

Riktlinjer laboratorietester vid diagnostik av celiaki (2020)

*Svensk förening för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin
Sektion inom Svenska Läkaresällskapet och förening inom Sveriges läkarförbund*

Inledning

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) publicerade 2012 nya riktlinjer för celiakidiagnos hos barn där påvisande av IgA mot vävnadstransglutaminas >10 ggr normalnivå (=Upper limit och normal, ULN) och mot endomysium i ett andra prov kan fastställa celiakidiagnosen utan biopsi förutsatt att HLA DQ2 och/eller DQ8 kunnat påvisas.

Uppdaterade Europeiska riktlinjer från ESPGHAN har nu publicerats (1) och Svenska barnläkarföreningen, Svensk gastroenterologisk förening och Svensk förening för allmän medicin har publicerat ett gemensamt nationellt vårdprogram för celiaki.

https://www.celiaki.se/wp-content/uploads/2020/01/SPGHN_Celiaki_v%C3%A5rdprogram_20200114.pdf

Väsentliga förändringar i diagnostiken är att höga serumnivåer av IgA-antikroppar mot vävnadstransglutaminas kan ersätta en tunntarmsbiopsi för fastställande av celiaki utan analys av HLA hos både barn och vuxna med typiska symtom och även hos asymtomatiska riskgrupper.

Enligt det svenska vårdprogrammet ska alla barn utredas på enhet med gastroenterologisk kompetens. Vuxna med misstanke om celiaki utreds och handläggs beroende på lokala förhållanden i primärvård eller i specialistsjukvård.

Aktuella laboratorieriktlinjer är en revidering av tidigare version från 2013 och har utarbetats av expertgruppen inom EQUALIS. Riktlinjerna har granskats och justerats av kliniska immunologer med kompetens inom fältet vid universitetssjukhusen, och fastslagits av styrelsen för Svensk Förening för Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin.

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 den medfödda delen av immunsystemet har betydelse. Sjukdomen betraktas numer vara autoimmun med produktion av autoantikroppar mot det kroppsegna enzymet vävnadstransglutaminas. Inflammationen skadar tunntarmens slemhinna, vilket medför en ökad risk för utveckling av malabsorption med varierande sjukdomsbild (2, 3, 4). Celiaki uppskattas förekomma hos 1-3% av befolkningen i västvärlden (4, 5), men mörkertalet tros vara stort eftersom många förefaller sakna eller ha atypiska besvär. Klassiska symtom är buksmärtor och diarréer, men även förstoppning kan förekomma. Hos små barn är hämmad längd- och viktutveckling typiskt. Hos ungdomar och vuxna kan symtomen vara mer diffusa och yttra sig som trötthet, koncentrationssvårigheter, infertilitet, depression, benskörhet mm. Orsaken till benskörheten beror sannolikt på nedsatt upptag av Ca²⁺ i tarmen och därmed utveckling av sekundär hyperparatyreiodism. Dermatitis herpetiformis är en hudmanifestation av celiaki och är starkt kopplat till inflammation i tunntarms-slemhinnan. Sekundär laktasbrist är vanligt och beror på att inflammationen även skadar de laktasproducerande cellerna i tarmslemhinnan. Refraktär järn- och/eller folatbrist bör föranleda celiakiutredning om ingen annan förklaring påvisas.

Genetiska faktorer har avgörande betydelse för uppkomst av celiaki. Sjukdomen förekommer i ca 10% hos förstegradssläktingar (föräldrar, barn, syskon) och konkordansen för enäggstvillingar är ca 70% (3). Näst intill 100% av personer med celiaki är positiva för HLA DQ2 och/eller DQ8, men även andra okända genetiska faktorer tros vara av betydelse (3). HLA-typning kan användas för att med stor sannolikhet utesluta celiaki, men inte för att bekräfta diagnosen eftersom dessa HLA-alleler förekommer hos ca 40-50% av normalbefolkningen (6,7).

Enzymet vävnadstransglutaminas 2 (TG2) deamiderar gliadinpeptider (DGP) som binds och presenteras effektivt av HLA DQ2 och/eller DQ8 för T-celler. Härmed skapas förutsättning för en immunreaktion som leder till produktion av antikroppar mot såväl TG2 och DGP.

Celiaki är starkt associerat med IgA-brist och ett flertal autoimmuna sjukdomar, framför allt typ-1 diabetes, men även med autoimmun tyreoidesjukdom, Sjögrens syndrom, mikrokolit och primär biliär kolangit. Celiaki är också överrepresenterat vid Downs syndrom, Turners syndrom och Williams syndrom.

