

Doença celíaca e infertilidade

Celiac disease and infertility

Mauri José Piazza¹
Almir Antonio Urbanetz²
Newton Sérgio de Carvalho¹
Ana Paula Lisboa Peixoto³

Palavras-chave

Infertilidade
Doença celíaca
Glúten
Gravidez

Keywords

Infertility
Celiac disease
Glutens
Pregnancy

Resumo

Doença celíaca ou enteropatia por sensibilidade ao glúten é uma doença crônica condicionada pelo desenvolvimento de uma hipersensibilidade ao glúten. É associada a uma ampla gama de manifestações clínicas existindo, simultaneamente, má digestão e um déficit na absorção de muitos nutrientes e vitaminas. Diversos estudos têm mostrado, também, uma maior prevalência desta com quadros de infertilidade, aparentemente sem uma causa definida. Este é o motivo da presente revisão.

Abstract

Celiac disease or gluten-sensitive enteropathy is a chronic illness characterized by the development of hypersensitivity to gluten. It is associated with a vast array of clinical manifestations, such as the occurrence of digestive problems and poor absorption of nutrients and vitamins. Several studies have also linked it to cases of infertility, apparently, without a known cause. This link is the motivation of the following review.

¹ Professores Titulares de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

² Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

³ Residência Médica em Ginecologia Obstetrícia e Especialização em Ginecologia Endócrina no Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Mauri José Piazza – Rua Padre Agostinho, 1923 – apto. 701 – Bigorriho – CEP: 80710-000 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: mpiazza@onda.com.br

Conflito de interesse: não há.

Introdução

Um aumento na incidência de diferentes fatores envolvidos que, infrequentemente, são as causas de anormalidades reprodutivas, incluindo infertilidade, abortamentos, baixo peso no nascimento e anormalidades menstruais, e exigem frequente atenção e métodos diagnósticos sempre mais acurados.

O objetivo da presente revisão é ressaltar a importância da doença celíaca (DC) como uma entidade capaz de gerar inúmeros distúrbios nessa área e, assim, reduzir-se a ocorrência dita como “infertilidade sem causa aparente”.

Metodologia

Foram analisados os trabalhos existentes nos diversos bancos de dados, com o intuito de obtermos os melhores artigos publicados em língua inglesa e especificamente relacionados com a pesquisa.

Assim, evidenciamos que existem, na base de dados *Public Medline* (PubMed), no período de 1924 até 2011, um total de 16.362 trabalhos sobre doença celíaca. Desde 1970 até a presente data, somente 90 estudos tentaram relacionar doença celíaca e infertilidade.

Revisão da literatura

A DC é uma doença crônica, de causa genética, manifestada pela intolerância ao glúten. Constitui-se numa herança multifatorial, pois envolve tanto aspectos genéticos quanto ambientais, na sua etiopatogenia.

Genes e predisposição genética

Conforme estudos de Clot e Babron¹ (D) e Sollid² (D), foram relacionados diversos genes, e outros fatores ainda não identificados, que estariam envolvidos no desencadear da DC e, desse modo, acredita-se que essa seja uma doença poligênica. Tais autores sugeriram que as células CD4 estão envolvidas na gênese da resposta imunológica ao glúten.

Houlston e Ford³ (C) evidenciaram que há uma predisposição genética, em certas famílias, apresentando-se com uma prevalência de 8 a 18%, entre os familiares de primeiro grau, e superior a 80%, em gêmeos monozigóticos.

McDonald et al.⁴ (C) foram os primeiros a sugerir a existência de uma herança autossômica dominante na doença celíaca, havendo a participação de diversos genes com uma penetrância incompleta.

