

# L'epatopatia della malattia celiaca: uno spettro di lesioni con una comune patogenesi?

SILVIA CAPRAI, GIUSEPPE MAGGIORE

Clinica Pediatrica II, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

*L'aumento delle aminotransferasi, fenomeno benigno, reversibile, senza disturbo epato-funzionale, è una delle manifestazioni asintomatiche più frequenti e più note della celiachia. In realtà gli autoanticorpi celiaci hanno nel fegato, dopo che nell'intestino, il loro bersaglio preferito e possono provocarvi disastri.*

**N**onostante la possibilità, per l'elevata prevalenza della malattia celiaca (MC) (circa 1 su 100 individui), di un'associazione fortuita con una determinata malattia epatobiliare, esiste oggi sufficiente evidenza a supporto del fatto che alcune malattie epatobiliari siano specificamente associate alla MC<sup>1</sup>.

La prima descrizione di danno epatico in corso di malattia celiaca (MC) risale alla fine degli anni '70<sup>2</sup> e lo spettro di lesioni descritte sono sinteticamente riconducibili a:

- un danno infiammatorio, di grado lieve/moderato, anche se persistente, generalmente asintomatico, reversibile con l'astensione dal glutine nella dieta;
- un danno sempre su base infiammatoria, più severo, spesso sintomatico, evolutivo verso la fibrosi e la cirrosi e generalmente insensibile alla sola sospensione del glutine nella dieta;
- una condizione di insufficienza funzionale dell'organo, influenzabile dall'eliminazione del glutine nella dieta.

Sono poi sporadicamente associate alla MC alcune patologie epatobiliari di natura non specificamente infiammatoria quali la steatosi<sup>3</sup>, l'iperplasia nodulare rigenerativa<sup>4</sup> e l'epatocarcinoma (Tabella I).

## **CELIAC DISEASE AND THE LIVER**

*(Medico e Bambino 2010;29:383-386)*

### **Key words**

*Laboratory liver test, Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase, Celiac disease, Liver transplantation*

### **Summary**

*A wide spectrum of liver injuries in children and adults may be related to celiac disease (CD) and in particular: 1) a mild parenchymal damage characterized by absence of clinical sign or symptom of a chronic liver disease and by non-specific histological changes reversible on a gluten-free diet; 2) a chronic inflammatory liver injury of autoimmune mechanism, including autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis, which may lead to fibrosis and cirrhosis, generally unaffected by gluten withdrawal and necessitating an immunosuppressive treatment; 3) a severe liver failure potentially treatable by a gluten-free diet. Such different types of liver injuries may represent a spectrum of a same disorder where individual factors, such as genetic predisposition, precocity and duration of exposure to gluten may influence the reversibility of liver damage. A rigorous cross-checking for an asymptomatic liver damage in CD individuals and, conversely, for CD in any cryptogenic liver disorder including end-stage liver failure is recommended.*

## **EPATITE CELIACA**

Un'elevazione delle aminotransferasi è la più frequente anomalia di laboratorio riscontrabile alla diagnosi, in individui geneticamente intolleranti al glutine<sup>5</sup>. Hagander nel 1977 osservò che il 40% di 74 pazienti celiaci adulti aveva alla diagnosi un'elevazione delle aminotransferasi e che questo fenomeno era generalmente reversibile con l'eliminazione del glutine della dieta<sup>6</sup>. Una valutazione dell'istologia epatica, disponibi-

le in 13 di questi pazienti, mostrò in 5 il quadro di un'epatite cronica aspecifica di tipo reattivo e negli altri 7 uno spettro di lesioni variabili dalla steatosi alla fibrosi, fino alla cirrosi.

Questa osservazione fu successivamente confermata, nel bambino, da Bonamico M. e coll., che osservarono che fino al 60% dei bambini celiaci con sintomi gastrointestinali aveva, alla diagnosi, un'elevazione lieve/moderata delle aminotransferasi, generalmente sensibile alla dieta priva di glutine<sup>7</sup>.

