην ανάπτυξη νευρολογικών ελλειμμάτων σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που δεν έχουν θεραπευτεί. Ωστόσο, επειδή σπάνια έχει αναφερθεί κάποια βελτίωση των συμπτωμάτων μέσω θεραπείας με βιταμίνες και η αποβιταμίνωση δεν εμφανίζεται σίγουρα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, η υπόθεση αυτή είναι αβάσιμη. Επιπλέον, ακόμα και σε ασθενείς με κοιλιοκάκη που έχουν σοβαρές ελλείψεις σε βιταμίνες, οι νευρολογικές ανωμαλίες δεν εντοπίζονται συχνά.

Λέγεται ότι, οι επιπλοκές ήταν μια εκδήλωση της άμεσης νευροτοξικότητας που προκύπτει από την έκθεση στη γλουτένη και διάφορες άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι, η νευροπάθεια βελτιώθηκε μετά από υιοθέτηση διατροφής χωρίς γλουτένη.

Όταν ασθενής διαγνωστεί με κοιλιοκάκη, θα πρέπει να πραγματοποιούνται και εξετάσεις για την ακοή. Τα παιδιά θα πρέπει να εξετάζονται τακτικά για σημάδια απώλειας της ακοής καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου. Έτσι, τα δυσμενή αποτελέσματα της απώλειας της ακοής θα μπορέσουν να αποφευχθούν.

2.17 Πονοκέφαλος σε Ασθενείς με Κοιλιοκάκη και ο Ρόλος του στη Διάγνωση

Μερικές από τις ενδείξεις της κοιλιοκάκης είναι νευρολογικής φύσεως. Όσον αφορά στον πονοκέφαλο, δεν υπάρχει ακριβής συχνότητα εμφάνισης, όπως επίσης δε γνωρίζουμε εάν η διατροφή χωρίς γλουτένη έχει ευεργετικό ρόλο στη θεραπεία του.[189-200]

Σκοπός της έρευνας των Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, et al. (2003) ήταν να εκτιμηθεί η ύπαρξη πονοκεφάλου πριν την απόρριψη της γλουτένης από τη διατροφή και να αξιολογηθεί η εξέλιξη του πονοκεφάλου κατά τη διάρκεια της διατροφής αυτής.

Συνολικά 354 ασθενείς (115 άνδρες και 200 γυναίκες) συμφώνησαν να συμμετάσχουν και να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο. Συνοπτικά 88 ασθενείς με κοιλιοκάκη παραπονέθηκαν για πονοκέφαλο πριν τη διάγνωσή τους. Δεν αναφέρθηκε καμία διαφορά αναφορικά με το φύλο, την ηλικία και τη σοβαρότητα των ιστολογικών ευρημάτων του δωδεκαδάκτυλου στην ομάδα ασθενών με κοιλιοκάκη, με ή χωρίς πονοκέφαλο. Όμως, οι ασθενείς παρουσίασαν πονοκέφαλο συχνότερα στα αρχικά στάδια της κοιλιοκάκης, σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν πονοκέφαλο.

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υφίσταται πονοκέφαλος σε παιδιά - ασθενείς με κοιλιοκάκη και ότι η διατροφή χωρίς γλουτένη έχει ευεργετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι

οι ασθενείς με πονοκέφαλο έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης κοιλιοκάκης. Όλα αυτά τα στοιχεία δείχνουν τον πιθανό ρόλο του χρόνου έκθεσης σε διατροφή με γλουτένη κατά την ανάπτυξη του πονοκεφάλου, μια υπόθεση που υποστηρίζεται από την προχωρημένη μέση ηλικία έναρξης του πονοκεφάλου στον πληθυσμό.

Η μελέτη έδειξε ότι διατροφή ελευθέρα γλουτένης οδήγησε σε βελτίωση του πονοκεφάλου κατά 76,4% στα παιδιά. Επιπλέον, οι επίμονοι πονοκέφαλοι δείχνουν να βελτιώνονται μετά από 6 μήνες διατροφής χωρίς γλουτένη.

Οι πονοκέφαλοι σε ασθενείς με κοιλιοκάκη μπορεί να αποδοθούν σε ποικίλους παθογενετικούς μηχανισμούς. Η παθοφυσιολογία των πονοκεφάλων εμπλέκει και παράγοντες συμπεριφοράς. Αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη που δεν εμφανίζουν συμπτώματα συχνά επηρεάζονται από ασθένειες χαμηλής έντασης. Συχνά ευρήματα δείχνουν διαταραχές στη συμπεριφορά όπως, τάση για κατάθλιψη, ανησυχία, χαμηλή επίδοση στο σχολείο, κακή φυσική κατάσταση, αίσθηση κόπωσης και γρήγορη κούραση κατά τη γυμναστική. Οι πονοκέφαλοι θα μπορούσαν να είναι μια διαφορετική έκφραση της ίδιας κατάστασης ψυχοφυσικής δυσφορίας.

Η σχέση μεταξύ πονοκεφάλου και κοιλιοκάκης μπορεί, επίσης, να οφείλεται σε μακρόχρονη κακή διατροφή που οδηγεί σε έλλειψη βιταμίνης C, B12, E και D όπως επίσης και έλλειψη φυλλικού οξέος και πυριδοξίνης και σε χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης που είναι γνωστή αιτία πονοκεφάλου. Όμως, στις παραπάνω μελέτες δε βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ συνδρόμου ανεπαρκούς απορρόφησης και πονοκεφάλου.

2.18 Ήπαρ και Κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη προσβάλλει κυρίως το έντερο αλλά, το κλινικό της φάσμα ποικίλλει αρκετά. Έτσι, η νόσος μπορεί να προσβάλλει πολλά όργανα έξω από το έντερο και το εντερικό σύστημα, συμπεριλαμβάνοντας το συκώτι. Η ηπατική δυσλειτουργία στην κοιλιοκάκη κυμαίνεται από ασυμπτωματικές αυξήσεις των ενζύμων του ήπατος ή μη ειδική αντιδραστική ηπατίτιδα (κρυπτογενείς διαταραχές του ήπατος) έως χρόνια νόσο του ήπατος.