Papel do sistema imunológico

Já em 1978, Pena et al.⁵ (D) e, posteriormente, Pena e Wijmenga⁶ (D) propuseram que existiriam dois *loci* gênicos

distintos no cromossomo seis, que atuariam de modo importante no desencadear da DC. Um, seria um locus dominante e estaria ligado ao *human leucocyte antigen* (HLA) DR3 e, o outro, um locus herdado de modo recessivo, que não seria ligado ao sistema HLA, mas estaria dentro do complexo principal de histocompatibilidade (CPH). O HLA-DR3 é um componente do gene alelo AH8 que está relacionado a doenças autoimunes como a *miastenia gravis*, tireoidite de Hashimoto e a DC.

Por sua vez, Stokes⁷ (D) descreveu a coexistência de DC com o sistema HLA e com as moléculas da classe I, tipo HLA-A1 e HLA-B8.

Na sequência, foi evidenciada forte associação com as moléculas da classe II, tipo HLA-DR3, conforme Sollid et al.⁸ (D). Posteriormente, evidenciou-se a associação de DC com o heterodímero HLA-DQ2 e com os alelos DQB1 e DQA1 e que estão associados com o haplótipo HLA-A1-B8-DR3⁹ (D). Trabace et al.¹⁰ (D), em 1984, evidenciaram uma maior participação da molécula DR7 no envolvimento de induzir uma maior susceptibilidade no desencadear da DC e, principalmente, na sua combinação com o DR3.

Estudos recentes têm mostrado existir influência de genes do CPH da classe II e, também, genes da região da classe III, que possuem papel importante na susceptibilidade à DC. Entre os genes localizados nessa região, foram evidenciados aquele que codifica o fator de necrose tumoral (TNF) alfa e citocinas de atividades pró-inflamatória e imunomoduladora¹¹ (C). Outras análises mostraram significativo aumento na frequência do alelo TNF-308 A na DC, independente dos alelos DRB1, DQA1 e DQB1, mas que, possivelmente, estaria relacionado com diferentes graus de gravidade e conforme a variabilidade clínica da doença¹². Na conclusão de Pena et al.¹² (C), os mesmos ressaltam que genes da classe III do CPH, ou as suas variantes, são os que desempenham papel de modulação diferenciado no controle da reação inflamatória e que, por sua vez, a combinação desses com alelos de associação primária (HLA-DQ) determinam as diferentes manifestações clínicas da doença.

Zhong et al.¹³ (C), estudando a presença de genes em autossomos de pacientes com DC na parte oeste da Irlanda, evidenciaram, em 5 diferentes cromossomos, os *loci* específicos nos cromossomos 6p23, 7q31, 11p11, 15q26 e 22cen.

Os conhecimentos de imunopatologia têm mostrado de modo importante, nos últimos anos, a participação de componentes humorais e celulares na resposta imunológica quando ocorre lesão da mucosa intestinal ou mesmo em outros locais.

É de grande relevância o infiltrado de células T na lâmina própria e no epitélio das vilosidades da mucosa intestinal dos celíacos. Na lâmina própria condicionada pela reação inflamató-

ria, existe a predominância de plasmócitos e linfócitos T CD4 e CD8, bem como de neutrófilos, mastócitos e eosinófilos.

Por sua vez, nos pacientes com DC, mas não tratados, existe a presença de imunoglobulinas (IgA e IgM) na mucosa intestinal e, também, ocorre a secreção de citocinas pelos linfócitos intraepiteliais, como o interferon γ ¹⁴ (B).

Sabe-se que a gliadina inicia o dano na mucosa intestinal e que envolve toda uma sequência de anormalidades imunológicas em indivíduos geneticamente predispostos. Também, as enzimas da luz intestinal digerem o glúten em peptídeos e que, desse modo, são expostos a transglutaminase intestinal. Essa enzima tem a capacidade de modificar esses peptídeos pela desaminação dos resíduos da glutamina, que são convertidos em ácido glutâmico. Os resíduos têm carga elétrica negativa e ligam-se de modo eficiente às moléculas HLA-DQ2 ou HLA-DQ8, que são capazes de induzirem resposta proliferativa dos linfócitos T CD4 gliadina-específicos.

