

Anemia en la enfermedad celíaca

Autores Yéssica Pontet¹ , Carolina Olano²

Afiliación 1 Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.
2 Clínica de Gastroenterología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Autora de Correspondencia: Dra. Yéssica Pontet. Correo: yespontet@gmail.com ORCID: [0000-0002-1537-1280](https://orcid.org/0000-0002-1537-1280)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2021; 75(2): 66-70.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 20/05/2021

Fecha de revisión: 26/05/2021

Fecha de Aprobación: 26/05/2021

Resumen

La anemia es una manifestación frecuente de la enfermedad celíaca en adultos. Por tanto, la sola presencia de anemia hace imperiosa la búsqueda activa de esta patología. La causa de la anemia en la enfermedad celíaca es multifactorial, la ferropénica es la más frecuente. El déficit de hierro puede explicarse por malabsorción, ingesta inadecuada, microsangrados intestinales y además por la descamación del epitelio intestinal. En general no responde a la suplementación oral con hierro, pero sí a la dieta libre de gluten. El déficit de ácido fólico es frecuente también ya que comparte sitio de absorción con el hierro. En pacientes que cumplen la dieta libre de gluten puede perpetuarse por el uso de harinas no suplementadas con el aporte mínimo requerido. Aunque la afectación ileal que provoque déficit de vitamina B 12 es poco prevalente, su déficit no es despreciable en estos pacientes y se asocia a alteraciones en la secreción ácida y al sobrecrecimiento bacteriano que puede estar asociado. La anemia inflamatoria también es una causa para considerar como en cualquier enfermedad crónica. Cursa con inhibición de la eritropoyetina por el estado proinflamatorio y aumento de los niveles de ferritina y hepcidina. En todos los casos el cumplimiento de la dieta libre de gluten es fundamental. En un paciente celíaco que cumple la dieta y persiste con anemia luego de un período considerable, debe considerarse de acuerdo con el contexto, que se trate de enfermedad celíaca refractaria o que exista una complicación. De lo contrario, obliga a buscar diferenciales independientes de la enfermedad celíaca.

Palabras clave: enfermedad celíaca, anemia, ferropenia.

ANEMIA IN CELIAC DISEASE

Abstract

In adults, anemia is a common manifestation of celiac disease. Therefore, the mere presence of anemia makes the active search for this pathology imperative. The cause of anemia in

celiac disease is multifactorial, iron deficiency is the most frequent. This deficiency can be explained by malabsorption, inadequate iron intake, intestinal micro bleeding and by desquamation of the intestinal epithelium. In general, it does not respond to oral supplementation but to the gluten-free diet. Folic acid deficiency is also frequent, as it shares with iron the absorption site. In patients under a gluten-free diet, the deficiency can be perpetuated if supplemented flours are not considered. Ileal involvement causing vitamin B12 deficiency is not common but lowers levels can be found, due to bacterial overgrowth or acid secretion disorders. Inflammatory anemia is also a cause to consider as in any chronic disease. It occurs with the inhibition of erythropoietin due to a pro-inflammatory state and increased levels of ferritin and hepcidin. In all cases, compliance with a gluten-free diet is essential. In a celiac patient who complies with the diet and persists with anemia after a considerable period, a refractory or complicated disease must be considered. Otherwise, it forces to look for independent differentials.

Key words: celiac disease, anemia, iron deficiency.

Generalidades

La Enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad multiorgánica, autoinmune y crónica que afecta en especial el intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos y que se desencadena por la ingesta de gluten.¹⁻⁴ Puede desarrollarse a cualquier edad y presenta un amplio espectro de manifestaciones intestinales y extraintestinales que pueden variar a lo largo de la vida.^{2,3} La presentación típica con síndrome malabsortivo es más habitual en pediatría, mientras que en adultos los síntomas digestivos suelen ser leves e intermitentes y tienen mayor relevancia los extraintestinales.²⁻⁴

El diagnóstico se basa en la presencia de atrofia vellositaria que se distribuye de forma continua y/o parcheada y es más frecuente en los sectores proximales del intestino delgado. Otro de los pilares diagnósticos es la presencia de anticuerpos anti-transglutaminasa (alta sensibilidad), anti endomisio (alta especificidad) y péptidos deaminados de gliadina.^{4,5}

