

# La enfermedad celíaca en familiares de primer grado

J. Vergara Hernández<sup>a</sup>, M. Núñez Gómez de Tejada<sup>b</sup> y R.M. Jiménez Castillo<sup>a</sup>

**Objetivo.** Investigar la presencia de enfermedad celíaca (EC) entre los familiares de primer grado de pacientes celíacos, así como las posibles diferencias clínicas entre familiares diagnosticados y sus respectivos casos índices.

**Diseño.** Estudio observacional, descriptivo, basado en una serie de casos.

**Emplazamiento.** Centro de salud y hospital.

**Participantes.** Familiares de pacientes celíacos inscritos en la Asociación de Celíacos de Andalucía, residentes en Sevilla.

**Mediciones principales.** Se entrevistó a los pacientes y sus familiares y se cumplimentaron 2 cuestionarios. El primero, dirigido a celíacos, permitió registrar datos de la enfermedad y el segundo, datos de filiación, enfermedades actuales, antecedentes personales y familiares de todos los participantes. Se efectuó una determinación de anticuerpos antiendomiosio IgA (AEM IgA) exclusivamente a los familiares.

**Resultados.** De 215 familias censadas, acudieron 56, computándose 239 participantes. En los 56 pacientes, 1 por cada familia, la forma de presentación en el momento del diagnóstico fue el síndrome de hipoabsorción. En 165 familiares estudiados se observaron 11 casos con AEM IgA positivos y se confirmó la presencia de enfermedad celíaca en 5. De ellos, uno estaba asintomático, 3 presentaban formas atípicas de enfermedad celíaca y uno fue diagnosticado de dermatitis herpetiforme.

**Conclusiones.** La mayor frecuencia de enfermedad entre los familiares de primer grado, junto con su presentación clínica asintomática o atípica, justifican la búsqueda activa de casos. Se considera que los médicos de atención primaria deberían interrogar a estos familiares para averiguar si se les ha realizado el cribado de la enfermedad. En su defecto, a los adultos se les solicitarían los anticuerpos referidos y los niños serían remitidos a sus pediatras para tal fin.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca. Anticuerpos antiendomiosio. Estudio de familiares. Cribado.

## CELIAC DISEASE IN CLOSE FAMILY MEMBERS

**Objectives.** To investigate the presence of celiac disease (CD) in close family members of celiac patients, and the possible clinical differences between family members diagnosed and their respective index cases.

**Design.** Descriptive, observational study based on a series of cases.

**Setting.** Health centre and hospital.

**Participants.** Family members of celiac patients registered with the Association of Celiacs of Andalusia, based in Sevilla.

**Main measurements.** Patients and family members were interviewed and 2 questionnaires were filled in. The first, aimed at celiacs, recorded details of their disease and the second recorded personal details, current illnesses, personal history and the family members of all participants. IgA endomysium antibodies were determined only in family members.

**Results.** 56 of 215 families recorded took part, with 239 participants. Of the 56 patients, 1 per family, presentation at the moment of diagnosis was malabsorption syndrome. Of 165 family members studied, 11 cases with positive IgA endomysium antibodies were found and 5 actually with CD. One of these was asymptomatic, three presented with atypical forms of CD and another was diagnosed with herpetiform dermatitis.

**Conclusions.** That CD was most commonly found among close family members, along with its asymptomatic or atypical clinical presentation, justifies the active search for cases. Primary care doctors should question family members as to whether they have been tested for the disease. If not, adults should be checked for the antibodies referred to and children should be referred to their paediatricians for this purpose.

**Key words:** Celiac disease. Endomysium antibodies. Study of family members. Differential diagnosis.

<sup>a</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Polígono Norte. Sevilla. España.

<sup>b</sup>Diplomada en enfermería. Centro de Salud Polígono Norte. Sevilla. España.