2.18.1 Κρυπτογενής Διαταραχή Ήπατος (Ηπατίτιδα Κοιλιοκάκης)

Η σχέση της κοιλιοκάκης με την κρυπτογενή διαταραχή του ήπατος σημειώθηκε πρώτη φορά από το Hagander και άλλους το 1977. Ανακάλυψαν ότι, το 40% των ασθενών με πρώιμη κοιλιοκάκη παρουσίαζαν αυξημένες συγκεντρώσεις ορού τρανσαμινασών που επέστρεφαν σε φυσιολογικές τιμές στην πλειονότητα των ασθενών μετά την αποβολή της γλουτένης από τη διατροφή. Ένα χρόνο αργότερα, ο Lindberg και άλλοι ανέφεραν αύξηση στις αντιτρανσφεράσες

του ορού στο 1/3 (περίπου) των παιδιών με κοιλιοκάκη. Σχεδόν μια δεκαετία αργότερα, παρατηρήθηκε μια ήπια προς μέτρια υπερτρανσαμινασαιμία στο 60% περίπου των παιδιών με συμπτώματα στην Ιταλία. Σημειώνεται ότι, τα παιδιά ήταν κάτω από 2 ετών και είχαν διαγνωστεί πρόσφατα. Οι μελέτες επιπολασμού έχουν δείξει ότι οι τρανσαμινάσες αυξάνονται στο 39 – 47% των ενηλίκων ασθενών με κοιλιοκάκη και στο 26 – 57% των παιδιών κατά τη διάγνωσή τους. Συχνά, η αύξηση αυτή είναι ήπια και δε συγχέεται με την ηπατομεγαλία ή τη σπληνομεγαλία. Στους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε βιοψία του ήπατος, έχουν αναφερθεί ιστολογικές αλλαγές όπως η υπερπλασία των κυττάρων Kupffer, η διήθηση των μονοπύρηνων κυττάρων, η στεάτωση και η ήπια ίνωση. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, τα ποσά των τρανσαμινασών επανέρχονται στο φυσιολογικό μετά από 1 χρόνο διατροφής χωρίς γλουτένη.

Αντιστρόφως, η κοιλιοκάκη εντοπίζεται σε ασθενείς που εξετάζονται λόγω της χρόνιας ανεξήγητης υπερτρανσαμινασαιμίας. Ο Volta και άλλοι ανέφεραν για πρώτη φορά ότι, οι ενήλικες με αυξημένες συγκεντρώσεις αμινοτρανσφερασών αγνώστου προέλευσης προσβάλλονταν από ασυμπτωματική κοιλιοκάκη. Πέντε από τους 55 ασθενείς που εξετάστηκαν στη μελέτη και είχαν κρυπτογενή αύξηση των τρανσαμινασών, πληρούσαν τα κριτήρια της κοιλιοκάκης. Οι άλλες συχνές αιτίες της νόσου του ήπατος εξαιρέθηκαν. Τρεις από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν ιστολογικά μια εικόνα αντιδραστικής ηπατίτιδας που παρουσιαζόταν συχνά σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και αυξημένες τρανσαμινάσες. Η σημασία αυτών των ευρημάτων έχουν επιβεβαιωθεί από άλλους ερευνητές που βρήκαν παρόμοια παρουσία της κοιλιοκάκης σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών με κρυπτογενική υπερτρανσαμινασαιμία.[201]

Στα παιδιά η υπερτρανσαμινασαιμία μπορεί να είναι η μοναδική εκδήλωση της κοιλιοκάκης. Σε μια μελέτη που συμπεριλήφθηκαν 425 παιδιά και έφηβοι με απομονωμένη υπερτρανσαμινασαιμία, ο Iorio και άλλοι βρήκαν 166 ασθενείς με επίμονα αυξανόμενες τρανσαμινάσες από τους οποίους, οι 3 (1,8%) διαγνώστηκαν με κοιλιοκάκη. Επομένως, ο τυπικός έλεγχος για κοιλιοκάκη συνιστάται σε παιδιά με κατά τα άλλα ανεξήγητη υπερτρανσαμινασαιμία.

2.18.2 Αυτοάνοσες Νόσοι του Ήπατος που Σχετίζονται με την Κοιλιοκάκη

Οι αυτοάνοσες νόσοι του ήπατος, συμπεριλαμβάνοντας την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την πρωταρχική χολαγγειακή σκλήρυνση και την πρωταρχική κίρρωση του ήπατος, συνδέονται με την κοιλιοκάκη.[202-205]

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι μια εξελικτική φλεγματώδης διαταραχή του συκωτιού και προσβάλλει περισσότερο τις γυναίκες. Ορολογικά, παρουσιάζει υψηλά επίπεδα

αμινοτρανσφερασών και IgG, αυτό-αντισώματα και ιστολογικά, επιφανειακή ηπατίτιδα χωρίς κάποια γνωστή αιτιολογία. Η επιφανειακή ηπατίτιδα είναι συνηθισμένη. Χαρακτηρίζεται από διείσδυση των λεμφοπλασματοκυττάρων στην περιοριστική πλάκα και τελικά την εισβολή τους στο ηπατικό παρέγχυμα. Άλλες σχετικές βλάβες είναι το οίδημα των ηπατοκυττάρων και η πυκνωτική νέκρωση. Η ίνωση παρατηρείται σε κάθε τύπο της νόσου εκτός από τους πιο ήπιους. Δύο τύποι της αυτοάνοσης ηπατίτιδας μπορούν να αναγνωριστούν: ο τύπου I που σχετίζεται με αντισώματα αντινουκλεοτιδίων και / ή αντισώματα λειών μυών. Προσβάλλει συνήθως τους ενήλικες. Ο δεύτερος τύπος αυτοάνοσης ηπατίτιδας χαρακτηρίζεται από αντισώματα ήπατος και νεφρών που είναι μικρόσωμα τύπου I και συνήθως συναντάται σε παιδιά με κοιλιοκάκη.

Σε μια πρόσφατη συστηματική αναθεώρηση που έγινε σε ενήλικους, ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα κυμαινόταν από 2 έως 20% αλλά στις περισσότερες μελέτες ήταν περίπου 4%.

Στα παιδιά, η σχέση μεταξύ των 2 νόσων είχε αναφερθεί αρχικώς σε μεμονωμένα περιστατικά. Μεταγενέστερες παιδιατρικές έρευνες έδειξαν ευρύ επιπολασμό της κοιλιοκάκης στην αυτοάνοση ηπατίτιδα, η οποία κυμαίνεται από 3,6-12%.

Πολύ πρόσφατα, σε μια αναδρομική και αναμενόμενη μελέτη (1995 – 2000), ο Nastasio και άλλοι ανέφεραν ότι, μεταξύ 79 ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα η κοιλιοκάκη βρέθηκε στους 15 (19%) από αυτούς. Όλοι αυτοί οι ασθενείς δέχτηκαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και κατάφεραν να επιτεύξουν παρατεταμένη ύφεση της νόσου.

