



Celiakija pri starostniku, ugotovljena z biopsijo terminalnega ileuma

Late discovered celiac disease in an elderly patient with histopathological changes of the terminal ileum

Darinka Purg, Cvetka Pernat Drobež, Andrej Zafošnik, Andreja Ocepek

Izveček

Celiakija je kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene tanko črevo pri bolnikih z genetsko predispozicijo ob uživanju glutena. Lahko se pojavi v katerem koli starostnem obdobju pri ženskah in moških. Predstavljamo starostnika s kronično drisko in hujšanjem, pri katerem smo s histološkim izvidom vzorcev sluznice terminalnega ileuma odkrili celiakijo. Le-ta se je odkrila po kirurškem zdravljenju zapletenega zloma in med dolgotrajnim zdravljenjem z antibiotiki. Pojavili so se huda dehidracija z ortostatsko hipotenzijo, metabolna acidoza, ledvična insuficienca, motnje elektrolitov in pomanjkanje vitamina K. Ob potrjeni diagnozi celiakije govorimo o celiakalni krizi. Po brezglutenski dieti se je hitro izboljšala bolnikova telesna zmogljivost, telesna teža je pričela naraščati, laboratorijski izvidi so se usmerili k normalizaciji. S primerom želimo opozoriti, da se lahko celiakija pojavi tudi v 8. desetletju življenja in da je pri klinični sliki kronične driske nanjo potrebno tudi pomisliti.

Abstract

Celiac disease is a chronic autoimmune disease that affects the small intestine in patients with a genetic predisposition when consuming gluten. It can occur at any age, in women and men. We present a clinical case of a patient with late-onset celiac disease manifested by weight loss, chronic diarrhoea, and histological examination of mucosal samples from the terminal ileum. The patient presented with severe dehydration, orthostatic hypotension, metabolic acidosis, renal insufficiency, electrolyte imbalance, and vitamin K deficiency. The aforementioned conditions in patients with known celiac disease are called celiac crisis. The condition occurred after a complicated fracture, surgery, and long-lasting antibiotic treatment, which are all known triggers for celiac crisis. After applying the gluten-free diet, we observed fast improvement in the patient's clinical condition; the laboratory tests also showed improvement in malabsorption. In our case, we would like to admonish that the clinical manifestation of chronic diarrhoea in the 8th decade of life can also be caused by celiac disease.

Oddelek za gastroenterologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Darinka Purg, e: darinka.purg@ukc-mb.si

Ključne besede: brezglutenska dieta; kronična driska; celiakalna kriza; atrofija črevesnih resic; tkivna transglutaminaza

Key words: gluten-free diet; chronic diarrhea; celiac crisis; villous atrophy; tissue transglutaminase

Prispelo / Received: 22. 12. 2022 | **Sprejeto / Accepted:** 17. 9. 2023

Citirajte kot/Cite as: Purg D, Pernat Drobež C, Zafošnik A, Ocepek A. Celiakija pri starostniku, ugotovljena z biopsijo terminalnega ileuma. Zdrav Vestn. 2024;93(1–2):52–8. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3412>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