Las manifestaciones hematológicas de la EC incluyen anemia, trombocitosis o trombocitopenia, eventos trombóticos o hemorrágicos, deficiencia de IgA, hipoesplenismo y linfoma⁷. La anemia es la más frecuente y en ocasiones la única forma de presentación. Lamentablemente en muchas ocasiones la presencia de anemia, aún luego de la falta de respuesta a la suplementación con hierro, no advierte a los médicos sobre el posible diagnóstico de EC, llevando a sub-diagnóstico o su retraso.⁷⁻⁹

Se ha encontrado que 3% de aquellos con anemia ferropénica presentan EC confirmada por biopsia y que hasta la mitad de los pacientes con EC de cualquier edad tienen anemia al diagnóstico.^{10,11} Se ha descrito que los celíacos que debutan con anemia tendrían una evolución más severa que aquellos que lo hacen con diarrea.¹²

Anemia carencial

Déficit de hierro

El hierro es un micronutriente crucial y se absorbe a nivel del duodeno proximal. Este es el sector más frecuentemente afectado por la atrofia en la EC, por lo tanto, su malabsorción es la principal causa de anemia en esta enfermedad.¹³ Su severidad estaría relacionada a la extensión de la atrofia. En este sentido, se ha demostrado que aquellos con afectación exclusiva del bulbo duodenal tienen menor deficiencia de ferritina que aquellos con afectación extensa.¹⁴⁻¹⁶ Sin embargo, se ha descrito mayor prevalencia de este tipo de anemia en celíacos caucásicos.¹⁷

Tabla 1. Causas de anemia en la enfermedad celíaca.

Causa	Mecanismo implicado
Ferropenia	Malabsorción Déficit en la dieta Pérdidas intestinales Descamación Hemólisis Otros
Déficit de ácido fólico	Malabsorción Déficit en la dieta
Déficit de vitamina B12	Malabsorción Enfermedades asociadas (SIBO, gastritis autoinmune)
Enfermedad crónica	Inflamación sistémica

Otros mecanismos que pueden contribuir con la ferropenia en EC podrían estar vinculados con disminución de la ingesta (por limitantes en la dieta), sangrado digestivo oculto por microsangrados o descamación del epitelio (Tabla 1).¹⁸⁻¹⁹ Aunque la DLG no debería significar una limitante en la ingesta de hierro, la utilización de harinas “sin gluten” puede contribuir a la deficiencia. Esto es debido a que en muchos países la harina de trigo, pero no las harinas permitidas para celíacos, está fortificada con hierro y/o ácido fólico con la finalidad de asegurar una ingesta mínima en la población. En Uruguay, por

ejemplo, en 2006 se reglamentó la adición de 30 mg de hierro (sulfato ferroso deshidratado o fumarato ferroso) y 2,4 mg de ácido fólico por kilo de harina de trigo.²⁰

Si la anemia se acompaña de repercusión general u otros elementos de alarma (dolor abdominal, fiebre, sangrado intestinal), es importante considerarla presencia de complicaciones como la yeyunitis ulcerativa no granulomatosa o el linfoma intestinal. Éstas pueden provocar pérdidas digestivas ocultas o aumentar el consumo.²¹

La hemólisis intravascular aumenta las pérdidas urinarias de hierro y se asocia a las enfermedades autoinmunes por lo que podría ser una causa sobreagregada. Apoyando esta teoría, se ha descrito mejoría con DLG pese a mala evolución con corticoides.²² Existen reportes excepcionales de anemia sideroblástica asociada al déficit de piridoxina que evoluciona favorablemente luego de la instauración de DLG.²³ También se ha descrito en pediatría la ocurrencia de anemia ferropénica en celíacos con hemosiderosis pulmonar (Síndrome de Lane-Hamilton) pero se considera extremadamente poco frecuente. En estos casos, algunos pacientes requirieron corticoides e inmunosupresores, pero otros evidenciaron mejoría con DLG.^{24,25} Finalmente, se han descrito cambios en la mucosa gástrica de pacientes celíacos. Algunos autores lo atribuyen a probable infección concomitante por *Helicobacter pylori* que contribuiría a la anemia ferropénica.²⁰

Regulación del transporte férrico

El hierro participa del transporte de oxígeno por su papel en el grupo hem de la hemoglobina. Además, se encuentra en otras proteínas como citocromos y mioglobina, lo que explicaría la fatiga que acompaña la ferropenia aún en ausencia de anemia.²⁶