Correspondencia:  
Juan Vergara Hernández.  
Plaza Encarnación, 32, P 2, 3.º B.  
41003 Sevilla. España.  
Correo electrónico:  
juanvergarah@hotmail.com

Manuscrito recibido el 16 de septiembre de 2003.  
Manuscrito aceptado para su publicación el 6 de septiembre de 2004.

Este estudio se ha llevado a cabo gracias al apoyo económico de la Asociación de Celíacos de Andalucía y al convenio de colaboración firmado con la Clínica Sagrado Corazón de Sevilla.

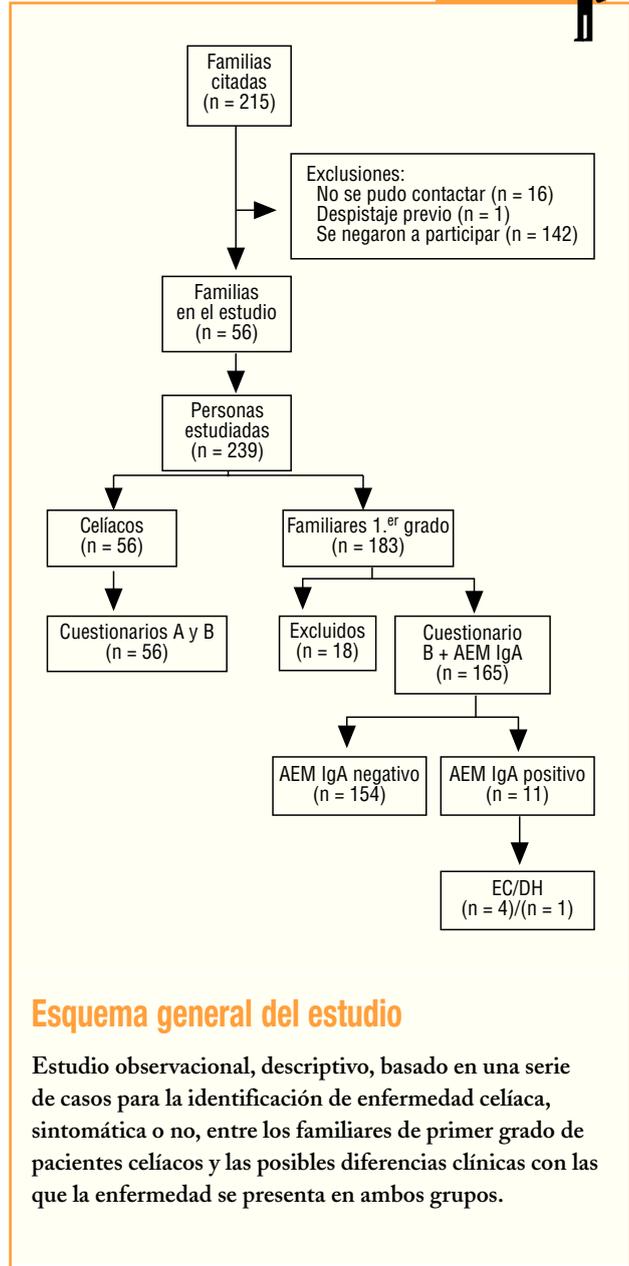
## Introducción

Desde mediados de la década de los treinta se sabe que la enfermedad celíaca (EC) es más frecuente entre los familiares de pacientes diagnosticados<sup>1,2</sup>. Actualmente se estima que la prevalencia de la EC en la población general europea se sitúa en torno al 1%<sup>3</sup>, mientras que en familiares de primer grado los porcentajes oscilan entre el 2,6 y el 16%<sup>4,5</sup>. Recientemente, en Estados Unidos, Fassano et al<sup>6</sup> han encontrado una prevalencia del 4,5%, intermedia a las registradas en nuestro país del 2,2-10%<sup>7,8</sup>. Sin embargo, difícilmente estos familiares son diagnosticados por la clínica, ya que el 50% son asintomáticos o presentan formas atípicas que dificultan su identificación<sup>9</sup>. Con el diagnóstico precoz de la EC y el inicio de la dieta sin gluten mejora la calidad de vida del paciente, se evita el desarrollo futuro de complicaciones<sup>10</sup> y enfermedades asociadas de naturaleza autoinmune, como el linfoma intestinal<sup>11</sup> y la diabetes mellitus tipo 1<sup>12</sup>, además de reducirse la mortalidad<sup>13</sup> y disminuir los costes económicos originados en consultas y pruebas complementarias, realizadas durante años, hasta que se obtiene el diagnóstico de EC<sup>14</sup>. El objetivo del estudio ha sido investigar la presencia de EC entre los familiares de primer grado de pacientes celíacos, así como las posibles diferencias clínicas entre familiares diagnosticados y sus respectivos casos índices.

## Material y métodos

Durante los años 2001 y 2002, a las 215 familias de Sevilla con un paciente celíaco inscrito a finales del 2000 en la Asociación de Celíacos de Andalucía, se les remitió una carta informativa; después, en una entrevista telefónica, se ofreció la posibilidad de participar en el estudio a todos los familiares de primer grado a los que no se les hubiese realizado el cribado de la