Υπάρχουν 2 μελέτες που παρέχουν αναμενόμενα δεδομένα σχετικά με την αυτοάνοση ηπατίτιδα στα παιδιά με κοιλιοκάκη. Ο Di Biase και άλλοι έδειξαν ότι, η απομονωμένη υπερτρανσαμινασαιμία ανιχνεύτηκε στο 40% των ασθενών με κοιλιοκάκη ενώ ακολουθούσαν διατροφή με γλουτένη και ότι, 2% είχε αυτοάνοση ηπατίτιδα δίχως κάποια άλλη αυτοάνοση νόσο του ήπατος. Οι ηπατικές εξετάσεις απέκτησαν φυσιολογικές τιμές μετά την αποβολή της γλουτένης από τη διατροφή, μόνο σε ασθενείς με απομονωμένη υπερτρανσαμινασαιμία. Κάτι τέτοιο δε συνέβη στις περιπτώσεις αυτοάνοσης ηπατίτιδας που χρειάζονταν, εκτός από διατροφή, και ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ο Ventura και άλλοι έδειξαν ότι, οι αυτοάνοσες νόσοι του ήπατος ήταν πιο συνηθισμένες σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με κοιλιοκάκη, παρά στο γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, από 374 ασθενείς με κοιλιοκάκη, οι 10 (1,1%) διαγνώστηκαν με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Αναφέρθηκε επίσης ότι, σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, τα επίπεδα αυτοάνοσων νόσων του ήπατος αυξάνονταν καθώς αυξανόταν και η ηλικία διάγνωσης, υπονοώντας μια πιθανή σχέση με διάρκεια έκθεσης στη γλουτένη.

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι μια χολοστατική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και περιπορική ίνωση των εσωτερικών και / ή εξωτερικών χοληδόχων πόρων. Δεν έχουν αναφερθεί χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα σε ασθενείς με PSC. Η διάγνωση εξαρτάται από τις αποδείξεις που προέρχονται από τις χαρακτηριστικές βλάβες στη χολή, στον ιστό της βιοψίας ή τις ανωμαλίες που βρίσκονται εκτός του χοληφόρου δέντρου και εντοπίζονται με τη χολαγγειογραφία. Πολλοί ασθενείς και ιδιαίτερα παιδιά εμφανίζουν ένα συνδυασμό PSC και αυτοάνοσης ηπατίτιδας, εμφανίζοντας χαρακτηριστικά και των 2 νόσων και το αποτέλεσμα ονομάζεται αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ASC). Η ASC αναφέρεται σε περιπτώσεις με PSC που έχουν θετικά αυτό-αντισώματα και μπορεί να έχουν ιστολογικά χαρακτηριστικά παρόμοια με αυτά που βρίσκουμε στην αυτοάνοση ηπατίτιδα. Σε ενήλικους μπορεί να συναντήσουμε και πρωτοπαθή χολική κίρρωση (PBC). Αυτή η νόσος χαρακτηρίζεται από αντί-μιτοχονδριακά αντισώματα. Εξελίσσεται αργά και εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες. Ιστολογικά, η PBC χαρακτηρίζεται από φλεγμονή της πύλης και καταστροφή του ανοσοποιητικού των ενδοηπατικών χοληφόρων αγγείων. Η αυτοάνοση χολαγγειίτιδα (AIC) είναι μια χολοστατική διαταραχή του ήπατος με ιστολογικά χαρακτηριστικά φλεγμονώδους καταστροφής των χοληδόχων πόρων και αρνητικότητα ως προς τα αντί-μιτοχονδριακά αντισώματα. Οι PSC, PBC και AIC συναντώνται κυρίως σε ενήλικες με κοιλιοκάκη. Στα παιδιά, η σχέση της κοιλιοκάκης με τις ασθένειες αυτές έχει αναφερθεί σε 2 μόνο μελέτες.

2.18.3 Μη Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος / Μη Αλκοολική Στεατοηπατίτιδα

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) περιλαμβάνει ένα φάσμα παθήσεων του ήπατος που κυμαίνεται από απλή στεατώση έως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) με φλεγμονή και βλάβη των κυττάρων του συκωτιού που ανάγεται σε κρυπτογενική κίρρωση. Η NAFLD έχει γίνει η συνηθέστερη αιτία χρόνιας νόσου του ήπατος σε παιδιά και εφήβους. Οι αναφορές περιστατικών και οι συγχρονικές μελέτες περιγράφουν τη σχέση διάφορων μορφών του λιπώδους συκωτιού με την κοιλιοκάκη.

Υπάρχει μια σχέση μεταξύ της κοιλιοκάκης και του λιπώδους ήπατος. Ωστόσο, δεδομένου ότι το λιπώδες συκώτι είναι συνηθισμένο εύρημα στο γενικό πληθυσμό των ανεπτυγμένων χωρών, η σχέση της ηπατικής στεατώσης με την κοιλιοκάκη μπορεί να είναι οφείλεται σε τυχαίο γεγονός και όχι σε πραγματική συσχέτιση.

2.19 Ενδοκρινείς και Εξωκρινείς Αλλαγές του Παγκρέατος στην Κοιλιοκάκη

Οι αλλαγές στο πάγκρεας μπορεί να προκαλούνται από την κοιλιοκάκη ή να συνυπάρχουν με αυτή. Τόσο η ενδοκρινής όσο και η εξωκρινής λειτουργία του παγκρέατος μπορεί να αλλάξει στην κοιλιοκάκη. Ως αποτέλεσμα, οι προεξέχοντες ή σοβαρότερες κλινικές αλλαγές μπορεί να εμφανιστούν και να προκαλέσουν διατροφικές διαταραχές. Αν και τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα, ολοένα και αυξάνονται οι αποδείξεις ότι, η διαταραχή των ενδοκρινών και εξωκρινών λειτουργιών του παγκρέατος στην κοιλιοκάκη μπορεί να προκαλούνται από τη διατροφή χωρίς γλουτένη.

2.19.1 Ενδοκρινείς Παγκρεατικές Αλλαγές

Μερικοί ασθενείς με κοιλιοκάκη αναπτύσσουν διαβητικές αλλαγές δευτερευόντως των παγκρεατικών διαταραχών με εξωκρινείς δυσλειτουργίες. Προηγούμενες ορολογικές μελέτες χρησιμοποίησαν μελέτες γύρω από τα αντισώματα IgA για την απεικόνιση της κοιλιοκάκης. Συγκεκριμένα, χρησιμοποίησαν εξετάσεις EMA (EMA-IgA, έλεγχος υψηλής ακρίβειας των αντισωμάτων IgA που οδηγεί σε ασφαλή διάγνωση της κοιλιοκάκης). Τελικά, αυτός έγινε ο «Χρυσός κανόνας» των ορολογικών εξετάσεων, μέχρι να γίνει μεταγενέστερα η ταυτοποίηση της TTG ως το αντιγόνο του ιστού για τα ενδομυϊκά αντισώματα. Ως αποτέλεσμα, τα αντισώματα IgA TTG έγιναν μια πολύ ελκυστική εναλλακτική για την πρώτη απεικόνιση και επέτρεψαν την ανάπτυξη ενός ποσοτικού προσδιορισμού.

Μελέτες έδειξαν ότι μια σειρά ορολογικών TTG μετρήσεων σε διαβητικούς που εξαρτώνται από ινσουλίνη, ίσως παίζει ένα ρόλο στον έλεγχο των ορολογικών τους αποκρίσεων, όπως και η διατροφή χωρίς γλουτένη. Σε παιδιά και εφήβους, ο τακτικός έλεγχος είναι πολύ σημαντικός, καθώς η συμμόρφωση σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες μπορεί να αποδειχθεί εξαιρετικά δύσκολη. Ενώ πάνω από το 40% των διαβητικών σε αυτή τη μελέτη δεν εμφάνιζαν συμπτώματα, η ορολογική απεικόνιση μάλλον διευκόλυνε την επιλογή για την αξιολόγηση της βιοψίας.