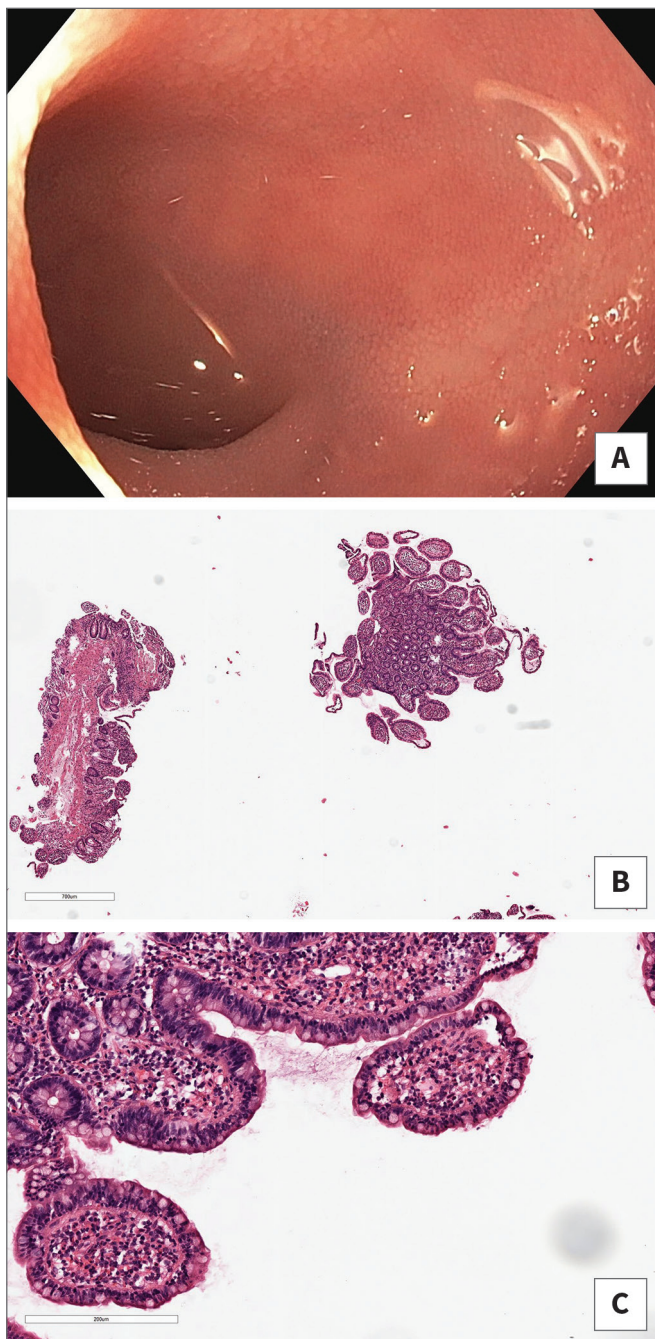
Celiakija je kronična avtoimunska bolezen, ki pri bolnikih z genetsko predispozicijo ob uživanju glutena prizadene tanko črevo. Lahko se pojavi v katerem koli starostnem obdobju, tako pri ženskah kot pri moških. Pogosti sprožilni dejavniki so okužbe prebavil, nekatera zdravila in kirurški posegi (1). V zahodnih državah se pojavlja s prevalenco okrog 1 %. Tveganje za pojav je večje pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, pri bolnikih z drugimi avtoimuskimi boleznimi, pri bolnikih z Downovim in Turnerjevim sindromom in pri tistih, pri katerih je v družinah celiakija (2).

2 Prikaz primera

74-letni bolnik se zdravi zaradi ishemične kardiomiopatije, arterijske hipertenzije in ima vstavljen srčni spodbujevalnik. V preteklosti se je zdravil zaradi raka glasilke. Februarja 2020 je bila zaradi artroze medialnega kompartmenta zgornjega skočnega sklepa desno opravljena supramaleolna osteotomija. Rana po posegu se je zaradi okužbe slabo celila. Mesec in pol je dobival dvotirno antibiotično terapijo. Tri mesece po operaciji je zaradi poslabšanja srčnega popuščanja potreboval nadgradnjo srčnega spodbujevalnika za resinhronizacijsko zdravljenje.

Avgusta 2020 je bil prvič sprejet na Oddelek za gastroenterologijo zaradi kronične driske in hujšanja. Izključili smo hipotirozo, infekcijski vzrok driske in raka prebavil. Na osnovi endoskopske in histološke slike sluznice kolona in terminalnega ileuma smo ocenili, da gre za kolitis, povzročen z zdravili.

Septembra 2021 je bil ponovno sprejet v bolnišnico zaradi oslabelosti in kronične driske. Bolnik je bil splošno oslabil in ni bil več samostojno pomičen. Zmogel je le nekaj korakov ob pomoči druge osebe, sicer pa je potreboval invalidski voziček. To pot smo opazovali metabolno acidozo, ledvično insuficienco, motnje elektrolitov in pomanjkanje vitamina K. Potrdili smo laktozno intoleranco. Ob ponovni kolonoskopiji znakov ishemičnega kolitisa nismo opazovali, so pa izstopale znižane črevesne resice v terminalnem ileumu (Slika 1A). Histološki izvid sluznice terminalnega ileuma (Sliki 1B in 1C) je potrdil blago atrofijo resic in infiltriranje epitela z limfociti, kar se sklada s celiakijo, sluznice debelega črevesa pa zmerni kronični kolitis s prisotnostjo številnih plazmatk. Mikrobiološka analiza blata ni potrdila okužbe. Z določitvijo kortizola smo potrdili ustrezno delovanje nadledvičnih žlez.



