

## ORIGINAL

### Efectividad de anticuerpos antitransglutaminasa IgA en la evaluación de la dieta sin gluten en pacientes celiacos. Evolución de la hipertransaminasemia y ferropenia<sup>☆</sup>

M.J. Llorente<sup>a,\*</sup>, M.J. Fernández<sup>b</sup>, M. Sebastián<sup>c</sup>, S. Villanueva<sup>a</sup>,  
L. Criado<sup>a</sup> y E. Aguirregoicoa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Mostóles, Área VIII, Comunidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Mostóles, Área VIII, Comunidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Mostóles, Área VIII, Comunidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 1 de abril de 2008; aceptado el 15 de septiembre de 2008

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad celíaca;  
Dieta libre de gluten;  
Anticuerpos  
antitransglutaminasa  
IgA;  
Hipertransaminasemia;  
Ferropenia

#### Resumen

**Objetivo:** analizar la validez de los anticuerpos antitransglutaminasa (tTGA) como marcador de la respuesta a la dieta libre de gluten (DLG) en pacientes celiacos y valorar la evolución de la hipertransaminasemia (HT) y ferropenia detectadas en el diagnóstico.

**Material y métodos:** se analiza a 172 celiacos (141 niños, 31 adultos) en DLG. Se realiza control dietético-clínico, histológico, serológico y bioquímico. La valoración de tTGA se realizó utilizando anticuerpo recombinante humano.

**Resultados:** tras un período en DLG (mediana 18 meses), 114 (81%) niños mostraron concentración normal de tTGA, 17 (12%) se mantuvieron en la zona gris y 10 (7%), valores elevados. En adultos las frecuencias eran 15 (48,3%), 11 (33,5%) y 5 (17,2%). Se realizaron 27 biopsias intestinales (26 niños, 1 adulto). La concordancia histológica con la concentración de tTGA fue elevada; índice kappa = 0,898 (0,72–0,98). Se detectan trasgresiones en 7 pacientes (4 ocasionales, 3 frecuentes), de los cuales 6 presentaron tTGA elevada. El control de la DLG se realizó conforme a las recomendaciones establecidas en los niños, mientras que el 30% de los adultos diagnosticados de EC carece del mismo. En ambas poblaciones observamos disminución significativa de la HT y normalización de la ferropenia detectada al diagnóstico ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** dado el acuerdo con los hallazgos histológicos, consideramos que la tTGA es un marcador indirecto útil para evaluar DLG al menos en población pediátrica. Sin embargo, no sustituye a la biopsia en casos de trasgresiones o de mala respuesta clínica. En

<sup>☆</sup> Comunicación premiada en el I Congreso del Laboratorio Clínico de Sevilla 2007.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mllorente.html@salud.madrid.org](mailto:mllorente.html@salud.madrid.org) (M.J. Llorente).

nuestro medio es necesario concienciar al colectivo adulto de la importancia de la dieta y las complicaciones que conlleva su enfermedad sin tratar.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Celiac disease;  
Gluten free diet;  
Antitransglutaminase  
IgA antibodies;  
Hypertransaminasemia;  
Iron deficiency

**Efectivity of antitransglutaminase antibodies IgA for the evaluation of gluten free diet in celiac patients. Evolution of hypertransaminasemia and iron deficiency**

## Abstract

**Objective:** To analyze the validity of antitransglutaminase antibodies (tTGA) as a serological marker of response to the gluten-free diet (GFD) in celiac patients and to determine the outcome of hypertransaminasemia (HT) and ferropenia found at the time of diagnosis.

**Material and methods:** We have retrospectively analyzed the data from 172 patients with celiac disease (CD) (141 children and 31 adults) following a GFD. We have collected clinical and diet information and also histological, biochemical and serological data. The tTGA was measured with a human recombinant antibody.