EC. Fue imposible contactar con 16 familias. De las 199 restantes, sólo en uno se había realizado previamente el cribado a todos los miembros (padre, madre y 2 hermanos); 142 se negaron a participar a pesar de contar con 355 familiares de primer grado, de los que sólo habían sido estudiados 21 hermanos (5,9%) de 9 pacientes, y 56 aceptaron participar. Dichas familias fueron citadas a la consulta, donde se comprobó la existencia de un miembro celíaco en cada una de ellas y de 183 familiares de primer grado, con un número total de 239 participantes que firmaron el correspondiente consentimiento informado. Los 56 pacientes o casos índice cumplimentaron los cuestionarios A, donde se registraron datos sobre su EC, y B, en el que se recogió información sobre la filiación, las enfermedades actuales, y los antecedentes personales y familiares. En cuanto a los familiares, a 18 no se les pudo realizar la determinación del anticuerpo antiendomisio IgA (AEM IgA), por lo que quedaron excluidos del estudio. Los 165 restantes cumplimentaron el cuestionario B y se les solicitó el marcador serológico referido. Los casos con resultados positivos fueron derivados a sus médicos de cabecera con un informe sobre el análisis realiza-

## Material y métodos Cuadro resumen



### Esquema general del estudio

Estudio observacional, descriptivo, basado en una serie de casos para la identificación de enfermedad celíaca, sintomática o no, entre los familiares de primer grado de pacientes celíacos y las posibles diferencias clínicas con las que la enfermedad se presenta en ambos grupos.

do y la necesidad de proseguir el estudio mediante la repetición de la analítica y/o la derivación al gastroenterólogo. Los AEM IgA de la primera determinación se realizaron mediante inmunofluorescencia indirecta, usando como sustrato la porción distal de esófago de mono verde africano, de acuerdo con el método descrito por Chorzelsky et al<sup>15</sup>. Los resultados fueron considerados positivos cuando el patrón reticular inmunofluorescente fue observado en la *muscularis mucosae* a una dilución de suero  $\geq 1:5$ . La validez diagnóstica de los AEM IgA en uno de los estudios con mayor número de familiares investigados para la detección de casos, realizado en España, tuvo una sensibilidad (S) del 100%, una especificidad (E) del 99,6%, un valor predictivo positivo (VPP) del 89,4% y un valor predictivo negativo (VPN)