A mucosa intestinal dos celíacos tem uma população de células T CD4 que reconhecem, através de seus receptores, esses complexos de peptídeos e, desse modo, emitem uma resposta imunitária com a liberação de citocinas.

Manifestações clínicas

As suas manifestações clínicas apresentam uma ampla variabilidade, podendo ser evidenciada já na infância, em torno dos 2 anos de idade, e o seu 2º pico de maior incidência ocorre em torno dos 40 anos.

As manifestações clínicas diferem grandemente, variando desde uma forma assintomática e silente, em forma latente, até uma forma com todas as manifestações condicionadas pela má absorção intestinal.

A severidade das manifestações não é proporcional ao grau de lesão e de atrofia da mucosa intestinal, pois mesmo pacientes com atrofia total das vilosidades intestinais, muitas vezes, poderão ser assintomáticos.

Outras manifestações clínicas atípicas poderão existir, sendo as manifestações extraintestinais dependentes, ou não, da má absorção intestinal. Seriam dependentes, dessa má absorção, a anemia por deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12; a neuropatia periférica pelo déficit de vitamina B12 e B1; retardo do crescimento nas crianças; dores ósseas pela osteopenia, osteoporose e déficit de cálcio; perda de peso; fraqueza e câimbras musculares pela redução do potássio, magnésio e cálcio; edema pela hipoalbuminemia; cegueira noturna pelo déficit de vitamina A; sangramentos e hematomas pela redução da vitamina K. Como manifestações extraintestinais e que não são dependentes do déficit alimentar, foram observadas a dermatite

herpetiforme; doenças neurológicas, como a enxaqueca e a epilepsia; miocardite; hemossiderose pulmonar; artrite; nefrite pela IgA; aumento das enzimas hepáticas ou insuficiência hepática e, também, a infertilidade.

Para firmar-se em definitivo o diagnóstico da DC, é essencial o estudo anatomopatológico de biópsias procedidas na mucosa do jejuno, sendo observados a ausência das vilosidades intestinais, hiperplasia das criptas e um maior infiltrado inflamatório. O estudo histológico evidencia um infiltrado de células plasmáticas e de linfócitos na lâmina própria da mucosa jejunal.

O número de linfócitos intraepiteliais e de células T gama e delta estão também aumentados e, em vista disso, Oberhuber et al.¹⁵ (B) estabeleceram a classificação histológica de Marsh com graus variáveis de tipos 0-1-2-3a-3b e 3c, onde são analisados a presença de linfócitos intraepiteliais, a quantidade de criptas e o número de vilosidades intestinais. Assim são estabelecidos os diversos graus de gravidade da DC (Tabela 1).

Diagnóstico laboratorial

Os testes laboratoriais efetuados para a análise dos anticorpos não podem substituir o exame histológico, mas são importantes para o *screening* de pacientes com poucos sintomas, ou que tenham um maior risco para o desenvolvimento da DC.

A determinação sorológica do anticorpo IgA antiendomísio é o teste laboratorial de maior importância, tendo uma sensibilidade e especificidade em torno de 97%, embora, em certos laboratórios, esse teste apresente uma menor sensibilidade. Ele evidencia a presença da transglutaminase tecidual.

O teste de anticorpos antigliadina (IgA antigliadina) tem uma sensibilidade menor, sendo essa em torno de 80–90% e sua especificidade de 85–95%. Por sua vez, os anticorpos IgG antigliadina são menos sensíveis, com taxa de 75–85%, e sua especificidade é de 75–90%.

Tabela 1 - Definições dos diversos estágios da doença celíaca

Estágios da doença celíaca	Manifestações
Clinicamente evidente	Manifestações gastrointestinais e sinais de má absorção; Mudanças histológicas com atrofia dos vilos e hipertrofia das criptas da mucosa intestinal.
Silenciosa ou assintomática	Pacientes assintomáticos com alterações histológicas intestinais.
Atípica	Manifestações extraintestinais, como sintomas neurológicos ou nefropatia IgA. Alterações intestinais na histologia.
Latente ou potencial	Predisposição genética e anormalidades imunológicas com a possibilidade de desenvolver-se tardiamente.
Refratária	Pacientes que não respondem à dieta isenta de glúten ou mais tarde tornam-se não responsivos. Maior risco para linfomas.