**Results:** After a median follow-up time of 1.5 years in GFD, 114 (81%) of the children had normal levels of tTGA, 17 (12%) showed values in the "grey zone" and only 10 (7%) had elevated levels of this marker. This contrasts with the figures found in adults, corresponding to 15 (48.3%), 11 (33.5%) and 5 (17.2%), respectively. In our series we have performed 27 intestinal biopsies during follow-up (26 children and 1 adult). The concordance rate between the results of this biopsy and the tTGA determination was high, with a Kappa Index = 0.898. We have detected dietary transgressions in 7 patients (4 occasional and 3 frequently) and 6 of these 7 patients showed high levels of tTGA. The GFD was correctly followed by children according to the international recommendations, but only 40% of the adults followed the GFD adequately. In both populations we have found a significant decrease in HT and normalization of the ferropenia found at diagnosis ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** tTGA is a useful indirect marker for evaluation of GFD in a pediatric population, with a high concordance between serum levels of the marker and histological findings in the intestinal biopsy. However, tTGA cannot substitute biopsy in cases of diet transgressions or unfavourable clinical evolution. In our environment it is still essential to increase the awareness of the adult population regarding the importance of diet in CD and also of the serious complications associated with untreated disease.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una intolerancia permanente a proteínas del gluten, genéticamente restringida a personas con un perfil del sistema HLA de clase II DQ2 o DQ8. Cursa con una atrofia grave de la mucosa del intestino delgado superior, lo que favorece la malabsorción de nutrientes. Recientemente se ha reconocido como un desorden multisistémico que puede afectar a otros órganos, con frecuencia el hígado.

Los pacientes celíacos presentan con frecuencia anticuerpos antiendomio (EMA) y antitransglutaminasa (tTGA) que son muy sensibles y específicos en la detección serológica de EC<sup>1,2</sup>. Asimismo, una gran proporción de celíacos presenta en el momento del diagnóstico alteraciones bioquímicas como hipertransaminasemia y/o ferropenia<sup>3,4</sup>.

Actualmente, el único tratamiento eficaz de la EC es una dieta libre de gluten (DLG) durante toda la vida, que minimiza las posibles complicaciones posteriores (infertilidad, osteoporosis, enfermedades autoinmunes) y el

incremento de la mortalidad por linfoma<sup>5</sup>. Tras la instauración de la dieta, si la adherencia es correcta, mejoran rápidamente los síntomas clínicos, se normaliza la concentración de anticuerpos y finalmente se recupera la lesión intestinal.

La capacidad de la tTGA como predictora del estricto cumplimiento de la dieta es controvertida<sup>4,6,7</sup>, especialmente en adultos. Los objetivos de nuestro estudio son analizar la validez de los anticuerpos antitransglutaminasa tisular isotipo IgA (tTGA) como marcador indirecto de la respuesta a DLG en niños y adultos, y valorar la evolución de la hipertransaminasemia (HT) y ferropenia durante el seguimiento de la dieta libre de gluten.

## Material y métodos

Se estudia a 172 pacientes consecutivos diagnosticados de EC en nuestra área, que cumplen los siguientes criterios de inclusión: a) diagnóstico de EC confirmado por evaluación histológica de la mucosa intestinal (BI) con hallazgos de atrofia

vellositaria moderada, grave o subtotal; b) instauración en estos pacientes de una dieta libre de gluten por un período mayor de 6 meses,  $p_{50} = 18$  meses (6 meses-12 años). Se excluyen los casos con déficit de IgA.

La población de estudio está compuesta por 141 niños (90 mujeres y 51 varones), con una edad media de 5,3 años (1–18) y 31 adultos (26 mujeres y 5 varones) con edad media de 42 años (20–70).

El control de la adhesión a la dieta sin gluten se realiza evaluando aspectos clínicos-dietéticos, histológicos serológicos y bioquímicos en visitas periódicas realizadas a los 3 y 6 meses y posteriormente de forma anual. El pediatra-clínico valora la mejoría de los síntomas (aumento de peso, ausencia de cansancio, irritabilidad, dolor abdominal, etc.) y evalúa la adhesión a la dieta mediante encuesta dietética, clasificando el seguimiento de la misma en “DLG estricta” cuando no hay errores en el cumplimiento, “ingesta ocasional de gluten”, cuando se constatan algunos errores al mes, y “frecuente ingesta de gluten”, si no se cumple habitualmente la dieta.

