

世界胃肠病学组织全球指南

乳糜泻



2016年7月

何慧琴 译 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科 (310016)



扫一扫下载指南原文

审阅小组

Julio C. Bai (Chair, Argentina), Carolina Ciacci (Co-chair, Italy), Gino Roberto Corazza (Italy), Michael Fried (Switzerland), Carolina Olano (Uruguay), Mohammad Rostami-Nejad (Iran), Andrea González (Argentina), Peter Green (USA), Javier Gutierrez-Achury (UK/Netherlands), Michael Schultz (New Zealand), Elena Verdú (Canada), Kassem Barada (Lebanon), Peter Gibson (Australia), Sibylle Koletzko (Germany), Thierry Coton (France), Chris Mulder (Netherlands), Govind Makharia (India), Anton LeMair (Netherlands)

内容

1 定义	4
1.1 乳糜泻	4
1.2 小麦过敏	4
1.3 非乳糜泻性麸质过敏	4
2 诊断和治疗中的分级管理和要点	5
2.1 WGO 分级管理	5
2.2 乳糜泻诊断分级管理	5
2.3 乳糜泻治疗分级管理	7
2.4 要点	8
3 流行病学	9
3.1 全球乳糜泻患病率	9
3.2 遗传学	12
3.3 环境因素	13
4 临床病史和主要症状	13
4.1 典型乳糜泻	13
4.2 非典型乳糜泻	14
4.3 无症状性乳糜泻	14
5 乳糜泻诊断	15
5.1 为什么乳糜泻很难诊断？	15
5.2 哪些患者应该接受检查？	16
5.2.1 乳糜泻的临床表现	16
5.2.2 增加乳糜泻风险的相关疾病	16
5.2.3 乳糜泻患者的直系亲属	17
5.3 乳糜泻诊断标准的差异	17
5.4 诊断性试验	17
5.4.1 疑似乳糜泻患者的内镜检查	17
5.4.2 小肠活组织检查和组织学	18
5.5 血清抗体检测	19
5.5.1 IgA EMA	19
5.5.2 IgA 抗 tTG	20
5.5.3 IgA 和 IgG 抗 DGP 抗体	20
5.5.4 根据不同的临床情况选择最合适的血清学检测	20
5.6 HLA-DQ2/-DQ8 基因型	21
5.7 无麸质饮食	21
5.8 鉴别诊断	21
5.9 为什么我们要检测乳糜泻？	22
6 乳糜泻治疗	22
6.1 诊断后的建议	23
6.2 无麸质饮食	24
6.2.1 无麸质饮食中禁止的食物	24

6.2.2	无麸质饮食中允许的食物.....	24
6.2.3	其他基本无麸质饮食的食物.....	25
6.2.4	无麸质饮食中允许的混杂食物.....	25
6.3	预防-筛查.....	26
6.4	新的治疗选择.....	26
6.5	监测.....	26
6.5.1	实验室评估.....	26
6.5.2	营养学家咨询.....	26
6.5.3	持续症状.....	27
6.6	从儿童到成年的护理转变.....	27
6.7	难治性乳糜泻.....	28
7	附录.....	28
7.1	缩写.....	28
7.2	金标准指南.....	29
7.3	参考文献.....	30

表格目录

表 1	乳糜泻诊断资源相关选择的分级管理.....	6
表 2	乳糜泻治疗资源相关选择的分级管理.....	7
表 3	世界各地乳糜泻患病率.....	10
表 4	乳糜泻的诊断流程.....	15
表 5	麸质相关小肠病变的修订版 Marsh 分类.....	19
表 6	WGO 指南中的缩写.....	28

1 定义

麸质即面团清洗去除淀粉后残留的胶样蛋白[1]。麸质中的主要蛋白—麦胶蛋白及麦谷蛋白是小麦中的主要储存蛋白。麸质存在于小麦、黑麦和大麦中，广泛应用于食品加工中，是生面团易于烘烤的成分，能增加风味，改善口感。在遗传易感的个体中，摄入含麸质类食物可能导致乳糜泻[2,3]。

1.1 乳糜泻

乳糜泻（Celiac disease, CD）是一种在遗传易感的儿童和成人中发生的累及小肠的慢性、多器官自身免疫性疾病。由摄入含麸质类食物促发[3]。也称做口炎性腹泻、麸质敏感性肠病、非热带口炎性腹泻。

1.2 小麦过敏

小麦过敏是由 IgE 和非 IgE 介导的针对小麦蛋白的不良免疫反应。根据不同抗原暴露途径及潜在的免疫机制，小麦过敏可分成四类[4]：

- 传统的食物过敏，常影响皮肤、胃肠道，或呼吸道
- 运动性过敏反应
- 职业性哮喘（面包师哮喘）及鼻炎
- 接触性荨麻疹

1.3 非乳糜泻麸质过敏

在排除乳糜泻和小麦过敏后，患者进食无麸质食物（Gluten-free diet, GFD）后胃肠道和非胃肠道症状消失，则被认为是非乳糜泻性麸质过敏（Nonceliac gluten sensitivity, NCGS）[5]。尽管患者在进食无麸质食物后症状明显改善，但是迄今为止的临床试验结果（麸质和安慰剂）是矛盾的[6-10]，使得这种综合征的真实发病情况尚不明确。

目前，在缺乏特殊仪器检测的情况下，检测特定食物敏感性的唯一方法是使用受其他症状诱导剂（例如果聚糖）污染程度最低的小麦蛋白进行双盲安慰剂对照交叉的食物诱发试验。然而，在这类试验中存在着反安慰剂效应，这是一种正常现象，在对结果进行解释时，需要将其考虑在内[8,9]。其他可能诱发病状的潜在或伴随的食物因素包括碳水化合物（可发酵的寡糖，二糖，单糖和多元醇，FODMAPs）和小麦蛋白，如淀粉酶/胰蛋白酶抑制剂（ATIs）。此外，由于目前还没有确凿的证据表明麸质与症状有关或其确切的机制未明，一些作者认为称为“非乳糜泻性小麦过敏”或“小麦不耐受综合征”更合适[11,12]。

2 诊断和治疗中的分级管理和要点

2.1 WGO 分级管理

世界胃肠病学组织（WGO）的目标是通过提供一份基于最新证据和全球专家共识的简明文件，并根据当前最佳实践，指导卫生工作者对乳糜泻和其他麸质相关的疾病（Gluten-related disorders, GRDs）进行最佳管理。

在诊断和治疗分级管理中，WGO 指南提供了一种与资源和环境相关的方法。一种标准化的全球方法要求世界各地的流行病学和临床环境具有可比性，同时各种诊断和治疗方法普遍可获得。但事实并非如此：全球无论是流行病学还是对乳糜泻和 GRDs 的诊断和管理的可用资源都不一致，以至于无法采用单一的“金标准”方法。因此，这个 WGO 指南包含了一系列分级管理，以提供与环境和资源相关的选择，用于诊断和治疗 GRDs。因此，WGO 分级管理的目的是作为一种“全球”补充，而不是取代由区域组织和国家制定的“金标准”。附录列出了当前的金标准指南。

由于缺乏关于 NCGS 和小麦过敏的充足数据，本指南的作者认为目前还不可能制定对 NCGS 和小麦过敏的分级管理。

WGO 分级管理：根据可用的资源对风险和疾病的诊断、治疗和管理进行分级处置。

无论是“发展中”、“半发达”或“发达”的地区，WGO 指南和分级管理旨在突出针对所有地区的合适的、与环境和资源相关的处置方式。“WGO 分级管理是环境相关的，环境不能简单定义为资源可用性。

2.2 乳糜泻诊断分级管理

强烈反对采用单纯“临床评估”及无麸质饮食后症状改善来诊断乳糜泻。这是误诊的来源，这仅仅对于少部分患者（那些有典型乳糜泻症状的患者伴有吸收不良的征象）和在部分资源条件极其有限地区有用。因为，它可能会引起混淆，导致非乳糜泻麸质过敏，非麸质相关肠病、肠易激综合征、或“偶然”改善症状（例如，在肠道感染后）的患者被误诊为乳糜泻。事实上，无麸质饮食因非麸质依赖饮食变化、低 FODMAPs 或因“安慰剂效应”而具有非特异性的作用。

对于有症状和无症状的患者，专家建议抗组织转谷氨酰胺酶（anti-tissue transglutaminase, 抗 tTG）IgA + 总 IgA 作为一线检测方法。但是，为了证实一个阳性的一线检测结果，或者 tTG IgA 滴度在临界值的情况下，建议应该增加其他检测。其他被认为是好的免疫测定包括抗肌内膜抗体（endomysium antibody, EMA），或者是阳性的转谷氨酰胺酶 2（transglutaminase, TG2）IgA 检测或阳性的脱氨基麦胶蛋白肽（DGP）IgG 检测。尤其对于 IgA 缺乏的患者，联合 DGP-IgG 和 TG2-IgA 检测有助于发现乳糜泻患者。据报道，DGP-IgG 能够检测出一些 TG2-IgA 漏诊的 IgA 缺乏的患者。对于一些作者而言，针对不同抗原的检测—tTG-IgA+DGP-IgG 要优于针对相同的自体抗原（tTG-IgA+EMA-IgA）的检测。