Behandlingen utgörs av livslång glutenfri diet varvid tarmsslemhinnan restitueras och antikroppsbildningen avtar. I enstaka vuxna fall läker inte tarmsslemhinnan trots glutenfri kost; ett mycket ovanligt tillstånd som benämns refraktär celiaki och är associerat med ökad risk för att utveckla lymfom.

Serologiska markörer

IgA-antikroppar mot TG2 rekommenderas som förstahandsval eftersom det är den markör som hittills har visat högst sensitivitet och specificitet för celiaki. Detta gäller för alla åldrar, även för barn <2 års ålder (8). Det positiva prediktiva värdet ökar vid höga antikropps nivåer (8).

TG2 är huvudantigenet i endomysium och korrelationen mellan antikroppar mot endomysium och TG2 har visat sig vara mkt hög. Analysmetoder som använder rekombinant humant TG2, såsom olika enzyme immunoassays (EIA) och kemiluminiscens, är snabba, kostnadseffektiva och objektivt kvantifierbara jämfört antikroppar mot endomysium som är beroende av en subjektiv bedömning och kräver god erfarenhet. TG2-specifika tester rekommenderas därför i första hand. Anti-TG2 metoderna har enligt studier hög sensitivitet vanligen >95%. Komplettering med HLA och IgG-DGP innan biopsi kan v.b. övervägas vid negativt utfall av IgA-TG2 (se figur nedan).

Enligt ESPGHAN 2012 krävs utöver 10x ULN av IgA-TG2 och antikroppar mot endomysium att även HLA DQ2 och/eller DQ8 påvisas för att diagnosticera celiaki hos barn utan biopsi (1). Nu har man visat att analys av HLA-DQ2/8 (9, 10) inte tillför något i dessa fall. Antikroppar mot endomysium tillförde heller inte något till 10 x ULN IgA-TG2 i den ena av dessa studier (10).

Även för vuxna patienter och för riskgrupper utan symtom har serologin visat sig tillräcklig för diagnos (11,12, 13). Upp till ca 50% av patienter med celiaki kan därmed diagnosticeras utan tunntarmsbiopsi.

Antikroppar mot nativt gliadin har lågt diagnostiskt värde och rekommenderas därför inte längre. IgG-antikroppar mot deamiderat gliadin (DGP) kan i vissa fall övervägas om IgA-TG2 är negativt. Hos barn under 2 år kan IgG-anti-DGP uppträda före anti-TG2, men det positiva prediktiva värdet av enbart IgG-anti-DGP är lågt (14).

Vid höga nivåer (10 x ULN) är dock det prediktiva värdet mkt högt (9) men sensitiviteten låg. De allra flesta celiakipatienter som är positiva för IgG-anti-DGP är det också för IgA-anti-TG2.

IgA-antikroppar mot DGP har lägre specificitet än anti-DGP av IgG-klass och rekommenderas därför inte att användas vid initial utredning för celiaki.

Det finns studier som visar att de serologiska markörerna har lägre sensitivitet hos äldre personer (>70 års ålder) med biopsiverifierad celiaki. I denna åldersgrupp verkar anti-DGP ha högre sensitivitet än anti-TG2 och antikroppar mot endomysium (15).

IgA-brist (IgA <0,07g/L) är ca 10 gånger vanligare hos personer med celiaki än i normalbefolkning varför screening för IgA-brist rutinemässigt skall göras vid analys av IgA-TG2. Vid IgA-brist ska IgG-antikroppar mot TG2 och ev. IgG-DGP analyseras.

Analyserna används också för uppföljning av om celiakipatienten håller gluten-fri kost. Med glutenfri kost sjunker IgA-TG2 och de flesta patienter med celiaki normaliserar sina värden inom 12 till 24 månader. Normaliserade värden utesluter dock inte kvarstående villusatrofi. Patienter med IgA-brist kan ha kvarvarande förhöjda nivåer av IgG-TG2 trots en glutenfri kost och utläkt slemhinna.

Det är viktigt att provtagning för serologisk diagnostik görs innan glutenfri kost påbörjas. Glutenfri kost är vanlig orsak till falsk negativ serologi.