La biopsia intestinal en los niños se realizó tomando una sola muestra yeyunal mediante cápsula de Watson-Crosby. En los adultos se realizó endoscopia, y se tomaron varias muestras entre la segunda y la tercera porción duodenal y bulbo. En nuestro hospital no se emplea la clasificación de Marsh, a pesar de su uso generalizado, y los hallazgos histológicos de las lesiones intestinales se categorizaron con los siguientes criterios: normal (ausencia de alteraciones arquitecturales), linfocitosis intraepitelial (aumento del número de linfocitos con permeación de las criptas glandulares, pero sin alteración arquitectural), atrofia parcial leve (APL), moderada (APM) o severa (APS), con progresiva pérdida de la altura de las vellosidades y aumento del espesor de las criptas, y atrofia subtotal AS (práctica desaparición de la vellosidad). En el momento del diagnóstico de EC se considera que la lesión de la mucosa es clínicamente significativa cuando la atrofia vellositaria es moderada, grave o subtotal.

El estudio serológico se realiza mediante la valoración de anticuerpos antitransglutaminasa isotipo IgA, utilizando el ensayo EIA Celikey (Phadia) con anticuerpo recombinante humano expresado en baculovirus. El punto de corte se estableció en nuestro laboratorio mediante curva ROC<sup>8</sup>, analizando a los pacientes con EC confirmada por BI y a aquellos con sospecha clínica de EC y mucosa duodenal normal (grupo control). Se considera un resultado positivo cuando la concentración de tTGA  $> 7,5$  U/ml, negativo  $< 3,5$  U/ml, y se establece una zona gris en el rango de  $> 3,5$  a  $7,5$  U/ml.

La actividad de la aspartato aminotransferasa (AST) y de la alanina aminotransferasa (ALT) se evalúan por métodos enzimáticos. Los valores de referencia varían por sexo; en varones AST (7–37 U/l); ALT (7–40 U/L); mujeres AST y ALT (7–31 U/L). La concentración de ferritina se evaluó por inmunoturbidimetría (límite de detección, 15 ng/ml). Los valores de referencia varían en función de edad y sexo: varones 50–250 ng/ml; mujeres  $< 50$  años (30–80 ng/ml) y mujeres  $> 50$  años 50–220 ng/ml.

## Análisis estadístico

Se realiza estudio descriptivo de las variables cuantitativas, expresadas como media o mediana según la distribución de

datos, y análisis de frecuencias para las variables cualitativas. El test de Wilcoxon para datos apareados se utilizó para evaluar la relación entre las variables AST, ALT y ferritina en el diagnóstico de EC y tras la instauración de la DLG. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de la  $\chi^2$ . El grado de acuerdo entre la lesión histológica y la concentración de tTGA se analizó mediante el índice kappa. El análisis se realizó con SPSS versión 13.

## Resultados

Todos los casos de EC en población pediátrica tuvieron un control dietético y serológico adecuado y conforme a las recomendaciones establecidas por la Sociedad Americana de Pediatría, Gastroenterología, Hepatología y Nutrición la NASPGHAN<sup>9</sup>. Por el contrario entre los adultos, 14 (30%) de los 45 casos diagnosticados de EC en el período de estudio, carecían del control serológico a los 2–3 años del diagnóstico y, por tanto, no se incluyen en el análisis.

Observamos que la concentración de tTGA disminuye rápidamente tras la instauración de la dieta. En el control serológico realizado al menos a los 6 meses, 129 (75,4%) de los celiacos mostraron una concentración normal de tTGA, 27 (15,8%) valores en la zona gris, mientras que 16 (9%) presentaron una concentración elevada.

