

## Capítulo 18

### Seguimiento médico del paciente celíaco

Alberto Rubio-Tapia

Consultor Asociado y Profesor Asistente de Medicina. División de Gastroenterología y Hepatología. Clínica Mayo, Rochester, Minnesota, EE.UU.

[rubiota. alberto@mayo.edu](mailto:rubiota. alberto@mayo.edu)

Doi: <http://dx.doi.org/10.3926/oms.28>

#### Referenciar este capítulo

Rubio-Tapia A. *Seguimiento médico del paciente celíaco*. En Rodrigo L y Peña AS, editores. *Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca*. Barcelona, España: OmniaScience; 2013. p. 377-387.

## Resumen

En este capítulo se presentan recomendaciones prácticas para el seguimiento médico de enfermos celíacos. En la actualidad, la dieta sin gluten es el único tratamiento disponible para la enfermedad celíaca. Los enfermos celíacos requieren adherencia estricta a la dieta sin gluten y seguimiento médico de por vida. Los beneficios de la adherencia estricta a la dieta sin gluten incluyendo control de síntomas, sero-conversión, y recuperación de las vellosidades intestinal se discuten a detalle. A pesar de la enorme evidencia acumulada sobre los beneficios de la adherencia estricta a la dieta sin gluten en enfermos celíacos, los porcentajes de buena adherencia y/o seguimiento médico son bajos. También se resumen las ventajas y limitaciones de los 4 métodos disponibles para evaluar la adherencia a la dieta sin gluten (historia dietética, serología, histología, y cuestionarios estructurados). Tanto la opinión de expertos como las guías de manejo avaladas por diversas Sociedades Médicas están de acuerdo en que el seguimiento médico es necesario, sin embargo, no existe un consenso universal sobre como llevar a cabo el seguimiento médico en la práctica. Un diagrama de seguimiento clínico para enfermos celíacos es propuesto basado en la evidencia disponible y la experiencia institucional del autor, que incluye seguimiento médico regular, medición anual de serologías, evaluación detallada de la dieta, y monitoreo de la respuesta clínica y corrección de deficiencias nutricionales.

## Abstract

This chapter presents practical recommendations for the medical follow-up of patients with celiac disease. Gluten-free diet is the only treatment available for celiac disease. Patients with celiac disease require lifelong adherence to gluten-free diet and medical follow-up. The benefits of strict adherence to gluten-free diet including control of symptoms, seroconversion, and mucosal healing are discussed in detail. Despite extensive evidence of the benefits of strict adherence to gluten-free diet, rates of compliance and medical follow-up in clinical practice are less than optimal. The advantages and limitations of the 4 methods currently available for assessment of compliance to gluten-free diet (detailed dietary history, serology, histology, and surveys) are summarized. Expert opinion and guidelines endorsed by several Medical Societies agree on the need of medical follow-up, however, there is not universal consensus about how to perform the medical follow-up in practice. An algorithm for the medical follow-up of patients with celiac disease is proposed based on available evidence and Institutional experience of the author, which includes regular medical follow-up; annual measurement of serologies; eliciting a detailed dietary history; and assessment of clinical response and correction of nutritional deficiencies.

## 1. Cuadro inicial

- La dieta sin gluten es el único tratamiento disponible para la enfermedad celíaca.
- Los enfermos celíacos requieren seguimiento médico de por vida.
- No existe consenso sobre la forma más eficaz de realizar el seguimiento médico.
- Facilitar el apego a la dieta sin gluten y controlar la respuesta clínica al tratamiento, son los objetivos básicos del seguimiento médico.

## 2. Introducción

El único tratamiento disponible en la actualidad para la enfermedad celíaca es el *seguimiento estricto* de una *dieta sin gluten*, que implica la eliminación de todos los alimentos que contienen *trigo, cebada, y centeno*.<sup>1</sup> Los beneficios de la adherencia estricta a la dieta sin gluten en los pacientes celíacos son considerables, e incluyen el control de los síntomas y la prevención de complicaciones.<sup>2</sup>