A soroconversão após o início da dieta livre de glúten não é, necessariamente, acompanhada da normalização da mucosa intestinal, mas suas titulações no plasma serão negativas habitualmente após 1 ano do início da dieta. Devido a isso, os testes sorológicos com a avaliação dos anticorpos não são fidedignos na avaliação do estado da mucosa intestinal após o início da dieta isenta de glúten.

Tratamento

O manejo requerido após o diagnóstico da DC inclui, basicamente, uma dieta totalmente isenta de glúten, conhecendo-se que esse se encontra presente no trigo, cevada, aveia e centeio. A atenção permanente é essencial, pois pequenas quantidades de glúten poderão estar presentes e escondidas em diferentes produtos alimentares, funcionando como contaminantes permanentes.

Doença celíaca e infertilidade

A busca por outros possíveis fatores causais, não usuais, quando não se detectam agentes masculinos ou femininos, como geradores da infertilidade deverá ser sempre amplamente investigada. Assim, outras causas de infertilidade poderão ser devidas a outras doenças maternas e, entre essas, a DC. Alguns estudos anteriores^{16,17} (B, C) evidenciaram que seria entre 4 a 8% a prevalência de DC como fator de infertilidade inexplicável. Por sua vez, em outro estudo, foi evidenciado que o retorno da fertilidade poderá suceder espontaneamente só com o estabelecimento de uma dieta isenta de glúten¹⁸ (B).

Os resultados encontrados em países europeus e no oriente médio são contraditórios, pois, em 2008, Jackson et al.¹⁹ (B) não encontraram igual prevalência na população americana, residente na Califórnia. Nessa avaliação, de 125 mulheres com quadro de infertilidade não explicada, somente 1 foi evidenciada ser portadora de DC, configurando-se uma prevalência de 0,8%.

Khoshbaten et al.²⁰ (C), analisando um grupo de 100 casais iranianos sem causas aparentes de infertilidade, concluíram que existia alta prevalência de titulações sorológicas para DC, quando comparados com um grupo de pacientes com fertilidade normal.

Na Sardenha, Itália, a prevalência encontrada da DC, na população geral, foi bastante alta e atingiu 10,6 pacientes por 1.000 mulheres, conforme estudo de Meloni et al.²¹ (B), mesmo em sua forma subclínica.

Quanto às disfunções ginecológicas induzidas pela evolução da DC, já, em 2004, Kotze²² (B) descreveu que, num grupo de 18 pacientes adolescentes brasileiras com DC, fora observado um atraso no desenvolvimento puberal e que a menarca ocorrera mais tardiamente nesse grupo, quando comparado com um grupo de 22 pacientes com síndrome do cólon irritable. Houve

também, no grupo de celíacas, uma maior ocorrência de períodos de amenorreia secundária e foi observado que o suceder da menopausa e o período de vida reprodutiva não tiveram mudanças significativas. Também, Bykova et al.²³ (C), em 2011, em um grupo de 132 mulheres com DC, mostraram que a menarca foi mais tardia (14,3 anos), quando comparado ao grupo controle de 105 mulheres com disfunções intestinais funcionais (13 anos). Os autores também observaram no grupo das celíacas que 61,3% dessas tinham irregularidade menstrual, que períodos de amenorreia sucederam em 43,9% dessas e que uma maior disfunção sucedeu naquelas portadoras de uma maior severidade da doença. Por sua vez, com o estabelecer de uma dieta isenta de glúten, já entre 6–8 meses dessa, 43% das celíacas tiveram o restabelecimento da sua função menstrual normal.