### MALATTIE EPATOBILIARI ASSOCIATE ALLA MALATTIA CELIACA

- Epatite cronica aspecifica (*epatite celiaca*)
- Malattie autoimmuni del fegato
  - epatite autoimmune di tipo 1 e 2
  - cirrosi biliare primitiva
  - colangite autoimmune
  - colangite sclerosante primitiva
  - sindrome da overlap autoimmune del fegato
- Malattia grassa del fegato non-alcol correlata
- Insufficienza epatica acuta
- Cirrosi criptogenica
- Iperplasia nodulare rigenerativa
- Malattia di Budd-Chiari
- Carcinoma epatocellulare

Tabella 1

Quando questi pazienti erano sottoposti a biopsia epatica, questa evidenziava che l'architettura lobulare era conservata ed esisteva un modesto infiltrato infiammatorio dello spazio portale e una lieve iperplasia delle cellule di Kupffer<sup>8</sup>.

Che la malattia celiaca potesse esordire come malattia cronica epatobiliare fu segnalato per la prima volta da noi nel 1986, in una giovane adolescente senza sintomi gastrointestinali suggestivi di MC, con persistente e criptogenica elevazione delle aminotransferasi e quadro istologico di malattia infiammatoria del fegato di entità lieve-moderata<sup>9</sup>. Nel suo caso, la diagnosi di malattia celiaca fu suggerita dal riscontro occasionale di positività per anticorpi anti-reticolina ritrovati nel corso di bilancio autoanticorpale.

Questa osservazione fu successivamente confermata da Vajro P. e coll. in 6 bambini con ipertransaminasemia criptogenica e senza sintomi gastrointestinali. Anche in questi pazienti la biopsia epatica mostrava un'infiammazione lieve/moderata con uno spettro di lesioni variabile dall'epatite reattiva all'epatite con moderata attività di interfaccia<sup>10</sup>. In questi pazienti la dieta priva di glutine determinava una normalizzazione delle aminotransferasi e un miglioramento del quadro istologico nei 2 pazienti ri-biopsiati. Inoltre un

“challenge” con il glutine, in 3 casi, si associava, di nuovo, a un incremento delle aminotransferasi.

Successivamente, due studi retrospettivi nell'adulto<sup>11,12</sup> hanno confermato queste osservazioni pediatriche, arrivando a suggerire che fino al 9% delle ipertransaminasemie persistenti e criptogeniche potesse nascondere una MC<sup>11</sup>.

Questa condizione di danno epatico glutine-sensibile e glutine-dipendente, da noi definita come epatite celiaca<sup>13,14</sup>, è caratterizzata quindi dall'assenza di segni clinici e/o sintomi suggestivi di malattia cronica di fegato, da una moderata alterazione del bilancio epatico limitata a un incremento delle aminotransferasi (di solito entro 2 x N, ma occasionalmente fino a 10 x N) e da un quadro istologico di moderata infiammazione portale e lobulare con iperplasia delle cellule di Kupffer. La normalizzazione degli enzimi epatici con l'esclusione del glutine dalla dieta è lo strumento fondamentale di conferma diagnostica. Questa normalizzazione ha tempi variabili, ma avviene di solito entro 6 mesi dall'inizio della dieta senza glutine<sup>15</sup>, anche se è tollerato che possa avvenire entro 12<sup>14</sup>. In caso di mancata normalizzazione dovrà comunque essere presa in considerazione una diagnosi alternativa<sup>15</sup>.

### MALATTIE AUTOIMMUNI DEL FEGATO ASSOCIATE A CELIACHIA

La MC può associarsi a un ampio spettro di malattie autoimmuni d'organo o a carattere sistemico come il diabete mellito di tipo 1, la tiroidite autoimmune, l'artrite cronica giovanile e numerose altre malattie del connettivo.

