

Serebral Kalsifikasyon Tanısı Alan Hastalar Çölyak Hastalığı Açısından Araştırılmalı Mı?

Sedat Işıkkay¹, Serkan Kırık², Nurgül Işıkkay³, Şamil Hızlı⁴, Olcay Güngör², Yasemin Kırık⁶

ÖZET:

Serebral kalsifikasyon tanısı alan hastalar çölyak hastalığı açısından araştırılmalı mı?

Amaç: Bu çalışmada çölyak hastalığı ve serebral kalsifikasyon arasındaki ilişki ve prevalansı saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Serebral kalsifikasyonu olan çocuklar çölyak hastalığı yönünden anti-doku transglutaminaz IgA kullanılarak tarandı.

Bulgular: Toplamda 129 serebral kalsifikasyonu olan hasta (6 ay-16 yaş arası 75 erkek ve 54 kız) tetkik edildi. Kontrol grubu 223 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı. Çölyak hastalığı olan hastalarda serebral kalsifikasyon anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.01$). Üç hastanın duodenal biyopsisinde total villus atrofi saptandı. Bu hastalarda demir eksikliği anemisi ve boy kısalığı mevcuttu. Bu hastalarda oksipital lobda kalsifikasyon saptanmadı. Koroid pleksus ve pineal glandda nonspesifik kalsifikasyonlar saptandı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, intrakranial kalsifikasyonun çölyak hastalarında az miktarda olması intrakranial kalsifikasyon ve çölyak hastalığı arasında güçlü bir birliktelik olmadığını gösterdi. Pineal gland ve koroid pleksusta kalsifikasyonun olması çölyak hastalığı ile ilişkili olabilir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, serebral kalsifikasyon, çocuk

ABSTRACT:

Should children diagnosed with cerebral calcification be screened for celiac disease?

Objective: In this study, we aimed to examine the prevalence and relationship of celiac disease (CD) in children with cerebral calcifications (CC).

Material and Methods: Children with cerebral calcifications were screened for celiac disease using the anti-tissue transglutaminase IgA antibody.

Results: A total of 129 children with CC (75 boys, 54 girls; age: 6 months to 16 years) were evaluated. Control group consisted of 223 healthy children. The prevalence of CD was significantly higher in patients with CC than control subjects ($p=0.01$). In three patients pathological examination of duodenal biopsy resulted as total villous atrophy. All three patients had both iron deficiency anemia and short stature problem. Although, no calcification in occipital lobe was detected in computed tomography of these three patients, there were nonspecific calcifications in choroid plexus and pineal gland localizations.

Conclusion: According to results from our study, prevalence of celiac disease being low in patients with intracerebral calcifications suggested that there is not a strong correlation between development of calcification and celiac disease. It suggested that occurrence of calcification in choroid plexus and/or pineal gland might be related to celiac disease.

Keywords: Celiac disease, cerebral calcification, child

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(4):309-14



¹Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, Gaziantep - Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, Kahramanmaraş - Türkiye

³Şehit Kamil Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, Gaziantep - Türkiye

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Gastroenteroloji, Ankara - Türkiye

⁵Necip Fazıl Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kahramanmaraş - Turkey

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Serkan Kırık, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroloji Kliniği, Kahramanmaraş - Türkiye

Telefon / Phone: +90-505-577-1480

E-posta / E-mail: srknkrk@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 8 Haziran 2016 / June 8, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 29 Ağustos 2016 / August 29, 2016

GİRİŞ

Intraserebral kalsifikasyon beyin parankiminde kalsiyum ve çeşitli minerallerin birikimi ile gelişebilen patolojidir. Genellikle Bilgisayar Tomografi'de (BT) insidental olarak saptanırlar. Bu kalsifikasyonlar primer ya da sekonder olarak gelişebilirler. Bunlar idiyopatik, ailesel, kalsiyum ve parathormon metabolizma bozukluklarında yaygındır ve aynı zamanda nadiren Çölyak Hastalığında (ÇH) görülebilir (1,2).