Cuando se estratifica por edad los resultados son muy diferentes. En la población pediátrica, 114 (81%) casos muestran concentración normal de tTGA, 17 (12%) se sitúan en una zona gris y 10 (7%) presentan una concentración elevada, mientras que entre los adultos estas frecuencias son 15 (48,3%), 11 (33,5%) y 5 (17,2%).

En el seguimiento de la adherencia a la dieta, el clínico documentó que 7 casos, 5 niños/adolescentes y 2 adultos, realizaban trasgresiones (4 ocasionales y 3 frecuentes). De estos, 6 pacientes mostraron alta concentración de tTGA (rango, 4,7–78 U/ml) y sólo un paciente en el que se detectó tTGA normal (0,98 U/ml), mantenía sintomatología abdominal.

Un total de 27 enfermos celiacos, 26 niños y 1 adulto, aceptaron realizar una segunda biopsia para analizar la evolución de la lesión intestinal (tabla 1). En 26 casos existió concordancia entre los hallazgos histológicos y la concentración de tTGA, obteniéndose un elevado índice kappa = 0,898 (0,72–0,98). Así, 19 casos que presentaron BI normal mostraron una concentración de tTGA en el rango de referencia (0,2–3,2 U/ml); en 5 casos se detectó atrofia vellositaria moderada o subtotal y elevación de tTGA en un rango 8,05–20 U/ml; un paciente mostró APL y la concentración de tTGA se situaba en zona gris (6,2 U/ml); y otro caso con APL presentaba una concentración de tTGA en el rango de referencia (0,8 U/ml). El único caso discordante era una paciente con atrofia vellositaria parcial moderada y una concentración de tTGA normal (0,98 U/ml).

En el momento del diagnóstico de EC un 60% de los pacientes mostraron ligera elevación de AST y el 42% de ALT, sin causa aparente. En los niños es más frecuente el incremento de AST, mientras que en los adultos es de ALT. Asimismo, una concentración de ferritina disminuida se detectaba en el 75% de los enfermos celiacos sin tratar (tabla 2).

Tras la instauración de DLG, la frecuencia de HT disminuye de forma significativa respecto a los valores basales en el momento del diagnóstico ( $p < 0,001$ ) en una gran proporción de niños y adultos (tabla 2).

**Tabla 1** Concentración de tTGA y hallazgos histológicos en pacientes celiacos en DLG

	tTGA (U/ml)	Hallazgos histológicos	Tiempo DLG (años)	Edad	Sexo	Control dietético
Caso 1–19	(0,2–3,2)	Normal	0,8–9	1–15	13 M-6 V	NDT
Caso 20	14,2	APM	1,5	18	M	TD
Caso 21	16,4	AS	6	7	M	TD
Caso 22	19,2	AS	4	5	V	NDT
Caso 23	20	AS	5	6	V	NDT
Caso 24	8,05	APM	1	1	M	NDT
Caso 25	6,2	APL	3,8	18	M	TD
Caso 26	0,8	APL	7	12	M	TD
Caso 27	0,98	APM	1	50	M	ND

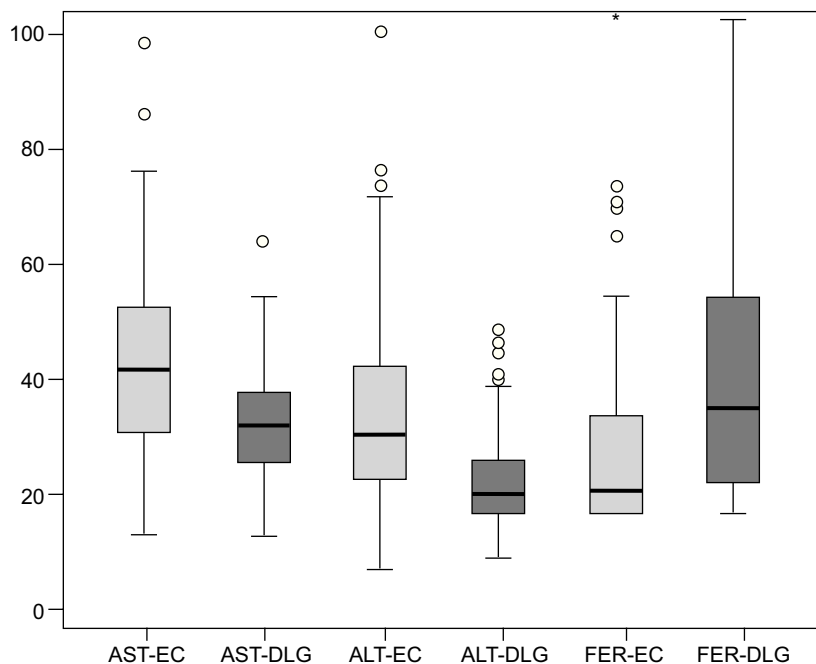
APL: atrofia parcial leve; APM: atrofia parcial moderada; AS: atrofia subtotal; DLG: dieta sin gluten; M: mujer; ND: no datos; NDT: no documentadas trasgresiones; TD: transgresiones documentadas; tGTA: anticuerpos antitransglutaminasa; V: varón.