Stephansson et al.²⁴ (B), em 11.097 mulheres suecas com endometriose, observaram nessas a ocorrência de um maior risco para o desenvolvimento da DC. O risco absoluto de endometriose, em paciente com DC, foi de 112/100.000 pacientes-ano, estudo esse comparado com um grupo controle de 54.992 mulheres sadias²⁴.

Quanto às anormalidades obstétricas passíveis de sucederem em mulheres com DC, Sher e Mayberry¹⁸, já em 1996, concluíram, em um estudo caso-controle com 80 celíacas e 70 saudáveis (controle), que a taxa de abortamento nessa eventualidade foi de 15% e, essa taxa, nas mulheres do grupo controle foi somente de 6%. Após o diagnóstico e tratamento efetuado, a taxa de abortamento nos 2 grupos tornou-se similar. Quanto ao número de recém-nascidos (RN), foi de 120 nascidos vivos e 7 natimortos, no grupo das celíacas, e, naquelas do grupo controle, foram 161 nascidos vivos e somente 1 natimorto.

Em outro estudo, Martinelli et al.²⁵ (B), num grupo de 845 gestantes, identificaram 12 mulheres que também eram portadoras da DC. A evolução da gestação foi desfavorável em 7 dessas 12 pacientes com DC, mas 6 RN sadios nasceram, sem problemas, após essas mulheres terem estabelecido uma dieta isenta de glúten, por prazo superior a 1 ano. Concluíram que a história de abortamentos, anemia, baixo peso ao nascer e evolução desfavorável da gestação são indicadores para a realização de testes laboratoriais para a DC.

Na tentativa de estabelecerem as possíveis causas relacionadas à interrupção precoce da gestação, Ciacci et al.²⁶ (B) observaram que, num grupo de gestantes com DC, havia uma maior frequência de mutações nos genótipos e que uma variante do gene PAI-1 4G estaria aumentada.

Em outro estudo, Di Simone et al.²⁷ (B) observaram que a presença de anticorpos antitransglutaminase, presentes nas gestantes com DC, seriam os responsáveis pelo dano tecidual, especificamente dano no tecido trofoblástico, condicionando uma

Tabela 2 - Doença celíaca latente e avaliação reprodutiva

	Abort.Rep. n=104 (%)	Natimortos n=104 (%)	Infertil. n=230 (%)	Retardo cresc. n=150 (%)	Controle n=305 (%)
IgA tT	6,7	5,7	5,65	9,33	1,31
IgA A	6,7	13,4	13,04	30,7	1,31
IgG AG	20,19	9,6	12,6	16,0	6,23
IgA EM	4,81	4,81	4,87	6,7	0,9

Abort.Rep., abortamentos de repetição; Infertil., infertilidade; cresc., crescimento intrauterino; IgA tT, IgA transglutaminase; IgA A, IgA anti gliadina; IgG AG, IgG anti gliadina; IgA EM, IgA anti endomísio.
Fonte: Kumar et al.²⁸

maior apoptose tecidual. Desse modo, existiria uma anormalidade à implantação trofoblástica e a progressão da gestação.

Por sua vez, em estudo recente, Kumar et al.²⁸ (A) estudaram 5 grupos de pacientes: com abortamentos de repetição (n=104), natimortos (n=104), infertilidade sem causa aparente (n=250), retardo de crescimento intrauterino (n=150) e um grupo controle (n=305) onde podemos observar, na Tabela 2, consideráveis resultados. Analisando-se esses resultados, pode-se observar que quadros mesmo latentes de DC são capazes de induzirem abortamentos recorrentes, crescimento intrauterino retardado, natimortos e também infertilidade sem causa aparente. Nesse mesmo estudo, permitiu-se também concluir que havia uma maior incidência de soropositividade para a DC quando ocorria

a história de parto pré-termo, recém-natos de baixo peso e maior taxa de partos cesáreos (Tabela 2).

Conclusões

Os dados até agora obtidos permitem dar suporte a hipótese de que a DC, clinicamente manifesta ou mesmo subclínica, nas formas latente ou silenciosa, representam um risco à fertilidade das pacientes. No entanto, a total compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos ainda permanece desconhecida.