Çölyak hastalığı yada diğer ismiyle gluten duyarlı enteropati otoimmün inflamatuvar bir durumdur ve malabsorbsiyonla sonuçlanır (3). ÇH'nin tipik belirtileri arasında steatore, şişkinlik, hacimli dışkı ve kilo kaybı ya da anemi ve metabolik bozukluk gibi ağır malnütrisyon komplikasyonları bulunmaktadır (4). Diğer yandan ÇH'nin nörolojik komplikasyonlarının %6-10 civarında olduğu tahmin edilmektedir (5). Bunlar ataksi, periferik nöropati, epilepsi, bilişsel bozukluklar, demans, tremor, miyelopati, nöropati, beyin sapı ensefaliti, progresif lökoensefalopati, vaskülit, oksipital kalsifikasyon, anksiyete / depresyon ve miyoklonik sendromdur (6).

Son zamanlarda serebral kalsifikasyon, epilepsi ve ÇH birlikteliği CEC (Çölyak, epilepsi, kalsifikasyon) sendromu olarak tariflenmiştir. Bu sendrom, İtalya, Arjantin ve İspanya'da yaygındır; ve, ırk, genetik ve çevresel faktörlerin bu durumun gelişiminde etkilidir. CEC sendromunda meydana gelen bu kalsifikasyonlar kontrast tutmaz, oksipitalde sık, kabaca simetrik veya asimetrik, subkortikal, özellikle bilateraldir ve beyin atrofisi yoktur (7).

Görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde, tesadüfen BT'de belirlenen serebral kalsifikasyonlar her geçen gün artmaktadır. Hastalarda bu kalsifikasyonların klinik öneminin tanımlanması önemlidir. Bu çalışmada, serebral kalsifikasyon prevalansı ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM

Hastalar ve Kontrol Grubu

Ocak 2012 ile aralık 2013 tarihleri arasında serebral kalsifikasyonu bulunan 129 hasta alındı. Hastalar

Kahramanmaraş Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatrik Nöroloji Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye'den dahil edildi. Herhangi bir sebeple beyin BT çekilen ve beyin parankiminde kalsifikasyon saptanan 18 yaşına kadar olan çocuklar çalışmaya dahil edildi. Metabolik hastalığı ve/veya enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu (0.5-16 yaş, 10.58±3.24 yıl ortalama 130 erkek ve 93 kız) minör kafa travması olan 223 sağlıklı çocuktan oluşturulmuştur. Tüm hastalar kayıt altına alındı ve nörolojik durumu değerlendirildi. Tüm hastalar pediatrik nöroloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Tüm fizik muayeneler detaylı olarak gerçekleştirildi. Rutin hemogram, kan biyokimyası, demir parametreleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri çalışıldı. Ayrıca, tüm olgular ÇH için anti-doku transglutaminaz IgA (tTG) antikor ile tarandı.

Tüm hastalar BT aksiyel düzlemde tarandı ve radyolojik görüntüler bir radyolog tarafından değerlendirildi. Olgular kalsifikasyon lokalizasyonuna göre gruplandırıldı. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Aydınlatılmış onam, tüm çocukların ebeveynlerinden alındı. tTG pozitif hastalar biyopsi ile değerlendirilip tanı konuldu. Biyopsi materyalleri modifiye Marsh skoru ile değerlendirildi (8). Uluslararası Epilepsi ile Savaş Ligi epilepsi 1989 sınıflandırılması epileptik hastaların tanı sınıflandırması için kullanılmıştır (9).

Laboratuvar Yöntemi

tTG için mikro enzim bağlı immünosorbent yöntemi ile assay (Euroimmune, GmbH, Lübeck, Germany) çalışıldı. Pozitif test sonucu için eşik 20 RU / ml olarak kabul edildi. ÇH tanısı için ESPGHAN kılavuzunda yer alan normal-üst seviyenin 10x değeri tanısal kabul edildi (10). ÇH'nin tanısını doğrulamak için, endoskopi ile mukozal biyopsi duodenum ikinci kısmından yapıldı (Olympus GIF P230 videogastroscope, Olympus Optical Corporation, Tokyo, Japan).