表 1 乳糜泻诊断的资源相关选择的分级管理

资源水平	诊断选择的分级管理
金标准	<p>病史和体格检查</p> <p>乳糜泻—特异性抗体：评估和肠道活组织检查</p> <ul style="list-style-type: none"> • 抗 tTG IgA 或 抗 EMA IgA，以及总 IgA，排除 IgA 缺乏症 • 在 IgA 缺乏的情况下，应使用基于 IgG 的检测：抗 DGP、抗 tTG 或 EMA（后两者是高度敏感的，但具有较低的特异性） • 如果抗体滴度低或呈阴性，并且没有吸收不良的症状/体征，肠道活检是有必要的。然而，组织学诊断中的缺陷是常见的，结果是有特征性的，但不具特异性的 • 在与一位对乳糜泻特别了解的专家讨论利弊后，认为在某些情况下可以免做活检。ESPGHAN 建议 tTG-IgA 滴度很高（大于正常值上限的 10 倍），第二个血液样本中 EMA 呈阳性，有吸收不良的征象
中等资源	<p>病史和体格检查</p> <p>单独抗体检测—当不能做内镜或没有受专业训练过的病理学家时可作为唯一的诊断手段；应该考虑滴度的水平</p> <ul style="list-style-type: none"> • 抗 tTG IgA 抗体和总 IgA 是疑似乳糜泻患者最合适和最经济的方法 • 在 IgA 缺乏患者中，建议使用基于 IgG 的检测（抗 DGP、抗 tTG 或 EMA） • 在血清学抗 tTG 检测结果呈阳性而无法行组织学检查时，在第二个血液样本中进行验证性检测（抗 DGP，EMA），可以进一步增加乳糜泻的可能性 • 应注意甲状腺或肝脏疾病患者中可能存在低滴度、假阳性的抗 tTG <p>肠道活检作为一种单一的诊断手段，* 在有病理诊断（也许是偏远地区）但临床实验室达不到标准的机构</p> <ul style="list-style-type: none"> • 组织学诊断中的缺陷是常见的，在非专业病理学家评估活检时应加以考虑。结果是有特征性的，但不具特异性 • 活检可以和无麸质饮食后临床改善相结合 • 如果没有临床改善，第二次活组织检查可能是必要的 • 应该进行后续的麸质诱发试验，来证实活检结果，尤其是如果是在幼儿中建立诊断的话，幼儿中其他类型的肠病较为普遍
资源匮乏	<p>病史和体格检查</p> <p>抗体检测作为单一诊断方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 开始检测抗 tTG IgA

资源水平	诊断选择的分级管理
	<ul style="list-style-type: none"> 如果结果是阴性的但仍然疑似乳糜泻，如果可能的话，加总 IgA 或 DGP-IgG

备注

* 区域差异可能很重要—例如，热带口炎性腹泻。

- 在有症状的患者中，检测抗 DGP IgG 和抗 DGP IgA 和检测抗 tTG IgA 相似。
- 抗 tTG IgA 比 EMA IgA 更敏感，但特异性差。
- 高滴度的抗体更容易诊断。
- 抗 tTG，抗组织转谷氨酰胺酶-2 抗体；EMA IgA，肌内膜抗体 IgA；抗 DGP，脱氨基麦胶蛋白肽抗体

2.3 乳糜泻治疗的分级管理

表 2 乳糜泻治疗的资源相关选择的分级管理

资源水平	选择的分级管理
金标准	<p>临床评估（包括实验室检查）+营养师的饮食指导</p> <p>血清学检查和肠粘膜活组织检查</p> <p>饮食指导—终生和严格的无麸质饮食—定期饮食随访</p> <ul style="list-style-type: none"> 协助患者进入有公认经验的乳糜泻患者支持小组 随访*监测，包括抗体检测：在第一年 3-6 个月之后，以后，在对无麸质饮食有效、病情稳定的患者中每年一次 在随访期间重复活检的作用仍然有争议，并且它们不是普遍推荐的。对于血清阴性的患者，重复活检应被认为是必须的。对于在严格的无麸质饮食中症状持续的患者，建议重复活检
中等资源	<p>临床评估（包括实验室检测）+专业营养师的饮食指导（如果可行的话）</p> <p>血清学检测—抗 tTG IgA 和 DGP IgA 来监测粘膜损伤和麸质的摄入</p> <p>饮食指导—终生和严格的无麸质饮食—定期饮食随访</p> <ul style="list-style-type: none"> 协助患者进入有公认经验的乳糜泻患者支持小组 随访*监测：第一年根据需要 在确诊乳糜泻但血清学阴性的病例中，麸质饮食后应该考虑十二指肠活检 对于有持续性症状的患者也可以考虑活检
资源匮乏	<p>临床评估（如果可能的话，包括实验室检查）+医生或专业营养师的饮食指导（如果可行的话）</p> <p>饮食指导—终生和严格的无麸质饮食—在可能的情况下进行定期饮食</p>

资源水平	选择的分级管理
	<p>随访</p> <ul style="list-style-type: none"> 协助患者加入有公认经验的乳糜泻患者支持小组 随访*监测：根据需求和症状进行监测

抗 tTG，抗组织转谷氨酰胺酶抗体；DGP，脱氨基麦胶蛋白肽；IgA，免疫球蛋白 A。

*随访：

- 实施这些建议的最大的障碍是患者和医生对乳糜泻的认识不足。
- 在胃肠科医生中有一种感觉，乳糜泻在确诊后不需要专科医生的随访，与肠易激综合征（IBS）和炎症性肠病（IBD）相比，乳糜泻可能被认为是一种小病。

2.4 要点

- 麸质和麸质相关蛋白存在于小麦、黑麦、大麦和受小麦污染的燕麦中，是乳糜泻的外源性促发因素。乳糜泻几乎只发生在表达 MHCII HLA-DQ2 及 HLA-DQ8 分子的患者中。
- 在过去的 20 年里，发病率一直在上升。
- 在世界大部分地区，乳糜泻在成人中的患病率大致在 1/100 到 1/300 之间。
- 乳糜泻血清转换最高的年龄是在 12 个月至 36 个月之间。

一级亲属以及（较小程度上）二级亲属患乳糜泻的风险增加（与一般人群的 30%-35% 相比，大约 70% 的一级亲属是 HLA-DQ2 阳性和/或 HLA-DQ8 阳性）。其临床表现多样，在一生中任何时段都可以发病或出现症状。许多乳糜泻患者可能几乎没有胃肠道症状或表现肠外症状，只有一小部分患者有吸收不良表现（典型的乳糜泻）。有症状的乳糜泻患者较普通人群出现包括死亡在内的并发症的风险明显增加。然而，这些主要并发症的风险可在 3-5 年严格无麸质饮食后下降。目前尚不清楚那些只在血清学筛查中发现的无症状乳糜泻患者的风险。

主要的诊断依据包括：

- 肠粘膜活检的组织病理学特点，包括上皮内淋巴细胞增多，隐窝增生，以及不同级别的绒毛萎缩。
- 有基于麸质引起小肠病变的依据，如乳糜泻特异性抗体阳性和/或在无麸质饮食后临床和/或组织学改善。

血清学检测能用于：

- 在有特征性肠道病变患者中明确诊断
- 识别需要活检的病例
- 研究该疾病高风险人群
- 协助一些疑似患者诊断乳糜泻

治疗：

乳糜泻患者不应食用含有小麦、黑麦或大麦的食品。患者通常需要终生遵循严格的无麸质饮食。燕麦可能会被食用，但它们可能被小麦混杂，而纯的、未受混杂的无麸质燕麦通常是没有的。一小部分患有乳糜泻的患者（少于 5%）可能也无法耐受纯燕麦，因此，至少在治疗的前三个月推荐无燕麦饮食。

3 流行病学

乳糜泻在全世界都很普遍，在过去的 20 年里，它的患病率显著增加 [13]。乳糜泻新病例数量大幅增加，这在一定程度上是由于更好的诊断工具和对高危人群的全面筛查 [14]。其流行病学分布具有“冰山”特性，未确诊病例远远多于确诊病例[15-17]。

- 西方国家的患病率约为总人口的 1%，但在世界其他地区却在显著增加。
- 女性对男性的比例有各种报道，预期的人口研究比例从 1:3 到 1.5:1 不等。
- 乳糜泻现在已知会影响所有年龄组，包括老年人；超过 70%的新患者确诊年龄在 20 岁以上[18]。
- 相较于在二级亲属中，一级亲属中患乳糜泻的风险要大得多（高达 10%），另外，1 型糖尿病和其他自身免疫性疾病、唐氏综合征和其他一些相关疾病中风险也增加。[16]。
- 临床严重的表现可能发生在多达 17%的女性患者的怀孕期间或产褥期[19]。

3.1 乳糜泻的全球患病率

早期的流行病学研究认为，乳糜泻是一种高加索人种的疾病，主要分布在欧洲和北美[20]。然而，在世界其他地区的进一步研究表明，乳糜泻的患病率也相似[21-23]。乳糜泻的全球患病率约 1%，但研究显示，不同国家之间差异很大[17]。