Individui con MC hanno un rischio da 2 a 6 volte più elevato di ammalarsi di una patologia del fegato rispetto alla popolazione generale<sup>16</sup> e la prevalenza della MC negli adulti con epatopatia cronica è di circa 15 volte quello della popolazione generale<sup>17</sup>. La MC può in particolare essere associata a malattie croniche del fegato a patogenesi autoimmune quali la cirrosi biliare primitiva (CBP), la colangite sclerosante primitiva (PSC), l'epatite au-

toimmune (EA) e tutte le condizioni di overlap tra queste entità cliniche<sup>18</sup>.

L'associazione tra MC e PBC è ampiamente descritta nell'adulto, con una prevalenza di pazienti celiaci tra i malati di PBC variabile tra il 2,6 e il 7%<sup>18</sup>. Inoltre fino al 3% degli individui celiaci può sviluppare una cirrosi biliare primitiva<sup>19</sup>. La sospensione del glutine dalla dieta non sembra modificare in alcun modo l'evoluzione della malattia biliare.

La relazione tra MC e colangite sclerosante è supportata da numerose osservazioni<sup>20</sup>, con un rischio epidemiologico stimato, nella popolazione celiaca, di circa 4 volte quello della popolazione generale<sup>16</sup>.

Per quanto concerne l'epatite autoimmune, la prevalenza di MC in adulti e bambini con EA varia, in 3 studi distinti, dal 3,4% al 6,4%, una prevalenza circa 8 volte quella attesa<sup>21-23</sup>. Inoltre circa l'1% di 909 bambini celiaci, in uno studio multicentrico SIGENP, è stato ritrovato affetto da epatite autoimmune rispetto a nessuno nel gruppo controllo<sup>24</sup>. La dieta priva di glutine, anche in questi pazienti, non sembra modificare l'evoluzione a breve termine della malattia autoimmune del fegato.

Un recente studio retrospettivo multicentrico, anche questo sviluppato in ambito SIGENP, ha confermato questi dati, rafforzando anzi la convinzione che l'epatopatia autoimmune sia una complicanza extraintestinale “privilegiata” della MC<sup>25</sup>.

Questo studio ha ritrovato infatti, su 140 pazienti pediatriche con malattie autoimmuni del fegato (seguiti in Italia presso Centri specializzati in malattie del fegato pediatriche), una prevalenza di MC di oltre il 16%. L'epatite autoimmune era la condizione maggiormente prevalente, con casi più rari di colangite autoimmune o di sindrome da overlap epatite/colangite.

Nella maggioranza dei casi la diagnosi di MC precedeva quella di epatopatia autoimmune, anche se nella quasi totalità dei casi era già presente, alla diagnosi, un aumento delle aminotransferasi che non si modificava con la dieta priva di glutine. In una minoranza di casi invece, senza evidenza di malattia epatobiliare alla diagnosi, l'epatite autoimmune esordiva con i

sintomi dell'epatite acuta talora severa. In un terzo gruppo di pazienti, infine, la malattia epatobiliare costituiva l'occasione della diagnosi mentre la MC era asintomatica. La diagnosi di MC in questi pazienti era occasionale, di solito secondaria a uno screening sierologico sistematico alla diagnosi del paziente con epatopatia autoimmune.

Tutti gli autoanticorpi e quindi tutti i tipi sierologici (tipi 1 e 2) di epatite autoimmune erano osservabili in questi pazienti, ivi comprese le forme sieronegative. Tutti i pazienti avevano un'istologia epatica compatibile con un danno di tipo autoimmune, con vari gradi di fibrosi e con una cirrosi in poco meno del 20% dei casi. Tutti i pazienti, inoltre, andavano incontro a remissione grazie a un trattamento immunosoppressivo; la dieta priva di glutine, invece, non sembrava influenzare il decorso della malattia, né proteggere dal manifestarsi dell'epatopatia autoimmune i pazienti che erano senza evidenza di danno epatobiliare al momento della diagnosi di celiachia.

