

# Svensk Klinisk Immunologisk Förening

Sektion inom Svenska Läkaresällskapet och förening inom Sveriges läkarförbund

20130515

## ”Laboratorietester vid diagnostik av celiaki (2013)”

### **Inledning**

Det har sedan länge ansetts nödvändigt att verifiera celiakidiagnos med tunntarmsbiopsi, men i takt med att den serologiska diagnostiken har förbättrats har kravet på biopsi på senare år kommit att ifrågasättas i vissa fall. Den europeiska expertgruppen, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) har 2012 publicerat nya riktlinjer för celiakidiagnostik och utifrån det dokumentet (1) har såväl Svenska barnläkarföreningens arbetsgrupp för celiaki och de svenska vuxengastroenterologernas celiakigrupp nyligen reviderat sina riktlinjer.

På uppdrag av Svensk Klinisk immunologis förening (SKI), har en referensgrupp tillsatts för att revidera SKI:s riktlinjer från 2007 ”Laboratorietester vid diagnostik av celiaki 2007-03-22”

I referensgruppen har representanter från klinisk immunologi vid alla universitetskliniker i Sverige ingått.

### **Bakgrund**

Celiaki utlöses hos genetiskt predisponerade individer vid födointag av gluten som finns i vete, råg och korn. Glutenspecifika T-celler driver inflammationen, men även innate immunity har betydelse. Inflammationen skadar tunntarmens slemhinna och medför risk för utveckling av malabsorption (2, 3).

Sjukdomen kan även ge symtom utanför mag-tarmkanalen och betraktas numer som en autoimmun sjukdom med enzymet vävnadstransglutaminas som autoantigen.

Celiaki förekommer hos minst 1-3% av befolkningen i västvärlden (3, 4), men mörkertalet tros vara stort eftersom många förefaller sakna eller ha atypiska besvär.

Klassiska symtom är buksmärtor och diarréer, men förstoppning är också vanligt. Hos små barn är hämmad längd- och viktutveckling ett typiskt fynd. Hos större barn och vuxna kan symtomen vara mer diffusa och yttra sig som trötthet,

koncentrationssvårigheter, infertilitet, depression, benskörhet mm. Dermatitis herpetiformis är en hudmanifestation av celiaki och är starkt kopplat till inflammation i tunntarmsslemhinnan. Sekundär laktasbrist är vanligt och beror på att inflammationen skadar de laktasproducerande cellerna i tarmslemhinnan.

Refraktär järn- och/eller folatbrist bör föranleda celiakiutredning om ingen annan förklaring finns.

Genetiska faktorer har avgörande betydelse för uppkomst av celiaki. Sjukdomen förekommer i ca 10% hos förstagradssläktingar (föräldrar, barn, syskon) och konkordansen för enäggstvillingar är ca 70%.

Minst 95% av personer med celiaki är positiva för HLA DQ2 och/eller DQ8, men även andra okända genetiska faktorer är av betydelse. HLA-typning kan användas för att med stor sannolikhet utesluta celiaki, men inte för att bekräfta diagnosen eftersom dessa HLA-alleler förekommer hos ca 30-40% av normalbefolkningen.

Celiaki är associerat med IgA-brist och ett flertal autoimmuna sjukdomar, framför allt typ-1 diabetes, men även med autoimmun tyreoidea sjukdom, Sjögrens syndrom och

primär biliär cirrhos. Celiaki är kraftigt överrepresenterat vid Downs syndrom och i viss mån även vid Turners syndrom.

Enzymet vävnadstransglutaminas (tTG) deamiderar gliadinpeptider (DGP) som härmed binds och presenteras effektivt av HLA DQ2 och/eller DQ8. Härmed skapas förutsättning för en immunreaktion som leder till produktion av antikroppar mot såväl tTG och DGP. Behandlingen utgörs av livslång glutenfri diet varvid tarmsslemhinnan restitueras, och antikroppsbildningen avtar.

### **Serologiska markörer**

IgA-antikroppar mot vävnadstransglutaminas (tTG) rekommenderas som förstahandsval eftersom det är den markör som hittills har visat högst sensitivitet och specificitet för celiaki. Detta gäller för alla åldrar, dvs även för barn <2 års ålder.

Eftersom vävnadstransglutaminas är antigenet i endomysium så är korrelationen mellan antikroppar mot endomysium och tTG hög. Av etiska och ekonomiska skäl samt för att undvika en subjektiv analysmetodik rekommenderas dock att använda tester med rekombinant humant tTG framför vävnadssnitt som antigenkälla.