İstatistiksel Analiz

Fisher testi iki grup arasında CD prevalansı ve cinsiyet farklılıklarını karşılaştırmak için kullanıldı. χ^2 ve

student t-testi grup karşılaştırmalarında kullanıldı. İstatistiksel analizler Windows için SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL sürüm 11.0) ile yapıldı. <0.05 p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ÇH'lı 129 çocuk ve 223 sağlıklı kontrol hastası alındı. Yaş ve cinsiyet dağılımı her iki grupta da benzerdi. ÇH ile toplam 129 çocuk (ortalama yaş 10.58±3.09 yaş; 75 erkek, 54 kız; yaş aralığı 16 yıl 6 ay) incelenmiştir. BT tarama verisi olarak hastaların nörolojik şikayetleri Tablo-1'de özetlenmiştir. Bilgisayarlı tomografi beyin taramalarında ise; serebral kalsifikasyon koroid pleksus ve / veya epifiz bezinin lokalizasyonu (116 hasta, %89) en yaygın bulunduğu tespit edilmiştir. Kalsifikasyon 1'er hastada mezensefalon ve periventriküler konumda, 3 hastada (%2.3) oksipital lobda, 6 hastada (%4.6) bazal ganglionda gözlemlendi.

Serebral kalsifikasyon ÇH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı (p=0.01) yüksek bulundu. Kalsifikasyonu olan 3 hastada (sırasıyla %2.3, iki kız ve bir erkek, başlangıç yaşı, 14, 9 ve 3 yıl; 320, 290 ve 300 IU, sırasıyla) pozitif IgA tTG vardı (Tablo-2). Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve duodenal biyopsi

patolojik incelemesi total villöz atrofi (Marsh tip 3) olarak sonuçlandı. Bu hastalardan ikisine oksipital paroksizimli çocukluk çağı epilepsisi (CEOP) ve birine sinüzit tanısı konuldu. Hastaların üçünde hem demir eksikliği anemisi hem de gelişme geriliği vardı. Buna ek olarak, CEOP tanısı alan bir hastanın çölyak hastalığı tanısı olan bir kardeşi vardı. Biyopsi ile kanıtlanmış ÇH frekansı kalsifikasyonlu çocuklarda %2.3 (3/129) idi. Çölyak hastalığı epilepsi tanısı alan hastaların %6.4 (2/31) saptandı. Serebral kalsifikasyonlu çocuklarda çölyak hastalığı prevalansı %2.3 idi. Bu üç hastanın beyin BT'sinde oksipital lobda hiçbir kalsifikasyon olmamasına rağmen, spesifik olmayan kalsifikasyonlar koroid pleksus ve / veya epifiz bezinde tespit edildi. Aılışımın dışında sağ koroid pleksusta büyük (2x1.5x2 cm) kalsifikasyon odağı 3 yaşındaki hastada tespit edildi. (Hematolojik ve biyokimyasal araştırmalar dahil vitamin B12, vitamin E plazma düzeyleri ve folat normaldi). Teşhisten sonra, her iki hastaya glutensiz diyet başlanmıştır.

Dört hasta Down sendromu (DS) tanılıydı. Bunlardan birinde beyin atrofisi ve jeneralize kalsifikasyon vardı, diğer üçünde koroid pleksus ve / veya epifiz bezinde kalsifikasyonlar vardı. Üç hastada oksipital lobda kalsifikasyon vardı. Bunlardan biri Down sendromu diğer ikisi epilepsi tanılıydı. Epilepsi tanısı alan 31 hastanın dördü CEOP olarak sınıflandırıldı. Bu dört hastanın ikisine ÇH tanısı konuldu. Diğer ikisinde, kalsifikasyon oksipital lobda tespit edildi.