Η έγκαιρη διάγνωση της κοιλιοκάκης είναι σημαντική στο διαβήτη τύπου I, ακόμα και στα παιδιά, λόγω των μακροχρόνιων κινδύνων των περιπτώσεων κοιλιοκάκης που δεν έχουν διαγνωστεί. Λέγεται ότι, όσο περισσότερο παραμένει αδιάγνωστη η ασθένεια της κοιλιοκάκης, τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σχετικό με την εντεροπάθεια. Επιπλέον, η ανταπόκριση σε διατροφή χωρίς γλουτένη φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο

ανάπτυξης της νόσο στην κοιλιοκάκη. Η σχέση του λεμφώματος, της κοιλιοκάκης και του διαβήτη τύπου I έχει καταγραφεί σε 4 περιπτώσεις.

Η βελτίωση του ελέγχου της γλυκόζης μέσω της αποβολής της γλουτένης από τη διατροφή έχει επίσης αναφερθεί σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου I με συνυπάρχουσα κοιλιοκάκη.

2.19.2 Εξωκρινείς Παγκρεατικές Αλλαγές

Η εξωκρινής παγκρεατική λειτουργία μπορεί να είναι ελαφρώς διαφοροποιημένη στην κοιλιοκάκη. Ακόμα κι αν η ακριβής της λειτουργία σε αυτή την περίπτωση είναι άγνωστη, η διαταραγμένη παγκρεατική λειτουργία μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της πέψης και της απορρόφησης που οδηγούν σε υποσιτισμό. Έχει υπολογιστεί ότι, πάνω από 20% των ασθενών με κοιλιοκάκη έχουν ελαττωματική εξωκρινή παγκρεατική λειτουργία, πράγμα που μπορεί να σχετίζεται με διάφορους παράγοντες. Αρχικά, η διαταραχή της έκκρισης και / ή της αποδέσμευσης παγκρεατο-τονωτικών ορμονών από το λεπτό έντερο που νοσεί, μπορεί να είναι σημαντική. Έχουν πραγματοποιηθεί ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε βιοψίες του λεπτού εντέρου και έδειξαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου και απουσία των κυττάρων σεκρετίνης. Επιπλέον, έχουν γίνει μελέτες με δοκιμαστικά γεύματα σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και έχουν δείξει μειωμένη έκκριση χολοκυστοκινικής παγκρεοζυμίνης, η οποία οδηγεί σε μειωμένη διέγερση των παγκρεατικών εξωκρινικών κυττάρων. Δεύτερον, οι ελλείψεις αμινοξέων μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση των πρόδρομων ουσιών της σύνθεσης των παγκρεατικών ενζύμων. Τρίτον, ο πρωτεϊνικός υποσιτισμός μπορεί να οδηγήσει σε δομικές αλλαγές στο πάγκρεας, συμπεριλαμβάνοντας την ατροφία των κυψελοειδών κυττάρων και της παγκρεατικής ίνωσης, κάτι που με τη σειρά του οδηγεί στη διαταραχή της παγκρεατικής εξωκρινούς λειτουργίας.

Πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις των παγκρεατικών ενζύμων, τα οποία βρέθηκαν μειωμένα και συνοδεύονταν από ατροφία της βλεννογόνου. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε, αντιστρόφως, να συσχετίζεται με το βαθμό της εντερικής βλάβης.[206]

Έχουν, ακόμη, καταγραφεί και ορισμένες δομικές αλλαγές. Η παγκρεατική ασβεστοποίηση που, συχνά σχετίζεται με τη χρόνια ή επίμονη παγκρεατική φλεγμονή, σχετίζεται, κατά κανόνα, με την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ. Οι πιθανές επιδράσεις της διατροφής χωρίς γλουτένη σε περιπτώσεις παγκρεατικής εξωκρινούς λειτουργίας στην κοιλιοκάκη δεν έχουν αξιολογηθεί.

BIBΛIOΓPAΦIA

1. Fasano, A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population *Gastroenterology* 2005, 128, 68-73.
2. Farrell, R.J.; Kelly, C.P. Celiac sprue. *N.engl. J. Med*, 2002, 346, 180-188.
3. N.Urganci, D.Kalyoncu, A.B.Calis, Sensorineural hearing loss in pediatric patients with celiac disease, *Eur.Arch.Otorhinolarygol.* (May) (2014) (Epub ahead of print)
4. A.Bükülmez, B.Dalgic, B.Gündüz, S.Sari, Y.A.Bayazit, Y.K.Kemaloğlu, The evaluation of hearing loss in children with celiac disease, *Int.J.Pediatr.Otorhinolarygol.* 77 (2013) 175-179.
5. M.J.Aminoff, *Neurology and General Medicine*, 3rd end., Churchill-Livingstone, New York, 2002.
6. G.Cicarelli, G.Della Rocca, M.Amboni, C.Ciacci, G.Mazzacca, A.Filla, et al., Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease, *Neurol.Sci.* 24 (2003) 311-317.
7. Ribaldone , D.G.;Astegiano, M.;Fagoonee, S.;Rizzeto, M.;Pellicano, R.Epilepsy and celiac disease. *Panminerva Med.* 2011, 53, 213-216
8. Rostami Nejad M, Rostami K, Emami MH, Zali MR, Malekzadeh R. Epidemiology of celiac disease in Iran: a review. *Middle East J Dig Dis.* 2011; 3: 5 – 12.
9. Rostami Nejad M, Rostami K, Emami MH, Zali MR, Malekzadeh R. Epidemiology of celiac disease in Iran: a review. *Middle East J Dig Dis.* 2011; 3: 5 – 12. META TO 1^o AΠO 3.1
10. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Lancet.* 2003;362:383-391.
11. Emami MH, Karimi S, Kouhestani S. Is routine duodenal biopsy necessary for the detection of celiac disease in patients presenting with iron deficiency anemia? *Int J Prev Med.* 2012; 3: 273 – 277.
12. Emami MH, Taheri H, Kohestani S, Chitsaz A, Etemadifar M, Karimi S, et al. How frequent is celiac disease among epileptic patients? *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008; 17: 379 – 382

13. Green PHR, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med*. 2006;57:207-221.
14. Jones RB, Robins GG, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22: 117-123.
15. Green PH, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:389-400
16. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128:S38-S46.
17. Gee SJ. On the celiac affection. *St Bartholomew's Hospital Reports* 1888;24:17-20.
18. No authors listed. Childhood celiac disease is disappearing. *Lancet* 1980;2:1359-1360.
19. Stevens FM, Egan-Mitchell B, Cryan E, McCarthy CF, McNicholl B. Decreasing incidence of celiac disease. *Arch Dis Child* 1987;62:465-468.
20. Logan RF, Tucker G, Rifkind EA, Heading RC, Ferguson A. Changes in clinical features of celiac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:95-97.
21. Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:408-412.
22. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, Lobo AJ. Changing face of adult celiac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78:31-33.
23. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of celiac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34:150-151.
24. No authors listed. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-911.
25. Hill PG, Forsyth JM, Semeraro D, Holmes GK. IgA antibodies to human tissue transglutaminase: audit of routine practice confirms high diagnostic accuracy. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:1078-1082.
26. Fabiani E, Peruzzi E, Mandolesi A, Garbuglia G, Fanciulli G, D'Appello AR, Gasparin M, Bravi E, Bearzi I, Galeazzi R, Catassi C. Anti-human versus anti-guinea pig tissue transglutaminase antibodies as the first-level serological screening test for celiac disease in the general population. *Dig Liver Dis* 2004;36:671-676.
27. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabo I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Burgin-Wolff A,

Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Hoyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alainentalo L, Maki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:85-91.

28. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, Villanacci V, Martellosi S, Ventura A. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of celiac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004;36:730-734.

29. Cataldo F, Lio D, Marino V, Picarelli A, Ventura A, Corazza GR. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in celiac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366-369.

30. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:662-666.

31. Kingham JG. Microscopic colitis. *Gut* 1991;32:234-235.

32. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, Pittoni M, Chiarelli S, Sategna Guidetti C. Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis* 2002;34:258-261.

33. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, Linares A, Veronesi L, Fuentes D, Zauli D, Bianchi FB. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2609-2613.

34. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-288.

35. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-518.

36. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, Minola E, Landoni M, Cesana BM, De Franchis R. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-657.

37. Barry RE, Baker P, Read AE. Celiac disease. The clinical presentation. *Clin Gastroenterol* 1974;3:55-69.

38. Mylotte M, Egan-Mitchell B, McCarthy CF, McNicholl B. Celiac disease in the West of Ireland. *Br Med J* 1973;3:498-499.
39. Seah PP, Fry L, Hoffbrand AV, Holborow EJ. Tissue antibodies in dermatitis herpetiformis and adult celiac disease. *Lancet* 1971;1:834-836.
40. Fraser NG, Ferguson A, Murray D. Dermatitis herpetiformis in two patients with idiopathic steatorrhea (adult celiac disease). *Br Med J* 1968;4:30-31.
37. Collin P, Maki M. Associated disorders in celiac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:769-775.
41. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997;136:315-318.
42. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Citta A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:263-265.
43. Holmes GK. Celiac disease and Type 1 diabetes mellitus - the case for screening. *Diabet Med* 2001;18:169-177.
44. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and celiac disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:137-140.
45. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for celiac disease in patients with Graves'hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:303-306.
46. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8:121-130.
47. Myhre AG, Aarsetoy H, Undlien DE, Hovdenak N, Aksnes L, Husebye ES. High frequency of celiac disease among patients with autoimmune adrenocortical failure. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:511-515.
48. 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;94:691-696.
49. Zauli D, Grassi A, Granito A, Foderaro S, De Franceschi L, Ballardini G, Bianchi FB, Volta U. Prevalence of silent celiac disease in atopics. *Dig Liver Dis* 2000;32:775-779.
50. Greco L, De Seta L, D'Adamo G, Baldassarre C, Mayer M, Siani P, Lojodice D. Atopy and celiac disease: bias or true relation? *Acta Paediatr Scand* 1990;79:670-674.
51. Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with celiac disease. *Eur J Paediatr Dent* 2005;6:129-132.

52. Cuvellier JC, Vallee L, Nuyts JP. Celiac disease, cerebral calcifications and epilepsy syndrome. *Arch Pediatr* 1996;3:1013-1019.
53. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, Zinsmeister AR, Dierkhising RA, Lahr BD, Dyck PJ, Kyle RA, El-Youssef M, Burgart LJ, Van Dyke CT, Brogan DL, Melton LJ 3rd. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1429-1434.
54. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Norgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999;44:736-738.
55. Fasano A. European and North American populations should be screened for celiac disease. *Gut* 2003;52:168-169.
56. Mulder CJ, Hadithi MM, Rostami K, Goerres MS. Celiac disease—has the time come for routine mass screening? In 2002—2010—2020? *Rom J Gastroenterol* 2002;11:179-182.
57. Midhagen G, Jarnerot G, Kraaz W. Adult celiac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1000-1004.
58. P. P. Seah, L. Fry, M. A. Rossiter, A. V. Hoffbrand, and E. J. Holborow, “Anti-reticulin antibodies in childhood celiac disease,” *The Lancet*, vol. 2, no. 7726, pp. 681–682, 1971.
59. R. Reifen, D. Buskila, M. Maislos, J. Press, and A. Lerner, “Serum prolactin in celiac disease: a marker for disease activity,” *Archives of Disease in Childhood*, vol. 77, no. 2, pp. 155–157, 1997.
60. G. Kapur, A. K. Patwari, S. Narayan, and V. K. Anand, “Serum prolactin in celiac disease,” *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 50, no. 1, pp. 37–40, 2004.
61. G. Trynka, K. A. Hunt, N. A. Bockett et al., “Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease,” *Nature Genetics*, vol. 43, no. 12, pp. 1193–1201, 2011.
62. V. Kumar, G. Wijmenga, and S. Withoff, “From genome-wide associations studies to disease mechanisms: celiac disease as a model of autoimmune diseases,” *Seminars in Immunopathology*, vol. 34, no. 4, pp. 567–580, 2012.
63. A. Zhernakova, C. C. van Diemen, and C. Wijmenga, “Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases,” *Nature Reviews Genetics*, vol. 10, no. 1, pp. 43–55, 2009.

64. J. Gutierrez-Achury, R. Coutinho de Almeida, and C. Wijmenga, "Shared genetics in celiac disease and other immune mediated diseases," *Journal of Internal Medicine*, vol.269,no.6, pp.591–603,2011
65. B. Hagander, N. O. Berg, L. Brandt, A. Nordén, K. Sjöstrand, and M. Stenstam, "Hepatic injury in adult celiac disease," *The Lancet*, vol.2,no.8032,pp.270–272,1977.
66. M.T.Bardella, M.Fraquelli, M.Quatrini, N.Molteni, P.Bianchi, and D. Conte, "Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet," *Hepatology*, vol. 22,no.3,pp.833–836,1995.
67. A. Sainsbury, D. S. Sanders, and A. C. Ford, "Meta-analysis: celiac disease and hypertransaminasaemia," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol.34,no.1,pp.33–40,2011.
68. P. Vajro, G. Paoletta, G. Maggiore, and G. Giordano, "Metaanalysis: pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2013.
69. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:401-412.
70. Hoffbrand AV. Anaemia in adult celiac disease. *Clin Gastroenterol*. 1974;3:71-89.
71. Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. Iron deficiency anaemia in premenopausal women. *Lancet*. 1999;353:1100.
72. 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;94:691-696.
73. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed celiac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:1280-1283.
74. Gawkrödger DJ, Ferguson A, Barnetson RS. Nutritional status in patients with dermatitis herpetiformis. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:355-360.
75. Kastrup W, Mobacken H, Stockbrugger R, Swolin B, Westin J. Malabsorption of vitamin B12 in dermatitis herpetiformis and its association with pernicious anaemia. *Acta Med Scand*. 1986;220:261-268.
76. Andrews NC. Disorders of iron metabolism and heme synthesis. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 1. 11th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:979-1009.