Slika 1: Sluznica terminalnega ileuma.

(A) Znižane črevesne resice v terminalnem ileumu vidne na kolonoskopiji s terminalno ileoskopijo.

Vir: arhiv Oddelka za gastroenterologijo UKC Maribor, posnete v času diagnostične obravnave bolnika.

(B) Mikrofotograf sluznice terminalnega ileuma kaže nežno vilusno atrofijo s fokalno povečanim številom intraepitelnih limfocitov T (IEL) (<30 IEL/100 enterocitov); merilo 700µm.

Vir: arhiv Oddelka za patologijo UKC Maribor.

(C) Mikrofotograf sluznice terminalnega ileuma kaže nežno vilusno atrofijo s fokalno povečanim številom intraepitelnih limfocitov T (IEL) (<30 IEL/100 enterocitov); merilo 200µm.

Vir: arhiv Oddelka za patologijo UKC Maribor.



Slika 2 Sluznica dvanajstnika.

(A) Nodularno spremenjena sluznica dvanajstnika s fisurami in odsotnimi črevesnimi resicami vidna na EGDS.

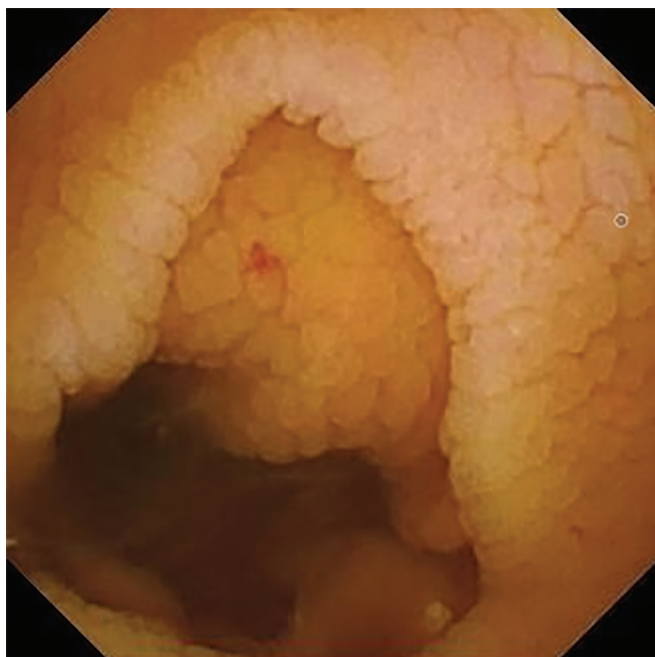
Vir: arhiv Oddelka za gastroenterologijo UKC Maribor, posnete v času diagnostične obravnave bolnika.

(B) Mikrofotograf sluznice dvanajstnika kaže kompletno vilusno atrofijo, hipertrofijo kript in povečano število intraepitelnih limfocitov T (IEL) (>30 IEL/100 enterocitov); merilo 400µm.

Vir: arhiv Oddelka za patologijo UKC Maribor.

(C) Mikrofotograf sluznice dvanajstnika kaže kompletno vilusno atrofijo, hipertrofijo kript in povečano število intraepitelnih limfocitov T (IEL) (>30 IEL/100 enterocitov); merilo 200µm.

Vir: arhiv Oddelka za patologijo UKC Maribor.



Slika 3 Sluznica jejunuma.

Nodularno spremenjena sluznica jejunuma s fisurami in odsotnimi črevesnimi resicami ter manjšo erozijo vidna na kapsulni endoskopiji.

Vir: arhiv Oddelka za gastroenterologijo UKC Maribor, posnete v času diagnostične obravnave bolnika.