El porcentaje de personas que logran la adherencia estricta a tratamientos que implican modificación en hábitos de alimentación (59% en promedio) se encuentra entre los más bajos, comparado con otras modalidades de tratamiento médico.<sup>3</sup> *La fidelidad al tratamiento médico* tiene una influencia directa y objetiva en el pronóstico de los enfermos. Facilitar el seguimiento de la dieta sin gluten y controlar la respuesta del enfermo al tratamiento son los objetivos básicos del seguimiento médico de la enfermedad celíaca.<sup>4</sup> Desafortunadamente, el seguimiento médico es deficiente en la mayoría de los enfermos celíacos y en muchos casos inexistente.<sup>5</sup> Por lo tanto, no es sorprendente que el porcentaje de adherencia a la dieta sin gluten sea variable (42-91%).<sup>2</sup> Los enfermos celíacos requieren un plan de seguimiento médico y es evidente que establecer o confirmar el diagnóstico no debe ser el fin último de la visita con el gastroenterólogo.<sup>6</sup>

La enfermedad celíaca es un padecimiento crónico y como tal requiere seguimiento médico de por vida.<sup>7</sup> Aunque la mayoría de los expertos recomiendan seguimiento médico, no hay consenso sobre cómo y quién debe llevar a cabo el seguimiento médico en la práctica.<sup>8</sup> Existen pocos estudios de calidad para establecer reglas de seguimiento basadas en evidencia.

Los objetivos de este capítulo son 1) resumir la evidencia sobre los beneficios *de la adherencia estricta* a una dieta sin gluten y 2) proponer recomendaciones prácticas para el seguimiento médico de pacientes con enfermedad celíaca basadas en la experiencia disponible y la experiencia institucional del autor.

### 3. Beneficios de la adherencia a la dieta sin gluten

La dieta sin gluten es un tratamiento seguro y eficaz para controlar los síntomas de la enfermedad celíaca y también puede disminuir el riesgo de complicaciones.<sup>9</sup> Una notable mejoría en la diarrea puede observarse tan temprano, como a los 7 días de iniciada la dieta y la diarrea mejorará en la mayoría (80%) de los enfermos dentro de los 60 días del seguimiento estricto de la dieta sin gluten.<sup>10</sup>

La adherencia estricta a la dieta sin gluten se asocia con un descenso en el valor absoluto del título basal de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular (y otros anticuerpos específicos), que puede observarse tan temprano como a los 3 meses de iniciada la dieta sin gluten y que tiende a ser más pronunciado dentro del primer año.<sup>11</sup> La sero-conversión (cambio de resultado de la prueba de positivo a negativo) del anticuerpo frente a la transglutaminasa tisular se observó en el 93% de los enfermos que tuvieron un seguimiento anual.<sup>12</sup>

La recuperación de las vellosidades intestinales suele ser incompleta y precisa de varios años de estricta adherencia a la dieta sin gluten en los enfermos diagnosticados en la edad adulta.<sup>13,16</sup> En nuestra experiencia, la recuperación de las vellosidades intestinales en celíacos adultos ocurrió en el 34% a los 2 años y en el 66% a los 5 años, del comienzo la dieta sin gluten.<sup>14</sup> Por el contrario, la recuperación de las vellosidades intestinales en los niños parece ser mucho más precoz, ocurriendo en el 95% de los casos dentro de los 2 primeros años del inicio de la dieta sin gluten, aunque la evidencia es limitada.<sup>15</sup>

El seguimiento estricto de una dieta sin gluten por al menos 5 años, parece disminuir riesgo de desarrollo de linfoma (el riesgo relativo fue de 78, en pacientes sin adherencia a la dieta y de 17, en enfermos con fidelidad a la dieta sin gluten).<sup>17</sup> El riesgo de enfermedad linfoproliferativa fue nulo en enfermos celíacos sin atrofia de vellosidades,<sup>18</sup> lo cual sugiere que la buena adherencia de la dieta sin gluten con la subsecuente normalización de la histología, puede ser un objetivo a considerar durante el seguimiento médico.