En condiciones habituales el hierro ingresa a la célula epitelial de la mucosa duodenal en su forma ferrosa. El pasaje de la forma férrica a ferrosa requiere de una reductasa en la superficie apical de las células y de un microambiente ácido. Su ingreso requiere esta transformación y se realiza a través de un transportador divalente de metales (DMT1).²⁷ Las mutaciones en este transportador pueden ser causa de anemia microcítica.²⁸ Dentro del enterocito se pueden almacenar grandes cantidades de hierro por lo que la liberación por la membrana basolateral a través de la ferroportina puede ser controlada. Luego el hierro se oxida por ferroxidasas (hepaestina, ceruloplasmina) y se une a una proteína glicosilada denominada transferrina, que tiene capacidad para transportar dos iones férricos, para circular en el torrente sanguíneo. El hierro en exceso también puede almacenarse en el hígado para luego abastecer a las células maduras de la serie roja.^{20,29}

Para mantener los niveles de hierro en un rango constante se requiere en condiciones normales de una estricta regulación y la hepcidina (proteína secretada por los hepatocitos) es la protagonista de este mecanismo.^{20,30} Su concentración depende de la del hierro y su función es controlar principalmente la ferroportina. Su unión implica que, si se produce endocitosis

de la ferroportina, la hepcidina se destruye por actividad lisosomal. Si ocurren mutaciones en la ferroportina, la unión con la hepcidina puede alterarse con una consiguiente sobrecarga férrica.³¹ Si existe hipoxia o hemorragia significativa, el aumento de eritropoyetina puede desencadenar supresión medular de hepcidina.^{32,33}

En el contexto de EC, además del área de absorción reducida, se ha estudiado si se alteran concomitantemente los mecanismos regulatorios del transporte férrico. Se ha descrito que los pacientes celíacos presentan un aumento de DMT1, ferroportina, hepahectina y del receptor de transferrina, así como un descenso en los depósitos de hierro. Sin embargo estos cambios también se producen en aquellos no celíacos con anemia ferropénica por lo que no dependería de la enfermedad.^{34,35} Otros autores encontraron que en EC tanto el DMT1 como la ferroportina se encuentran aumentados, independiente de si existe deficiencia de hierro, y que los niveles de ferritina también se encontrarían aumentados pero sólo en aquellos con EC y ferropenia.³² El aumento en la proliferación de enterocitos que se observa en EC tampoco tendría consecuencias en la absorción.³¹

En un trabajo aún no publicado realizado por nuestro grupo se analizó el rol de la hepcidina en la anemia de la enfermedad celíaca. Se comparó un grupo con EC activa, otro sin actividad (definida por la presencia de auto anticuerpos negativos) y otro control. Se evidenció anemia en 78% y su distribución no difirió de forma significativa entre la variable actividad. Se analizaron los componentes del metabolismo férrico y el perfil era congruente con ferropenia salvo por una ferritina elevada, característico de la anemia inflamatoria. Se encontró que la IL-6 estaba significativamente aumentada en EC con respecto a controles, pero sin diferencias con la actividad. Sin embargo, los niveles de hepcidina no se correlacionaron con los de IL-6 o ferritina, sin diferencias para la variable actividad o anemia. Se considera que estos valores de hepcidina incambiables pueden corresponder a la coexistencia de un estímulo a la baja como el déficit de hierro y otro al alza como el estado proinflamatorio y la consiguiente ferropenia funcional.

Manejo de la anemia ferropénica

Clínicamente la anemia ferropénica puede cursar por un período prolongado de manera asintomática ya que la velocidad de instauración suele ser lenta. De acuerdo con la severidad pueden presentarse síntomas de síndrome funcional anémico como palpitations o fatiga. Paralelamente el paciente puede presentar signos de ferropenia crónica como uñas quebradizas o glositis. En pediatría es frecuente el hábito de pica.^{13,16,36} A nivel bioquímico se caracteriza por anemia con volumen corpuscular medio descendido, anisocitosis, ferritina y hierro sérico disminuidos.³⁷ Sin embargo, se ha descrito que hasta 40% de los pacientes pueden tener volumencorpuscular medio normal.³⁸

El tratamiento se basa en la implementación de una dieta libre de gluten (DLG) para revertir la atrofia, ya que es característica la falta de respuesta a los suplementos orales de hierro. Si el

paciente se encuentra sintomático, puede recurrirse a hierro endovenoso.³⁹ Aunque puede persistir por períodos variables luego del inicio de la DLG, se ha descrito hasta 92% de mejoría con su implementación. En caso de persistencia de la anemia, deberían buscarse otras causas o considerar la eventualidad de EC refractaria.⁴⁰⁻⁴³