Računalniška tomografija (CT) trebuha je pokazala začetno atrofijo trebušne slinavke, vrednost pankreatične elastaze v blatu pa je bila znižana. Z globoko ezofagogastroduodenoskopijo (EGDS) (Slika 2A) in biopsijami dvanajstnika smo potrdili celiakijo z ocenno po Marshu: 3C (Sliki 2B in 2C). Ob serološkem testiranju so bila protiendomizijska protitelesa (EMA) negativna, celokupni imunoglobulini A (IgA) in IgA proti tkivni transglutaminazi (tTG) so bili blago povišani (4,90 g/L in 37 kU/L). Uvedli smo strogo brezglutensko dieto.

Zaradi eksokrine insuficience trebušne slinavke smo pričeli nadomeščati encime trebušne slinavke.

Po 1 tednu se je bolniku stanje poslabšalo s klinično sliko dihalnih težav in hemoragičnega šoka ob iztirjeni koagulaciji, saj je protrombinski čas (PČ) znašal 0,11E. Potrdili smo pljučno embolijo. Z endoskopijo smo izključili aktivno krvavitev iz prebavil. S kapsulno endoskopijo smo ugotovili nodularno spremenjeno sluznico jejunuma s fisurami in odsotnimi črevesnimi resicami, v ileumu znižane črevesne resice in po sluznici celotnega tankega črevesa posamezne drobne angiektazije in erozije (Slika 3).

Mesec dni po postavitvi diagnoze in uvedbi brezglutenske diete se je klinično stanje bolnika

pomembno izboljšalo. Bil je sposoben samostojno hoditi, odvajal je formirano blato, pridobil je na telesni teži. V kontrolnih izvidih so vztrajale znižane zaloge železa, folata, ostali izvidi so bili v okviru referenčnih vrednosti.

Genetsko testiranje je potrdilo, da je nosilec alelov DQ2 in DQ8.

Z meritvijo kostne gostote smo potrdili osteoporozo in jo zdravili po priporočilih.

V kontrolnih biopsijah dvanajstnika po 3 mesecih so bile spremembe ocenjene kot Marsh 3b. Serološki označevalci so bili v upadanju, vztrajale pa so še znižane zaloge železa in vitamina D. Odgovor na brezglutensko dieto smo ocenili kot učinkovit, zato se za dodatno uvedbo kortikosteroidov nismo odločili.

Opravil je cepljenje proti sezonski gripi, okužbi s SARS-CoV-2 in pnevmokoku.

Eno leto po uvedbi brezglutenske diete je samostojno dobro pomičen, na telesni teži je pridobil 12 kg. Zdravi se zaradi ishemične bolezni srca, srčnega popuščanja in eksokrine insuficience trebušne slinavke. Ob zadnji laboratorijski kontroli so bile vrednosti hemoglobina, albumina, folata, kobalamina in vitamina D v referenčnih mejah. Vrednost tTG je bila 4 kU/L. Še vedno prejema antikoagulantno terapijo zaradi stanja po pljučni emboliji.

3 Razprava

Celiakija se lahko kaže z različno klinično sliko. Najpogosteje se pojavi kot driska z malabsorpcijo, steatorejo, hujšanjem in utrujenostjo. Malabsorpcija je posledica okvare resic sluznice tankega črevesa in izgube prebavnih encimov. Zato je ovirana oziroma onemogočena absorpcija v maščobah topnih vitaminov, železa, folata, vitamina B 12 (2).