77. Kastrup W, Magnusson B, Mobacken H, Swolin B, Solvell L. Iron absorption in patients with dermatitis herpetiformis. *Acta Derm Venereol.* 1977; 57:407-412.
78. Fry L, Keir P, McMinn RM, Cowan JD, Hoffbrand AV. Small-intestinal structure and function and haematological changes in dermatitis herpetiformis. *Lancet.* 1967;2:729-733.
79. de Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:21-26.
80. Bode S, Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31: 54-60.
81. Pittschieler K. [Folic acid concentration in the serum and erythrocytes of patients with celiac disease]. *Pediatr Padol.* 1986;21:363-366.
82. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3:574-580.
83. Kuzminski A M, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998; 92:1191-1198.
84. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem.* 2000;46:1277-1283.
85. Rodriguez A, Soto G, Torres S, Venegas G, Castillo-Duran C. Zinc and copper in hair and plasma of children with chronic diarrhea. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74:770-774.
86. Fisgin T, Yarali N, Duru F, Usta B, Kara A. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol.* 2004;111:211-214.
87. Kahn O, Fiel MI, Janowitz HD. Celiac sprue, idiopathic thrombocytopenic purpura, and hepatic granulomatous disease: an autoimmune linkage? *J Clin Gastroenterol.* 1996;23:214-216.
88. Stene-Larsen G, Mosvold J, Ly B. Selective vitamin B12 malabsorption in adult celiac disease: report on three cases with associated autoimmune diseases. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23: 1105-1108.
89. Croese J, Harris O, Bain B. Celiac disease: haematological features, and delay in diagnosis. *Med JAust.* 1979;2:335-338.
90. Nelson EW, Ertan A, Brooks FP, Cerda JJ. Thrombocytosis in patients with celiac sprue. *Gastroenterology.* 1976;70:1042-1044.

91. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood*. 2000;95: 2855-2859.
92. Thorburn D, Stanley AJ, Foulis A, Campbell Tait R. Celiac disease presenting as variceal haemorrhage. *Gut*. 2003;52:758.
93. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53:542-548.
94. Zenjari T, Boruchowicz A, Desreumaux P, Laberrenne E, Cortot A, Colombel JF. Association of celiac disease and portal venous thrombosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 1995;19:953-954.
95. Marteau P, Cadranet JF, Messing B, Gargot D, Valla D, Rambaud JC. Association of hepatic vein obstruction and celiac disease in North African subjects. *J Hepatol*. 1994;20:650-653.
96. Morello F, G, Cappellari F. Migraine, cortical blindness, multiple cerebral infarctions and hypocoagulopathy in celiac disease. *Neurol Sci*. 2003;24:85-89.
97. Granel B, Rossi P, Frances Y, Henry JF. Bilateral massive adrenal haemorrhage revealing celiac disease. *QJM*. 2005;98:70-71.
98. Hussaini SH, Ahmed S, Heatley RV. Celiac disease and hypoprothrombinemia. *Nutrition*. 1999; 15:389-391.
99. Lubel JS, Burrell LM, Levidiotis V. An unexpected cause of macroscopic haematuria. *Med JAust*. 2005;183:321-323.
100. Ferguson A, Hutton MM, Maxwell JD, Murray D. Adult celiac disease in hyposplenic patients. *Lancet*. 1970;1:163-164.
101. Corazza GR, Bullen AW, Hall R, Robinson PJ, Losowsky MS. Simple method of assessing splenic function in celiac disease. *Clin Sci (Lond)*. 1981;60:109-113.
102. Pearson HA, Gallagher D, Chilcote R, et al. Developmental pattern of splenic dysfunction in sickle cell disorders. *Pediatrics*. 1985;76: 392-397.
103. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekblom A, Askling J. Malignant lymphomas in celiac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut*. 2005;54:54-59.
104. Smith DM, Miller J. Gastro-enteritis, celiac disease and enamel hypoplasia. *Br Dent J*. 1979;147:91-95.

105. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology*. 2002;123: 1428–1435.
106. Maki M, Aine L, Lipsanen V, et al. Dental enamel defects in firstdegree relatives of celiac disease patients. *Lancet*. 1991;337: 763–764.
107. Farmakis E, Puntis JW, Toumba KJ. Enamel defects in children with celiac disease. *Eur J Paediatr Dent*. 2005;6:129–132.
108. Prati C, Santopadre A, Baroni C. Delayed eruption, enamel hypoplasia and caries in childhood celiac disease. *Minerva Stomatol*. 1987;36:749–752 [in Italian].
109. 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.
110. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* 2004;34:83-90.
111. Junkins-Hopkins JM. Dermatitis herpetiformis: pearls and pitfalls in diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:526-8.
112. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of celiac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140-6.
113. Stammaes J, Dorum S, Fleckenstein B, et al. Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids* 2010;39:1183-91.
114. Verzegnassi, F.; Bua, J.; Tommasini, A.; Not, T.; Kiren, V.; Baldas, V.; Santon, D.; Trevisiol, C.; Berti, I; Neri, E.; et al. Mass screening for celiac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch. Dis. Child*. 2004, 89, 512–515.
115. Kowalska E, Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E. Estimation of antithyroid antibodies occurrence in children with celiac disease. *Med Sci Monit* 2000;6:719-721.
116. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, Camera A, Pelli A, Brossa C. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751-757
117. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for celiac disease in patients with Graves'hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:303-306.

118. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:662-666.
119. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-2635.
120. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiniello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002;53:789-793.
121. Sategna-Guidetti C, Bruno M, Mazza E, Carlino A, Predebon S, Tagliabue M, Brossa C. Autoimmune thyroid diseases and celiac disease [see comment]. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:927-931.
122. Zelissen PM, Bast EJ, Croughs RJ. Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 1995;8:121-130.
123. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, Scarpitta MT, Gigante M, Micillo M, Paparo F, Petrone E, Lombardi G, Troncone R. Prevalence of celiac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999;51:124-127.
124. Cuoco L, Certo M, Jorizzo RA, De Vitis I, Tursi A, Papa A, De Marinis L, Fedeli P, Fedeli G, Gasbarrini G. Prevalence and early diagnosis of celiac disease in autoimmune thyroid disorders [see comment]. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:283-287.
125. Volta U, Ravaglia G, Granito A, Forti P, Maioli F, Petrolini N, Zoli M, Bianchi FB. Celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion* 2001;64:61-65.
126. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr* 2001;139:738-740.
127. F.Cataldo and V.Marino, "Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol.36, no. 4, pp.470-473, 2003.
128. S. K'arpati, "Dermatitis herpetiformis," *Clinics in Dermatology*, vol.30, no.1, pp.56-59, 2012.
129. A.R.G.Cardones and R.P.Hall, "Pathophysiology of dermatitis herpetiformis: a model for cutaneous manifestations of gastrointestinal inflammation," *Dermatologic Clinics*, vol.29, no.3, pp.469-477, 2011.

