



Titel:	Cøliaki forløbsbeskrivelse
Forfattergruppe:	Steffen Husby og Rasmus Gaardskjaer
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi
Tovholders navn og mail:	Steffen Husby. Steffen.husby@rsyd.dk.

Cøliaki forløbsbeskrivelse

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	5
Monitorering	6
Diagnosekoder	6
Referencer	7
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

Resume

ESPGHAN 2012 guidelines for diagnostik af cøliaki muliggjorde, at diagnosen i udvalgte tilfælde blev stillet uden tyndtarmsbiopsi. En ny revision fra 2020 er baseret på yderligere evidens og betyder en forenkling af de tidligere retningslinjer. Det anbefales at anvende bestemmelse af transglutaminase 2 (TG2)-IgA samt IgA som første skridt. Kun hvis IgA er lav eller umåleligt anbefales brug af IgG baserede tests. Hvis TG2-IgA er ≥ 10 x øvre normalområde (ULN) suppleres i en ny blodprøve med test for endomysium-IgA (EMA), der skal være positiv, og gentaget TG2-IgA, der skal være uændret høj. Hvis TG2-IgA er < 10 x ULN anvendes tyndtarmsbiopsier taget med gastroskop. Det er ikke nødvendigt at teste for HLA DQ2 eller DQ8 i den normale diagnostik. Børn med normal histologi i biopsien og positiv TG2-IgA skal fortsat følges.

Baggrund

Cøliaki forekommer hos ca. 1 % af normalbefolkningen i en række lande (3) og ses i stigende grad også i Danmark (4). Cøliaki ses med øget forekomst ved en række tilstande, først og fremmest autoimmune sygdomme som type 1 diabetes, thyroidea sygdom og autoimmun hepatitis. Cøliaki ses også ved kromosom sygdomme som Mb. Down og Turner's syndrom. Cøliaki forekommer hos 10-20 % af førstegradsslægtninge (5).

Symptomer og objektive fund

Den kliniske fremtoning af cøliaki er meget variabel og kan inddeles i gastrointestinale symptomer og ekstra-intestinale symptomer (Tabel 1). De intestinale manifestationer inkluderer kronisk diare, obstipation, opkastninger og mavesmerter medens de ekstra-intestinale manifestationer bl.a. inkluderer jernmangel-anæmi, rachitis, manglende tilvækst, ALAT-forhøjelse; endvidere kan ses uspecifikke almen symptomer som træthed.

Differentialdiagnoser

Øvrige tilstande med affektion af/inflammation i mucosa, f.eks. Crohns sygdom, fødevarerallergi og sjældnere sygdomme som intestinal lymfangiektasi og proteintabende enteropati af anden årsag

Undersøgelser

Diagnostik

Strategi ved diagnosticering af cøliaki varierer som udgangspunkt afhængigt af om der er tale om et barn med symptomer tydende på cøliaki (ovenstående) eller om der er tale om screening af et asymptomatisk barn pga. øget risiko (f.eks. 1. gradsslægtning eller kendt type 1 diabetes mellitus). Cøliaki diagnostikken har ændret sig i de senere år, efter at vævstransglutaminase 2 (TG2) er fundet at være det dominerende autoantigen ved cøliaki (6). TG2 er et enzym, der findes i stor mængde i mave-tarmkanalen. Den initiale diagnostik består af følgende del-komponenter: TG2 antistofbestemmelse (IgA), inkl. bestemmelse af endomysium-antistof (EMA IgA) og evt. histologisk undersøgelse af tyndtarmsbiopsi. De reviderede ESPGHAN 2020 guidelines (2) er baseret på en evidensbaseret gennemgang af litteraturen.

Undersøgelsesprogram:

Mistanke om cøliaki/malabsorption:

Objektiv undersøgelse, vækstkurver, biokemi: Hb, L+D, thrombocytter, MCV, MCHC, ferritin, albumin, CRP, ASAT/ALAT, basisk fosfatase, 25-OH-Vitamin D, total IgA, cøliaki-diagnostik jvf. nedenstående

Evt. Urin stix. evt. Svedtest/genetisk undersøgelse for cystisk fibrose.

Evt. Fæces: dyrkning for patogene tarmbakterier 1 gang og undersøgelse for parasitter 1 gang (ved PCR undersøgelse), F-calprotectin.