del 100%<sup>16</sup>. Recientemente, en Italia se han obtenido valores de S del 100%, E del 100%, VPP del 100% y VPN del 100% en pacientes sintomáticos<sup>17</sup>. La toma de la biopsia, salvo en 1 caso en el que se obtuvo con cápsula de Watson, se realizó mediante fibroendoscopia. Para establecer el diagnóstico se emplearon los criterios definidos por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica en 1969, revisados posteriormente en 1989<sup>18,19</sup>. El estudio anatomopatológico se realizó según la clasificación de Marsh<sup>20</sup>.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes fueron clasificados como «asintomáticos» cuando no presentaron síntomas, «sintomáticos atípicos» cuando tenían manifestaciones gastrointestinales no hipoabsortivas o bien éstas eran extraintestinales, y «sintomáticos típicos» cuando la manifestación inicial fue el síndrome clásico de hipoabsorción. La «dermatitis herpetiforme» (DH), considerada una manifestación de la intolerancia al gluten, constituye, junto con la EC, la enteropatía sensible al gluten. Para su diagnóstico se realizó el estudio anatomopatológico cutáneo perilesional, mediante inmunofluorescencia directa, en el que se puso de manifiesto la presencia de los depósitos granulares de IgA específicos en la unión dermoepidérmica.

Las variables cualitativas se expresaron en forma de proporciones, las variables cuantitativas como media ± desviación estándar (DE), las comparaciones de medias entre grupos se realizaron mediante el test de la t de Student-Fisher, una vez comprobada la normalidad de la variable mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

## Resultados

De los 165 familiares estudiados, 11 presentaron AEM IgA positivos (6,6%) y todos fueron derivados al gastroenterólogo por sus médicos de cabecera. Sólo 5 accedieron al estudio endoscópico para la obtención de la biopsia intestinal, confirmándose el diagnóstico de EC en 4 y DH en uno (3%); 4 (80%) eran hermanos y uno (20%) hijo de sus respectivos casos índices. No se detectó ningún caso entre los padres (tabla 1). Los 6 familiares restantes (54,5%) no quisieron realizarse la endoscopia argumentando que no tenían síntomas de EC (tabla 2). No obstante, en el caso 5, al persistir la anemia, los dolores abdominales y la serología positiva, con posterioridad al estudio se confirmó el diagnóstico de EC. En el caso 11, que presentaba anticuerpos positivos, se mantuvieron los dolores abdominales y las cefaleas, a pesar de lo cual el paciente no accedió al estudio endoscópico. En los otros 4 no se produjo ningún cambio en su situación clínica.

La edad media de los familiares en el momento del diagnóstico fue de 23,6 años (rango, 2-45). Solamente uno, con antecedente de depresión mayor, estaba asintomático (caso 3). Los otros habían sido diagnosticados de tiroiditis autoinmune y dolor abdominal no filiado (caso 4), dermatitis atópica con la demostración posterior de que se trataba de una DH (caso 8), urticaria no filiado junto a dermatitis atópica (caso 9) y anemia ferropénica resistente a tratamiento con dolores abdominales inespecíficos (caso 10) (tabla 3). No hubo diferencias entre los que accedieron

**TABLA 1** Familiares de primer grado diagnosticados de enfermedad celíaca o dermatitis herpetiforme

Familiares	Número	AEM IgA positivos	Diagnosticados EC
Padres	88	3	0
Hermanos	58	5	4 <sup>a</sup>
Hijos	19	3	1
Total	165	11	5
(%)		6,6	3

EC: enfermedad celíaca; AEM IgA: anticuerpo antiendomiso IgA.

<sup>a</sup>Un caso fue diagnosticado de dermatitis herpetiforme.

**TABLA 2** Familiares con AEM IgA positivo y patrón anatomopatológico de los biopsiados

Caso número	Patrón anatomopatológico
1	No biopsiado
2	No biopsiado
3	Atrofia subtotal
4	Atrofia subtotal
5	No biopsiado
6	No biopsiado
7	No biopsiado
8	Atrofia parcial
9	Atrofia parcial
10	Atrofia subtotal
11	No biopsiado

AEM IgA: anticuerpo antiendomiso IgA.

o no a la biopsia para variables como la edad media, los antecedentes personales y familiares o las enfermedades actuales.

