

Hepatitis B y enfermedad celíaca: ¿un motivo de preocupación?

Hepatitis B and Celiac Disease: A Cause for Concern?

Janaina Luz Narciso-Schiavon,^{1*}  Leonardo de Lucca Schiavon.² 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Narciso-Schiavon JL, de Lucca Schiavon L. Hepatitis B y enfermedad celíaca: ¿un motivo de preocupación?. *Revista Colomb. Gastroenterol.* 2023;38(4):479-485. <https://doi.org/10.22516/25007440.1016>

¹ Doctora en gastroenterología, Universidad Federal de Santa Catarina de Sao Paulo. Profesora de Gastroenterología del Departamento de Clínica Médica, Universidad Federal de Santa Catarina. Santa Catarina SC, Brasil.

² División de Gastroenterología, Unidad del Sistema Digestivo, Hospital Universitario, Universidad Federal de Santa Catarina. Santa Catarina SC, Brasil.

*Correspondencia: Janaina Narciso-Schiavon.
janaina.narciso@uol.com.br

Fecha recibido: 02/02/2023

Fecha aceptado: 17/07/2023



Resumen

Algunas teorías sugieren que el desarrollo de la respuesta inmunitaria para la eliminación de la hepatitis B desencadena el daño del tejido intestinal observado en la enfermedad celíaca en individuos genéticamente predispuestos. Aunque el papel de la infección por el virus de la hepatitis B en el desarrollo de enfermedades autoinmunes se ha discutido ampliamente en la literatura, sigue siendo un tema controvertido. Nuestro objetivo es revisar si existe una asociación entre la hepatitis B y la enfermedad celíaca y las particularidades de la vacunación contra la hepatitis B en pacientes celíacos.

Palabras clave

Hepatitis B, enfermedad celíaca, interferón alfa, vacuna.

Abstract

Some theories suggest that the development of the immune response to clear hepatitis B triggers the intestinal tissue damage seen in celiac disease in genetically predisposed individuals. Although the role of hepatitis B virus infection in the development of autoimmune diseases has been widely discussed in the literature, it remains a controversial topic. Our objective is to review whether there is an association between hepatitis B and celiac disease and the particularities of vaccination against hepatitis B in celiac patients.

Keywords

Hepatitis B, celiac disease, interferon alfa, vaccine.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno crónico inmunomediado inducido por la ingesta de gluten en individuos genéticamente predispuestos⁽¹⁾. Los pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas clásicas (diarrea, anemia, pérdida de peso) y compromiso de otros sistemas orgánicos, como el neurológico, endocrinológico, nefrológico y hepático^(2,3). El enfoque diagnóstico de EC para adultos incorpora datos serológicos e histológicos. Las pruebas

serológicas para EC deben consistir en la medición de anticuerpos contra la transglutaminasa tisular (tTG) IgA mientras se sigue una dieta que contiene gluten y la medición simultánea de la IgA total, ya que la prevalencia de deficiencia de IgA en pacientes con EC es de 10 a 15 veces mayor que en los sujetos sanos^(4,5). Una prueba serológica positiva apoya el diagnóstico, pero ninguna prueba es 100% específica para la EC y la precisión diagnóstica varía considerablemente entre laboratorios⁽⁶⁾. El diagnóstico de EC se confirma definitivamente por la presencia de infiltrado lin-

focitario y atrofia de las vellosidades en la biopsia de intestino delgado según la clasificación de Marsh (**Figura 1**)⁽⁷⁾.

Se recomienda la detección activa de EC en pacientes con signos o síntomas sugestivos de EC, que incluyen diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal y distensión abdominal, o anomalías de laboratorio, como niveles elevados de aminotransferasa sérica inexplicables⁽⁴⁾. También se recomienda en algunas enfermedades hepáticas, especialmente en aquellos con trastornos autoinmunitarios, esteatosis en ausencia de síndrome metabólico, hipertensión portal idiopática no cirrótica, cirrosis criptogénica y en el contexto de trasplante hepático^(8,9). Aparte de estos escenarios, debido a la alta prevalencia mundial de la hepatitis B⁽¹⁰⁾, el objetivo de este estudio es revisar en la literatura los artículos que tratan sobre una posible asociación entre la hepatitis B y la EC y determinar las particularidades de la vacunación contra la hepatitis B en pacientes celíacos.