TARTIŞMA

Bilgisayarlı beyin tomografisi intraserebral kalsifikasyonlar ortaya koyan son derece hassas bir yöntemdir. Son yıllarda artan kullanım ile saptanan intraserebral kalsifikasyonlar da artıyor. Bu kalsifikasyonlar etyolojik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Birincil grup ailesel yada sporadik olgular, ikincil grup ise inflamatuvar, tümör, hipoksi, vasküler, dejeneratif endokrin, toksik, metabolik sebepli olgulardan oluşur. Sekonder olan grubun en sık sebebi hipoparatiroidizm (1,2). Diğer yandan ÇH ise nadir bir sebeptir. Gobbi ve ark. (7) çölyak, epilepsi, intraserebral kalsifikasyonu CEC (celiac, epilepsy, calcification) sendromu olarak tanımlamıştır. CEC sendromunun tipik BT bulguları kontrast tutulumu yoktur, bila-

Tablo-1: Serebral kalsifikasyonu olan hastaların değerlendirilmesi (n: 129)

Ortalama yaş	10.58±3.09
Başvuruda hastaların şikayetleri	
Baş ağrısı (n, %)	82 (%63.6)
Nöbet (n, %)	37 (%28.7)
Şuur kaybı (n, %)	7 (%5.4)
Konuşma bozukluğu (n, %)	1 (%0.8)
Depresyon (n, %)	1 (%0.8)
Fasyal asimetri (n, %)	1 (%0.8)
Nörolojik tanıları	
Sinüzit (n, %)	54 (%41)
Epilepsi (n, %)	31 (%24)
Migren (n, %)	15 (%11.6)
Üst solunum yolu enfeksiyonu (n, %)	8 (%6.2)
Senkop (n, %)	7 (%5.4)
Down sendromu (n, %)	4 (%3.1)
Katılma nöbeti (n, %)	3 (%2.3)
Febril nöbet (n, %)	2 (%1.6)
Psödötümör serebri (n, %)	2 (%1.6)
Konversiyon (n, %)	1 (%0.8)
Mental retardasyon (n, %)	1 (%0.8)
Serebral palsi (n, %)	1 (%0.8)
7. sinir felci (n, %)	1 (%0.8)

Tablo-2: Çölyak Hastalığı tanısı alan ve kalsifikasyon saptanan 3 hastanın özeti

	1	2	3
Olgu	1	2	3
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek
Yaş	14	9	3
Başvuru şikayetleri	Başağrısı	Nöbet	Nöbet
Tanı	Sinuzit	Epilepsi	Epilepsi
Epilepsinin tipi	*	CEOP	CEOP
Demir eksikliği anemisi	**	**	**
Boy Kısaldığı	**	**	**
Kardeşinde ÇH	*	*	**
tTG	320	290	300
Patoloji	Marş 3a	Marş 3a	Marş 3a
Kalsifikasyonun lokasyonu	Pineal bez	Pineal bez	Koroid pleksus

teral subkortikal kabaca simetrik ya da asimetrik, oksipital kalsifikasyondan oluşur ve beyin atrofisi söz konusu değildir. Bazı durumlarda frontal bölgede ek kalsifikasyonla karşılaşılabılır ve tek taraflı oksipital kalsifikasyon olguları daha dağınık olabilir. Kalsifikasyonların sayısı ve büyüklüğü ile hastalığı seyri arasında net bir korelasyon yoktur. Küçük kalsifikasyonlarda dirençli nöbetler görülebildiği gibi daha büyük kalsifikasyonlarda herhangi bir klinik bulguya rastlanılmayabilir (7,11). Çalışmamızda çok az sayıda hastada oksipital lobda kalsifikasyon saptadık. Bu hastalarda ÇH tespit edilmedi.