En los casos índice (un varón y 2 mujeres pertenecientes a las familias III, VII, VIII), la edad media en el momento del diagnóstico fue de 31 años (rango, 8-46 años) y la forma de manifestación, el síndrome de hipoabsorción. Se comprobó la presencia de agregación en las familias III y VII (tabla 4).

## Discusión

En este estudio, las tasas de familiares con AEM IgA positivo (6,6%) se sitúan en cifras intermedias entre las registradas en el País Vasco por Vitoria et al<sup>16</sup> (2,6%) y las halladas en Finlandia por Mäki et al<sup>5</sup> (12%). En cuanto al número de casos diagnosticados (3%), su cifra está por encima de las halladas por López Hoyos et al<sup>7</sup> (2,2%) y Vitoria et al<sup>16</sup> (2,9%) en España, y por debajo de las registradas por Mustalahti et al<sup>4</sup> (6,2%) en Finlandia y Korponay-Szabó et al<sup>21</sup> (8,5%) en Hungría.

**TABLA 3** Características clínicas de los familiares con AEM IgA positivos diagnosticados de enfermedad celíaca o dermatitis herpetiforme

Caso número	Parentesco	Edad/sexo	Enfermedades actuales	Antecedentes personales	Antecedentes familiares	Diagnóstico
3	Hermano	45/V	Asintomático	Depresión	Colon irritable	EC
4	Hermano	42/M	Tiroiditis autoinmune	Dolor abdominal	Colon irritable	EC
8	Hermano	12/V	Lesiones cutáneas vesiculares pruriginosas	Dermatitis atópica	Enfermedad tiroidea	DH
9	Hermano	2/M	Urticaria de origen no filiado	Dermatitis atópica	Enfermedad tiroidea	EC
10	Hijo	17/M	Anemia/dolor abdominal	Estreñimiento/depresión	Enfermedad tiroidea	EC

EC: enfermedad celíaca; DH: dermatitis herpetiforme; M: mujer; V: varón.

**TABLA 4** Formas de presentación de la enfermedad celíaca en los casos índice y en los familiares de primer grado diagnosticados

Casos índice			Familiares diagnosticados			
Familia número	Edad/sexo	Forma de presentación	Caso número	Parentesco	Edad/sexo	Forma de presentación
III	39/V	Hipoabsorción	3	Hermano	45/M	Asintomático
			4	Hermano	42/V	Tiroiditis autoinmune y dolor abdominal
VII	8/M	Hipoabsorción	8	Hermano	12/V	Dermatitis herpetiforme
			9	Hermano	2/M	Urticaria de origen no filiado
VIII	46/M	Hipoabsorción	10	Hijo	17/M	Anemia y dolor abdominal

M: Mujer; V: varón.

Al igual que en otras investigaciones<sup>7</sup>, el escaso número de biopsias efectuadas (45,4%) origina un distanciamiento de las cifras reales de EC en este colectivo. No obstante, al comprobarse que todos los familiares con AEM IgA positivos presentaron síntomas y/o antecedentes personales o familiares compatibles con la EC (datos no mostrados), así como una elevada concordancia diagnóstica entre los resultados serológicos y anatomopatológicos (tabla 3), se sospechó que el número de casos de EC hubiese sido más elevado con un mayor número de familiares biopsiados, como pudo comprobarse posteriormente en el familiar 5 y quizás en el 11. A ello habría que añadir la ausencia de falsos positivos entre los familiares de primer grado de casos diagnosticados, según sugieren Vázquez et al<sup>22</sup>. La poca información sobre la prevalencia de la EC y sus formas de manifestarse entre los propios familiares<sup>23</sup>, además de la ausencia de sintomatología clásica<sup>24</sup> y, a veces, la falta de insistencia de los médicos en la necesidad de excluir el diagnóstico en dicho grupo de riesgo, pudieron justificar el rechazo al estudio endoscópico.