130. G. B. Cottini, "Symmetrical dermatitis herpetiformis of Dühring localized on the knees and elbows," *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie*, vol. 82, no. 3, pp. 285–286, 1955(French).
131. D. Bolotin and V. Petronic-Rosic, "Dermatitis herpetiformis: part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation," *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol.64,no.6, pp.1017–1024,2011.
132. M.Caproni,E.Antiga,L.Melani,and P.Fabbri,"Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis,"*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol.23,no.6,pp.633–638,2009.
133. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128:S79-S86.
134. Jiskra J, Limanova Z, Vanickova Z, Kocna P. IgA and IgG anti gliadin, IgA anti-tissue transglutaminase and antiendomysial antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases and their relationship to thyroidal replacement therapy. *Physiol Res* 2003;52:79-88.
135. F.CataldoandV.Marino,"Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease,"*Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*,vol.36,no. 4,pp.470–473,2003.
136. M. Viljamaa, K. Kaukinen, H. Huhtala, S. Kyrönpallo, M. Rasmussen, and P. Collin, "Celiac disease, autoimmune diseases and gluten exposure,"*Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol.40,no.4,pp.437–443,2005.
137. S. L. Neuhausen, L. Steele, S. Ryan et al., "Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives,"*Journal of Autoimmunity*,vol.31,no. 2,pp.160–165,2008.
138. J. Cosnes, C. Cellier, S. Viola et al., "Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet,"*Clinical Gastroenterology and Hepatology*,vol.6,no.7,pp. 753–758,2008.
139. S.Stagi,T.Giani,G.Simonini,and F.Falcini,"Thyroid function, autoimmune thyroiditis and celiac disease in juvenile idiopathic arthritis,"*Rheumatology*,vol.44,no.4,pp.517–520,2005.
140. R. Troncone, A. Franzese, G. Mazzeo et al., "Gluten sensitivity in a subset of children with insulin dependent diabetes mellitus," *American Journal of Gastroenterology*, vol. 98, no. 3, pp.590–595,2003.

141. J. Visser, J. Rozing, A. Sapone, K. Lammers, and A. Fasano, "Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms," *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1165, pp. 195–205, 2009.
142. K. M. Lammers, R. Lu, J. Brownley et al., "Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3," *Gastroenterology*, vol. 135, no. 1, pp. 194–204, 2008.
143. A. Fasano, "Systemic autoimmune disorders in celiac disease," *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 22, no. 6, pp. 674–679, 2006.
144. R. P. Shewry, A. S. Tatham, and D. D. Kasarda, "Cereal proteins and celiac disease," in *Celiac Disease*, M. Marsh, Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK, 1992.
145. L. M. Sollid, S.-W. Qiao, R. P. Anderson, C. Gianfrani, and F. Koning, "Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules," *Immunogenetics*, vol. 64, no. 6, pp. 455–460, 2012.
146. A. Floreani, C. Betterle, A. Baragiotta et al., "Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy," *Digestive and Liver Disease*, vol. 34, no. 4, pp. 258–261, 2002.
147. H. T. Sørensen, A. M. Thulstrup, P. Blomqvist, B. Nørgaard, K. Fonager, and A. Ekbom, "Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort data," *Gut*, vol. 44, no. 5, pp. 736–738, 1999. [54] A. Lawson, J. West, G. P. Aithal, and R. F. A. Logan, "Autoimmune cholestatic liver disease in people with celiac disease: a population-based study of their association," *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 21, no. 4, pp. 401–405, 2005.
148. U. Volta, G. Caio, F. Tovoli, and R. de Giorgio, "Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis," *Expert Review in Gastroenterology & Hepatology*, vol. 7, no. 3, pp. 253–261, 2013.
149. D. Villalta, D. Girolami, E. Bidoli et al., "High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies," *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 19, no. 1, pp. 6–10, 2005.
150. F. Panetta, V. Nobili, M. R. Sartorelli et al., "Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management," *Pediatric Drugs*, vol. 14, no. 1, pp. 35–41, 2012.

151. A. Lerner, N. Agmon-Levin, Y. Shapira et al., "The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease," *BMC Medicine*, vol.11, article89,2013.
152. D. Greco, M. Pisciotta, F. Gambina, and F. Maggio, "Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily(Italy)," *Endocrine*, vol.43, no.1, pp.108– 111,2013.
153. U. Volta, L. de Franceschi, N. Molinaro et al., "Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis," *Digestive Diseases and Sciences*, vol.43, no.10, pp.2190–2195,1998.
154. A. Lerner, N. Agmon-Levin, Y. Shapira et al., "The thrombophilic network of autoantibodies in celiac disease," *BMC Medicine*, vol.11, article89,2013.
155. D. Greco, M. Pisciotta, F. Gambina, and F. Maggio, "Celiac disease in subjects with type 1 diabetes mellitus: a prevalence study in western Sicily(Italy)," *Endocrine*, vol.43, no.1, pp.108– 111,2013.
156. F.Bao,L.Yu,S.Babu et al., "One third of HLA DQ 2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies," *Journal of Autoimmunity*, vol.13, no.1, pp.143–148,1999.
157. S. F. Bakker, M. E. Tushuizen, M. E. von Blomberg, C. J. Mulder, and S. Simsek, "Type 1 diabetes and celiac disease in adults: glycemic control and diabetic complications," *Acta Diabetologica*, vol.50, no.3, pp.319–324,2013.
158. A.Meloni,C.Mandas,R.D.Jores,andM.Congia, "Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal," *The Journal of Pediatrics*, vol. 155, no.1, pp.51–55,2009.
159. S. Metso, H. Hyyti, a-Ilmonen, K. Kaukinen et al., "Gluten free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol.47, no.1, pp.43–48,2012.
160. F.Biagi,J.Campanella,A.Soriani,A.Vailati,andG.R.Corazza, "Prevalence of celiac disease in Italian patients affected by Addison's disease," *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol.41, no.3, pp.302–305,2006.
161. C.Betterle,F.Lazzaratto,A.C.Spadaccino et al., "Celiac disease in North Italian patients with autoimmune Addison's disease," *14 BioMed Research International European Journal of Endocrinology*, vol.154, no.2, pp.275–279, 2006.
162. C. Rodríguez-García, S. González-Hernández, N. PérezRobayna,F.Guimerá,E.Fagundo,andR.Sánchez, "Repigmentation of vitiligo lesions in a

child with celiac disease after a gluten-free diet,” *Pediatric Dermatology*, vol. 28, no. 2, pp. 209–210, 2011

163. R. L. Chin, H. W. Sander, T. H. Brannagan et al., “Celiac neuropathy,” *Neurology*, vol. 60, no. 10, pp. 1581–1585, 2003.