- 在发展中国家，乳糜泻在低风险人群中的患病率为 0.14-5.7%，而在高风险人群中患病率为 1.2-55% [24]。
- 其中一些研究已经在美洲原住民或非裔美国人的祖先中发现乳糜泻[25]。
- 近来有研究显示，乳糜泻在北非[26]，中东[17]，印度[27]及巴基斯坦[28]是一种常见疾病。
- 在非洲的热带地区有报道过乳糜泻，特别是在吉布提和苏丹[29-31]。意识水平低，缺乏诊断工具，由于不同的饮食造成的低麸质摄入可能是撒哈拉以南非洲地区乳糜泻发病率明显较低的原因。尚缺乏当地血清阳性率的数据。
- 根据中国最新的报道，乳糜泻易感的 HLA-DQ 等位基因及该疾病至少在浙江省及江苏省并不罕见[32]。

总之，麸质食物、易感基因型和乳糜泻致病因素的全球分布是该病成为全球性疾病的重要原因。

- 一项欧洲的多中心研究已经证实，乳糜泻患病率为 1%，不同的国家之间存在一定的差异。
- 一项来自亚洲的荟萃分析表明，乳糜泻在亚洲并不罕见，亚洲的乳糜泻血清阳性率和患病率分别为 1.6%和 0.5%[33]。
- 最近在参加多学科健康任务的阿根廷北部印第安人(多巴社区)进行的一项流行病学研究发现，HLA-DQ8 易感单倍体患者检测到乳糜泻(2.2%)或持续自身免疫性疾病(2%)[34]。
- 世界上乳糜泻患病率最高的人群是西撒哈拉人，为 5.6%-几乎是大多数欧洲国家的 10 倍。人群中 HLA-DQ2 和 HLA-DQ8 的频率最高，麸质的摄入量也很高[35]。
- 其他研究表明，在特定人群中特定时期内发现的乳糜泻新病例(发病率)正在增加(北美和欧洲)[13,36]。

表 3 世界各地乳糜泻患病率

	国家	患病率	备注/评论
非洲	布基纳法索	0	小麦摄入可以忽略不计
	利比亚	0.8%	
	撒哈拉沙漠	5.6%	高敏感性基因型，HLA-DQ2 和 HLA-DQ8，高麸质摄入
	撒哈拉以南非洲	n/a	少量在吉布提，苏丹。真正的发病率尚不清楚:缺乏认识和诊断能力，而且，主食大多数为无麸质食物和与 HLA 相关的易患病基因比西方国家少得多
	突尼斯	1 : 18-1 : 335	
	赞比亚	1 : 18-1 : 335	
美洲	阿根廷	1 : 67-1 : 681	多巴社区 HLA-DQ8 高敏感性基因型
	巴西	1.66 : 1000	
	加拿大	0.9%	
	智利	1 : 67-1 : 681	
	哥伦比亚	1 : 67-1 : 681	
	墨西哥	1 : 67-1 : 681	
	美国	1 : 100-200	
欧洲	白俄罗斯	n/a	
	保加利亚	2.65%	IDDM 患者
	克罗地亚	1 : 519	
	捷克共和国	1 : 218	
	丹麦	6.9 : 100,000	

国家	患病率	备注/评论
爱沙尼亚	0.34%	
芬兰	2%	
法国	1 : 250	
德国	0.9%	
希腊	0.18% 8.6%	成年人 IDDM 儿童
匈牙利	1 : 166	
爱尔兰	1 : 300	
意大利	1 : 106	
拉脱维亚	0.35–0.49%	
荷兰	1 : 198	
挪威	1 : 262	小麦摄入低, HLA-DQ2 频率低
波兰	1 : 404	儿童
葡萄牙	1 : 134	
罗马尼亚	3.9%	IDDM 患者
俄罗斯	n/a	
西班牙	1 : 118	
瑞典	1 : 190	
瑞士	1 : 132	
英国	1 : 100	
乌克兰	n/a	
中东		
埃及	0.5%	
伊朗	1 : 100	一些研究报告显示, 伊朗和其他中东国家的情况与西欧相似
科威特	1 : 18	慢性腹泻
土耳其	1 : 87	安纳托利亚的成年人: 1 : 100
沙特阿拉伯	12 : 100	1 型糖尿病
叙利亚共和国	1.5 : 100	
也门	1 : 18	慢性腹泻
亚洲, 东南亚, 大洋洲		
澳大利亚	1 : 82–1 : 125	
印度	0.3–1.04%	一般人群; 印度北部的患病率更高
日本	1 : 20.000	小麦摄入低, HLA-DQ2 频率低
印度尼西亚, 韩国, 马来西亚, 新加坡, 太平洋小岛	n/a	
哈萨克斯坦	n/a	

IDDM, 胰岛素依赖型糖尿病; n/a=不可用。

乳糜泻确诊病例与未确诊病例的比例因国家而异(芬兰 1:2, 美国、阿根廷和德国 1:10) [15,21,37,38]。这表明, 如果没有积极的筛查, 大多数乳糜泻病例将不会被发现。目前, 迫切需要提高初级保健医生和儿科医生对多样性的临床表现以及血清学检测在诊断乳糜泻方面的作用的认识。北爱尔兰和芬兰已证明这是这些国家诊断增加的一个主要因素[39,40]。

在进行流行病学研究的任何国家或地区, 有症状的患者和筛查出的患者(大多是亚临床表型)的比例没有显著差异。

3.2 遗传学

HLA-DQA1 和 HLA-DQB1 基因作为麸质肽抗原的特殊作用使得 MHC HLA 位点成为乳糜泻发生过程中最重要的遗传因子。乳糜泻与 HLA-DQ2 和-DQ8 相关;大约 95%的北欧血统的乳糜泻患者存在 HLA-DQ2, 其余为 HLA-DQ8 携带者[41]。最近的分析表明, HLA I 类分子也与乳糜泻有关 [42,43]。

乳糜泻高危 HLA-DQ 单倍型的发生率在人群中存在差异 [42], 此外, 这可能与乳糜泻患病率的差异有关—HLA 风险组之间存在显著差异, 高危组 (HLA 单倍型 DR3-DQ2, 尤其是纯合子) 的风险比低风险组 (DR4-DQ8) 高 6 倍[44]。

- HLA 风险等位基因的存在是乳糜泻发生的必要因素, 但不是充分因素(小于 1%的患者缺乏 DQ2 和 DQ8) [45,46]。
- 研究表明, 尽管 HLA 单倍型是乳糜泻发病机制的关键, 但其遗传风险约为 35-40% [42,47]。
- HLA 分型检测具有很高的阴性预测值, 而 HLA-DQ2/-DQ8 的缺失可以排除易感个体存在乳糜泻[44,47]。
- 另外的非 HLA 基因组区域被认为与乳糜泻有关, 这似乎解释了另外 32%的基因遗传能力(MHC HLA25.5%和非 HLA6.5%, 使用 1%的患病率的比例计算) [42]。
- 一般而言, 饮食中麸质的存在是一个必要因素; 即使是在遗传易感性的情况下。
- 没有麸质就没有乳糜泻。

在下列情况下推荐 HLA 检测:

- HLA 检测阴性有助于排除乳糜泻的可能。
- 对乳糜泻诊断不确定的个体—血清学阴性, 但组织学提示乳糜泻。只有当 HLA 测试为阴性时, HLA 检测是有帮助的。如果血清学呈阳性, 组织学检查呈阴性, HLA 检测最有可能呈阳性。
- 为了区分兄弟姐妹中, 哪些人不太可能患乳糜泻, 哪些人需要监测疾病发展。
- 在患有其他自身免疫性疾病和一些遗传疾病的患者中, 他们应该接受乳糜泻的调查(例如, 自身免疫性甲状腺炎)。

3.3 环境因素

- 麸质对乳糜泻的发展至关重要。
- 随机对照试验尚未证实，如先前假设的，早期（小于 5 个月龄）或更晚摄入麸质（12 个月龄）可以降低患乳糜泻的风险[48-50]。早期的麸质含量是否重要仍然是争议的问题[51]。母乳喂养的持续时间（完全母乳喂养，或在摄入麸质时母乳喂养）也与降低患乳糜泻的风险不相关[48-50,52]。
- 在人生的任何时候，除了麸质外，其他诱导剂也可导致麸质不耐受。

4 临床病史和主要症状

最近诊断为乳糜泻的患者数量的增加与医生对这种疾病的临床表现的广泛性和多样性有更大的认识有关 [3,35,38,53,54]。它还与精确筛选试验的开发和区域可得性，以及实际增加的发病率有关[35,36]。