Çölyak hastalığının neden bu kalsifikasyonlara sebep olduğu net olarak bilinmemektedir. Öngörüler otoimmün mekanizmalar, vaskülit ve vitamin eksikliği üzerinde yoğunlaşmaktadır. Glutensiz diyetle erken başlanması ile nörolojik bozuklukların hafiflemesi ve bazı durumlarda antikor kaybı ile klinik düzelme olması ve çölyak hastalarında antitümöral ve anti-ganglioside antikorların saptanması nörolojik bozukluklara antikor aracılı otoimmün mekanizmaların neden olabileceğini düşündürmektedir (7,12). Antigliadin antikorlarının varlığı ve glütenin sebep olduğu nötoksisite önemlidir. Buna karşın önceki çalışmalarda beyin dokusuna özgül antikor gösterilmemiştir. Hadjivassiliou ve ark. (13) ÇH olmadan gliadinin nörotoksik etkilerinin olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda serebral kalsifikasyonları en sık koroid pleksus ve/veya pineal bezde kalsifikasyon saptadık. Yaş arttıkça koroid pleksus kalsifikasyonu da artar. Modiac ve ark. (14) 1000 hastalık bir seride ilk dekatta koroid pleksus kalsifikasyonunu %0.5 oranında saptamışken bu oran sekizinci dekatta %80 oranında tespit edilmiştir. Biz ÇH olan 3 hastada koroid pleksus ve epifiz bezi içinde noktasal kalsifi-

kasyon tespit ettik. Koroid pleksus içinde kalsifikasyon geniş alanlarda çok nadir görülür ve biz hasta 3'te sağ koroid pleksus içinde alışılmadık geniş bir kalsifikasyon alanı tespit ettik. Bazal ganglionlar içinde kalsifikasyonlar tesadüfen %0.3-0.6 oranında tespit edilmişti ve çoğunlukla bilateralidir. Bazal ganglion kalsifikasyonu etiolojisinde bulaşıcı hastalıklar gibi nedenler (TORCH, brusella, Ebstein Barr virus, tuberküloz, HIV), hiper/hipoparatiroidi gibi metabolik hastalıklar, tüberoskleroz, sistemik lupus eritematozus, otozomal resesif veya dominant kalıtsal genetik hastalıklar (Fahr hastalığı, Aicardi-Goutieres sendromu, Cockayne sendromu, Albright'ın herediter osteodistrofi), Çölyak hastalığı, anoksi, karbon monoksit inhalasyon ve kafa travması gibi durumlar söz konusudur (2). Down sendromu tanılı hastaların otopsilerinde %7 oranında bazal gangliyon kalsifikasyonu saptanmıştır (16). BT ile taranan Down sendromu hastalarının tamamı incelendiğinde bu oran %0.6 civarında bulunmuştur (15,16). Down sendromlu 4 hastanın birinde oksipital diğer üçünde pineal bez ve koroid pleksusta kalsifikasyon saptadık. Down sendromu (DS) ile ÇH arasında yaygın bir ilişki vardır ki birçok çalışmada %4.6-%13 arasında değişen korelasyon bildirilmiştir ve gastrointestinal sistem şikayetleri olmasa bile hastalar ÇH yönünden değerlendirilmesi tavsiye edilir (17). Bizim çalışmamızda ise küçük bir grup söz konusuydu ve anlamlı ilişki saptanmadı. ÇH ile birliktelik gösteren en yaygın nörolojik bozukluk epilepsidir. Prevelansı %0.5 ile %7.2 arasındadır. CEOP grubunda ise bu oran %8'e çıkar (18,20). Bu çalışmada 31 epilepsi hastasının dördünde CEOP tanısı konuldu ve ikisinde ÇH tanısı konuldu.