#### **MALATTIE DEL FEGATO ASSOCIATE A CELIACHIA CON INSUFFICIENZA FUNZIONALE D'ORGANO**

Malattie criptogeniche del fegato con insufficienza terminale d'organo tali da richiedere un trapianto di fegato sono state descritte sporadicamente nei pazienti con MC<sup>26,27</sup>. Uno studio finlandese, nel 2002, ha ritrovato un'incidenza di circa 4 volte l'atteso (4,3%) di individui con MC non diagnosticata tra i pazienti candidati al trapianto di fegato: la quasi totalità di questi pazienti aveva una malattia autoimmune del fegato<sup>28</sup>. Il dato un po' sorprendente di questo stesso lavoro è che in 3 di 4 pazienti la dieta priva di glutine mostrava un effetto talmente favorevole sulla funzione epatocellulare da evitare il trapianto epatico programmato<sup>28</sup>. Un simile effetto favorevole della dieta priva di glutine è anche riportato in una signora 28enne con insufficienza epatica acuta criptogenica ritrovata celiaca nel bilancio pre-trapianto di fegato<sup>27</sup> e in alcuni bambini con cirrosi criptogenica<sup>29</sup>.

#### **PATOGENESI DEL DANNO EPATICO IN CORSO DI CELIACHIA**

I meccanismi di un così ampio spettro di danni epatici nel paziente celiaco non sono definiti, ma è possibile possano integrarsi in un percorso patogenetico comune in cui fattori individuali quali la predisposizione genetica, e ambientali quali la precocità e la durata dell'esposizione al glutine, possono influenzare la gravità e la reversibilità del danno epatico. Malattie autoimmuni del fegato e MC hanno comuni aplotipi HLA di classe II quali fattori di suscettibilità per lo sviluppo di malattia e l'HLA DQ2, principale marcatore genetico della MC, si associa strettamente con l'aplotipo HLA DR3, importante determinante genetico dell'epatite autoimmune<sup>30</sup>. Le transglutaminasi (TG) tissutali hanno un ruolo rilevante nei processi di fibrogenesi, di apoptosi e, in generale, nell'infiammazione. La TG di tipo 2 rappresenta inoltre il principale autoantigene coinvolto nella patogenesi della MC e la sua distribuzione ubiquitaria in differenti organi e tessuti quali cute, tiroide, pancreas, cuore, ossa, muscoli, articolazioni, sistema riproduttivo, sistema nervoso centrale e periferico e fegato, potrebbe spiegare alcune delle manifestazioni sistemiche della MC.

Inoltre, gli individui affetti da MC hanno un significativo aumento della permeabilità intestinale che potrebbe facilitare l'assorbimento di antigeni dal lume intestinale; in individui geneticamente predisposti, interagendo con antigeni propri quali appunto la TG2, questi potrebbero innescare la risposta immunitaria verso epitopi comuni ad antigeni epato-specifici. Questa ipotesi sarebbe supportata dall'osservazione di depositi extracellulari di anticorpi anti-TG2 di classe IgA nella biopsia epatica di 2 pazienti con malattia celiaca in fase attiva<sup>31</sup>.

Il ripristino della permeabilità della mucosa intestinale nel paziente celiaco non più esposto al glutine, riducendo il carico antigenico, potrebbe migliorare il controllo della malattia autoimmune del fegato, una volta che questa sia stata indotta in remissione dalla terapia immunosoppressiva. Questa ipotesi sembrerebbe suffragata da alcune osservazioni maturate nel re-

cente studio SIGENP, in cui le ricadute della epatopatia autoimmune sembrerebbero strettamente collegate a una volontaria sospensione della dieta priva di glutine<sup>25</sup>.

Lo sviluppo di epatite autoimmune in alcuni pazienti nonostante l'astensione dal glutine dalla dieta potrebbe essere spiegato da una sorta di meccanismo di "non ritorno" innestato irreversibilmente già al momento della diagnosi di MC e quindi non più influenzabile dalla sospensione del glutine. La dieta priva di glutine potrebbe però avere un effetto "adiuvante" il mantenimento della remissione in caso di sospensione della terapia immunosoppressiva.