**Tabla 2** Frecuencia de hipertransaminasemia y ferropenia en enfermedad celíaca no tratada (EC) y en dieta libre de gluten (DLG), en niños y adultos

	Población de estudio		Niños		Adultos	
	EC, N (%)	DLG, N (%)	EC, N (%)	DLG, N (%)	EC, N (%)	DLG, N (%)
AST ↑	93 (60%)	45 (29,8%)*	79 (67,4%)	43 (33,6%)	14 (36%)	2 (8,3%)
ALT ↑	65 (42%)	13 (8,6%)*	46 (39,3%)	7 (5,5%)	19 (47,5%)	6 (25%)
FERROPENIA ↓	108 (74,5%)	17 (11,6%)*	78 (71,6%)	12 (9,7%)	30 (83,3%)	5 (22,7%)

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa.

\*Nivel de significación  $p < 0,001$ .

**Figura 1** Actividad de AST, ALT y ferropenia en pacientes con enfermedad celíaca no tratada (EC) y tras la instauración de una dieta libre de gluten (DLG).

La actividad de AST desciende desde  $p_{50} = 39,5$  U/l hasta  $p_{50} = 30$  U/l, antes y después de la DLG, y la de ALT  $p_{50} = 29,5$  U/l frente a  $p_{50} = 19$  U/l (fig. 1). Paralelamente, se produce un aumento de ferritina  $p_{50} = 19$  frente a  $p_{50} = 34$  ng/ml.

## Discusión

Las recomendaciones de la NASPGHAN establecen que tras la identificación histológica de la lesión intestinal compatible con EC se debe informar al paciente sobre la enfermedad y

las potenciales consecuencias adversas sobre la salud si se continúa con la ingesta de alimentos que contengan gluten<sup>9</sup>. Asimismo, se señala que los pacientes deben ser monitorizados en visitas periódicas para seguimiento de síntomas, control serológico y de la adherencia a la dieta. Este seguimiento exige la determinación periódica de anticuerpos séricos.

Habitualmente en nuestra área, el clínico asesora al paciente sobre la importancia de la dieta y remite a los nuevos casos a la asociación de celíacos de su comunidad autónoma, donde puede recibir tanto apoyo emocional como mayor información de los productos libres de gluten que se encuentran disponibles en el mercado.

Sin embargo, en nuestro medio, el control dietético presenta notables diferencias entre la población pediátrica y la adulta, al igual que sucede en el diagnóstico de la enfermedad en ambas poblaciones<sup>10</sup>.

En todos los niños se realiza un seguimiento dietético, serológico y bioquímico adecuado. Tras la instauración de la DLG por un periodo mayor de 6 meses, 114 (81%) de los niños celíacos con adhesión correcta a la dieta presentaron normalización de los valores de tTGA y clara mejoría de los síntomas clínicos. Estos datos son concordantes con los descritos por otros autores<sup>11,12</sup>, que indican que la mayoría de los niños con dieta correcta muestran valores de tTGA normales, están asintomáticos y han recuperado la normalidad histológica. Posiblemente las razones por las que en la población pediátrica la adhesión a la dieta es correcta se deben a que la mayoría de los pacientes presenta síntomas y/o signos de malabsorción severos en el momento del diagnóstico, y porque la educación sobre la enfermedad y la educación nutricional se realizan también en los padres.