MÉTODOS

Para identificar los artículos para esta revisión, se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed en octubre de 2022

con dos estrategias de búsqueda. En la primera estrategia (búsqueda A) se utilizó el descriptor “EC + hepatitis B”, y en la segunda (búsqueda B) se utilizó “EC + VHB”; solo se utilizaron términos en inglés. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales en las referencias bibliográficas de los artículos encontrados. Se incluyeron artículos sobre EC y hepatitis B con una metodología claramente descrita, publicados en revistas en idioma inglés, sin restricción de fecha y seleccionados por afinidad con el objetivo. Se obtuvo una versión completa de los artículos seleccionados para confirmar la elegibilidad.

HEPATITIS B Y EC

Algunos autores han investigado la prevalencia de EC en pacientes con hepatitis B, y estos hallazgos se resumen en la **Tabla 1**⁽¹¹⁻¹⁴⁾; la prevalencia de EC varió entre el 3,3% y el 17,2%⁽⁶⁻⁸⁾. Leonardi y colaboradores⁽¹¹⁾ demostraron una alta prevalencia de EC en pacientes con hepatitis B. Este estudio, aunque limitado por el pequeño tamaño de los pacientes estudiados, es interesante porque puede ser representativo de lo que se ha observado en Italia⁽¹⁵⁾. La