在临床中观察到各种各样的症状。这里我们遵循的是乳糜泻的“奥斯陆定义” [3]。

4.1 典型乳糜泻

典型的乳糜泻患者有吸收不良的症状和体征，包括腹泻、脂肪泻、缺铁性贫血、体重减轻或生长障碍[3]。

成人—症状和体征

- 慢性腹泻（先前认为是最常见的症状）
- 体重减轻
- 缺铁性贫血
- 腹胀
- 不适和疲劳
- 水肿（低蛋白血症）
- 骨质疏松

儿童—症状和体征

- 发育停滞、体重减轻、生长障碍
- 呕吐
- 慢性腹泻
- 腹胀
- 缺铁性贫血
- 肌肉萎缩
- 水肿（低蛋白血症）
- 易怒和不快乐

4.2 非典型乳糜泻

在非典型乳糜泻中，患者可能出现非特异性胃肠道症状而无吸收不良症状，或肠外表现(无胃肠道症状) [3,55]。在西方国家中，非典型乳糜泻的患病率很高，患者主要表现为不明原因的缺铁性贫血。

成人和儿童 一症状和体征

表现为单一症状或少许症状，或症状轻微。

- 腹胀
- 腹痛
- 乳糜危机(霍乱样综合征)[56]
- 慢性疲劳，精力缺失
- 儿童慢性便秘
- 慢性偏头痛
- 皮肤症状(如皮疹、银屑病、水泡)
- 周围神经病变
- 不明原因的慢性高转氨酶血症[57]
- 叶酸缺乏
- 骨密度减低
- 不明原因不孕
- 青春期延迟、月经初潮延迟/早停经
- 不明原因流产、早产或小胎龄儿
- 牙釉质的缺陷
- 消化不良、早饱、厌食
- 抑郁和焦虑, 情绪低落和易怒
- 维生素 B12 缺乏症

4.3 无症状乳糜泻

许多患者，尤其是那些在筛查过程中被诊断出的患者，尽管有典型的肠道损伤，但即使仔细询问也没有任何症状。无麸质饮食能明显改善无症状乳糜泻患者生活质量[58]。这支持以后长期的饮食限制 [59]。

这种症状的多样性对不熟悉乳糜泻的专业人士来说是一个挑战。

家庭研究表明，近 50%的新诊断的乳糜泻患者有一个无症状的临床病程 [60]。因此，可能有一半未确诊的患者无临床症状。然而，许多“无症状”的患者在开始无麸质饮食后表现出“新常态”，且大部分坚持饮食控制[61]。

5 乳糜泻诊断

5.1 为什么乳糜泻很难诊断？

- 临床表现多样，且在患者的一生中会有所不同。
- 症状可能与肠易激综合征重叠。
- 患者可能主要是肠外表现，甚至没有症状。
- 临床医生（和患者）缺乏对乳糜泻的认识。
- 在某些地区缺乏诊断的能力，如非洲热带地区。

还有一些“传言”，比如：

- 乳糜泻很罕见。
- 乳糜泻发生在：
 - 只有白种人
 - 主要发生在欧洲和美国
 - 只发生在童年
 - 只发生在慢性腹泻患者
- 乳糜泻经一段时间治疗后能被治愈
- 乳糜泻是一种轻微的疾病，“在诊断和无麸质饮食后，问题就消失了。”

在成人和儿童中，乳糜泻的诊断取决于乳糜泻-特异性自身抗体阳性和伴随的诊断性的肠道活检[15]。

在有症状且有吸收不良的患者中（典型乳糜泻），高滴度（10×）自身抗体（抗-TG）阳性，或在第二个血液样本中有其他自身抗体检测（EMA 或 DGPs）阳性，即使没有肠道活检，仍可以充分诊断乳糜泻。这应该在与专家医生讨论利弊后考虑[62]。

- 对于诊断来说，如果患者最初的血清学诊断结果为阳性，并且对无麸质饮食的反应满意，第二次（治疗后）活检对于大多数患者来说是不必要的。关于这一说法，专家和指南没有广泛的共识[63,64]。
- 那些第一次活检和血清学检查没有定论的患者（例如，血清反应阴性的肠道病变），或者那些坚持严格的无麸质饮食却没有反应的患者应进行第二次活检 [65]。
- 对那些已经开始食用无麸质饮食但诊断不确定的患者[66,67]，可尝试再次摄入纯麸质或含麸质的食物。

表 4 诊断乳糜泻的流程

有症状的患者	高危人群	偶然的内镜和组织学发现
↓ 血清学	↓ 血清学	↓ 血清学
血清学阴性	血清学阴性	血清学阳性

<p>→ <u>其他诊断?</u></p> <p>血清学阳性</p> <p>→ 活检</p> <p>活检阳性</p> <p>→ 乳糜泻</p> <p>活检阴性</p> <p>↓</p> <p>— 重新评估</p> <p>— HLA-DQ2 & -DQ8</p> <p>— 其他诊断?</p>	<p>→ <u>不太可能是乳糜泻</u></p> <p>血清学阳性</p> <p>→ 活检</p> <p>活检阴性</p> <p>→ <u>不太可能是乳糜泻</u></p> <p>活检阳性</p> <p>→ 乳糜泻</p>	<p>→ 乳糜泻</p> <p>血清学阴性</p> <p>→ HLA-DQ2 & -DQ8 检测</p> <p>HLA 检测阴性</p> <p>→ <u>其他诊断?</u></p> <p>HLA 检测阳性</p> <p>↓</p> <p>— 重新评估</p> <p>— 考虑其他血清学检测</p>
--	--	---

资料来源：摘自 Kelly et al., *Gastroenterology* 2015 [64].

5.2 哪些患者应该接受检测?

最近的一项综述 [68] 表明，尽管乳糜泻符合 WHO 的多项大规模筛查标准，但仍然缺乏足够的证据证明其益处，而在高危人群中采取积极的个案调查策略是目前的适当方法。

5.2.1 临床表现提示乳糜泻的患者

- 慢性或间歇性腹泻（如 IBS）
- 缺铁性贫血
- 发育停滞
- 体重下降
- 生长障碍
- 青春期延迟
- 原发性或继发性闭经
- 持久疲劳
- 疱疹样皮炎-像皮疹
- 轻微创伤后发生骨折/骨量减少/骨质疏松
- 不孕
- 共济失调
- 不明原因转氨酶的增加

5.2.2 与乳糜泻风险增加相关的疾病

- 1 型糖尿病
- 自身免疫性甲状腺疾病
- 自身免疫性肝病
- 唐氏综合征
- 特纳综合征

- 威廉斯综合征
- 选择性免疫球蛋白 A (IgA) 缺乏症
- 不明原因血清转氨酶的增加

注意：这些疾病可能与乳糜泻无关，但病例的高发病率使得有必要对患者进行血清检查。

5.2.3 乳糜泻患者的一级亲属

- 所有一级亲属都应接受乳糜泻筛查。
- 大约 7%-10% 的一级亲属可能会患上乳糜泻，而且风险也随着他们与源头患者的关系而变化很大。
- 患乳糜泻的风险最高的是兄弟姐妹（9%），其次是后代（8%）和父母（3%）。虽然该源头患者的姐妹和女儿患乳糜泻的风险最高（分别为 1/7 和 1/8），儿子患病风险是 1/13，兄弟中 1/16，母亲为 1/32，父亲为 1/33。与普通人群相比，患乳糜泻的风险在二级亲属（2.3%）中也很高[69]。
- 所有一级亲属的 HLA 分型：对于那些 HLA-DQ2/8 阴性的，不用做进一步的检查。HLA-DQ2/DQ8 阳性的风险——取决于等位基因，DQ2 的纯合子的风险最高。据估计，血清转化为阳性抗体每年的发生率低于 1%，发病率最高的是 12 至 36 个月龄[44]。

5.3 乳糜泻诊断标准的差异

乳糜泻的诊断标准在世界上的一些地方可能会因一些因素而不同。

- 大部分的血清学检测的滴度临界值是基于高加索人群的数据。阳性检测的滴度临界值、敏感性和特异性可能随年龄、种族和居住地的不同而不同。
- 虽然乳糜泻是导致高加索人绒毛异常的主要原因，但在许多国家，热带口炎性腹泻、寄生虫感染和免疫增生性小肠疾病也是导致绒毛异常的重要原因。

5.4 诊断性检测

5.4.1 疑似乳糜泻患者的内镜检查

虽然内镜检查对乳糜泻的检测不够敏感也不具有特异性[70]，但在内镜检查中发现以下情况应当引起怀疑[71]：

- 扇贝形的十二指肠皱褶
- 在粘膜上的皱褶和马赛克图案
- 平坦的皱褶
- 皱褶数量减少，皱褶变小，在最大充气时皱褶消失
- 放大下见绒毛缺失
- 十二指肠球部的颗粒状外观

当观察到上述任何一种内镜特征时，都应进行肠粘膜活检。临床疑诊乳糜泻时，即使内镜下皱褶正常，也应进行内镜活检，因为，许多乳糜泻患者可能有看似正常的皱褶。在低风险人群中，缺乏乳糜泻内镜下的表现对排除乳糜泻可能性的预测价值很低 [64,70]。

5.4.2 肠道活检和组织学

在肠道活检中发现的肠绒毛异常，加上阳性血清学检查，是诊断乳糜泻的金标准。在当前的临床实践中，修订版的绒毛异常的 Marsh 分类广泛用于评估绒毛萎缩的严重程度 [63,72,73]。