Kliniskt kan vid negativ serologi ibland provokation med gluteninnehållande kost (ex. 3 skivor vitt bröd per dag) vara indicerat. Antikroppsbestämning rekommenderas efter 4 veckor och uppföljning kliniskt och serologiskt sker under 12 månader.

https://www.celiaki.se/wp-content/uploads/2020/01/SPGHN_Celiaki_v%C3%A5rdprogram_20200114.pdf

HLA-typning

Kombinationen av vissa HLA-DQA1- och HLA-DQB1-alleler förkortas oftast som DQ2 eller DQ8 och förekommer hos nästan alla personer med celiaki jämfört med ca 40-50% av befolkningen.

Kombinationen av:

- DQA1*05 och DQB1*02 benämns DQ2.5
- DQA1*02 och DQB1*02 benämns DQ2.2
- DQA1*03 och DQB1*03:02 benämns DQ8

Celiaki är starkast associerat med DQ2.5 som påvisas i ca 90% av fallen och av de resterande har nästan alla DQ2.2 eller DQ8 (16). Celiaki har dessutom påvisats i enstaka fall med DQA1*05 i kombination med DQB1*03 som också benämns DQ7.5 (16). Denna HLA-typ är vanligare i Sydeuropa (17).

Sammanfattande rekommendationer för klinisk immunologisk diagnostik av celiaki

- IgA-antikroppar mot vävnadsstransglutaminas (IgA-TG2) rekommenderas som förstahandsanalys för alla åldrar.
- Screening för IgA-brist skall ingå vid analys av IgA-TG2
- Vid IgA-brist (<0,07g/L) analyseras IgG-antikroppar mot vävnadsstransglutaminas (IgG-TG2) och eventuellt deamiderad gliadin peptid (IgG-DGP).
- HLA-test kan övervägas främst vid negativ serologi och kvarstående celiakimistanke samt hos riskgrupper.
- IgG-DGP kan övervägas vid negativ IgA-TG2 hos små barn <2år och äldre patienter >70år där analysen kan ha en högre sensitivitet än IgA-TG2 men det prediktiva värdet är lågt vid låga nivåer.

Klinisk immunologisk diagnostik av celiaki



Referenser:

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020 Jan;70(1):141-156.
2. Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol.* 2009 Jan;2(1):3-7.
3. 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.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1731-43.
5. 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.
6. Sandstrom O, Rosen A, Lagerqvist C, Carlsson A, Hernell O, Hogberg L, Ivarsson A: 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):472-476.
7. Klitz W et al. New HLA haplotype frequency reference standards: High-resolution and large sample typing of HLA DR-DQ haplotypes in a sample of European Americans. *Tissue Antigens* Oct2003, Vol. 62 Issue 4, p296.
8. Vermeersch P, Coenen D, Geboes K, Marien G, Hiele M, Bossuyt X. Use of likelihood ratios improves clinical interpretation of IgA anti-TG2 antibody testing for celiac disease. *Clin Chim Acta* 2010 Jan;411(1-2):13-7.
9. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, Villanacci V, Salemme M, Heilig G, et al; ProCeDE study group. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology.* 2017 Oct;153(4):924-935.
10. Johannes Wolf, DavidPetroff, ThomasRichter et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. *Gastroenterology.* Volume 153, Issue 2, August 2017, Pages 410-419.e17
11. Holmes GKT, Forsyth JM, Knowles S, Seddon H, Hill PG, Austin AS. Coeliac disease: further evidence that biopsy is not always necessary for diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jun;29(6):640-645.

12. Fuchs V, Kurppa K, Huhtala H, Laurila K, Mäki M, Collin P, Salmi T, Luostarinen L, Saavalainen P, Kaukinen K Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Feb;49(3):277-284.
13. Paul SP, Sandhu BK, Spray CH, Basude D, Ramani P.J *Pediatr Gastroenterol Nutr.* Evidence Supporting Serology-based Pathway for Diagnosing Celiac Disease in Asymptomatic Children From High-risk Groups 2018 Apr;66(4):641-644.
14. 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.
15. Dahle C, Hagman A, Ignatova S, Ström M. Antibodies against deamidated gliadin peptides identify adult celiac disease patients negative for antibodies against endomysium and tissue transglutaminase. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jul;32(2):254-260.
16. 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.
17. Tinto N et al. High frequency of Haplotype HLA-DQ7 in Celiac Disease Patients from South Italy: Retrospective Evaluation of 5,535 Subjects at Risk of Celiac Disease. *PLoS One* 2015;10(9):e0138324.