Por el contrario, 4 de los 5 niños que realizaron trasgresiones dietéticas presentaron elevación de tTGA en un rango de 4,7–16,4U/ml. Como señalan otros autores<sup>4</sup> consideramos que la tTGA tiene un alto valor predictivo positivo (VPP) para evaluar el control correcto de la dieta.

En nuestra población algunos pacientes que realizan trasgresiones son adolescentes con mayor autonomía en su alimentación, datos consistentes con lo descrito en la literatura médica. En estos casos es necesario el refuerzo dietético permanente.

Se dispone de evidencia suficiente para demostrar que incluso pequeñas cantidades de gluten ingeridas de forma regular pueden producir alteraciones de la mucosa intestinal. La concentración de tTGA tiene elevado VPP para identificar a los pacientes con lesión intestinal<sup>6</sup>. Nuestros resultados indican que existe un alto grado de acuerdo índice kappa = 0,898 entre los hallazgos de la biopsia y la concentración de tTGA tras la instauración de la dieta libre de gluten. La evolución de la lesión intestinal muestra una clara recuperación en la mayoría de los casos analizados. Un total de 19 pacientes con mucosa normal presentaban una concentración de tTGA en el rango de referencia. Por el contrario, los pacientes en los que persistía la atrofia vellositaria eran aquellos con tTGA elevada. Únicamente uno de los pacientes con atrofia vellositaria moderada mostraba valores en el rango de referencia, aunque mantenía sintomatología abdominal.

En los celíacos adultos, más del 50% de los mismos no realiza una adhesión correcta a la dieta y persiste en la ingesta de gluten, un hallazgo reseñado en otros estudios<sup>4</sup>.

Sólo 15 (48%) de los 31 adultos con seguimiento periódico presentan una concentración de tTGA en el rango de referencia tras la DLG. Es necesario señalar que, además, 14 pacientes de los 45 diagnosticados de EC carecen del necesario control serológico y se desconoce el grado de cumplimiento dietético.

Una dificultad añadida para el tratamiento y control del enfermo celíaco adulto es que presentan diferencias clínicas respecto a los niños<sup>10</sup>. Algunos pacientes están oligosintomáticos o asintomáticos en el momento del diagnóstico, lo que justifica su falta de voluntad para hacer la dieta. Ellos mismos comentan que “les gusta comer”, y por tanto no tienen en cuenta las repercusiones de la enfermedad sobre su salud futura.

Un aspecto interesante es que entre sujetos con síntomas leves o asintomáticos no existen parámetros clínicos para evaluar la respuesta a la dieta libre de gluten<sup>11</sup>. En estos casos la disminución del título de anticuerpos puede ser útil como marcador del cumplimiento dietético, ya que estos pacientes raramente aceptan repetir la biopsia.

La correlación entre la concentración de tTGA, el cumplimiento de la dieta y la anatomía de la mucosa ha sido evaluada por diversos autores<sup>4,6,7,13</sup> que afirman que la tTGA tiene un valor predictivo negativo bajo para descartar la lesión intestinal tras DLG, ya que un substancial número de casos con tTGA normal presenta atrofia vellositaria. Estos estudios están generalmente basados en el análisis de población celíaca adulta. En nuestro medio, creemos que esta hipótesis no se cumple en población pediátrica, aunque no podemos descartarlo en población adulta. La entrevista dietética junto con la normalización de los síntomas y de la tTGA después de 1 año en DLG no hace necesaria la biopsia<sup>11,12</sup>.