Det positiva prediktiva värdet ökar vid höga antikropps nivåer. Påvisande av anti-tTG i hög nivå (>10 gånger normalgränsen) vid två provtagningstillfällen gör att diagnosen kan ställas utan biopsi under förutsättning att personen är positiv för HLA DQ2 alt DQ8 (1, 5). Det är viktigt att provtagningar för serologisk diagnostik görs innan glutenfri kost påbörjas.

Antikroppar mot nativt gliadin har lågt diagnostiskt värde och rekommenderas därför inte längre. Antikroppar mot deamiderat gliadin (DGP) verkar vara bättre och kan övervägas om anti-tTG är negativt men misstanken om celiaki kvarstår. IgG-antikroppar mot DGP har vanligen samma sensitivitet som antikroppar av IgA-klass, men något högre specificitet och det anses därför vara optimalt att analysera dessa antikroppar av IgG-klass. Hos småbarn kan anti-DGP uppträda före anti-tTG, men det positiva prediktiva värdet av enbart anti-DGP är lågt (6). De allra flesta celiakipatienter som är positiva för anti-DGP är det också för anti-tTG.

IgA-brist (IgA <0,07g/L) är betydligt vanligare hos personer med celiaki än i normalbefolkning och en bedömning om IgA-brist föreligger ska alltid utföras vid celiakutredning. Vid IgA-brist analyseras IgG-antikroppar mot tTG och ev DGP.

En förutsättning för rättvisande analysresultat är även att kosten innehåller gluten. Vid behandling med glutenfri kost sjunker antikropps nivåerna, analyserna kan därför också användas för uppföljning av celiakipatienter.

Det är viktigt att komma ihåg att celiaki kan föreligga även om de serologiska testerna utfaller negativt. Om den kliniska misstanken kvarstår vid negativ serologi är det därför av nytta att komplettera utredningen med HLA-testning.

### **HLA-typning vid misstänkt celiaki**

Kombinationen av vissa HLA-DQA1 och HLA-DQB1 alleler ger upphov till serotyperna DQ2 eller DQ8 som förekommer hos 30-40% (olika material) av befolkningen och hos >95% av personer med celiaki.

DQ2 med DQA1\*05 kombinerat med DQB1\*02 benämns DQ2.5 och DQA1\*02 kombinerat med DQB1\*02 benämns DQ2.2.

DQ8 utgörs av DQA1\*03 kombinerad med DQB1\*03:02 (7).

Celiaki är starkt associerat med DQ2.5 som påvisas i ca 90% av fallen och av de resterande har nästan alla DQ2.2 eller DQ8. I enstaka fall kan bara en av de alleler som kodar för kedjorna i DQ2 eller DQ8 påvisas (8).

HLA-diagnostik görs hos patienter med symptom och med påvisade transglutaminas antikroppar av IgA typ men även hos individer som av annan orsak misstänks ha en ökad risk för celiaki. I princip bidrar HLA-typning till celiakidiagnostiken framförallt genom det negativa prediktiva värdet. Är man inte DQ2/8 så är sannolikheten att man har celiaki väldigt liten. I fall med stark misstanke om celiaki som är negativa för DQ2 eller DQ8 eller någon av de i serotyperna ingående allelerna kan andra diagnostiska verktyg som t.ex. biopsi användas.

### **Följande HLA- alleler bör typas vid celiakifrågeställning:**

För att kunna göra en adekvat HLA- diagnostik i utredning av celiaki krävs att följande HLA-alleler kan identifieras med genomisk teknik:

DQB\*02, DQA\*05, DQA\*02 and DQA\*03 med låg upplösning.

DQB\*03:02 med hög upplösning.

Utöver detta kan även DRB1 (eftersom DRB1\*03 oftast är kopplat till DQ2.5 och DRB1\*07 oftast är kopplat till DQ2.2) analyseras med låg upplösning, men det är inte nödvändigt.

Resultat och tolkning görs enligt nedanstående tabell:

<b>Subtyp</b>	<b>Allel</b>	<b>Resultat/ Tolkning</b>	<b>Resultat/ Tolkning</b>	<b>Resultat/ Tolkning</b>	<b>Resultat/ Tolkning</b>
<b>DQ2.5</b>	DQB1*02	+	-	+	-
	DQA1*05	+/Positiv	-/Negativ	- /Negativ**	+/Negativ**
<b>DQ2.2</b>	DQB1*02	+	-	+	-
	DQA1*02	+/Positiv*	-/Negativ	-/Negativ**	+/Negativ**
<b>DQ8</b>	DQB1*03:02	+	-	+	-
	DQA1*03	+/Positiv	-/Negativ	-/Negativ**	+/Negativ**

\*Patienten identifieras som DQ2-positiv men i kommentar anges att det råder en lägre association till celiaki än om man är DQ2.5.