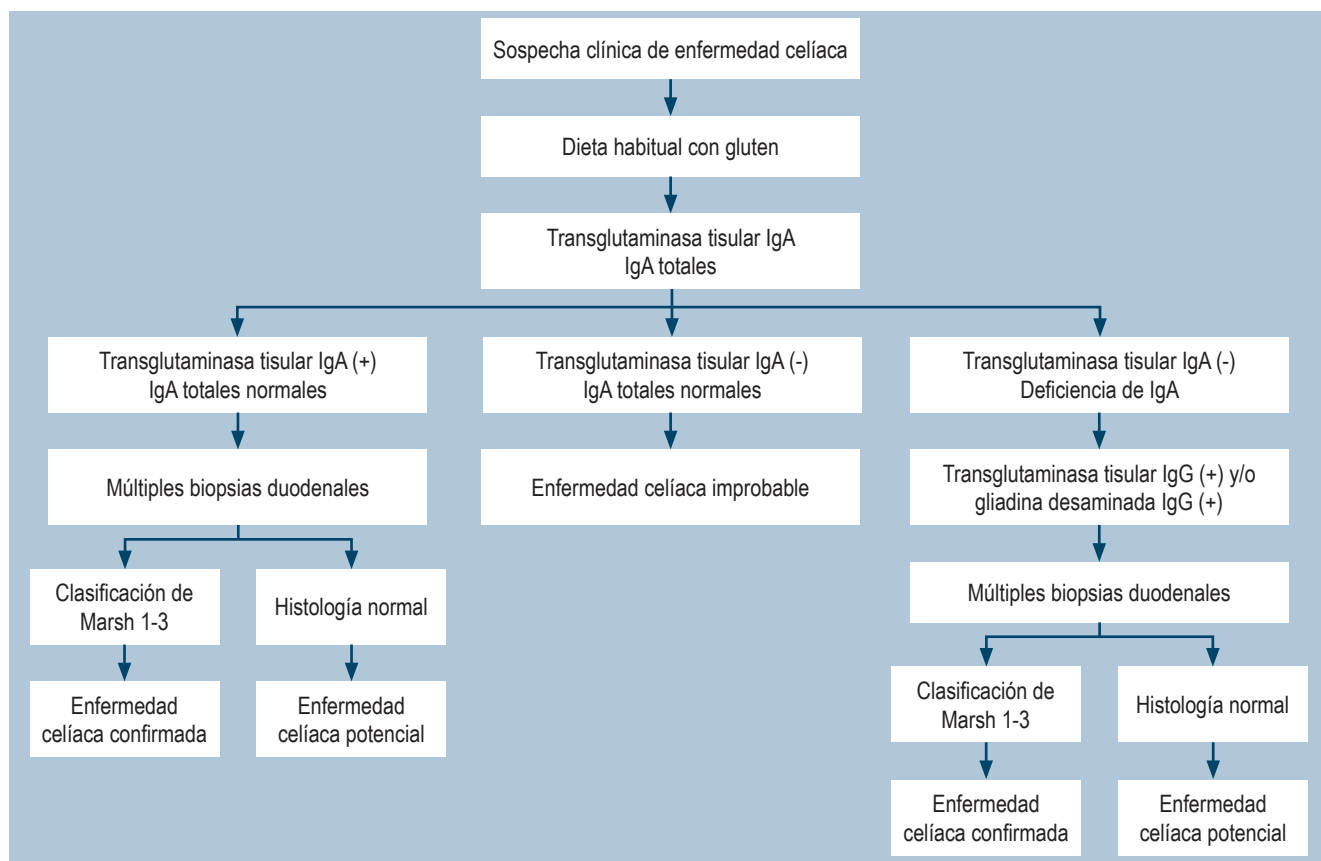


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la enfermedad celíaca.

prevalencia del virus de la hepatitis B (VHB) en Italia es mayor que en el resto de Europa⁽¹⁶⁾, y también se estima una alta prevalencia de la EC⁽¹⁷⁾. Con respecto al estudio de Nau y colaboradores, el suroeste de Brasil también es una región de alta prevalencia de hepatitis B donde la mayoría de los habitantes son descendientes de inmigrantes portugueses, italianos y alemanes⁽¹⁸⁾.

A pesar del tamaño de muestra limitado de sus cohortes de hepatitis B, que requiere una interpretación conservadora, los estudios aún brindan datos intrigantes. Soto Iglesias y colaboradores⁽¹⁹⁾ presentaron dos pacientes que desarrollaron EC después de la resolución de una infección aguda por el VHB. El diagnóstico de EC se confirmó mediante pruebas serológicas reactivas y la presencia de los hallazgos histopatológicos típicos. Los mismos autores sugirieron que el desarrollo de la respuesta inmune para el aclaramiento del VHB desencadena el daño del tejido intestinal observado en la EC en individuos genéticamente predispuestos. Una hipótesis en el campo de los trastornos hepáticos es que un proceso inmunitario desregulado induciría daño hepático por autoanticuerpos. Otra hipótesis plantea que el daño hepático es consecuencia del aumento de la permeabilidad intestinal, lo que resulta en la llegada de toxinas o autoantígenos al hígado a través de la vena porta⁽¹²⁾. Aunque el papel de la infección por VHB en el desarrollo de enfermedades autoinmunes se ha discutido ampliamente en la literatura, sigue siendo un tema controvertido.

Bardella y colaboradores encontraron lo contrario: la prevalencia del VHB entre 158 individuos con EC fue del

4,5%⁽²⁰⁾. Otros estudios que evaluaron la prevalencia del VHB en pacientes celíacos se resumen en la **Tabla 1**⁽²¹⁻²³⁾. Después de todos estos años, no hay evidencia clínica disponible de una asociación entre la EC y la infección por hepatitis, y la aparición de estas dos enfermedades en un paciente puede ser simplemente un hallazgo casual. Todavía, a pesar de los hallazgos descritos en esta revisión, no es posible hacer una recomendación específica para el cribado de EC en personas con hepatitis B o viceversa⁽²⁴⁾.

INTERFERÓN α

El interferón α y su forma pegilada se han utilizado durante más de treinta años para tratar la hepatitis B crónica con las ventajas de una duración finita del tratamiento y una pérdida de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBs) con seroconversión de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) sostenida; sin embargo, la eficacia es limitada ya que la seroconversión se logra en una pequeña proporción de pacientes tratados y los efectos secundarios son frecuentes⁽²⁴⁾. Leonardi y colaboradores⁽¹¹⁾ evaluaron 15 de 60 pacientes que habían usado terapia con interferón α durante 12 meses en una dosis de 5 millones de unidades (5 MU). Como se mencionó anteriormente, demostró una alta prevalencia de hepatitis B entre pacientes celíacos, pero no compara la prevalencia de hepatitis B según el uso de interferón α . Sima y colaboradores⁽¹²⁾ investigaron 88 pacientes con hepatitis B crónica y observaron que 26 pacientes que habían utilizado previa-