虽然组织学变化在乳糜泻中被认为是具有特征性的，但他们不是特异的，类似的变化可以在其他几种疾病中看到，包括热带口炎性腹泻，寄生虫感染，常见变异型免疫缺陷病，人类免疫缺陷病毒 (HIV) 肠病，药物和食物过敏引起的肠病 (如牛奶)。

乳糜泻主要影响近端小肠的粘膜，远端小肠损伤的严重程度逐渐降低，但在严重的情况下，病变可延伸至远端肠道 [20]。

十二指肠/空肠上部的病变可能是片状的，因此，如果没有进行足够的粘膜取样，可能会漏诊。必须从十二指肠的第二部分和十二指肠球部提取 4 到 6 个活检样本。对于患有超短性乳糜泻的患者，病理可能局限于十二指肠球部-这强调了从该部位进行活检的重要性 [74]。当患者食用含有麸质的食物 (至少每天 3 克麸质，持续 2 周) 时，必须进行活组织检查 [75]。如果病理诊断为阴性，那么，对于某些抗体呈阳性的患者，如高滴度抗 tTG、抗 DGP 和/或肌内膜抗体，进行第二次活检可能是合理的。

从壶腹上方十二指肠近端取的活检标本可能有黏膜下层布氏腺 (Brunner's glands) 产生的假象 (例如，绒毛拉伸)，可能被误判为扁平黏膜。

在光学显微镜下，在摄入含有麸质食物的 [乳糜泻患者中，最典型的组织学表现如下 [20]:

- 上皮内淋巴细胞增加 (> 25/100 上皮细胞)
- 隐窝增生, 绒毛/隐窝比率下降
- 钝化或萎缩的绒毛
- 单核细胞浸润到固有层
- 上皮的变化, 包括上皮细胞结构异常

强烈建议病理医生的报告应包括结构的变化，包括上述组织学变化，上皮内淋巴细胞计数，以及根据修改后的 Marsh 分类的解释。病理医生也应该评价活检的质量。如果活组织检查质量不佳，带有不明方向的小碎片，病理医生应避免作出诊断。在这种情况下，在限制麸质之前，应重复进行内镜检查和多点活检。

Marsh 通过一系列精心设计的研究使得解释麸质引起的广泛的粘膜损伤成为可能 [20]，乳糜泻患者组织学改变被归类为从正常粘膜到部分/全部绒毛萎缩。改进的 Marsh 分类在临床实践中得到了广泛的应用 [73,76]。为了尽量减少观察者之间的差异，提出了另一种更简单的分类方法 [77]。

表 5 麸质相关小肠病变的修订版 Marsh 分类 [73,76]

0 期	黏膜浸润前期，约有 30% 有疱疹性皮炎（DH）或麸质共济失调患者小肠活检标本显示正常
1 期	上皮内淋巴细胞 (IELs) 数量增加到 25/100 肠细胞，且隐窝/绒毛比率正常
2 期	隐窝增生，除了 IELs 增多外，还有隐窝深度的增加但不伴有绒毛高度的下降。
3 期	绒毛消失。这是典型的乳糜泻病变。可发生在 40% 的 DH 患者。尽管有显著的黏膜改变，但许多患者没有症状，所以被诊断为亚临床或静止型病例。这个病变是乳糜泻的特征，但不是特异的，其他如严重贾第鞭毛虫病、婴儿食物过敏、肠炎后综合征、移植物抗宿主病、小肠慢性缺血、热带口炎性腹泻和免疫球蛋白缺陷以及其他免疫缺陷性疾病和同种异体移植物排斥反应中亦可观察到类似病变。

5.5 血清抗体检测

两组未经治疗的乳糜泻血清学标记具有高度敏感性和特异性[78,79]:

- 针对自身抗原的自身抗体
 - 抗肌内膜（EMA）和抗组织谷氨酰胺转移酶（抗 tTG）抗体
- 针对攻击因子的抗体（麦胶蛋白）
 - 抗脱氨基麦胶蛋白肽抗体（抗 DGPs）

所有这些抗体都基于免疫球蛋白 A (IgA) 或免疫球蛋白 G (IgG)。尤其是，基于 IgG 的检测对于检测特定 IgA 缺陷患者的乳糜泻是有用的。

- 抗体滴度低和小肠黏膜正常的患者可能存在假阳性。当患者在吃含麸质的饮食时，血清学检查应在 6 个月后重复进行。如果检测结果为阴性，则可认为是一过性血清阳性。这类患者的长期随访数据很少。
- 如果血清学仍然是阳性的，这些患者可能有潜在的乳糜泻，应回顾他们的原始活检并进行随访。大多数潜在的乳糜泻患者后来发展成乳糜泻。
- 此外，在 30% 有阳性的血清学结果的疱疹性皮炎患者中发现组织学正常。然而，即使组织学呈阴性，也推荐使用 GFD，因为它能恢复阳性血清学和皮肤病变。
- 对于在临界值的无症状患者，在正常饮食（不限制或减少麸质摄入）3-6 个月后，应进行重新检测。对血清学临界值有症状的患者，在他们的饮食中增加了麸质含量之后，应该接受活检。
- 针对原生麦胶蛋白（AGA-IgA 或 AGA-IgG）的抗体检测对乳糜泻既不敏感也不特异，不应使用 [62]。
- 与血液检测相比，在粪便、尿液和唾液中测量乳糜泻特定抗体的检测效果较差，在临床实践中不应使用。

5.5.1 EMA IgA

IgA 内源性抗体与位于平滑肌周围的结缔组织内膜结合，产生一种可通过间接免疫荧光显示的特征染色图象[80]。如果可能，应进行滴定试验；即使血清 IgA 内生肌体抗体

的低滴度也对乳糜泻具有特异性。该检测较昂贵，和观测者相关，并且需要大量的劳动，需要专业人士正确的解读。靶抗原为组织转谷氨酰胺酶（转谷氨酰胺酶 2）。IgA 肌内膜抗体试验对未治疗（活动性）的乳糜泻患者的敏感性中等（约 80%）而特异性较高（将近 100%）[62,78]。

5.5.2 抗 tTG IgA

抗 tTG 抗体对诊断乳糜泻具有高度敏感性和特异性[81]。用于检测抗 tTG IgA 抗体的酶联免疫吸附法(ELISA)应用广泛且操作简便，比用于检测 IgA 肌内膜抗体的免疫荧光分析法更客观价廉[78,79]。有趣的是，tTG 与 EMA 靶向自身抗原 (TG2)相同，通过用人 tTG 代替早先免疫分析试剂盒里的非人类的 tTG (诊断精确性差)，抗 tTG IgA 免疫分析的诊断精确性进一步得到了提高。虽然世界各地都在使用抗 tTG 抗体，但不同商业试剂盒的性能仍存在很大差异[79]。

5.5.3 抗 DGP IgA 和抗 DGP IgG 抗体

几年前，开展了采用 ELISA 检测脱氨基麦胶蛋白多肽(DGPs)，临床研究表明，该方法在高风险和低风险人群中具有很高的诊断准确性。这在最近的研究中得到了证实[82]。抗 DGP IgG 在诊断乳糜泻方面优于抗 DGP IgA[82-84]。

5.5.4 在不同的临床情况下选择最合适的血清学检测

乳糜泻特异性血清学检查对于以下两个目的很重要 [78,85]:

1. 在有肠道病变的患者中确定是麸质相关的（诊断）

- EMA IgA、抗 tTG IgA、抗 DGP IgG 和抗 DGP IgA 是相似的，为麸质相关提供最有价值的依据。
- 基于 IgG 的检测(抗-DGP,EMA 和 tTG)似乎非常有助于 IgA 检测阴性的 IgA 缺乏症患者。

2. 选择患者进行十二指肠活检

为了减少十二指肠活检的需要，并根据不同的血清学检查的准确性，采用了一系列的血清学检测流程来选择患者在不同的临床情况下进行活检。

一般人群血清学检查的选择:

- 抗 tTG IgA, 加上总 IgA 和基于 IgG 的检测(在 IgA 缺乏者中) 具有高敏感性和良好的特异性，是应用最广泛的一线筛查方法。
- 低风险人群的阳性预测值取决于滴度水平[86,87]。在考虑内镜检查和活组织检查之前，低滴度的无症状个体(例如，低于三倍的临界值)应在 3-6 个月富含麸质饮食后进行重新检测。
- 因此，系统使用更特异的筛选试验(如 EMA)，已被广泛应用于提高一般人群的诊断准确性[86,88]。

- 联合各种检测可以改进病例的诊断。如果检测结果同时都呈阳性，乳糜泻的诊断是极有可能的 [85,89,90]。

EMA 检测需要专业的观察员。因此，在专业水平较低的环境中，应推荐 ELISA/放射免疫分析法检测抗 tTG IgA 或抗 DGP IgG。

5.6 HLA-DQ2/-DQ8 基因分型

在开始正式的麸质饮食之前，HLA-DQ2/-DQ8 基因分型对诊断血清检测阴性的疾病和排除乳糜泻可能很重要。

5.7 初步的无麸质饮食

在一些地区，如缺乏或负担不起诊断设施的非洲热带地区，如果初步的无麸质饮食后临床症状显著改善，那么，初步的无麸质饮食可作为间接诊断工具[29]。这种方法在非洲的许多地区很容易采用，而且成本低、无风险。主要的困难是说服父母为营养不良的孩子引入一种饮食，特别是这种饮食需要持续终身(尽管这种困难不是热带地区特有的)。