### 4. Métodos para controlar la adherencia al tratamiento

Existen 4 métodos disponibles para verificar un buen seguimiento de la dieta sin gluten, como son: 1) Consultar con la especialista en dietética. 2) Seguir la evolución de la serología. 3) Controlar los cambios de las biopsias del intestino y 4) Realizar cuestionarios estructurados para la evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten.<sup>8,19</sup>

La consulta con la dietista constituye el “patrón oro” para controlar la adherencia a la dieta sin gluten.<sup>1</sup>

Los títulos de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y anti-endomisio disminuyen notablemente y/o se normalizan en los pacientes con buena adherencia a la dieta sin gluten.<sup>11,20,21</sup> En enfermos con estricta adherencia a la dieta sin gluten y que logran sero-conversión, los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular y anti-endomisio se elevan cuando se realiza una prueba de provocación con gluten.<sup>20</sup> Estos datos sugieren que la presencia de un anticuerpo anti-transglutaminasa (o anti-endomisio) positivo, al año de seguimiento, en el enfermo con síntomas, precisa de una evaluación adicional, para detectar la presencia de una contaminación accidental o intencional con gluten.<sup>22</sup> Por otro lado, un anticuerpo negativo

puede observarse en pacientes sintomáticos que están expuestos a contaminaciones accidentales con pequeñas cantidades de gluten y en aquéllos que estando asintomáticos, presentan unas biopsias en el seguimiento, con atrofia persistente.<sup>14</sup> La ausencia de anticuerpos en el suero de pacientes sintomáticos (generalmente graves), con una estricta adherencia a la dieta sin gluten, es una característica de la enfermedad celíaca refractaria.<sup>23</sup>

El único método disponible en la actualidad para evaluar de forma definitiva la recuperación de la mucosa intestinal es la biopsia intestinal. La necesidad de biopsia intestinal durante el seguimiento, es un tema de gran controversia.<sup>24</sup> La video-cápsula es una nueva técnica que puede detectar las lesiones de la mucosa que sugieren atrofia intestinal (fisuras, ausencia de pliegues, patrón en empedrado) al momento del diagnóstico clínico y la respuesta de la mucosa después de iniciada una dieta sin gluten,<sup>25</sup> sin embargo, no ha sido evaluada de forma sistemática, como método de seguimiento clínico.

Finalmente, se ha propuesto la utilidad de la realización de cuestionarios estructurados para la evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten.<sup>1,9,26,27</sup> En general, estos cuestionarios parecen tener una buena correlación con el nivel de los anticuerpos y/o los resultados de las biopsias intestinales de seguimiento. La información obtenida con el cuestionario desarrollado en Boston (CDAT, por sus siglas en inglés) parece ser superior al seguimiento realizado con la determinación de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular.<sup>19</sup> El cuestionario validado en Italia, tiene la ventaja de que puede ser administrado por personas sin experiencia alguna y que el tiempo promedio para contestarlo es de 1 minuto.<sup>27</sup> Una limitación para la implementación de cuestionarios estructurados en la práctica clínica diaria, es la necesidad de su validación en contextos clínicos e idiomas diferentes al lugar donde el cuestionario fue creado inicialmente.

## **5. Recomendaciones para el Seguimiento Médico**

Todas las Sociedades Médicas y la opinión de los expertos internacionales, están a favor de la utilidad de realizar un seguimiento médico; sin embargo, no existe un consenso unánime acerca de cual es la mejor forma de realizarlo.<sup>28</sup> El seguimiento médico que obtienen los enfermos generalmente se basa en prácticas locales y/o personales.

Las recomendaciones para el seguimiento que han sido propuestas por Sociedades Médicas u opinión de expertos son muy variadas.<sup>4,8,29</sup> La mayoría recomiendan realizar controles periódicos de síntomas, serología (anticuerpos anti-transglutaminasa), realizar consultas con una dietista experta, y pertenecer a un grupo de soporte local y/o regional. No existe consenso en el tipo de estudios generales de laboratorio necesarios para controlar de rutina al paciente celíaco, necesidad de realizaciones periódicas de densitometría ósea y biopsias de intestino durante el seguimiento.<sup>28</sup> El coste de las visitas de seguimiento puede variar significativamente de acuerdo al protocolo que se decida implementar.<sup>28</sup> No existen estudios que sugieran que un protocolo de seguimiento es mejor que otro, en términos de pronóstico a largo plazo. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda la realización de los siguientes estudios generales de laboratorio en las visitas de seguimiento; hemograma completo, folato, ferritina, calcio y fosfatasa alcalina.<sup>4</sup> Por el contrario, la Sociedad Americana de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (NASPGHAN) no recomienda realizar estudios generales de laboratorio en niños celíacos, de forma rutinaria, en las visitas de seguimiento.<sup>29</sup>

En nuestra práctica clínica realizamos seguimiento clínico de niños y adultos, entre 3 a 6 meses después de iniciada la dieta sin gluten y después cada año (Figura 1).