No se efectuó la determinación de la inmunoglobulina A (IgA), lo que pudo interferir en los resultados del marcador serológico, dado que al ser los déficit de IgA 10 veces más frecuentes en los pacientes celíacos, su falta de diagnóstico pudo originar falsos negativos<sup>25</sup>.

En el presente trabajo también se constata, por una parte, que la presentación clínica de los 5 casos diagnosticados dista de ser la típica, con mayor frecuencia de formas asin-

tomáticas (un caso)<sup>26,27</sup>, atípicas (3 casos)<sup>28,29</sup> y dermatitis herpetiforme (un caso)<sup>30</sup>, y por otra, el retraso diagnóstico, ya que la edad media fue de 23,6 años.

Cuando la EC se manifiesta, como ocurre en los casos índice, con el síndrome de hipoabsorción, el diagnóstico suele establecerse con facilidad. Sin embargo, la edad media en el momento del diagnóstico fue superior en 7 años a la presentada por los familiares diagnosticados. Este retraso resulta llamativo si tenemos en cuenta la clínica y los antecedentes registrados, puesto que en ellos se aprecia la presencia de síntomas relacionados con la EC antes de establecerse el diagnóstico definitivo. Así, el caso índice de la familia III presentaba dolores abdominales diagnosticados de meteorismo inespecífico desde los 13 años; y el de la familia VIII se trataba de una paciente de talla baja, con anemia ferropénica resistente a tratamiento de origen no filiado, diagnosticada de colon irritable desde los 33 años. Circunstancias parecidas se ponen de manifiesto en los antecedentes personales de los familiares diagnosticados en el estudio (tabla 3).

Es evidente que el retraso diagnóstico de la EC está relacionado con la mayor o menor similitud entre sus síntomas de presentación y el síndrome hipoabsortivo. Actualmente, está demostrado que la sintomatología gastrointestinal típica depende de la superficie intestinal lesionada<sup>31</sup>. Cuando el intestino indemne suple el déficit absorptivo de la zona afectada, la sintomatología gastrointestinal característica no se hace patente. A medida que la enfermedad

Discusión  
Cuadro resumen**Lo conocido sobre el tema**

- Los familiares de primer grado constituyen un grupo de riesgo para el desarrollo de la EC.
- La mayor parte de los que la presentan están sin diagnosticar.
- El cribado de la EC en atención primaria es prácticamente inexistente.

**Qué aporta este estudio**

- La elevada frecuencia con formas clínicas de presentación atípicas o asintomáticas.
- La búsqueda activa de casos puede y debe llevarse a cabo desde atención primaria.
- El cribado serológico es útil para establecer el diagnóstico de sospecha de la EC entre los familiares de primer grado.
- Los médicos de atención primaria deberían interrogar a los familiares de primer grado de los pacientes celíacos para averiguar si se les ha realizado el cribado de la EC.

va incluyendo zonas cada vez más amplias de duodeno y yeyuno, los síntomas se van asemejando progresivamente al cuadro característico y nos permiten establecer el, hasta entonces, complicado diagnóstico.

No obstante, son necesarias más investigaciones sobre las formas clínicas de presentación de la EC, sus características serológicas e histológicas, así como la realización de estudios de coste-efectividad en los que apoyar la recomendación del cribado en familiares.

En conclusión, la mayor frecuencia de EC encontrada entre los familiares de primer grado, junto con su presentación clínica asintomática o atípica, justifica la búsqueda activa de casos. Este colectivo, en el momento del diagnóstico, debería ser mejor informado sobre la necesidad de realizar un cribado de la EC como estrategia para aumentar el porcentaje de aceptación de éste.