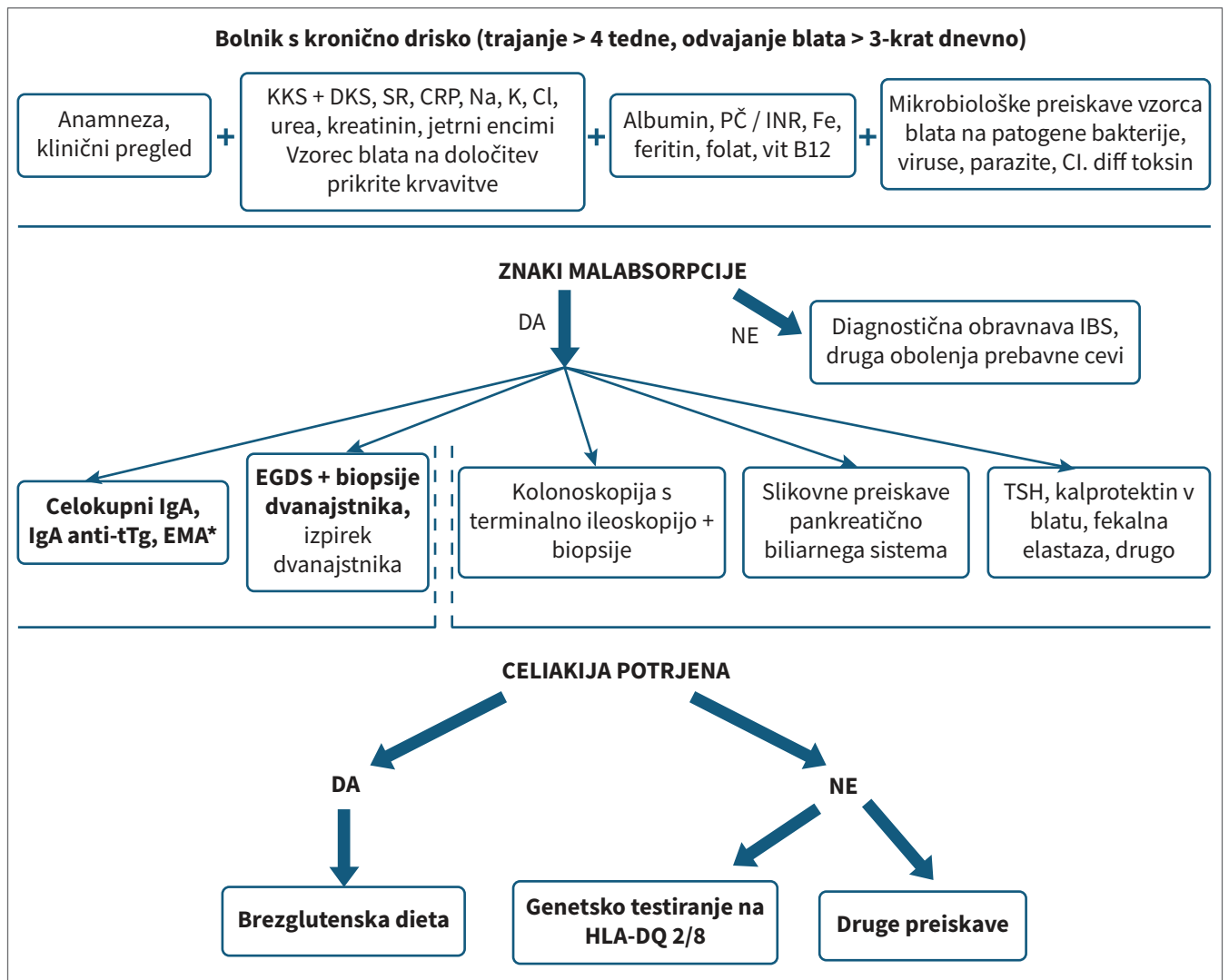
O driski govorimo, ko bolnik odvaja blato 3- ali večkrat dnevno in je količina blata večja od 200 ml na dan. Pomembno je, da opredelimo čas trajanja driske, saj tako ločimo akutno in kronično drisko: akutna traja do 2 tedna in je najpogosteje posledica okužbe, kronična traja več kot 4 tedne. Vzroki za kronično drisko so številni: sistemske bolezni, bolezni prebavil, endokrine motnje, uživanje zdravil, toksinov, funkcionalne motnje peristaltike ali pa nastane zaradi prehranske preobčutljivosti (3). Predlog poenostavljene sheme diagnostične obravnave kronične driske/celiakije prikazujemo na [Sliki 4](#).