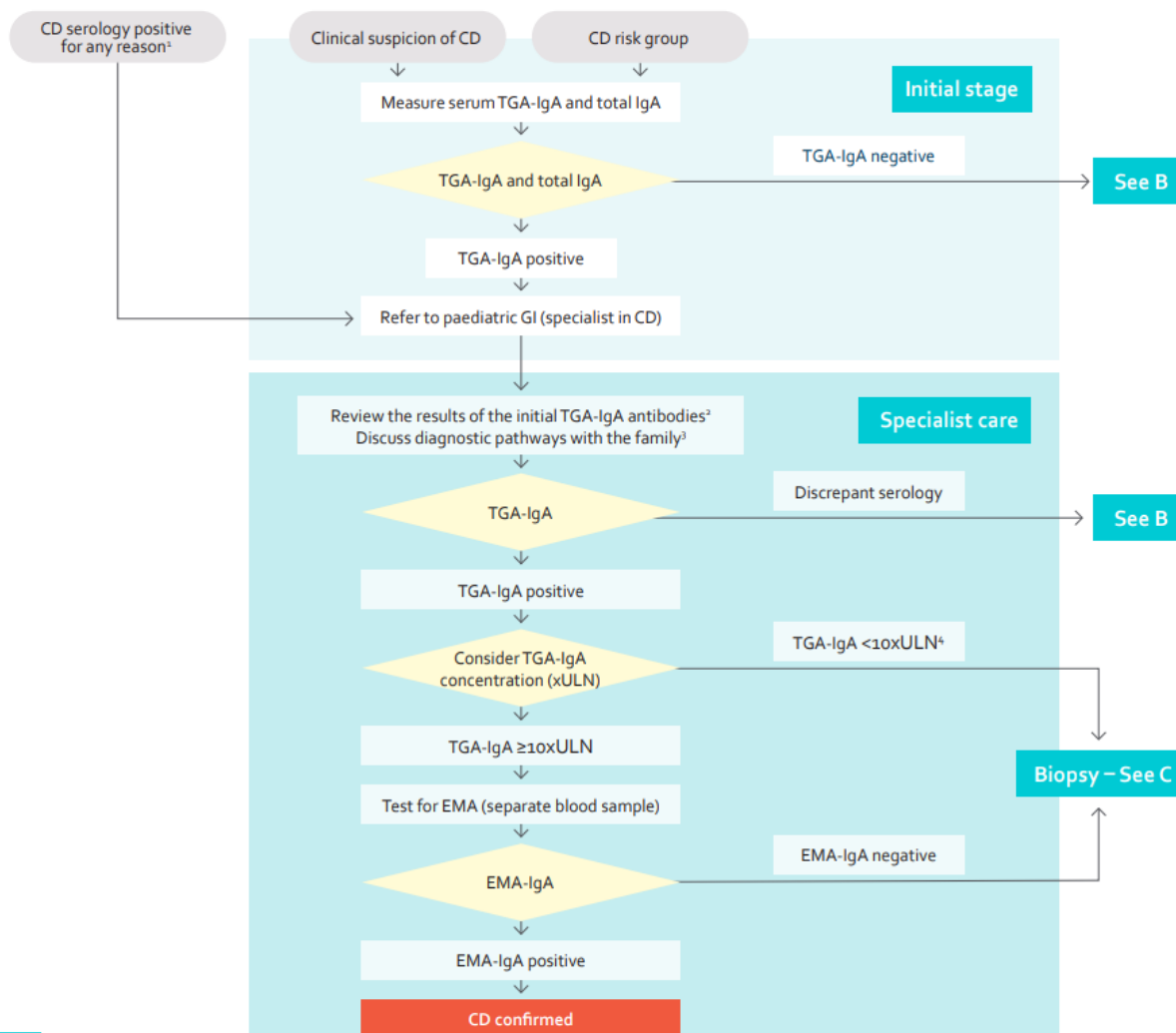
Ved endelig cøliaki-diagnostik overvejes at supplere med:

Biokemi: s-Ca, s-fosfat, PTH, TSH, CRP.