Tabla 1. Prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con hepatitis B y viceversa

Autor	Año	País	Pacientes	Total	N	Prevalencia
EC en pacientes con hepatitis B						
- Leonardi y colaboradores ⁽¹¹⁾	2010	Italia	Pacientes con hepatitis B	35	6	17,2%
- Sima y colaboradores ⁽¹²⁾	2010	Irán	Pacientes con hepatitis B	88	8	9,1%
- Nau y colaboradores ⁽¹³⁾	2013	Brasil	Pacientes con hepatitis B	50	6	12%
- Sood y colaboradores ⁽¹⁴⁾	2017	India	Pacientes con hepatitis B	30	1	3,3%
Hepatitis B en pacientes con EC						
- Bardella y colaboradores ⁽²⁰⁾	1995	Italia	Pacientes con EC y aminotransferasas elevadas	67	3	4,5%
- Novacek y colaboradores ⁽²¹⁾	1999	Austria	Pacientes con EC	178	1	0,6%
- Moghaddam y colaboradores ⁽²²⁾	2013	Reino Unido	Pacientes con EC	98	1	1%
- Tanwar y colaboradores ⁽²³⁾	2020	India	Pacientes con EC e hipertensión portal	42	2	4,8%

mente interferón α presentaban anticuerpos celíacos frente a 6 pacientes sin tratamiento con interferón α ($p < 0,05$). Hay algunos informes que indican trastornos autoinmunes como la diabetes *mellitus* insulino dependiente y la EC que pueden desarrollarse durante el tratamiento con interferón α para la hepatitis viral, debido a que este medicamento tiene propiedades inmunomoduladoras que pueden inducir un trastorno autoinmune silencioso como la EC⁽²⁵⁻²⁹⁾.

La terapia con interferón α puede desencadenar EC en pacientes susceptibles, y se ha planteado la hipótesis de que la patogenia más probable de este proceso podría deberse a una desregulación del equilibrio entre la necesidad de reconocer antígenos de microorganismos patógenos y la necesidad de prevenir respuestas inmunitarias inapropiadas a alimentos y flora normal⁽¹²⁾. Estos hallazgos sugieren que se debe buscar la EC antes de la terapia con interferón para el diagnóstico temprano y la prevención de las complicaciones de la EC. No obstante, todavía no hay pruebas suficientes de que el interferón α pueda activar la EC.

VACUNA CONTRA EL VHB

El éxito de un programa de vacunación depende de la disponibilidad de vacunas seguras y altamente efectivas y de la implementación de estrategias adecuadas de vacunación. Después de un ciclo completo de vacunación con el esquema clásico de tres dosis de vacuna administradas a los 0, 1 y 6 meses, las tasas de seroprotección de anti-HBs a una concentración igual o superior a 10 mUI/mL (el umbral de anticuerpos considerado protector) son cerca del 100% en niños sanos y casi del 95% en adultos sanos^(30,31).

Junto con los factores relacionados con el huésped (es decir, edad, sexo, inmunocompetencia, genética, coinfecciones), también se ha encontrado que los factores relacionados con la vacuna y la vacunación afectan la respuesta a la vacunación. Entre estos, la dosis y el calendario de vacunación, el sitio de inyección y la vía de administración son factores clave para lograr una respuesta inmunitaria óptima⁽³²⁾.

La importancia de abordar el tema de la EC y la hepatitis B se relaciona principalmente con la inmunización contra la hepatitis B en personas celíacas. La EC es más común en individuos con HLA-DQ2 y HLA-DQ8, y la literatura ha demostrado que estos individuos tienen una tasa de respuesta más baja a la vacunación contra el VHB que la población general⁽³³⁻³⁶⁾. En particular, la respuesta inmune a la vacuna contra el VHB está determinada en gran medida por la presencia de péptidos inmunogénicos a través de las moléculas HLA-DR y DQ, y los haplotipos DR3-DQ2 y DR7-DQ2 generalmente tienen una tasa de respuesta más baja⁽³⁷⁻³⁹⁾.