164. M. Hadjivassiliou, R. A. Grunewald, R. H. Kandler et al., “Neuropathy associated with gluten sensitivity,” *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 77, no. 11, pp. 1262–1266, 2006.

165. J. F. Ludvigsson, T. Olsson, A. Ekbom, and S. M. Montgomery, “A population-based study of celiac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases,” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 25, no. 11, pp. 1317–1327, 2007.

166. S. Iltanen, P. Collin, M. Korpela et al., “Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren’s syndrome,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 94, no. 4, pp. 1042–1046, 1999.

167. D. Chicco, A. Taddio, G. Sinagra et al., “Speeding up celiac disease diagnosis in cardiological settings,” *Archives of Medical Science*, vol. 6, no. 5, pp. 728–732, 2010.

168. E. Romagnoli, E. Boldrini, and A. Pietrangelo, “Association between celiac disease and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case report,” *Internal and Emergency Medicine*, vol. 6, no. 2, pp. 125–128, 2011.

169. P. T. Dawes and S. T. Atherton, “Celiac disease presenting as recurrent pericarditis,” *The Lancet*, vol. 1, no. 8228, pp. 1021–1022, 1981.

170. P. Elfstrom, A. Hamsten, S. M. Montgomery, A. Ekbom, and J. F. Ludvigsson, “Cardiomyopathy, pericarditis and myocarditis in a population-based cohort of inpatients with celiac disease,” *Journal of Internal Medicine*, vol. 262, no. 5, pp. 545–554, 2007.

171. L. Abenavoli, L. Leggio, G. Gasbarrini, and G. Addolorato, “Celiac disease and skin: psoriasis association,” *World Journal of Gastroenterology*, vol. 13, no. 14, pp. 2138–2139, 2007.

172. G. Bianconcini, F. Mazzali, R. Candini, M. Silingardi, and I. Iori, “Celiac disease (familial) and sarcoidosis. Case report and review of literature,” *Minerva Medica*, vol. 85, no. 10, pp. 541–553, 1994 (Italian).

173. C. D’Ercole, A. Zullo, M. C. Bragazzi, and S. M. Campo, “Sarcoidosis and celiac disease: do not forget the association,” *Internal and Emergency Medicine*, vol. 7, supplement 1, p. S25, 2012.

174. J. F. Ludvigsson, J. Wahlstrom, J. Grunewald, A. Ekbom, and S. M. Montgomery, "Celiac disease and risk of sarcoidosis," *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, vol. 24, no. 2, pp.121–126,2007.
175. M. Dogan, E. Sal, S. Akybayram, E. Peker, Y. Cesur and A.F Oner, "Concurrent celiac disease, idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune thyroiditis: a case report," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol.17,no.6,pp.E13–E16, 2011.
176. C.Ciacci,R.Tortora,O.Scudiero,R.diFiore,F.Salvatore,and G.Castaldo, "Early pregnancy loss in celiac women : the role of genetic markers of thrombophilia," *Digestive and Liver Disease*, vol.41,no.10,pp.717–720,2009.
177. A. McNeill, F. Duthie, and D. J. Galloway, "Small bowel infarction in a patient with celiac disease," *Journal of Clinical Pathology*, vol.59,no.2,pp.216–218,2006.
178. L. Emilsson, J. G. Smith, J. West, O. Melander, and J. F. Ludvigsson, "Increased risk of a trial fibrillation in patients with celiac disease: a nationwide cohort study," *European Heart Journal*, vol.32,no.19,pp.2430–2437,2011.
179. S.Saibeni,A.Lecchi,G.Meucci et al., "Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B12, folate, and genetics," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol.3,no.6,pp.574–580,2005.
180. J. F. Ludvigsson, S. M. Montgomery, and A. Ekbom, "Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 5, no. 11, pp. 1347–1353, 2007.
181. L. Rodrigo S´aez, N. ´Alvarez, S. Riestra et al., "Relapsing acute pancreatitis associated with gluten enteropathy: clinical, laboratory, and evolutive characteristics in thirty-four patients," *Revista Espa˜na de Enfermedades Digestivas*, vol.100,no.12,pp. 746–751,2008(Spanish).
182. O.Sadr-Azodi,D.S.Sanders,J.A.Murray,andJ.F.Ludvigsson, "Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol.10,no.10, pp.1136–1142,2012.
183. P.H.R.Green,J.Yang,J.Cheng,A.R.Lee,J.W.Harper,andG. Bhagat, "An association between microscopic colitis and celiac disease," *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol.7,no.11, pp.1210–1216,2009
184. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci* 1979;2:174–177.

185. Reichelt KL, Hole K, Hamberger A, Saelid G, Edminson PD, Braestrup CB, Lingjaerde O, Ledaal P, Orbeck H. Biologically active peptide-containing fractions in schizophrenia and childhood autism. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1981;28:627-643.
186. Shattock P, Hooper M, Waring R. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:357–358.
187. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr* 1996;85:1076–1079.
188. Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN, Wachtel R, Nabors L, Tildon JT. Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 1998;9:9–15.
189. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):S92–7.
190. Luostarinen L, Pirttila T, Collin P. Celiac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol* 1999;42:132–5.
191. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347:369–71.
192. Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of celiac disease. *Postgrad Med J* 2002;78:393–8.
193. Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol* 2008;195:171–5.
194. Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology* 1988;38:642–5.
195. Bhatia KP, Brown P, Gregory R, et al. Progressive myoclonic ataxia associated with celiac disease. The myoclonus is of cortical origin but the pathology is in the cerebellum. *Brain* 1995;118: 1087–1093.
196. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, et al. Neuromuscular disorders as a presenting feature of celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:770–5.
197. Kepes JJ, Chou SM, Price LW. Progressive multifocal leucoencephalopathy with 10-year survival in a patient with nontropical sprue. *Neurology* 1975;25:1006–12.
198. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;340:439–43.

199. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003; 24:311–7.
200. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, et al. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary casecontrol and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:625–9.
201. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoia M, Liguori M, Pradella M, Tonutti E, Tozzoli R. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal.* 2005; 19:6–10. [PubMed: 15645466]
202. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, Martini S, Venturi C, Basso D, Pittoni M, Chiarelli S, Sategna Guidetti C. Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult celiac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis.* 2002; 34:258–61. [PubMed: 12038809]
203. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14:672–5. [PubMed: 11185531]
204. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P, Bianchi P, Conte D. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:1524–6. [PubMed: 9317077]
205. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Norgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut.* 1999; 44:736–8. [PubMed: 10205215]
206. Rapoport MJ, Bistrizter T, Vardi O, Broide E, Azizi A, Vardi P. Increased prevalence of diabetes-related autoantibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 524-527