Diagnostisk strategi baseret på antistoffer (Fig. 1):

- A. Initialt bestemmes serum niveau af IgA TG2 antistof samt total IgA. Hvis TG2 antistof bestemmelsen er positiv med en meget høj værdi (over $\times 10$ af øverste normalgrænse) fortsættes efter henvisning til pædiatrisk afdeling med gastroenterologisk ekspertise med bestemmelse af EMA og gentaget TG2-IgA. Hvis disse er positive, kan man enten stille diagnosen på dette grundlag alene eller efter individuel vurdering vælge at fortsætte med tyndtarmsbiopsi og histologisk undersøgelse (evaluering af CD3+ T-celle inflammation og kryptyperplastisk villusatrofi jvf. Marsh klassifikationen). Som udgangspunkt kan Cøliaki diagnosen således stilles såfremt ovenstående to "blodprøve" kriterier alle er opfyldt:
 - a. TG2 $\times 10 >$ øvre normal grænse
 - b. Positiv EMA IgA
- B. Hvis der er positivt IgA TG2 antistof på lavt eller middel niveau ($< \times 10$ øvre normal grænse) samt normal IgA niveau fortsættes med tyndtarmsbiopsi med histologisk vurdering i henhold til Marsh klassifikationen.
- C. Ved negativt IgA TG2 er der med stor sandsynlighed ikke tale om cøliaki, men man skal være opmærksom på IgA mangel (som findes hyppigere ved cøliaki), medicin (immunosuppression), alder under 2 år og evt. manglende indtag af gluten (selvbestaltet diæt inden diagnostik).

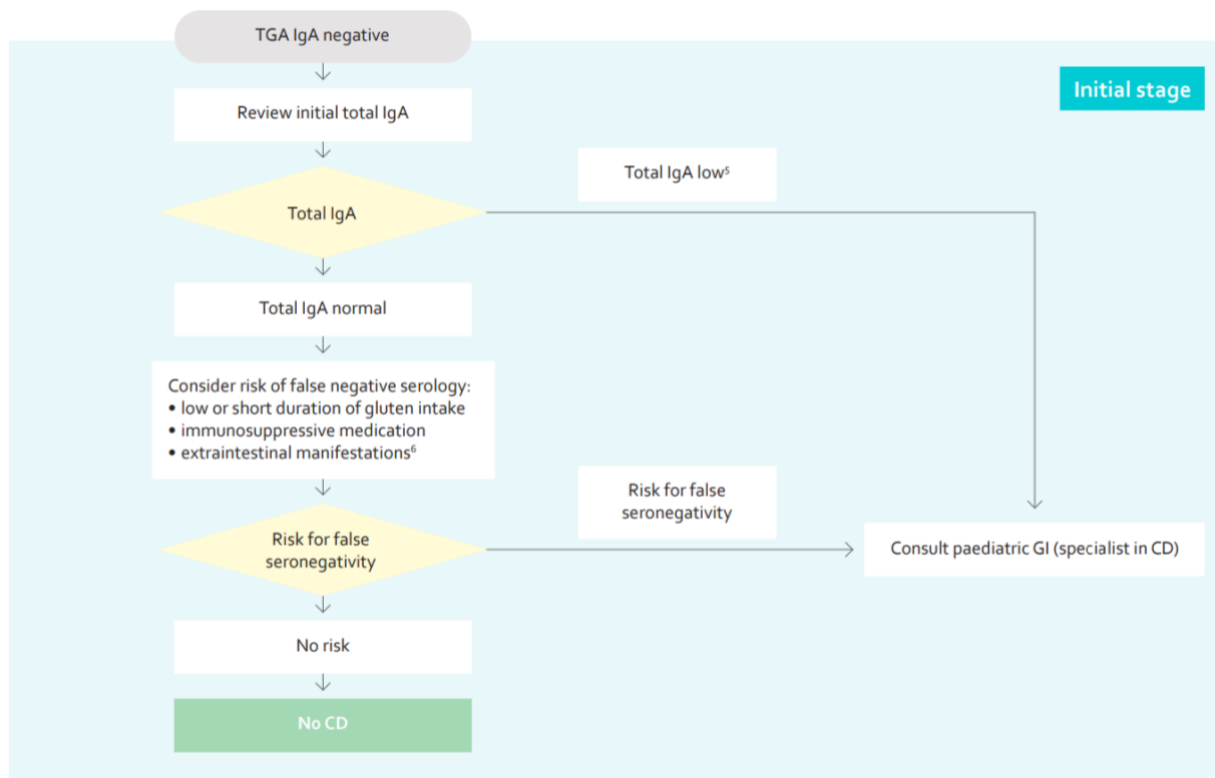
Figur A:



Såfremt der skulle foreligge positiv deamideret gliadin IgG (DGP-IgG) anses dette som en uspecifik prøve, men det det være relevant at være opmærksom på selektiv IgA mangel og dermed falsk negativ TG2 IgA måling – disse tilfælde burde opfanges ved måling af IgA niveau i forbindelse med primær diagnostik.