Déficit de ácido fólico

El ácido fólico se absorbe en el mismo lugar que el hierro por lo que su malabsorción también puede ser un problema en EC. Además, el uso de harinas aptas para celíacos que comercialmente no están enriquecidas puede contribuir a su déficit. Se ha descrito que la prevalencia de esta deficiencia es 20-30% al momento del diagnóstico.¹¹ Como resultado puede evidenciarse anemia macrocítica si la deficiencia es exclusiva, o normocítica si es combinada con ferropenia.^{10,20}

Las estadísticas de los pacientes con EC en nuestro servicio, demostraron que mientras la anemia revertía en 64% de los pacientes luego del inicio de la DLG, los valores de folato inicialmente normales descendían en 70%. La falta de suplementación de harinas distintas de la de trigo podría explicar esta carencia a largo plazo en pacientes que cumplen la DLG. Sería beneficioso que se implemente una regulación en este sentido.

Déficit de vitamina B12

La vitamina B12 se absorbe a nivel del íleon terminal. Como este es un sector habitualmente poco comprometido por la EC, su déficit es infrecuente. Sin embargo, se ha descrito que la deficiencia de vitamina B12 es un problema malabsortivo significativo a considerar en el abordaje de la EC.^{8,10,20} Se ha descrito una prevalencia de esta deficiencia en pacientes con diagnóstico reciente de EC de 8-41%. Se le puede atribuir a disminución de la acidez gástrica asociada, a sobrecrecimiento bacteriano por consumo, a gastritis autoinmune (menor eficiencia de factor intrínseco) y en menor medida a disfunción del intestino delgado distal.^{44,45}

Anemia inflamatoria

La anemia inflamatoria o de las enfermedades crónicas también puede observarse en el contexto de EC y tendría un rol protagónico en algunos pacientes. Su prevalencia es 3,9-17%.⁴⁴ Se caracteriza por un estado proinflamatorio sistémico que inhibe la eritropoyesis y cursa con niveles de ferritina elevados.^{20,46,47} Se ha demostrado una activación gliadina-dependiente de las células mononucleares de la lámina propia, con aumento en la producción de interferón- γ e interleucinas IL-6 y 8, mediadores que también son causa de anemia inflamatoria. Estos pacientes tienen niveles de eritropoyetina significativamente inferiores, pero no se encontró correlación con los niveles de pro-hepcidina.⁴⁴ Sin embargo, algunos

plantean que el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias estimularía la producción de hepcidina.⁴⁸

Se han descrito casos de anemia aplásica asociada a EC pero su ocurrencia es infrecuente.^{49,50}

Mensaje final

La anemia en la Enfermedad celiaca es multifactorial y puede constituir su única forma de presentación. La causa ferropénica es la más frecuente y puede deberse no sólo a malabsorción. La deficiencia más frecuentemente asociada a la ferropenia es la de ácido fólico. La anemia inflamatoria también es una causa que considerar como en cualquier enfermedad crónica. Cursa con inhibición de eritropoyetina por el estado proinflamatorio y aumento de los niveles de reactantes de fase aguda como ferritina y hepcidina.

La forma de presentación más frecuente de enfermedad celiaca en adultos es la anemia por lo que el despistaje de esta enfermedad debe estar presente en el algoritmo diagnóstico de un paciente con este hallazgo.