Na malabsorpcijski sindrom pomislimo, ko na podlagi anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih izvidov ugotovimo zmanjšano absorpcijo železa,

kalcija, folne kisline, kobalamina, vitaminov D in K ter žolčnih kislin, v nekaterih primerih tudi glukoze, aminoksilin in maščob. Lahko gre za segmentno prizadetost tankega črevesa, npr. proksimalnega segmenta jejunuma ali izoliranega segmenta ileuma, kot je na primer terminalni ileitis. Redkeje gre za difuzno prizadetost tankega črevesa. V diagnostičnem postopku je ključna biopsija sluznice tankega črevesa (3).

Diagnozo celiakija postavimo na podlagi kliničnih podatkov, seroloških označevalcev in histološkega izvida biopsije sluznice dvanajstnika pri bolniku z genetsko predispozicijo, ki omogoča razvoj celiakije. Vsi bolniki s celiakijo imajo izražena alela HLA – DQ2 oziroma HLA – DQ8. Od seroloških označevalcev se v vsakodnevni klinični praksi poslužujemo IgA tTG ter celokupne vrednosti IgA, lahko pa določimo tudi EMA. V kolikor z določitvijo vrednosti IgA ugotovimo pomanjkanje le-teh, opravimo testiranje na podlagi IgG tTG. Serološke preiskave in biopsije sluznice dvanajstnika opravimo v času, ko bolnik uživa gluten. Zaradi možne segmentne prizadetosti sluznice dvanajstnika se priporoča biopsija več mest dvanajstnika, in sicer vsaj 4 vzorci iz padajočega dela dvanajstnika in 2 vzorca iz bulbosa dvanajstnika. V histoloških izvidih se poslužujemo klasifikacije po Marsh-u (1). Izvid je značilen za celiakijo (ne pa tudi specifičen), ko je prisotnih več kot 25 limfocitov znotraj epitela na 100 epitelnih celic, je spremenjena orientacija epitelnih celic, je povečano število limfocitov in plazmatk v lamini proprii in ko so odsotne ali znižane črevesne resice s povečanimi kriptami ter atrofijo vilusov. Pomemben del diagnosticiranja je klinični, serološki in histološki odgovor na brezglutensko dieto. Le-ta je ključna pri zdravljenju celiakije, saj se po uvedbi absorpcija hranil izboljša. Vendar ima brezglutenska dieta omejitve zaradi hiperkalorične vrednosti in lahko vodi v razvoj debelosti. Zato se bolnikom s celiakijo priporoča obravnava pri dietetiku, v jedilniku pa uvedba diete z visoko vsebnostjo vlaknin (2).

Celiakija se diagnosticira prvič pri starostnikih v 2,5–20 % vseh bolnikov s celiakijo (4–8). Večinoma se odkrije zaradi hujšanja, kronične driske in sideropenične anemije. V redkih primerih se celiakija prvič pokaže s klinično sliko hude dehidracije z ortostatsko hipotenzijo, z nevrološkimi simptomi ali z okvaro v delovanju ledvic, z metabolno acidozo, s hipoalbuminemijo, z elektrolitskimi motnjami in s pomembno izgubo telesne teže. Govorimo o celiakalni krizi. Vzrok ni znan. Predvideva se, da jo sproži hudo vnetje sluznice tankega črevesa in neustrezen imunski odziv. V približno 50 % je sprožilni dejavnik operacija, okužba,



Slika 4 Predlog poenostavljene sheme diagnostične obravnave kronične driske. Povzeto po Arasaradnam RP, et al., 2018 (14).

lahko nosečnost. Takšen bolnik potrebuje bolnišnično zdravljenje dehidracije, korekcije elektrolitov in uvedbo brezglutenske diete (2). Naš bolnik sodi v skupino bolnikov s celiakalno krizo. Po pregledu literature smo našli primer starostnice, pri kateri se je celiakija prvič diagnosticirala ob pojavu celiakalne krize, in primer starostnika, pri katerem je prišlo do razvoja celiakalne krize zaradi neupoštevanja brezglutenske diete ob sicer prej že znani celiakiji (9,10). Nismo pa našli podobnega primera starostnika, pri katerem bi bila diagnoza celiakije postavljena ob klinični sliki celiakalne krize in histološkem izvidu celiakije v sluznici terminalnega ileuma.