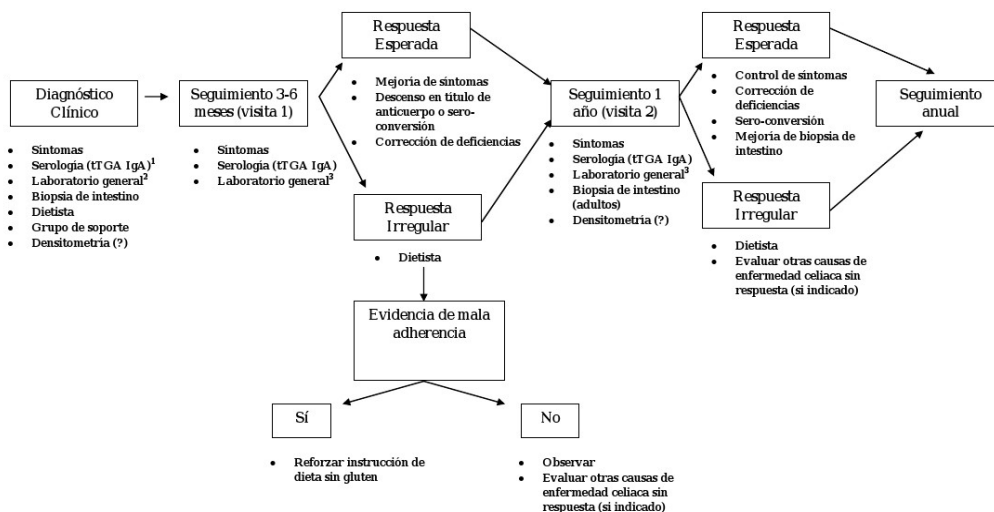


Figura 1. Diagrama de seguimiento clínico en niños y adultos. <sup>1</sup> tTGA IgA (anticuerpo anti-transglutaminasa tisular tipo IgA) es la serología de elección para el diagnóstico y control del paciente celíaco. <sup>2</sup> Laboratorio general al diagnóstico incluye hemograma completo, alanino-amino-transferasa (ALT), vitaminas (A, D, E, B12), cobre, zinc, carotenos, ácido fólico, ferritina, hierro. <sup>3</sup> Laboratorio general al seguimiento, solo incluirá aquellos estudios que resultaron anormales al diagnóstico para verificar su adecuada corrección con el tratamiento específico.

Los objetivos de las visitas de seguimiento incluyen:

- Documentar la mejoría/desaparición de los síntomas.
- Vigilar la adherencia a la dieta sin gluten e identificar barreras para su correcta implementación.
- Medición de peso y talla (en niños, valoración completa del crecimiento).
- Evaluar la respuesta (*descenso de título*) de los anticuerpos específicos, con respecto al valor basal (se debe usar el mismo anticuerpo que fue positivo al momento del diagnóstico e idealmente en el mismo laboratorio).

- Confirmar la corrección de todas las deficiencias nutricionales identificadas al momento del diagnóstico (por lo que las pruebas de laboratorio en el seguimiento deberán individualizarse).

En nuestra Institución, la visita con la dietista, se realiza al momento del diagnóstico y en la visita de seguimiento llevada a cabo dentro del año de iniciada la dieta sin gluten. Las visitas posteriores con la especialista en Nutrición, se evalúan en cada caso particular, teniendo en cuenta el resultado obtenido después de la instrucción inicial y la presencia de síntomas persistentes o recurrentes.<sup>30</sup> En nuestra práctica clínica habitual, favorecemos la visita con la dietista siempre que sea posible, aunque reconocemos que trabajamos en un centro especializado en el manejo de la enfermedad celíaca. Entre un grupo de enfermos celíacos de Gran Bretaña que contestaron una encuesta, la forma de seguimiento preferido fue la realización de una visita con la dietista, teniendo a un médico disponible en caso necesario.<sup>31</sup> Un problema frecuente, es que algunos centros carecen de acceso a dietistas con experiencia en el manejo de la dieta sin gluten. Además, no existen estudios que demuestren que la visita con una dietista y un médico, sea mejor en términos de pronóstico, que la visita con uno u otro. Un estudio hecho en Finlandia sugiere que un alto porcentaje de adherencia a la dieta (>80%) puede obtenerse con un seguimiento médico realizado en el médico de asistencia primaria.<sup>32</sup>

