

Celiaki hos barn och ungdomar

Aktuell översikt och vårdprogram

I arbetsgruppen ingår:

Olof Sandström (redaktör för vårdprogrammet)
Anneli Ivarsson (ordförande)
Daniel Agardh
Lars Browaldh
Lars Ekstav
Lena Grahnquist
Audur H Gudjónsdóttir
Lotta Högberg
Eva Lindberg
Niklas Nyström
Lars Stenhammar
Lotta Webb

Vårdprogrammet finns på Svenska Barnläkarföreningens hemsida
(www.blf.net/gastro/vardprogram/vardprogram_reg.html).

Synpunkter och idéer tas tacksamt emot av:

-någon av författarna (se adresslista sidan 18) vad gäller sakinnehållet
-webmaster Mats Eriksson (mats@matse.com) vad gäller web-layout

Innehållsförteckning

Bakgrund till vårdprogrammet	3
Sjukdomen celiaki	3
Utredning	6
Behandling och uppföljning	8
Aktuell forskning	10
Svenska celiakiförbundet	11
Svenska celiakiungdomsförbundet	11
Tabell 1. Bedömning av tunntarmsbiopsi vid misstänkt celiaki enligt KVASt-gruppen (svenska patologers kvalitets- och standardiseringskommitté).	12
Tabell 2. Rekommenderade kriterier för diagnosen celiaki	13
Figur 1. Utredning av barn och ungdomar med symtom som inger misstanke om celiaki	14
Figur 2. Utredning av symptomfria barn och ungdomar som tillhör riskgrupp för att utveckla celiaki	15
Figur 3. Rekommenderad uppföljning av barn och ungdomar med celiaki	16
Adresser till författarna	17
Referenser	18

I dokumentet använda förkortningar:

AGA, DGP, EMA, TGA	gliadin-, deamiderad gliadinpeptid-, endomysium-, resp. transglutaminasantikroppar
CD	celiaki (coeliac disease)
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GFD	glutenfri diet
IEL	intraepiteliala lymfocyter
NASPGHAN	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
tTG-IgA	transglutaminasantikroppar av IgA-typ
tTG-IgG	transglutaminasantikroppar av IgG-typ

Bakgrund till vårdprogrammet

Detta vårdprogram för celiaki hos barn och ungdomar <18 år har utarbetats av arbetsgruppen för celiaki, som är utsedd av Svenska föreningen för pediatrik gastroenterologi, hepatologi och nutrition (SPGHN). Det är en reviderad version av föregående program från 2007. Detta vårdprogram är en anpassad version till de rekommendationer som publicerades av ESPGHAN 2012 (1). Sedan de föregående diagnoskriterierna reviderades 1990 (2), har serologiska markörer visat sig alltmer tillförlitliga vid utredning och uppföljning av celiaki och kan därför under vissa förutsättningar även ersätta tunntarmsbiopsi för diagnos.

Observera att det fortfarande är viktigt att diagnosen ställs på barnklinik av barnläkare med ansvar för gastroenterologi.

Det stora antalet barn som diagnostiserats från 1980-talet och framåt, medför att vi idag har en stor grupp patienter med celiaki, som både barnläkare och allmänläkarspecialister kommer i kontakt med. Det är arbetsgruppens förhoppning att föreliggande dokument kan bidra till att ge barn och ungdomar med celiaki en enhetlig vård av hög standard. Programmet vänder sig främst till barnläkare i sluten och öppen vård, läkare i primärvården och personal i barn- och skolhälsovården. Det är även avsett att vara till hjälp för dem som organiserar vården och att kunna bilda underlag för kvalitetsarbete.

Sjukdomen celiaki

Celiaki (CD) orsakas av en T-cellsmedierad reaktion mot gluten i vete, råg och korn. Från att tidigare ha betraktats som enbart en tarmsjukdom har den allt mer kommit att ses som en immunologisk sjukdom på genetisk grund där även immunologiska manifestationer utanför magtarmkanalen har betydelse. CD kan därför anses som en autoimmun sjukdom, där enzymet vävnadstransglutaminas är autoantigenet.