Za genetsko testiranje bolnikov se rutinsko ne odločimo. Poslužujemo pa se ga v primeru, ko je bolnik že na brezglutenski dieti ali v primeru odstopanj med

serološkimi in histološkimi izvidi (2).

Zaradi pogostih pridruženih avtoimunskih bolezni je pri bolnikih s celiakijo v sklopu sledenja priporočljiva obdobjna ocena delovanja ščitnice (2). Pri našem bolniku je bilo delovanje ščitnice normalno.

Ob postavitvi diagnoze celiakije se priporoča merjenje kostne gostote in nato glede na ugotovitve bodisi zdravljenje oziroma sledenje po priporočilih za boleznj kostne gostote (2). Mi smo potrdili osteoporozo.

Nezdravljeno celiakijo povezujejo s pojavom kardiomiopatije, z aritmijami in s prezgodnjo aterosklerozo. Le-ta naj bi bila posledica kroničnega vnetja, ki je prisotno tudi v primeru celiakije (11,12). Glede na starost in pridružene bolezni ocenjujemo, da ishemična kardiomiopatija pri našem bolniku verjetno ni posledica nezdravljene celiakije. Dopusčamo pa, da je celiakija

lahko pospešila proces ateroskleroze. Dosedanje raziskave potrjujejo, da so spremembe na srčno-žilnem sistemu zaradi posledic celiakije odpravljive, če se celiakija odkrije pravočasno in se zdravi z brezglutensko dieto; če se bolezen odkrije pozno, so posledice na srčno-žilnem sistemu nepovratne, še posebej pri pojavu kardiomiopatije (12).

V času diagnosticiranja je bolnik ob krvavitvi iz erozij v dvanajstniku utrpel tudi pljučno embolijo. Trombotični dogodki so pogostejši pri bolnikih z nezdravljeno celiakijo v primerjavi s populacijo brez celiakije. Pojav povezujejo s povišanjem homocisteina in pomanjkanjem proteina S, folata in kobalamina. Delno so tromboze lahko posledica dehidracije, ki spremlja kronično drisko (11,12). Našemu bolniku nismo določali ravni proteina S in vrednosti homocisteina, imel pa je pomanjkanje folata in kobalamina. Bil je hipotoničen in dehidriran.

Pri bolnikih s celiakijo pogosto najdemo povišane vrednosti jetrnih transaminaz. Lahko gre za kriptogeno ali imunsko pogojeno okvaro jeter, lahko pa gre za pridruženo drugo jetrno bolezen. Za obe obliki jetrne okvare ob celiakiji še ni pojasnjeno, ali gre za različna patogenetska mehanizma nastanka okvare ali za 2 obliki iste okvare. Histološki sliki obeh entitet se nekoliko razlikujeta. Bolniki navadno ne navajajo simptomov, ki bi kazali na prizadetost jeter, vrednosti jetrnih encimov pa so večinoma v območjih blagega do zmernega povišanja transaminaz z razmerjem AST : ALT < 1. Alkalna fosfataza (AF) je lahko povišana v 4–20 %. Sklepa se, da je okvara jeter v sklopu celiakije posledica povečane intestinalne prepustnosti za toksine, citokine in antigene, ki preko portalnega krvnega obtoka dosežejo parenhim jeter ter povzročijo sproščanje vnetnih citokinov, s tem pa okvarijo jetra. Osnova zdravljenja je brezglutenska dieta. V primeru imunsko pogojene okvare je potrebno zdravljenje z imunosupresivnimi

zdravili (12,13). Naš bolnik je imel v času diagnosticiranja povišane vrednosti jetrnih encimov, in sicer AST, ALT in AF; gama GT in bilirubin pa sta bila normalna. Po brezglutenski dieti so se vrednosti jetrnih encimov normalizirale.

Celiakija lahko povzroča tudi druge črevesne in zunajčrevesne pojave. V našem prispevku smo se osredinili na klinične simptome in znake, ki smo jih ugotovili pri našem bolniku.