**Bibliografía**

- Hotz HW, Röhr K. Die einheimische Sprue (auf Grund von 22 eigenen Fällen). *Ergebn Med Kinderh.* 1938;54:174-268.
- Kessler E. Über familiäre einheimische Sprue. *Schweiz Med Wchenschr.* 1937;67:269-71.
- Sierra E. Epidemiología de la enfermedad celíaca. *Pedriátrica.* 2003;4:13-6.
- Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, Laurila K, Collin P, Partanen J, et al. Coeliac disease among healthy member of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:161-5.
- Mäki M, Holm K, Kipsanen V, Hallström O, Viander M, Collin P, et al. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Lancet.* 1991;338:1350-3.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in United States. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
- Lopez-Hoyos M, Bartolomé-Pacheco MJ, Castro B, Fernández F, De las Heras Castaño G. Cribado de enfermedad celíaca en familiares de primer grado. *Med Clin (Barc).* 2003;120:132-4.
- Farre C, Humbert P, Vilar P, Varea V, Aldeguer X, Carnicer J, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. *Digest Dis Sci.* 1999; 44: 2.344-9.
- Auricchio S, Mazzacca G, Tosi R, Visakorpi J, May M, Polanco I. Coeliac disease as a familial condition: identification of asymptomatic coeliac patients within family groups. *Gastroenterol Int.* 1988;1:25-31.
- Somech R, Spierer Z. Celiac disease: extraintestinal manifestations, associated diseases, and complications. *Adv Pediatr.* 2002; 49:191-201.
- Holmes GK. Coeliac disease and malignancy. *Dig Liver Dis.* 2002;34:229-37.
- Ruiz A, Polanco I. Exposición al gluten y aparición de enfermedades autoinmunes en la enfermedad celíaca. *Pedriátrica.* 2002;22:311-9.
- Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, Brusco G, Ciacci C, Cottone M, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet.* 2001;358:356-61.
- Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126-31.
- Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J. IgA antiendomysial antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol.* 1984;3:395-402.
- Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, García-Masdevall D, Rodríguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastro Nutr.* 1994;19:304-9.
- Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalto G. Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease. *Ann Ital Med Int.* 2002;17:102-7.
- Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand.* 1970;59:461-3.
- Walker-Smith J, Guandalini S, Schmitz J, Smerling DH, Visakorpi JH. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child.* 1990;65:909-11.
- Marsh MN. Morphology and immunopathology of the jejunal lesion in gluten-sensitivity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991; 3:108-14.
- Korponay-Szabó I, Kovács J, Lörincz M, Török É, Gorács GY. Families with multiple cases of gluten-sensitive enteropathy. *Z Gastroenterol.* 1998;36:553-8.
- Vazquez H, Cabanne A, Sugai E, Fiorini A, Pedreira S, Maurino E. Serological markers identify histologically latent coeliac disease among first-degree relatives. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:15-21.
- Anson O, Weizman Z, Zeevi N. Celiac disease: parenteral knowledge and attitudes of dietary compliance. *Pediatrics.* 1990; 85:98-103.

24. Nelsen DA Jr. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician*. 2002;66:2259-66.
25. Kumar V, Jarzabek-Chorzelska M, Sulej J, Karnewska K, Farrell T, Jablonska S. Celiac disease and immunoglobulin A deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:1:295-300.
26. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpinello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res*. 2002;53:789-93.
27. Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazzari R, Corvaglia E. Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:839-43.
28. Levine A, Dalal I, Bujanover Y. Celiac disease associated with familial chronic urticaria and thyroid autoimmunity in a child. *Pediatrics*. 1999;104:e25.
29. Not T. Celiac disease is linked to autoimmune thyroid disease. *Digest Dis Sci*. 2000;45:403-6.
30. Reunala T. Incidence of familial dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol*. 1996;134:394-8.
31. Holmes G, Catassi C. Pathophysiology. En: Homes G, Catassi C, editors. *Fast facts-coeliac disease*. 1st. ed. Oxford: Health Press; 2000.