Exige-se, dessa maneira, que os clínicos e os ginecologistas obstetras devam estar atentos às possíveis manifestações da DC e que avaliações laboratoriais possam e devam ser efetuadas.

Leituras suplementares

- Clot F, Babron MC. Genetics of celiac disease. *Mol Genet Metab.* 2000;71:76-80.
- Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Ann Rev Immunol.* 2000;18:53-81.
- Houlston RF, Ford D. Genetics of celiac disease. *QJM.* 1996;89:737-43.
- McDonald WC, Dobbins WO III, Rubin CE. Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine. *N Engl J Med.* 1965;272:448-56.
- Pena AS, Mann DL, Hague NE, Heck JA, van Leeuwen HA, van Rood JJ, et al. Genetic basis of gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterology* 1978; 75:230-5.
- Pena AS, Wijmenga C. Genetics factors underlying gluten-sensitivity enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1:526-33.
- Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, Mackintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult celiac disease. *Lancet.* 1972;2:162-4.
- Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha-beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989;169:345-50.
- Tosi R, Vismara D, Tanigati N, Ferrara GB, Cicimarra F, Buffalano W, et al. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol.* 1983;28:395-404.
- Trabace S, Giunta A, Rosso M, Marzorati D, Cascino I, Tettamanti A, et al. HLA-ABC and DR antigens in celiac disease. *Vox Sang.* 1984;46:102-6.
- McManus R, Wilson AG, Mansfield J, Weir DG, Delf GW, Kelleher D. TNF2, a polymorphism of the tumour necrosis-alpha gene promoter is a component of the celiac disease major histocompatibility complex haplotype. *Eur J Immunol.* 1996;26:2113-8.
- Pena AS, Garrote JA, Crusius JB. Advances in the immunogenetic of coeliac disease. Clues for understanding the pathogenesis and disease heterogeneity. *Scand J Gastroenterol.* 1998;suppl 225:56-8.
- Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Stevens FM, McCarthy CF, et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the west counties of Ireland. *Nat Genet.* 1996;14:329-33.
- Romaldini CC, Barbieri D, Okay TS, Raiz RJ, Cancado EL. Serum soluble interleukin-2-receptor, interleukin 6 and tumor necrosis factor-alpha levels in children with celiac disease: response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:513-7.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1185-94.
- Meloni GF, Dessole F, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod.* 1999;14:2759-61.
- Collin P, Viska S, Heinonen PK, Alstrom O, Pikkairanen P. Infertility and coeliac disease. *Gut.* 1996;39:382-4.
- Sher KS, Maybery JF. Female fertility obstetric and gynaecological history in celiac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:76-7.
- Jackson JE, Rosen M, McLean T, Moro J, Croughan M, Cedars MI. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 2008;89:1002-4.
- Khoshbaten M, Rostami Neiad M, Farzady L, Sharifi N, Hashemi SH, Rostami K. Fertility disorder associated with celiac disease in males and females: fact or fiction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:1308-12.
- Meloni GF, Dore A, Fanciulli G, Tanda F, Bottazzo GF. Subclinical celiac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet.* 1999;353:37.
- Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:567-74.
- Bykova SV, Sabelnikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Kruma LM, Chikunova BZ. Reproductive disorders in women with celiac disease. Effect of etiotropic therapy. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2011;3:12-8.
- Stephansson O, Falconer H, Ludvigsson JF. Risk of endometriosis in 11000 women with celiac disease. *Hum Reprod.* 2011;26:2896-901.
- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapanese E, Fasano C, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *Gut.* 2000;46:332-5.
- Ciaci C, Tortora R, Scudiero O, Di Fiore R, Salvatore F, Castaldo G. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia. *Dig Liver Dis.* 2009;41:717-20.
- Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac disease are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2254-61.
- Kumar A, Meena M, Begun N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S, et al. Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril.* 2011;95:922-7.