Clasificación del trabajo

AREA: Gastroenterología

TIPO: Clínico

TEMA: Intestino delgado

PATROCINIO: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias

- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62(1): 43–52.
- Bai JC, Ciacci C, Corazza GR, et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología – Enfermedad celiaca. Última versión 2016. (Internet)
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, 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.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–76.
- Pinto-Sanchez MI, Bercik P, Verdu EF, et al. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig. Dis.* 2015; 33, 147–54.
- Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* 2019; 17: 142.
- Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1401–11.
- Catal F, Topal E, Ermistekin H, et al. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten free diet. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 663–7.
- Berry N, Basha J, Varma N, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open* 2018; 2: 196–200.
- Mahadev, S.; Laszkowska, M.; Sundstrom, J.; Björkholm, M.; Lebwohl, B.; Green, P.H.R.; Ludvigsson, J.F. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia—A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2018, 155, 374–82.
- Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Scheuren MA, Berkenpas M, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013, 5, 3975–92.
- Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, et al. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1472–7.
- Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, et al. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47: 1401–11.
- Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1125–34.
- Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A, et al. Ultra-short celiac disease is a distinct and milder phenotype of the disease in children. *Dig. Dis. Sci.* 2019; 64: 167–72.
- Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and Iron Deficiency in Children with Potential Celiac Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 64: 56–62.
- Murray JA, McLachlan S, Adams PC, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 808–14.
- Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet. Role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child* 1979; 54: 375–8.
- Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334: 1163–7.
- Russo M, Elichalt M, Vázquez D, et al. Fortificación de harina de trigo con ácido fólico y hierro en Uruguay; implicancias en la nutrición. *Rev Chil Nutr* 2014; 41 (4): 399–403.
- Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(31): 9233–8.
- Ivanovski P, Nikolić D, Dimitrijević N, et al. Erythrocytic transglutaminase inhibition hemolysis at presentation of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5647–50.
- Dawson AM, Holdsworth CD, Pitcher CS. Sideroblastic anaemia in adult coeliac disease. *Gut* 1964; 5: 304–8.
- Hendrickx GF, Somers K, Vandenplas Y. Lane-Hamilton syndrome: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1597–1602.

25. Taytard J, Nathan N, de Blic J, et al. New insights into pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis: the French RespiRare(®) cohort. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 161.
26. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, et al. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012; 184: 1247-54.
27. Illing AC, Shawki A, Cunningham CL, et al. Substrate profile and metal-ion selectivity of human divalent metal-ion transporter-1. *J Biol Chem* 2012; 287: 30485-96.
28. Iolascon A, De Falco L. Mutations in the gene encoding DMT1: clinical presentation and treatment. *Semin Hematol* 2009; 46: 358-70.
29. Cherukuri S, Potla R, Sarkar J, et al. Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption. *Cell Metab* 2005; 2: 309-19.
30. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-102.
31. Sham RL, Phatak PD, West C, et al. Autosomal dominant hereditary hemochromatosis associated with a novel ferroportin mutation and unique clinical features. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 34: 157-61.
32. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 307: G397-G409.
33. Liu Q, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 4635-44.
34. Barisani D, Parafioriti A, Bardella MT, et al. Adaptive changes of duodenal iron transport proteins in celiac disease. *Physiol Genomics* 2004; 17: 316-25.
35. Sharma N, Begum J, Eksteen B, et al. Differential ferritin expression is associated with iron deficiency in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 794-804.
36. Korman SH. Pica as a presenting symptom in childhood celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 139-41.
37. Balaban DV, Popp A, Beata A, et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width-to-lymphocyte ratio for celiac disease. *Rev. Romana Med. Lab.* 2018; 26: 45-50.
38. Johnson-Wimbley TD, Graham DY. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Adv. Gastroenterol.* 2011; 4: 177-84.
39. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017; 65: 75-9.
40. Saez LR, Alvarez DF, Martinez IP, et al. Refractory iron-deficiency anemia and gluten intolerance — response to gluten-free diet. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103: 349-54.
41. Hopper AD, Leeds JS, Hurlstone DP, et al. Are lower gastrointestinal investigations necessary in patients with celiac disease? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 17: 617-21.
42. Balaban DV, Popp A, Radu FI, et al. Hematologic Manifestations in Celiac Disease—A Practical Review. *Medicina* 2019; 55 (373): 1-8.
43. Annibale B, Severi C, Chistolini A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 132-7.
44. García Á, Lucendo A. Review: Nutritional and Dietary Aspects of Celiac Disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2011; 26: 163-73.
45. Martín R, Nestares M, Díaz J, et al. Multifactorial Etiology of Anemia in Celiac Disease and Effect of Gluten-Free Diet: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 2019: 2557.
46. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol.* 2007; 82: 996-1000.
47. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Hematologica* 2008; 93: 1785-91.
48. Berry N, Basha J, Varma N, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India. *JGH Open*, 2018; 2(5): 196-200.
49. Basu A, Ray Y, Bowmik P, et al. Rare association of celiac disease with aplastic anemia. Report of a case from India. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2014; 30: 208-11.
50. Chatterjee S, Dey PK, Roy P, et al. Celiac disease with pure red cell aplasia: An unusual hematologic association in pediatric age group. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 2014; 30: 383-5