Después de la visita inicial a los 3 a 6 meses, la visita siguiente será al año de iniciado el tratamiento y los objetivos son:

- Documentar el control total de los síntomas.
- Comprobar la sero-conversión de los anticuerpos anti-transglutaminasa.
- Confirmar la corrección de los análisis de laboratorio generales que estaban alterados al momento del diagnóstico.

Existe suficiente evidencia, para indicar que el seguimiento periódico que incluye la serología anual (anti-transglutaminasa tisular) promueve la adherencia a la dieta sin gluten.<sup>12</sup> Aunque pueda parecer discutible, incluimos en nuestra práctica clínica habitual, la indicación de repetir la endoscopia con toma de biopsias intestinales en adultos en el seguimiento, para comprobar la respuesta histológica al tratamiento (generalmente después de 1-2 años de buena adherencia a la dieta sin gluten). La biopsia de seguimiento es de especial utilidad para evaluar la respuesta histológica a la dieta sin gluten, en aquellos enfermos que fueron diagnosticados en el contexto de una serología específica negativa y que mostraban una biopsia inicial con atrofia vellositaria (en nuestra experiencia, 15-20% de los enfermos).<sup>33</sup> La biopsia intestinal de seguimiento, no se considera necesaria en niños con buena respuesta clínica y sero-conversión de los anticuerpos anti-transglutaminasa.

En todos los enfermos realizamos valoración de la densidad mineral ósea mediante una densitometría al diagnóstico o dentro del año de iniciada la dieta sin gluten, aunque esta recomendación pueda parecer discutible.

Es nuestra práctica recomendar a todos nuestros pacientes el inscribirse en un grupo local y/o regional de soporte para enfermos celíacos. La participación en un grupo de soporte o asociación de pacientes, es uno de los factores relacionados de manera consistente con una mejor adherencia a la dieta sin gluten.<sup>34</sup>

En los pacientes con buena respuesta clínica, las visitas de seguimiento posteriores, se realizan cada año (en algunos casos cada 2 años) e incluyen evaluación de la adherencia a la dieta sin gluten y serología. En un estudio llevado a cabo en Italia, que incluyó un seguimiento clínico sistemático y con determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa tisular anuales durante 5 años, en una serie de 2245 pacientes, se demostró que un 69% de los enfermos logró una sero-conversión permanente, un 1% no alcanzó la sero-conversión y en un 30% de los casos, los resultados de la serología de seguimiento oscilaron entre valores positivos y negativos.<sup>12</sup>

Los objetivos del seguimiento médico a largo plazo, del paciente con enfermedad celíaca en remisión, son reforzar la instrucción de la adherencia a la dieta sin gluten y evitar o facilitar la detección temprana de enfermedades asociadas y/o complicaciones.

## **6. Conclusiones**

Los enfermos celíacos requieren seguimiento médico de por vida. No existe consenso sobre cómo llevar a cabo el seguimiento. Por lo general, las recomendaciones disponibles están basadas en la opinión de los expertos. Existe suficiente evidencia para asegurar que la adherencia estricta a la dieta sin gluten, produce un impacto positivo en el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con enfermedad celíaca.

## **Agradecimientos**

Este trabajo fue posible por el apoyo recibido a través del American College of Gastroenterology Junior Faculty Development Award.