虽然这一策略在一些孤立的地区是适用的，在那里它可能是确定和治疗乳糜泻的唯一方法，但在可以做血清学检测的地区，我们强烈反对这么做。

在所有开始无麸质饮食的个体中(无论出于什么原因，如小麦过敏，生活方式，IBS)，在开始饮食之前，乳糜泻应该通过乳糜泻特异性抗体检测阴性排除在外。

5.8 鉴别诊断

乳糜泻有多种的临床表现，可能与许多其他胃肠道疾病的症状相似。此外，提示乳糜泻的组织学病变也见于许多其他疾病，如：

- 热带口炎性腹泻
- 联合免疫缺陷状态
- 贾第虫病药物诱导的肠病(奥美沙坦，霉酚酸)
- HIV 肠病
- 辐射损伤
- 近期化疗
- 移植物抗宿主病
- 慢性缺血
- 霍乱
- 克罗恩病
- 幽门螺杆菌感染
- 嗜酸细胞性性胃肠炎
- 食物过敏引起的肠道病变(儿童)
- 自体免疫性肠病

- 严重营养不良

5.9 为什么我们要检测乳糜泻？

对于有症状的乳糜泻患者，引入 GFD 可以显著改善症状、纠正异常生化指标和提高生活质量[91]。终身治疗还可以降低恶性和非恶性并发症的风险。目前关注的是无症状乳糜泻患者的远期结果，以及是否所有患者都需要终生维持 GFD。一些研究表明，通过筛查发现的乳糜泻患者(其中大多数可被视为无症状)可以通过 GFD 长期改善他们的生活质量[92,93]。

患有(长期未经治疗的)乳糜泻的患者出现良恶性并发症和死亡率的风险较高[64,94,95]。

- 癌症——在最初的一年里风险最高, 在第五年风险降低(接近)至正常[96], 整体风险增加 1.35
- 恶性淋巴瘤
- 小肠腺癌
- 口咽肿瘤
- 不明原因不孕(12%)
- 骨骼健康和成长受损(骨质疏松症 30 - 40%)
- 骨折风险-典型症状乳糜泻患者增加 35%的风险[97,98]
- 死亡风险在成人乳糜泻患者中升高, 由于致命的恶性肿瘤的风险增加(一项研究: 风险比, 1.31;95%置信区间为 1.13-1.51)[64]
- 不良妊娠结果[99]

6 乳糜泻治疗

目前治疗乳糜泻的唯一方法是终生严格无麸质饮食[20,66,100,101]。任何小麦、黑麦、大麦及其他含麸质的食物或药物都不能食用，因为，即使少量麸质也可能有害。

- 从乳糜泻患者的饮食中去除麸质(每天的麸质摄入量减少到 20 毫克以下)可缓解大多数患者的症状、使血清学和组织学得到改善 [84,93]。
- 大约 70%的患者在开始无麸质饮食后两周内症状有所改善[93]。
- 坚持无麸质饮食后儿童生长发育恢复正常。无麸质饮食可以预防许多并发症[102,103]。
- 在严格遵照饮食后, 乳糜泻特异抗体的滴度可以恢复正常。
- 尽管在无麸质饮食开始几个月后绒毛的变化开始改善, 但完全的组织学缓解可能需要数年, 且并不是每个患者都能实现[104,105]。有证据表明, 缺乏组织学的改善可能与长期持续食用麸质有关[64]。

麸质摄入量的安全限度因人而异，一般是 10-100 毫克/天，尽管随后的研究表明，上限应该不超过 50 毫克/天[106]。

- 在超过 95%的乳糜泻患者中，纯的、未受污染的燕麦都没有毒性。在一些国家(如芬兰)的成人和儿童中，燕麦已作为 GFDs 的一部分使用超过 15 年，而不会增加肠炎病的风险。有一个非常小的亚组 (< 5%)显示燕麦不安全[107,108]。在一些国家不建议自由食用燕麦, 因为，难保证商用燕麦不受其他谷物的污染。因此，建议至少在治疗的头几个月里不吃燕麦。
- 大米和玉米可以包含在无麸质饮食中。

虽然大多数患者对无麸质饮食有快速的临床反应，但反应的速度不同。重症患者可能需要住院治疗，补充液体和电解质，静脉营养，铁，维生素，偶尔需要激素[109]。

应该鼓励患者食用天然的高铁和高叶酸的食物，尤其是在这些矿物质缺乏的情况下。患者应该咨询那些对无麸质饮食很了解的营养师，特别是在确诊后的第一年。并不是所有的营养师都熟悉无麸质饮食的复杂性，地方或国家支持团体可能会提供所需的大部分信息。

诊断时的患者的支持和教育是非常重要的，应该是治疗的一个组成部分 [110]。

患有乳糜泻的青少年应该经历一个正式的过渡过程，接受教育并接受成人看护 [111]。

6.1 诊断后的建议

在随访乳糜泻时，在评估 GFD 时考虑以下概念的含义是很重要的：

- 血清学检测不能检测到最低麸质摄入量(痕迹)，因此，需要一个跨学科的方法来详细评估临床情况和 GFD。这种评估应该由专家医生和营养学家来完成 [93,112]。
- 是否需要重复的十二指肠活检来评估愈合和判断 GFD 依从性是专家们争论的问题。虽然这种方法在实践中经常使用，但对于临床上对 GFD 有反应且自身抗体水平下降或阴性的患者是否有必要使用这种方法尚不清楚。在建议重复活检的专家中，取样的时间并没有明确规定。肠粘膜的完全愈合也常常是缓慢或不完全的，特别是在成人中。对于有持续症状的患者，尽管有严格的 GFD 证据，肠道活检应被认为是必须的。
- 持续摄入大量麸质以及微量麸质(有意或无意的)是治疗无效的最可能的原因 [108,113,114]。

以下是诊断后随访的建议总结和诊断后第一年无麸质饮食监测的方法[9]：

临床评估：检查症状和做实验室检查(如全血计数、铁状态、维生素 B12、乳糜泻血清学、钙、维生素 D)和乳糜泻血清学检查(目前最好的预测指标：抗 tTG IgA 和抗 DPG IgA 的定量测定)[84,104,115]。

- 儿童和青少年应该由儿科医生或儿科胃肠病专科医生每年监测(人体测量, 青春期发育, 乳糜特定的血清学), 直到他们已经达到了他们最后的高度。

- 骨矿物质密度扫描可以提供骨质量的基线测量[116]。
- 接种肺炎球菌、流感嗜血杆菌和脑膜炎球菌疫苗[117]。
- 营养师的咨询：根据访谈、饮食日记和摄食频率，评估营养状况和无麸质饮食的依从性(与临床访问一致)。
- 应该帮助患者加入公认的有乳糜泻治疗经验的支持小组—无麸质饮食的依从性与倡导小组的成员和定期饮食随访有关[118,119]。
- 如有需要及/或要求，应提供心理咨询服务[120]。

6.2 无麸质饮食

6.2.1 无麸质饮食中禁忌的食物

无麸质饮食中所禁忌的谷物，淀粉和面粉[101,121]:

- 大麦
- 麦麸
- 干小麦
- 古斯米
- 杜兰小麦
- 单粒小麦*
- 双粒小麦*
- 法老小麦*
- 面筋，高筋面粉
- 全麦粉
- 卡姆（Khorasan 小麦）*
- 麦芽，麦精，麦芽调味品，麦芽糖浆
- 燕麦，燕麦麸，燕麦糖浆-未标记无麸质
- 黑麦
- 粗面粉（杜兰小麦）*
- 斯佩耳特小麦
- 小黑麦
- 小麦胚芽、小麦淀粉、小麦麦麸
- 任何名称中含有小麦、大麦或黑麦的物品

* 小麦品种

一些国家允许摄入一定量的无混杂的纯燕麦。尽管一些研究指明，适量的燕麦摄入对于乳糜泻患者尚为安全，但值得注意的是在燕麦加工过程中有小麦和大麦的混杂。

6.2.2 无麸质饮食中可接受的食物

无麸质饮食中可接受的无麸质谷类，面粉类及淀粉类:

- 苋菜

- 葛粉
- 豆粉
- 荞麦
- 玉米
- 鹰嘴豆
- 瓜子
- 小米
- 印度落芒草
- 坚果粉和坚果膳食
- 燕麦（未混杂的，标签无麸质的）
- 土豆粉，生粉
- 藜麦
- 所有大米（棕的，白的，甜的，野生的，茉莉香的，印度香米，糯米，精米，米糠）
- 高粱粉
- 黄豆粉
- 木薯粉
- 画眉草面粉

尽管这些无麸质谷物、面粉和淀粉在无谷蛋白膳食中是允许食用的，但仍然要注意小麦和大麦对其的交叉混杂。因此，在为乳糜泻患者提供食物之前，应该检测淀粉和粉类食物中麸质的含量。一些国家定期在互联网上发布无麸质产品的更新清单。在名单上的食物已经进行了麸质含量分析[122,123]。