Çölyak hastalığında en sık görülen bağırsak dışı laboratuvar bulgusu demir eksikliği anemidir ve ane-

mili hastalarda ÇH prevalansı %4.4'dür. Ayrıca, Carroccio ve ark. (22). sırasıyla %5.8 ve %20 olmak üzere, demir eksikliği anemisi, dirençli anemi ve ÇH arasında ilişki saptamıştır. İnce bağırsağın proksimal kısmında inflamatuvar süreç sonucu gizli kanamalar nedeniyle demir eksikliği ve bunun sonucu demir, folik asit ve / veya B12 vitamini gibi mikro besinlerin emilim bozukluğu gelişir (23). Çalışmamızda, ÇH tanısı konan hastalarda en sık rastlanan bulgu demir eksikliği anemisi oldu. Ayrıca, hastaların bir ÇH tanılı kardeş öyküsü vardır. ÇH tanısı birinci derece yakınlar arasında %4.8'dir ve bu bireylerin taranması önerilir (24). Saptadığımız bir diğer önemli bulgu boy kısalığıydı. ÇH tanılı hastalarda boy kısalığı %8.2 oranında saptanmıştı (25). Bu nedenle, demir eksikliği anemisi, boy kısalığı ve birinci derece akraba öyküsü uyarıcı olmalıdır.

SONUÇ

Bu çalışmada, hastalarda görüntüleme spesifik olmayan kalsifikasyon görülmüştür. Türkiye'deki benzer çalışmalarla bulgularımız benzer değildi ancak İtalya gibi Avrupa ülkelerine benzer saptandı ki bu durum ırk ve bireysel farklılıkların kalsifikasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda bilgisayarlı beyin tomografisi ve ÇH için nonspesifik kalsifikasyonlar arasında güçlü bir ilişki ortaya çıktı. Diğer yandan, santral yerleşimli kalsifikasyonu bulunan hastalarda ÇH'nı düşündürülen bulgu ve işaretlerin varlığında ÇH araştırılmalıdır. Oksipital lob kalsifikasyonu olan hastalarda büyük gruplar ile benzer çalışmalar yürütülmesi ÇH ve serebral kalsifikasyon arasındaki ilişkiyi kanıtlamak için yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. El Maghraoui A, Birouk N, Zaim A, Slassi I, Yahyaoui M, Chkili T. Fahr syndrome and dysparathyroidism. 3 cases. *Presse Med* 1995; 24: 1301-4.
2. Sachs C, Sjöberg HE, Ericson K. Basal ganglia calcifications on CT: relation to hypoparathyroidism. *Neurology* 1982; 32: 779-82. [CrossRef]
3. Binder HJ. Disorder of absorption. In: Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008. p. 2460-76.
4. Holmes GKT. Neurological and psychiatric complication in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, editors. *Epilepsy and other Neurological Disorder in Coeliac Disease*. London, UK: John Libbey; 1997. p. 251-64.
5. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol* 2012; 11: 59-64.
6. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439-43. [CrossRef]
7. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54. [CrossRef]
8. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99. [CrossRef]
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-60. [CrossRef]
10. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 autoantibodies. *Dev. Med Child Neurol* 2013; 55: 90-3. [CrossRef]
11. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 700-7. [CrossRef]
12. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davis-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 560-3. [CrossRef]
13. Modic MT, Weinstein MA, Rothner AD, Erenberg G, Duchesneau PM, Kaufman B. Calcification of the choroid plexus visualized by computed tomography. *Radiology* 1980; 135: 369-72. [CrossRef]
14. Sato Y. Basal ganglia calcifications in childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 96-102. [CrossRef]
15. Marasco JA Jr, Feczko WA. Basal ganglia calcification in Down's syndrome. *Comput Tomogr* 1979; 3: 111-3. [CrossRef]
16. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *Am J Med Genet* 2001; 98: 70-4. [CrossRef]
17. Ertekin V, Selimoğlu MA, Tan H, Konak M. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 380. [CrossRef]
18. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672-6. [CrossRef]
19. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Piane E, Pirritano D, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 1153-5. [CrossRef]
20. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, Yildiz L, Albayrak D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr* 2005; 94: 678-81. [CrossRef]

21. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 673-8. **[CrossRef]**
22. Halldanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-21. **[CrossRef]**
23. Doğan Y, Yildirmaz S, Ozercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 205-8. **[CrossRef]**
24. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 239-44.