4 Zaključek

Celiakija je imunsko pogojena bolezen, ki se razvije pri bolnikih z genetsko predispozicijo pod vplivom dejavnikov iz okolja ob uživanju glutena in se najpogosteje kaže s prizadetostjo tankega črevesa. Poleg prebavil lahko prizadene tudi druge organske sisteme, med drugim srčno-žilni sistem, jetra, kožo, centralni živčni sistem in kosti. Pojavi se lahko v različnih življenjskih obdobjih. Z našim primerom želimo opozoriti, da se lahko celiakija pojavi tudi v 8. desetletju življenja in da je pri klinični sliki kronične driske na bolezen potrebno pomisliti, saj lahko sicer ostane neodkrita vse do pojava t. i. celiakalne krize s hudo malabsorpcijo.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Soglasje bolnika za objavo

Bolnik se strinja z objavo članka, ki opisuje njegov primer.

Zahvala

Avtorji prispevka se zahvaljujemo sodelavcema Oddelka za patologijo UKC Maribor Marku Hojniku, dr. med., in Živi Ledinek, dr. med., za pripravo histoloških slik in njihovih opisov.

Literatura

1. Tye-Din JA, Galipeau HJ, Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. DOI: [10.3389/fped.2018.00350](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00350) PMID: [30519552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30519552/)
2. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613. DOI: [10.1177/2050640619844125](https://doi.org/10.1177/2050640619844125) PMID: [31210940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210940/)
3. Košnik M, Štajer D, ed. *Interna medicina*. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. pp. 34-40, 562-79.
4. Singh P, Shergill S, Makharia GK. Celiac disease in older adults. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013;22(3):359-60. PMID: [24079000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24079000/)
5. Lurie Y, Landau DA, Pfeffer J, Oren R. Celiac disease diagnosed in the elderly. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(1):59-61. DOI: [10.1097/O1.mcg.0000247995.12087.7b](https://doi.org/10.1097/O1.mcg.0000247995.12087.7b) PMID: [18097291](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18097291/)
6. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Buccì C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(10):1179-83. DOI: [10.1080/00365521.2016.1186222](https://doi.org/10.1080/00365521.2016.1186222) PMID: [27243273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27243273/)

7. Collin P, Vilppula A, Luostarinen L, Holmes GK, Kaukinen K. Review article: coeliac disease in later life must not be missed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):563-72. DOI: [10.1111/apt.14490](https://doi.org/10.1111/apt.14490) PMID: [29322540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322540/)
8. van Gils T, Rootsaert B, Bouma G, Mulder CJ. Celiac Disease in The Netherlands: Demographic Data of Members of the Dutch Celiac Society. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2016;25(4):441-5. DOI: [10.15403/jgld.2014.1121.254.gil](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.254.gil) PMID: [27981299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27981299/)
9. Cava E, Collo A, Capello EC, Mazza F, Riso S. Nutritional management of celiac crisis in an elderly adult: A case report of the rare presentation of celiac disease in a 75-y-old woman. *Nutrition*. 2020;79-80:110858. DOI: [10.1016/j.nut.2020.110858](https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110858) PMID: [32599449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32599449/)
10. Gonzalez JJ, Elgamal M, Mishra S, Adekolujo OS. Severe Coagulopathy as a Rare Feature of Celiac Crisis in a Patient Previously Diagnosed with Celiac Disease. *Am J Case Rep*. 2019;20:290-3. DOI: [10.12659/AJCR.913731](https://doi.org/10.12659/AJCR.913731) PMID: [30833539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30833539/)
11. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8-21. DOI: [10.1097/MCG.0000000000001267](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001267) PMID: [31513026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513026/)
12. Ciaccio EJ, Lewis SK, Biviano AB, Iyer V, Garan H, Green PH. Cardiovascular involvement in celiac disease. *World J Cardiol*. 2017;9(8):652-66. DOI: [10.4330/wjc.v9.i8.652](https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i8.652) PMID: [28932354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28932354/)
13. Villavicencio Kim J, Wu GY. Celiac Disease and Elevated Liver Enzymes: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(1):116-24. PMID: [33604262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604262/)
14. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018;67(8):1380-99. DOI: [10.1136/gutjnl-2017-315909](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315909) PMID: [29653941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653941/)