6.2.3 其他基本上无麸质的食物

- 乳制品
- 所有新鲜肉类和无麸质保存的肉类
- 海鲜
- 鸡蛋
- 豆类：扁豆，鹰嘴豆（鹰嘴豆），豌豆，黄豆，坚果，种子一包装，不松
- 水果（新鲜、冷冻、罐装）和普通果汁
- 蔬菜（新鲜、冷冻、罐装）和普通蔬菜汁
- 液体植物油

6.2.4 在无麸质饮食中可接受的添加的其它杂类食物

- 甜食：蜂蜜，玉米糖浆，糖（红糖和白糖）
- 零食：纯爆米花，坚果，普通泡菜，橄榄，无麸质薯片（薯片）
- 调味品：天然香料，纯黑胡椒，食醋（苹果、葡萄、或酒）

- 烹饪和食物制作：指导患者不要混杂无麸质食物—例如，使用独立的炊具，烹饪面板，和烤箱。

大多数工业生产的食品含有所禁忌的成分—注意标签是很重要的，应该检查允许吃的食品清单。参加一个支持团体非常重要。

无麸质饮食是低纤维的。要建议患者食用高纤维补充剂，如全谷米、玉米、马铃薯和大量的蔬菜。纠正任何膳食性的铁、叶酸、钙和（非常少见的）B12 缺乏。

6.3 预防-筛查

目前，还无法根据婴儿的麸质摄入时间或母乳喂养时间，来确定乳糜泻的初级预防措施。随机对照试验表明，通过喂食少量麸质或在 12 个月龄以后才开始麸质摄入并未能引起麸质耐受 [48][49]。麸质的含量是否重要仍然是争议的问题 [51,124,125]。早期发现和治疗是乳糜泻最有效的二级预防方法 [126]。

有关如何改进麸质相关疾病的检测尚存争论，一些人建议，从高风险的病例筛查转变为在一般人群中进行乳糜泻血清学检测的积极政策[68,127]。

6.4 新的治疗措施

随着乳糜泻的免疫发病机制逐步被认识，许多针对免疫发病机制的治疗正处于探索阶段，以作为替代/辅助治疗，如麸质的腔内消化、屏障功能的改善和免疫调节剂。许多新方法已经进入临床试验阶段，但目前还不能用于临床。

6.5 监测

6.5.1 实验室评估

乳糜泻的血清学检查是很有用的，但是，体内特定的乳糜泻抗体浓度下降表明麸质摄入减少，但无法确定完全的依从性。一旦抗体正常化，随后的抗体水平升高被认为是麸质摄入的一个很好的指标。坚持治疗的最终标准是肠道愈合的表现，但对有些患者，即使是严格的避免麸质摄入，肠道也无法愈合。评估间隔：每 3-6 个月直到异常基线测试得到纠正或直到临床稳定；然后每 1-2 年。

- 研究表明，定期检测抗 tTG IgA 或抗 DGP IgA 是监测依从性的首选方法。
- 尽管这些检测并不能确定轻微偏离食谱—正常的滴度对持续的麸质暴露或肠道病变不敏感—血清浓度的持续降低有助于评估饮食的依从性。
- 持续的临界值、已经增加的或正在增加的滴度表明有明显的麸质暴露[64]。

6.5.2 营养师咨询

间隔：理想情况下每 3-6 个月，直到临床正常；然后每 1-2 年。这对于生育年龄和怀孕的妇女尤其重要。咨询营养专家的目的：

- 评估患者目前的营养状况。

- 确定主要营养素和微量营养素的摄入量以便识别是否有营养素的缺乏或过剩。
-重要的是，在营养师的指导下，乳糜泻患者应摄入均衡饮食，包括维生素，钙和纤维。
- 分析饮食习惯及影响饮食控制的潜在因素。
- 提供信息并开始无麸质饮食。
- 提供饮食教育。
- 监测和评估饮食控制的依从性，并加强饮食的咨询。
不能坚持饮食控制的患者需要心理辅导。

6.5.3 症状持续

症状的持续几乎总是由不断摄入麸质引起的。无麸质饮食的一个普遍存在的难题是交叉污染和在已加工好的食品和/或药物中隐藏着未知的麸质。麸质广泛应用于加工食品，可能是一种隐藏的成分，因此，患者应谨慎对待，在购买任何商品之前常规看一下成分列表；一些许可的食品应有成分列表。如果无麸质饮食疗效不佳，应考虑有意或无意的麸质摄入。对于这些患者，持续血清学阳性能发现患者未遵从饮食控制。

乳糜泻患者症状持续的原因：

- 重叠肠易激综合征或无意间的麸质摄入（这是最常见的原因）
- 诊断错误
- 乳糖不耐受
- 除小麦之外的其他食物过敏
- 胰腺分泌功能不全
- 显微镜下结肠炎
- 细菌过度生长
- 炎症性肠病
- 溃疡性空肠炎*
- 肠病相关性 T 细胞淋巴瘤*
- 难治性乳糜泻*

*最后三个被认为是长期乳糜泻的并发症

6.6 从儿童到成年的护理转变

患有乳糜泻的青少年/年轻成年人在转移到成人保健之前和期间都有“医疗”中断的风险[128,129]。一般来说，患有乳糜泻的成年人会处理好他们的饮食，并迅速了解他们能吃什么。然而，青少年往往在父母和其他照顾者的帮助下，在处理他们的疾病方面可能没有自主权。目前，还没有明确的指导方针来填补儿童和成人治疗乳糜泻的差距，现在建议过渡医疗保健。过渡时期的诊所应该关注教育（饮食和健康问题），需要监测疾病，并且应该处理可能上升的任何心理问题[111]。

6.7 难治性乳糜泻

难治性乳糜泻的定义是，尽管坚持 GFD 至少 12 个月，但临床症状持续（或复发）与临床症状相关的组织病理学异常[108]。这可能发生在一开始（原发），或者在对无麸质饮食的初始应答之后（继发）[130]。尤其在 50 岁以上诊断乳糜泻的患者中必须考虑该诊断。

难治性乳糜泻有两种亚型：

I 型，表型正常的上皮内淋巴细胞

II 型，上皮内淋巴细胞克隆扩增，和异常表现型缺乏表面 CD3，CD8，T 细胞受体

II 型疾病被认为是一种低级别的上皮内淋巴瘤，其表现为严重的吸收不良，对无麸质饮食没有反应。这是最严重的形式，它与高死亡率有关 [131]。

7 附录

7.1 缩写

表 6 WGO 指南的缩写

AGA	antigliadin antibody	抗麦交蛋白抗体
ATI	amylase/trypsin inhibitor	淀粉酶/胰蛋白酶抑制剂
CD	celiac disease	乳糜泻
DGP	deamidated gliadin peptide	去酰胺基麦胶蛋白肽抗体
DH	dermatitis herpetiformis	疱疹样皮炎
EATL	enteropathy-associated T-cell lymphoma	肠道相关 T 细胞淋巴瘤
ELISA	enzyme-linked immunoassay	酶联免疫测定
EMA	anti-endomysium antibody	抗肌内膜抗体
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition	欧洲儿科胃肠病学、肝病和营养学学会
FODMAP	fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyol	可发酵的低聚物、二聚物、单糖和多元醇
GFD	gluten-free diet	无麸质饮食
GRD	gluten-related disorder	麸质相关的疾病
HIV	human immunodeficiency virus	人体免疫缺陷病毒
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性肠病
IBS	irritable bowel syndrome	肠易激综合征
IDDM	insulin-dependent diabetes mellitus	胰岛素依赖型糖尿病
IEL	intraepithelial lymphocyte	上皮内淋巴细胞

IgA	immunoglobulin A	免疫球蛋白 A
IgE	immunoglobulin E	免疫球蛋白 E
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
MHC	major histocompatibility complex	主要组织相容性复合体
NCGS	nonceliac gluten sensitivity	非乳糜泻麸质过敏
NRC	nonresponsive celiac disease	无反应性乳糜泻
TG2	transglutaminase 2	组织型转谷氨酰胺酶 2
tTG	Tissue transglutaminase	组织型转谷氨酰胺酶
WA	wheat allergy	小麦过敏
WGO	World Gastroenterology Organisation	世界胃肠病学组织
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

7.2 金标准指南

- **2016:**
Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. Ludvigsson et al. Gut 2016;65:1242–51 [111].
- **2014:**
Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Ludvigsson et al. Gut 2014;63:1210–28 [63].
- **2013:**
ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Rubio-Tapia et al. Am J Gastroenterol 2013;108:656–76; quiz 677. doi: 10.1038/ajg.2013.79 [132].
- **2012:**
European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. Husby et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136–60 [87].
- **2005:**
Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hill et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:1–19 [67].