#### **CONCLUSIONI**

Un'evidenza biomorale di un danno epatico è frequente alla diagnosi di individui con MC. In assenza di evidenza clinica di malattia epatobiliare e/o di danno epatocellulare severo, l'ipotesi più verosimile è quella di un'epatite celiaca, condizione reversibile con la sola esclusione del glutine dalla dieta. La normalizzazione degli indici biomorali di danno epatocellulare deve essere ovviamente sorvegliata e verificata e deve comunque avvenire entro 12 mesi dall'inizio della dieta priva di glutine. Va tuttavia segnalato che una lenta tendenza alla normalizzazione della citolisi epatica e/o la presenza di *poussé* di citolisi devono far riconsiderare la diagnosi di epatite celiaca anche prima di 12 mesi dall'inizio di una dieta cui sia verificata l'aderenza.

In caso di evidenza clinica di danno epatico (ittero, epatomegalia) al momento della diagnosi di MC o di mancata risoluzione delle anomalie biomorali con la sola esclusione del glutine dalla dieta, deve essere ipotizzata, in prima istanza, una malattia autoimmune del fegato, e l'ipotesi diagnostica opportunamente verificata. Il non infrequente riscontro di forme sieronegative di malattie autoimmuni del fegato deve dissuadere dall'utilizzare l'assenza di autoanticorpi circolanti come contro-argomento diagnostico<sup>25</sup>. Nel caso venisse diagnosticata una ma-

### MESSAGGI CHIAVE

□ Nel 40% circa degli adulti celiaci asintomatici si riscontra un aumento delle aminotransferasi, che regredisce in dieta senza glutine; e nei bambini con manifestazioni intestinali la prevalenza di una "transaminite" è ancora maggiore: 60%.

□ Questa condizione, o "epatite celiaca", si accompagna a segni istologici di flogosi aspecifica (moderata flogosi portale e lobulare, iperplasia delle cellule di Kupffer) e raramente il livello delle aminotransferasi supera il x2 rispetto alla norma. Questa "epatite celiaca" è prontamente reversibile in dieta senza glutine.

□ Al di là di questa condizione benigna, risulta che i soggetti con celiachia hanno un rischio da 2 a 6 volte superiore che nella popolazione generale di patologia epatica "vera": cirrosi biliare (tra 3% e 7% dei celiaci), colangite sclerosante (4 volte più frequente nei celiaci che nella popolazione normale); infine epatite autoimmune (1% circa dei celiaci, incidenza da 3 a 6 volte superiore che nei soggetti normali).

□ Nei soggetti in attesa di trapianto epatico l'incidenza di malattia celiaca è stata trovata 4 volte superiore all'atteso. Sorprendentemente, in 3/4 di questi pazienti la dieta senza glutine ha migliorato la funzione epatica fino a permettere di evitare il trapianto.

lattia autoimmune del fegato, questa va trattata con specifici protocolli terapeutici da Centri con specifica competenza sulla gestione di questi pazienti<sup>32</sup>.

In caso di mancata evidenza di danno epatico alla diagnosi di MC, va comunque mantenuta una sorveglianza clinica e biumorale in ragione del possibile esordio (generalmente entro i 6 mesi dalla diagnosi) di un'epatopatia autoimmune<sup>25</sup>.

Infine, in ragione dell'elevata incidenza di MC pauci/asintomatica nei pazienti con malattia autoimmune del fegato<sup>25</sup>, prima dell'inizio di un trattamento immunosoppressivo è opportuno effettuare sistematicamente uno screening sierologico per la MC tramite la ricerca nel siero degli anticorpi an-

ti-endomio e degli anticorpi anti-transglutaminasi ed eventualmente biopsia duodenale. Il trattamento con prednisone e azatioprina, per la sua efficacia nelle forme refrattarie di celiachia, potrebbe infatti modificare le caratteristiche sierologiche e istologiche di un paziente celiaco al punto da renderne impossibile il riconoscimento<sup>33</sup>.