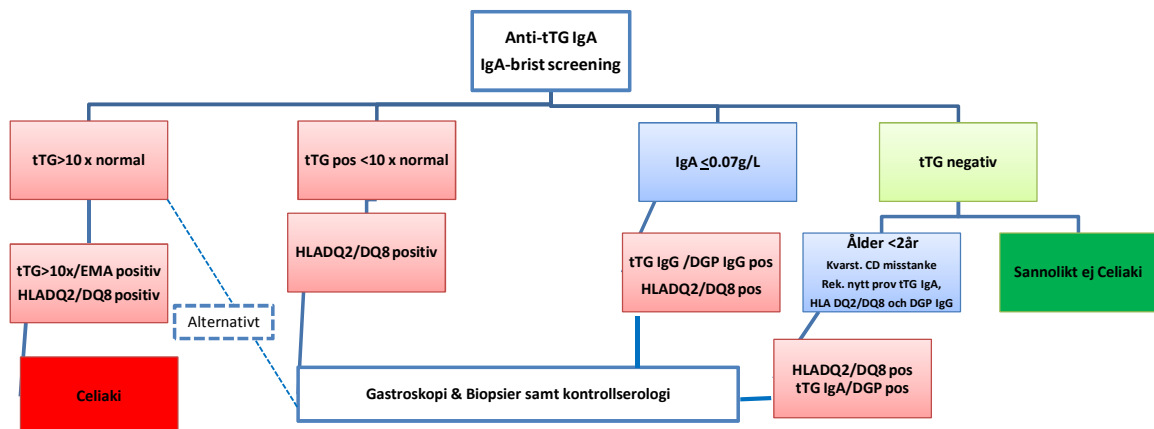
\*\*Patienten identifieras som DQ2/DQ8 negativ men man kan kommentera att det finns beskrivet vissa celiakipatienter som bara har en av de alleler som kodar för kedjorna i DQ2 eller DQ8.

Se även vårdprogram från svenska barnläkarföreningen 2012 ([www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram\\_reg.html](http://www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram_reg.html)).

## Sammanfattande rekommendationer för klinisk immunologisk diagnostik av celiaki

- IgA-antikroppar mot vävnadstransglutaminas rekommenderas som förstahandsanalys för alla åldrar.
- Bedömning av ev IgA-brist skall ingå i celiakiutredning.
- Vid IgA-brist ( $\leq 0,07\text{g/L}$ ) analyseras IgG-antikroppar mot transglutaminas och ev deamiderat gliadin. Även HLA-test kan övervägas.
- Analys av antikroppar mot nativt gliadin ska ej utföras.
- Vid negativt utfall av antikroppar mot transglutaminas, men kvarstående misstanke på celiaki hos barn under 2 år rekommenderas analys av IgG-antikroppar mot deamiderat gliadin och HLA-test, eventuellt upprepad analys av antikroppar mot transglutaminas
- Vid förekomst av antikroppar mot transglutaminas  $>10$  x normalvärdet rekommenderas förnyad provtagning för konfirmation av resultatet samt HLA-test. Om samtliga dessa analyser är positiva kan celiaki-diagnos ställas utan tunntarmsbiopsi.
- Vid förekomst av antikroppar mot transglutaminas  $<10$  x normalvärdet kan HLA-test föreslås inför ställningstagande till tunntarmsbiopsi.
- Hos asymtomatiska individer som tillhör högriskgrupp rekommenderas i första hand HLA-typning, därefter utredningsgång enligt ovan.

### Klinisk immunologisk diagnostik vid symptom talande för celiaki



För riskgrupper föreslås start av utredningen med analys av HLA DQ2/DQ8  
Vid HLA DQ2/DQ8 positivitet följs ovanstående schema

## Referenser:

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo 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*. 2012 Jan;54(1):136-60.
2. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol*. 2009 2009 Jan;2(1):3-7.
3. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007 2007 Oct 25;357(17):1731-43.
4. Laurin P, Stenhammar L, Falth-Magnusson K. Increasing prevalence of coeliac disease in Swedish children: influence of feeding recommendations, serological screening and small intestinal biopsy activity. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Oct;39(10):946-52.
5. Vermeersch P, Coenen D, Geboes K, Marien G, Hiele M, Bossuyt X. Use of likelihood ratios improves clinical interpretation of IgA anti-tTG antibody testing for celiac disease. *Clin Chim Acta*. 2009 2010 Jan;411(1-2):13-7.
6. Olen O, Gudjonsdottir AH, Browaldh L, Hessami M, Elvin K, Liedberg AS, et al. Antibodies Against Deamidated Gliadin Peptides and Tissue Transglutaminase for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease - Diagnostic Performance and Cost in Clinical Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jun 19;2012:19.
7. 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 Apr;29:493-525.
8. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003 Apr;64(4):469-77.