7.3 参考文献

1. Stern M, Ciclitira PJ, van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(6):741–7.
2. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(9):516–25.
3. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43–52.
4. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016;13.
5. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PHR, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
6. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D’Alcamo A, Cavataio F, et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012;107(12):1898–906.
7. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(3):508–14.
8. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145(2):320–328.e3.
9. Di Sabatino A, Volta U, Salvatore C, Biancheri P, Caio G, De Giorgio R, et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(9):1604–1612.e3.
10. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R, Khatavi F, Etemadi M, Kalantri E, et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015;7(6):4542–54.
11. Carroccio A, D’Alcamo A, Mansueto P. Nonceliac wheat sensitivity in the context of multiple food hypersensitivity: new data from confocal endomicroscopy. *Gastroenterology* 2015;148(3):666–7.
12. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166(4):805–11.
13. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1217–25.
14. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol* 2015;110(3):455–61.
15. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120(3):636–51.
16. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163(3):286–92.
17. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):219–31.
18. Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(10):1179–83.
19. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(1):63–89.
20. 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(1):330–54.
21. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2700–4.

22. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, Tauil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalence of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):689–92.
23. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53(4):429–34.
24. Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):773–96.
25. Brar P, Lee AR, Lewis SK, Bhagat G, Green PHR. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006;51(5):1012–5.
26. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354(9179):647–8.
27. Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(10):1622–5.
28. Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, Mehnaz A, Mubarak M, Abbas Z, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007;17(9):554–7.
29. Diallo I, Coton T. Celiac disease: a challenging disease uneasy to diagnose in Sub-Saharan Africa. *J Gastroenterol Hepatol Res* [Internet] 2013;2(8):753–6. Available at: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/459>.
30. Ageep AK. Celiac disease in the Red Sea state of Sudan. *Trop Gastroenterol* 2012;33(2):118–22.
31. Mohammed IM, Karrar ZEA, El-Safi SH. Coeliac disease in Sudanese children with clinical features suggestive of the disease. *East Mediterr Health J* 2006;12(5):582–9.
32. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, Zhao C, Yang XW, Crusius JBA, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010;59(3):418–9.
33. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(6):1095–101.
34. Vázquez H, de la Paz Temprano M, Sugai E, Scacchi SM, Souza C, Cisterna D, et al. Prevalence of celiac disease and celiac autoimmunity in the Toba native Amerindian community of Argentina. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(8):431–4.
35. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):365–79.
36. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010;42(7):530–8.
37. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348(25):2517–24.
38. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S74-78.
39. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Identification of coeliac disease in primary care. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(5):491–3.
40. Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):152–6.
41. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour AR, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20(20):6302–8.
42. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet* 2015;47(6):577–8.
43. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137(3):834–40, 840–3.
44. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014;371(1):42–9.
45. Polvi A, Arranz E, Fernandez-Arquero M, Collin P, Mäki M, Sanz A, et al. HLA-DQ2-negative celiac disease in Finland and Spain. *Hum Immunol* 1998;59(3):169–75.
46. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol* 1992;35(3):188–92.

47. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011;29:493–525.
48. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371(14):1304–15.
49. Lionetti E, Castellana S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014;371(14):1295–303.
50. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, et al. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. *Pediatrics* 2015;135(2):239–45.
51. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):403–409.e3.
52. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease—update 2015. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1038–54.
53. Ferguson A, Arranz E, O’Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993;34(2):150–1.
54. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383–91.
55. Santonicola A, Iovino P, Cappello C, Capone P, Andreozzi P, Ciacci C. From menarche to menopause: the fertile life span of celiac women. *Menopause* 2011;18(10):1125–30.
56. Sbai W, Bourgain G, Luciano L, Brardjanian S, Thefenne L, Al Shukry A, et al. Celiac crisis in a multi-trauma adult patient. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40(3):e31–2.
57. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala A-M, Holm P, Laurila K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1689–96.
58. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoglia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):15–25.
59. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):185–96.
60. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lähdeaho ML, Huhtala H, et al. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(4):412–6.
61. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147(3):610–617.e1.
62. Giersiepen K, Leggemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):229–41.
63. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014;63(8):1210–28.
64. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175–86.
65. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010;123(8):691–3.
66. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 2001;120(6):1526–40.
67. 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):1–19.
68. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, Bai J, Zingone F, Sanders DS, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):106–20.

69. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of celiac disease in the first- and second-degree relatives of patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(11):1539–48.
70. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):933–8.
71. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998;47(3):223–9.
72. Marsh MN, W Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8(2):99–109.
73. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185–94.
74. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016;150(5):1125–34.
75. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013;62(7):996–1004.
76. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):888–94.
77. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573–4.
78. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
79. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105(12):2520–4.
80. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111(4):395–402.
81. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3(7):797–801.
82. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, Cabanne A, Crivelli A, Nachman F, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010;16(25):3144–52.
83. Bufler P, Heilig G, Osslander G, Freudenberg F, Grote V, Koletzko S. Diagnostic performance of three serologic tests in childhood celiac disease. *Z Gastroenterol* 2015;53(2):108–14.
84. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González 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(6):473–80.
85. Weile B, Hansen BF, Hägerstrand I, Hansen JP, Krasilnikoff PA. Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* 2000;108(5):380–4.
86. Webb C, Norström F, Myléus A, Ivarsson A, Halvarsson B, Högberg L, et al. Celiac disease can be predicted by high levels of anti-tissue transglutaminase antibodies in population-based screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(6):787–91.
87. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136–60.
88. Sandström O, Rosén A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Högberg L, et al. Transglutaminase IgA antibodies in a celiac disease mass screening and the role of HLA-DQ genotyping and endomysial antibodies in sequential testing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(4):472–6.
89. Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Moreno ML, Costa F, Longarini G, et al. Should ESPGHAN guidelines for serologic diagnosis of celiac disease be used in adults? A prospective analysis in an adult patient cohort with high pretest probability. *Am J Gastroenterol* 2015;110(10):1504–5.
90. Oyaert M, Vermeersch P, De Hertogh G, Hiele M, Vandeputte N, Hoffman I, et al. Combining antibody tests and taking into account antibody levels improves serologic diagnosis of celiac disease. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(10):1537–46.

91. Newnham ED, Shepherd SJ, Strauss BJ, Hosking P, Gibson PR. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: a 5-year longitudinal study from diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(2):342–9.
92. Kurppa K, Collin P, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(1):83–90.
93. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010;42(10):685–91.
94. Cranney A, Rostom A, Sy R, Dubé C, Saloogee N, Garritty C, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S109–20.
95. Brousse N, Meijer JWR. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):401–12.
96. Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *Int J Cancer* 2009;125(2):398–405.
97. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):453–65.
98. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008;40(1):46–53.
99. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):225–34.
100. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357(17):1731–43.
101. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):121–35.
102. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S104–8.
103. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S98–103.
104. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010;42(5):352–8.
105. Moreno M de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2015 Nov 25. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148 [Epub ahead of print].
106. Forbes GM. If only my celiac patients and I knew that.... *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(3):614–5.
107. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009;57:235–85.
108. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1044–52.
109. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(12):1170–6.
110. Ludvigsson JF, Card T, Ciclitira PJ, Swift GL, Nasr I, Sanders DS, et al. Support for patients with celiac disease: a literature review. *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(2):146–59.
111. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, Geller MG, Green PHR, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016;65(8):1242–51.
112. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1042–66.

113. Leffler DA, Edwards George JB, Dennis M, Cook EF, Schuppan D, Kelly CP. A prospective comparative study of five measures of gluten-free diet adherence in adults with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(9):1227–35.
114. Hollon JR, Cureton PA, Martin ML, Puppa ELL, Fasano A. Trace gluten contamination may play a role in mucosal and clinical recovery in a subgroup of diet-adherent non-responsive celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2013;13:40.
115. Ciacci C, Cavallaro R, della Valle N, d’Argenio G. The use of serum tTG-ab assay in patients on gluten-free diet as a measure of dietetic compliance. *Gastroenterology* 2002;122(2):588.
116. García-Manzanares A, Tenias JM, Lucendo AJ. Bone mineral density directly correlates with duodenal Marsh stage in newly diagnosed adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 2012;47(8–9):927–36.
117. Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, Tata LJ, Ciacci C, West J. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(1):57–67.
118. 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(4):315–30.
119. 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(6):1573–81.
120. Ciacci C, Iavarone A, Siniscalchi M, Romano R, De Rosa A. Psychological dimensions of celiac disease: toward an integrated approach. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):2082–7.
121. Niewinski MM. Advances in celiac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008;108(4):661–72.
122. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, Bai JC, Birch S, Moayyedi P, et al. Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(2):104–10.
123. Republic of Argentina. National Ministry of Health. [Clinical practice guidelines on diagnosis and treatment of celiac disease. Detection and National Celiac Disease Control. Official Gazette No. 32148]. May 2011. [Internet]. Available at: <http://www.msal.gob.ar>.
124. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition. *Ann Nutr Metab* 2015;67 Suppl 2:43–50.
125. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):507–13.
126. Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):493–501.
127. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening—are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):457–8.
128. O’Leary C, Wieneke P, Healy M, Cronin C, O’Regan P, Shanahan F. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: a 28-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2004;99(12):2437–41.
129. Mozer-Glassberg Y, Zevit N, Rosenbach Y, Hartman C, Morgenstern S, Shamir R. Follow-up of children with celiac disease—lost in translation? *Digestion* 2011;83(4):283–7.
130. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356(9225):203–8.
131. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59(4):547–57.
132. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656–76.