La correlación entre la actividad de EC (mediante la medición de los títulos séricos de antitransglutaminasa) y el desarrollo de una respuesta de anticuerpos a la vacuna

contra el VHB se ha demostrado previamente⁽³⁴⁾. Trovato y colaboradores⁽⁴⁰⁾ evaluó a 96 niños con EC, el 41,7% ($n = 40$) mostró títulos de anticuerpos no protectores o ausentes contra el VHB. Los valores elevados de tTG-IgA ($p = 0,023$) y una mayor edad en el momento del diagnóstico ($p < 0,001$) se asociaron con una ausencia de seroconversión a la vacuna contra el VHB. Ellos plantean la hipótesis de que este fenómeno podría explicarse por una competencia entre el gluten y el antígeno de superficie del VHB. Por lo tanto, podemos especular que en pacientes con EC, el sistema inmunitario puede centrarse en el antígeno no propio que se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes (gluten dietético) y puede polarizar su actividad en esta dirección, en lugar de hacia el antígeno de superficie del VHB con producción masiva de autoanticuerpos tTG, pero producción subóptima de anticuerpos contra los antígenos de superficie del VHB.

La falta de respuesta también se ha correlacionado con la edad, el tabaquismo, la obesidad y el sexo masculino⁽³⁹⁾. Sin embargo, cuando los niños celíacos siguen una dieta sin gluten, la respuesta inmune a la vacuna contra el VHB es similar a la de la población general, lo que sugiere que el cumplimiento del tratamiento puede mejorar la falta de respuesta a la vacuna contra el VHB en niños celíacos⁽⁴¹⁾. Por último, la falta de respuesta a la vacuna contra la hepatitis B debe considerarse como un signo de un posible EC no diagnosticado⁽³³⁾. Nemes y colaboradores⁽³⁴⁾ evaluaron 128 niños y adolescentes con EC y 113 controles de la misma edad: 22 pacientes con EC fueron inmunizados prospectivamente después del diagnóstico durante el tratamiento dietético (grupo 1) y un total de 106 niños celíacos, y los sujetos de control recibieron vacunación por inmunización masiva independientemente del estado de la dieta (grupo 2). El cumplimiento de la dieta y la actividad de EC se monitorizaron mediante la medición de tTG y anticuerpos contra el endomisio (EmA). La tasa de respuesta a la vacuna del grupo 1 fue del 95,5% frente al 50,9% del grupo 2. La tasa de respuesta entre 27 pacientes con EC no diagnosticados y no tratados fue del 25,9%, que fue significativamente menor que en los sujetos de control del 75,2% ($p < 0,001$).

Existen algunas estrategias que se pueden tomar al momento de vacunar contra la hepatitis B en personas celíacas. Una posibilidad sería aplicar las tres dosis habituales y dar dosis de refuerzo a los no respondedores, y realizar la serología para valorar la respuesta tras cada dosis⁽⁴²⁾. La vía intradérmica para la dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes celíacos es una mejor opción para obtener un título más alto de anticuerpos contra el VHB⁽⁴³⁾. Además, la vía intradérmica permite una mejor relación costo-efectividad, ya que la reducción de costos supera el 50% (2 μ g por dosis) en comparación con un régimen estándar de vacunas intramusculares (10 μ g por dosis)⁽⁴⁴⁾. Una tercera estrategia sería revacunar a los pacientes celíacos por vía intramuscular en el tratamiento con dieta

sin gluten tras la disminución de anticuerpos celíacos específicos⁽³⁴⁾. Es preferible la vía intradérmica para la revacunación de estos pacientes⁽⁴⁵⁾.

La prevalencia de niveles seroprotectores de anti-HBs detectados 11 años después de la inmunización primaria, así como la frecuencia de respuesta a una dosis de refuerzo de la vacuna, son menores en pacientes celíacos en comparación con controles sanos⁽⁴⁶⁾. Por lo tanto, se debe administrar una dosis de refuerzo de la vacuna cada 10 años a todos los pacientes celíacos para proteger a los celíacos que no responden de una posible infección por VHB⁽⁴⁵⁾.