Se poi la MC sia una causa possibile di insufficienza epatica terminale e che questa sia eventualmente influenzabile dall'esclusione del glutine dalla dieta è argomento ancora dibattuto<sup>34</sup>. Esiste comunque sufficiente evidenza per sottoporre a screening sierologico tutte quelle forme di danno criptogenico severo del fegato eventualmente incluse in lista di attesa di trapianto epatico e di iniziare prontamente, in caso di diagnosi di MC, un'esclusione dal glutine monitorando la funzione epatocellulare, ma mantenendo le condizioni favorevoli l'eventuale trapianto di fegato.

### Indirizzo per corrispondenza:

Giuseppe Maggiore

e-mail: [g.maggiore@clp.med.unipi.it](mailto:g.maggiore@clp.med.unipi.it)

### Bibliografia

1. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: The liver in celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-8.
2. Pollock DJ. The liver in coeliac disease. *Histopathology* 1977;1:421-30.
3. Cassagnou M, Boruchowicz A, Guillemot F, et al. Hepatic steatosis revealing celiac disease: a case complicated by transitory liver failure. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1291-2.
4. Austin A, Campbell E, Lane P, Elias E. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and coeliac disease: potential role of IgA anti-cardiolipin antibody. *Gut* 2004;53:1032-4.
5. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46:1650-8.
6. Hagander B, Brandt L, Sjolund K, Berg NO, Nordén A, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2:270-2.
7. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Il danno epatico nella malattia celiaca del bambino. *Minerva Pediatr* 1986;38:959-62.
8. Leonardi S, Bottaro G, Patané R, Musumeci S. Hypertransaminasemia as the first symptom in infant celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:404-6.
9. Maggiore G, De Giacomo C, Scotta MS, Sessa F. Celiac disease presenting as chronic hepatitis in girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:501-3.
10. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, et al. Elevated serum aminotransferases activity as an early manifestation of gluten sensitive enteropathy. *J Pediatr* 1993;122:416-9.
11. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet* 1998;352:26-9.

12. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
13. Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:117-9.
14. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond the gut. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:722-3.
15. Maggiore G, Caprai S. Liver involvement in celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006;73:809-11.
16. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-9.
17. Lindgren S, Sjöberg K, Eriksson S. Unsuspected celiac disease in chronic cryptogenic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:661-4.
18. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:62-70.
19. Kingham JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and celiac disease: a study of relative prevalence. *Gut* 1998;42:120-2.
20. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with celiac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:401-5.
21. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2190-5.
22. Francavilla R, Castellaneta SP, Davis T, Hadzic N, Mieli-Vergani G. Coeliac disease in children with autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2001;33:624.
23. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6-10.
24. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.
25. Caprai S, Vajro P, Ventura A, Maggiore G; and the SIGENP Study Group for autoimmune disorders in celiac disease. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:803-6.
26. Pavone P, Guttadauria S, Leonardi S, et al. Liver transplantation in a child with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:956-60.
27. Ojetti V, Fini I, Zileri Dal Verme L, Migneco A, Pola P, Gasbarrini A. Acute cryptogenic liver failure in an untreated coeliac patient: a case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1119-21.
28. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Coeliac disease in patients with severe liver disease: gluten free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.
29. Demir H, Yüce A, Caglar M, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:630-3.
30. Davison S. Coeliac disease and liver dysfunction. *Arch Dis Child* 2002;87:293-6.
31. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-8.
32. Maggiore G, Riva S, Sciveres M. Autoimmune diseases of the liver and biliary tract and overlap syndromes in childhood. *Min Gastroenterol Dietol* 2009;55:53-70.
33. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:487-94.
34. Stevens FM, McLoughlin RM. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1015-7.