## Referencias

1. See J, Murray JA. *Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease*. Nutr Clin Pract. 2006; 21: 1-15.  
<http://dx.doi.org/10.1177/011542650602100101>
2. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. *Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 30: 315-30.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04053.x>
3. DiMatteo MR. *Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research*. Med. Care. 2004; 42: 200-9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>
4. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. *American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease*. Gastroenterology. 2006; 131: 1981-2002.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.004>
5. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA. *Patients with celiac disease are not followed up adequately*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 893-899 e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.007>
6. Gibson PR, Shepherd SJ, Tye-Din JA. *For celiac disease, diagnosis is not enough*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 10: 900-1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.020>
7. Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. Lancet. 2009; 373: 1480-93.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60254-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60254-3)
8. Pietzak MM. *Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment*. Gastroenterology. 2005; 128: S135-41.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2005.02.025>
9. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. *Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28: 1042-66.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03820.x>
10. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. *Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease*. Am J Clin Nutr. 2004; 79: 669-73.
11. Nachman F, Sugai E, Vazquez H, Gonzalez A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. *Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23: 473-80.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e328346e0f1>
12. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, et al. *Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: Results of a community based "CD-Watch" program*. Dig Liver Dis. 2010; 42: 865-70.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2010.05.009>
13. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. *Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet*. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29: 1299-308.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x>
14. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. *Mucosal Recovery and Mortality in Adults With Celiac Disease After Treatment With a Gluten-Free Diet*. Am. J. Gastroenterol. 2010; 105: 1412-20. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.10>

15. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. *Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery.* Am J Clin Pathol. 2002; 118: 459-63. <http://dx.doi.org/10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9>
16. Macdonald WC, Brandborg LL, Flick AL, Trier JS, Rubin CE. *Studies of Celiac Sprue. Iv. The Response of the Whole Length of the Small Bowel to a Gluten-Free Diet.* Gastroenterology. 1964; 47: 573-89.
17. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. *Malignancy in coeliac disease --effect of a gluten free diet.* Gut. 1989; 30: 333-8. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.30.3.333>
18. Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekbom A, et al. *Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease.* J. Natl. Cancer Inst. 2011; 103: 436-44. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djq564>
19. Leffler DA, Dennis M, Edwards George JB, Jamma S, Magge S, Cook EF, et al. *A simple validated gluten-free diet adherence survey for adults with celiac disease.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: 530-6, 536 e1-2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.12.032>
20. Burgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. *Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease.* Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 685-91. <http://dx.doi.org/10.1080/00365520212496>
21. Koop I, Ilchmann R, Izzi L, Adragna A, Koop H, Barthelmes H. *Detection of autoantibodies against tissue transglutaminase in patients with celiac disease and dermatitis herpetiformis.* Am J Gastroenterol. 2000; 95: 2009-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02086.x>
22. Green PH, Cellier C. *Celiac disease.* N Engl J Med. 2007; 357: 1731-43. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071600>
23. Rubio-Tapia A, Murray JA. *Classification and management of refractory coeliac disease.* Gut. 2010; 59: 547-57. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2009.195131>
24. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. *Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review.* Gastrointest. Endosc. 2012; 76: 625-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2012.04.473>
25. Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. *Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment.* Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 6: 186- 93; quiz 125. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2007.10.012>
26. Biagi F, Andrealli A, Bianchi PI, Marchese A, Klersy C, Corazza GR. *A gluten-free diet score to evaluate dietary compliance in patients with coeliac disease.* Br. J. Nutr. 2009; 102: 882-7. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114509301579>
27. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, Trotta L, Vattiato C, Balduzzi D, et al. *A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life.* Br. J. Nutr. 2012; 28(108): 1884-8.
28. Silvester JA, Rashid M. *Long-term follow-up of individuals with celiac disease: an evaluation of current practice guidelines.* Can J Gastroenterol. 2007; 21: 557-64.
29. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40: 1-19. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200501000-00001>

30. Rubio-Tapia A, Barton SH, Murray JA. *Celiac disease and persistent symptoms*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 13-7; quiz e8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.07.014>
31. Bebb JR, Lawson A, Knight T, Long RG. *Long-term follow-up of coeliac disease-what do coeliac patients want?* Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23: 827-31.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02824.x>
32. Kurppa K, Lauronen O, Collin P, Ukkola A, Laurila K, Huhtala H, Maki M, Kaukinen K. *Factors Associated with Dietary Adherence in Celiac Disease: A Nationwide Study*. Digestion. 2012; 86: 309-14. <http://dx.doi.org/10.1159/000341416>
33. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. *Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods*. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 28: 805-13.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03797.x>
34. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. *Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease*. Dig Dis Sci. 2008; 53: 1573-81. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-007-0055-3>