Som udgangspunkt vurderes en IgA værdi under 0.2 g/l som en lav værdi og der tilrådes at måle et supplerende IgG antistof (f.eks. TG2-IgG eller Endomysium-IgG). Se venligst figur B.

Figur B:



Således kan diagnosen cøliaki i udvalgte tilfælde og efter yderligere blodprøveundersøgelser stilles uden histologi. Der foretages ikke glutenprovokation.

Tyndtarmsbiopsi:

Udføres via gastroskop. Oftest udføres undersøgelsen i generel anæstesi. Der skal tage mindst 4 biopsier fra duodenum 2. og 3. stykke, og 1-2 biopsier fra bulbus duodeni, idet der kan være pletvise forandringer.

Det histologiske billede vurderes af patolog med vurdering af 1) lejrning og egnethed af biopsi, 2) grad af villus og kryptforandringer med angivelse af villus-krypt ratio, 3) bestemmelse af graden af infiltration, villusatrofi og krypthyperplasi efter Marsh-Oberhuber klassifikation (7) samt 4) angivelse af infiltration af intraepitheliale lymfocytter.

Behandling

Behandlingen af cøliaki er glutenfri kost. Ingen diætbehandling bør påbegyndes, før diagnosen foreligger. Cøliaki behandles livslangt med en glutenfri kost, dvs. uden hvede, rug og byg. Havre – i form af specialfremstillet havre – kan tilsættes til kosten 25-50 g dagligt (8), eller man kan afvente klinisk og serologisk bedring før tilsætning af havre til kosten. Der er fortsat enkelte patienter med cøliaki, som synes at reagere også på havre – og da der er en risiko for, at ikke-specialfremstillet havre med hvede-kontaminering bliver anvendt, anbefales at følge børnene lidt tættere i forbindelse med starten på indtagelse af specialfremstillet havre. Det gøres uændret ved at spørge til barnets velbefindende, måle/veje samt med antistofmålinger (TG2-IgA), f.eks. sekundær stigning i TG2-IgA efter normalisering.



Monitorering

Patienterne bør følges regelmæssigt på en børneafdeling m.h.p. monitorering af vækst, regelmæssig vejledning/støtte i opretholdelse af den glutenfri kost. Det tilrådes at følge patienten årligt gennem puberteten. Der kan være et specielt behov for gentagelse af diætvejledning til pubertetsbørn.

Sequelae ubehandlet cøliaki:

Der er påvist øget forekomst af osteoporose (9) og i øvrigt sjældne gastrointestinale lymfomer (10) hos cøliaki-patienter, der ikke eller kun delvis overholder en glutenfri diæt. Dertil kommer i varieret omfang de ovenfor nævnte symptomer.

Diagnosekoder

DRG-udvalget er gerne behjælpelig med, om der er særlige forhold, der gør sig gældende ved kodning for den aktuelle sygdom.

Referencer

- 1: Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2012 Feb 16.
- 2: Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Coninx C., Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christenen R, Dolinsek J, Gillette P, Hrobartsson A, Koltai T, , Mäki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels, M. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-57.
- 3: Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S47-S51
- 4: Dydensborg S, Toftedal P, Biaggi M, Lillevang ST, Hansen DG, Husby S. Increasing prevalence of coeliac disease in Denmark: a linkage study combining national registries. *Acta Paediatr*. 2012 Feb;101(2):179-84.
- 5: Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
- 6: Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
- 7: Marsh MN, Crowe PT: Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1995; 9: 273-293
- 8: Hogberg L, Laurin P, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study. *Gut*. 2004;53:649-54.
- 9: Mora S, Weber G, Barera G, et al: Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am.J Clin.Nutr* 1993; 57: 224-228.



10: Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. QJM. 2003 May;96(5):345-53

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

ESPGHAN guidelines, JPGN 2020