Dado que la tendencia actual en la práctica clínica es disminuir el número de procedimientos invasivos, creemos que los resultados obtenidos indican que la normalización de la concentración de tTGA tras DLG es un marcador indirecto útil en la monitorización de la dieta especialmente en población infantil. La elevada concordancia obtenida entre la biopsia y la concentración de tTGA así nos lo aconseja. Sin embargo, creemos que la tTGA no sustituye la necesidad de realizar la biopsia en los casos con mala respuesta clínica, y en la sospecha de trasgresiones dietéticas a pesar de que su concentración sea normal.

La HT en los pacientes celíacos es un fenómeno frecuente que suele deberse en la mayoría de los casos a una hepatitis reactiva inespecífica<sup>3</sup>. En la población pediátrica observamos que la actividad de AST es mayor que la de ALT y estos resultados son discrepantes con los descritos en la literatura médica<sup>14,15</sup>, que señalan una mayor actividad de ALT en pacientes con EC. Este hecho puede deberse a que los valores de referencia de AST utilizados en nuestro laboratorio en población infantil no difieren de los utilizados en adultos. Por el contrario, la actividad de ALT y AST en celíacos adultos muestra resultados concordantes con los descritos por estos autores.

La HT revierte tras la DLG en una gran proporción de pacientes, tanto en niños como adultos, como se ha descrito en la literatura médica<sup>3,14,15</sup>. Paralelamente se recupera la ferropenia detectada al diagnóstico<sup>4</sup>.

Finalmente, es necesario reseñar la importancia de la educación de los pacientes y de los profesionales acerca del

tratamiento de la EC. El clínico debe realizar de forma periódica la revisión dietética, los controles serológicos y aportar la información adecuada al paciente con el fin de reforzar los beneficios que la DLG conlleva para su salud. En nuestra población, la educación nutricional es especialmente importante entre los adultos celíacos, dada la escasa conciencia que este colectivo tiene en las futuras complicaciones que puede acarrear la evolución de su enfermedad sin tratar.

## Bibliografía

1. Zintzaras E, Germeris A. Performance of antibodies against tissue transglutaminase for the diagnosis of celiac disease: meta-analysis. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13:187-92.
2. Maki M, Collin P. Celiac disease. *Lancet*. 1997;349:1755-9.
3. Barbero A, Moreno JA, Moreno R, Moreno R. Afectación hepática en la enfermedad celíaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:25-8.
4. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1079-87.
5. Corrao G, Corraza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001;358:356-61.
6. Ciacci C, Cirillo M, Cavallaro R, Mazzacca G. Long-term follow-up of celiac adults on gluten-free diet: prevalence and correlates of intestinal damage. *Digestion*. 2002;66:178-85.
7. Kaukinen K, Sulkanen S, Maki M, Collin P. IgA-class transglutaminase in evaluating the efficacy of gluten-free diet in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:311-5.
8. Llorente MJ, Sebastián M, Fernandez-Aceñero MJ, Serrano G, Villanueva S. IgA antibodies against tissue transglutaminase in the diagnosis of celiac disease: Concordance with intestinal biopsy in children and adults. *Clin Chem*. 2004;50:451-3.
9. 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.
10. Llorente MJ, Fernandez-Aceñero MJ, Sebastián M. Gluten intolerant; Sex and age-related features. *Can J Gastroenterol*. 2006;20:719-22.
11. Martín-Pagola A, Ortiz-Paranza L, Bilbao JR, Pérez G, Pérez E, Castaño L, et al. Two-year follow-up of anti-transglutaminase autoantibodies among celiac children on gluten-free diet: comparison of IgG and IgA. *Autoimmunity*. 2007;40:117-21.
12. Killander A, Arnell H, Hagenaes L, Finkel Y. Omitting control biopsy in paediatric coeliac disease: a follow-up study. *Acta Paediatr*. 2007;96:1190-4.
13. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Lack of usefulness of anti-transglutaminase antibodies in assessing histologic recovery after gluten-free diet in celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37:387-91.
14. Rubio-Tapia A, Murray J. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46:1650-8.
15. Farre C, Esteve M, Curcio A, Cabré E, Arranz E, Amat L, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3176-81.