CONCLUSIÓN

A pesar de la coexistencia de ambas enfermedades, no se ha demostrado una asociación clara entre la hepatitis B y la EC, por lo que no se puede recomendar el cribado rutinario de EC en portadores del VHB; no obstante, se debe investigar la hepatitis B en el contexto de aminotransferasas elevadas en pacientes celíacos. Debido a la escasa respuesta a la vacunación contra el VHB, se deben aplicar estrategias especiales a los pacientes celíacos, como la vía intradérmica y la revacunación.

REFERENCIAS

1. Freeman HJ. Celiac disease: a disorder emerging from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment paradigms. *Gut and liver*. 2015;9(1):28-37. <https://doi.org/10.5009/gnl14288>
2. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9381):383-91. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14027-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14027-5)
3. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):318-30. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70290-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70290-X)
4. Yoosuf S, Singh P, Khaitan A, Strand T, Ahuja V, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in patients with liver diseases: a systematic review and meta-analyses. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(5):820-32. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002123>
5. 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(6):1295-300. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.6.1295-1300.2002>
6. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520-4. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.276>
7. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91819-P](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91819-P)
8. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2017;23(5):776-91. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i5.776>
9. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Celiac disease screening in patients with cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(2):410-2. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.410>
10. World Health Organization (WHO). Hepatitis B vaccines: WHO position paper; 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(27):369-92.
11. Leonardi S, La Rosa M. Are hepatitis B virus and celiac disease linked? *Hepat Mon*. 2010;10(3):173-5.
12. Sima H, Hekmatdoost A, Ghaziani T, Alavian SM, Mashayekh A, Zali MR. The prevalence of celiac auto-antibodies in hepatitis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010;9(3):157-62.
13. Nau AL, Fayad L, Lazzarotto C, Shiozawa MB, Dantas-Corrêa EB, Schiavon LL, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with hepatitis B virus infection in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(4):397-402. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0093-2013>
14. Sood A, Khurana MS, Mahajan R, Midha V, Puri S, Kaur A, et al. Prevalence and clinical significance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(2):446-50. <https://doi.org/10.1111/jgh.13474>
15. Tursi A. Celiac disease and viral B hepatitis: lessons for clinical practice. *Hepat Mon*. 2010;10(4):311-2.
16. Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, Mele A, Gaeta GB. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: A multi-center Italian study. *J Med Virol*. 2009;81(12):1999-2006. <https://doi.org/10.1002/jmv.21643>
17. Gasbarrini G, Miele L, Malandrino N, Grieco A, Addolorato G, Gasbarrini A, Cammarota G, Bonvicini F. Celiac disease in the 21st century: issues of under- and over-diagnosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(1):1-7. <https://doi.org/10.1177/039463200902200101>
18. Corrêa WK. Considerações sobre a formação territorial e econômica de Santa Catarina. *Geosul*. 1999;14(27):25-44.
19. Soto Iglesias S, Vazquez Rodriguez S, Ulla Rocha JL, Baltar Arias R, Diaz Saa W, Barrio Antoranz J, et al. [Onset of celiac disease after acute hepatitis B infection]. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(1):17-20. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2009.06.005>
20. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult

- celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology*. 1995;22(3):833-6.
21. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999;11(3):283-8.
<https://doi.org/10.1097/00042737-199903000-00012>
 22. Moghaddam MA, Rostami Nejad M, Shalmani HM, Rostami K, Nazemalhosseini Mojarad E, Aldulaimi D, et al. The effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease. *Int J Prev Med.* 2013;4(6):700-4.
 23. Tanwar A, Gupta GK, Chauhan V, Sharma D, Jain MK, Bhardwaj H, et al. Celiac Disease and Portal Hypertension: A Causal Association or Just a Coincidence? *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(4):290-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.11.005>
 24. Ye J, Chen J. Interferon and Hepatitis B: Current and Future Perspectives. *Front Immunol.* 2021;12:733364.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.733364>
 25. Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med.* 1999;131(2):157-8.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00024>
 26. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of celiac disease during treatment with Interferon for chronic hepatitis C. *Lancet.* 2000;356(9240):1494-5.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02880-4)
 27. Adinolfi LE, Durante Mangoni E, Andreana A. Interferon and Ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterology.* 2001;96(2):607-8.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03574.x>
 28. Monteleone G, Pender SL, Alstead E, Hauer AC, Lionetti P, McKenzie C, et al. Role of interferon α in promoting T helper cell type 1 responses in the small intestine in celiac disease. *Gut.* 2001;48(3):425-9.
<https://doi.org/10.1136/gut.48.3.425>
 29. Narvaes I, Belen P, Mar Alcalde M, Jimenez C, Soria A. Chronic viral hepatitis, Interferon, diabetes mellitus, and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(10):2336-7.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07652.x>
 30. Shaw Jr FE, Guess HA, Roets JM, Mohr FE, Coleman PJ, Mandel EJ, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine.* 1989;7(5):425-30.
[https://doi.org/10.1016/0264-410X\(89\)90157-6](https://doi.org/10.1016/0264-410X(89)90157-6)
 31. Treadwell TL, Keeffe EB, Lake J, Read A, Friedman LS, Goldman IS, et al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med.* 1993;95(6):584-8.
[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(93\)90353-Q](https://doi.org/10.1016/0002-9343(93)90353-Q)
 32. Romano L, Zanetti AR. Hepatitis B Vaccination: A Historical Overview with a Focus on the Italian Achievements. *Viruses.* 2022;14(7):1515.
<https://doi.org/10.3390/v14071515>
 33. Leonardi S, Spina M, Spicuzza L, Rotolo N, La Rosa M. Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: is there a need to reassess current immunization strategies? *Vaccine.* 2009;27(43):6030-3.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.099>
 34. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, Kapitany A, Kovacs JB, Balogh M, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1570-6.
<https://doi.org/10.1542/peds.2007-2446>
 35. Ahishali E, Boztas G, Akyuz F, Ibrism D, Poturoglu S, Pinarbasi B, et al. Response to hepatitis B vaccination in patients with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2008;53(8):2156-9.
<https://doi.org/10.1007/s10620-007-0128-3>
 36. Park SD, Markowitz J, Pettei M, Weinstein T, Sison CP, Swiss SR, et al. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(4):431-5.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3180320654>
 37. Belloni C, Avanzini MA, De Silvestri A, Martinetti M, Pasi A, Coslovich E, et al. No evidence of autoimmunity in 6-year-old children immunized at birth with recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e4.
<https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e4>
 38. Desombere I, Willems A, Leroux-Roels G. Response to hepatitis B vaccine: multiple HLA genes are involved. *Tissue Antigens.* 1998;51(6):593-604.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb03001.x>
 39. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med.* 1989;321(11):708-12.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198909143211103>
 40. Trovato CM, Montuori M, Sansone A, Morelli A, Russo G, Pietropaoli N, et al. Association between Elevated TGA-IgA Titers and Older Age at Diagnosis with Absence of HBV Seroconversion in Celiac Children. *Vaccines (Basel).* 2021;9(2):101.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9020101>
 41. Ertem D, Gonen I, Tanidir C, Ugras M, Yildiz A, Pehlivanoglu E, et al. The response to hepatitis B vaccine: does it differ in celiac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(7):787-93.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832e9d41>
 42. Rousseff T, Claeys T, Vande Vijver E, Moes N, Vande Velde S, Schelstraete P, et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(1):27-30.
 43. Leonardi S, Praticò AD, Lionetti E, Spina M, Vitaliti G, Rosa ML. Intramuscular vs intradermal route for hepatitis B booster vaccine in celiac children. *World J Gastroenterol.* 2012;18(40):5729-33.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i40.5729>
 44. Sangfelt P, Uhnoo I, Reichard O, Weiland O. A low-dose intradermal hepatitis B vaccine programme in health-care workers and students is highly effective and cost saving: a

- retrospective follow-up survey in the clinical setting. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(4):465-72.
<https://doi.org/10.1080/00365520701733806>
45. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, Leonardi S. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2013;19(6):838-45.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.838>
46. Zingone F, Morisco F, Zanetti A, Romanò L, Portella G, Capone P, et al. Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents. *Vaccine.* 2011;29(5):1005-8.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.11.060>