I praktiskt kliniskt arbete kan man definiera CD som en sjukdom med histologiska förändringar i tunntarmsslemhinnan av varierande svårighetsgrad. En glutenfri diet (GFD) ger utläkning av tarmskadan och tidigare förhöjda nivåer av sjukdomsspecifika antikroppar sjunker som svar på behandlingen. När gluten återintroduceras i kosten kommer tarmskadan tillbaka vilket återspeglas av förhöjda nivåer av antikroppar i blodet. Tillståndet celiaki är livslångt och anses därför vara en kronisk sjukdom som går att behandla, men inte att bota. Sjukdomen benämns även glutenintolerans, gluteninducerad enteropati, i engelsk litteratur *coeliac disease*, i amerikansk litteratur *celiac disease* eller *celiac sprue*.

Epidemiologi

Incidensen av diagnostiserad CD hos svenska barn har varierat de senaste årtiondena. I mitten av 1980-talet ökade incidensen fyrfaldigt hos barn under 2 års ålder för att efter en tioårsperiod av hög incidens återgå till den tidigare nivån (3). Den kumulativa incidensen vid 2 års ålder var som högst för födelsekohorten 1993 med 4,4 fall per 1000 födda. Under hela perioden fram till 2003 ökade incidensen långsamt hos äldre barn (4).

Epidemin av diagnostiserad CD hos svenska barn kan delvis förklaras av förändringar över tiden i spädbarnskosten (3,5-7). Resultatet av en multicenterstudie talar för att incidensen av diagnostiserad CD i tidig barnålder minskar om man introducerar glutenhaltig kost gradvis under pågående amning (5). Barnläkarföreningens gällande kostrekommendation från 1996 rörande glutenintroduktion är i överensstämmelse härmed.

Prevalensen av diagnostiserad CD varierar mellan olika befolkningar. Det är ännu oklart i vilken utsträckning dessa skillnader har genetiska förklaringar eller beror på skillnader i levnadsvanor och miljö, t ex kostfaktorer. Genomförda studier med screening tyder på att prevalensen av CD är ungefär 1/100 i hela västvärlden (8) och att merparten av alla med CD i befolkningen är omedvetna om att de har sjukdomen. I Sverige är förekomsten av celiaki hos skolbarn i vissa åldersgrupper så hög som 3% varav 2/3 inte har fått sin sjukdom diagnostiserad (9).

Ärftlighet

CD är överrepresenterad i vissa familjer, vilket talar för att ärftligheten har betydelse för uppkomst av sjukdomen. Hos förstagrads släktingar, d v s föräldrar, syskon och barn till någon med CD, är prevalensen CD 2–15% (10,11). CD är starkt kopplad till ärftliga vävnadsfaktorn, HLA- klass II-generna DQ2 (DQA1*0501 DQB1*0201) och DQ8 (DQA1*0301 DQB1*0302). Denna kombination finns hos >95 % av personer med CD i Nordeuropa men även hos 30 % av normalbefolkningen (12). I Sverige är förekomsten över 50% i befolkningen (13). Konkordansen hos enäggstvillingar är 70%, talande för att CD har en starkt ärftlig koppling där andra gener än HLA sannolikt är involverade (14). Även om HLA sannolikt står för omkring hälften av den genetiska förklaringen till att CD utvecklas hos en individ (12), har ett antal sjukdomsbestämmande gener utanför HLA-regionen identifierats, varav de flesta är kopplade till immunförsvaret och samtidigt är riskgener för andra autoimmuna sjukdomar (15).

Sammanfattningsvis är genesen till CD multifaktoriell, d v s om och när i livet en individ utvecklar CD, avgörs av ett komplext samband mellan individens genetiska disposition och omgivningsfaktorer, t ex kost och infektioner (16).

Tarmskadan

Enteropatin vid CD anses vara lokaliserad omedelbart distalt om pylorus (bulbus duodeni) och ha en utbredning i proximala delen av tunntarmen. Det är dock väl dokumenterat att slemhinneförändringen kan vara diskontinuerlig och lokaliserad enbart i bulbus duodeni eller fläckvis i tunntarmen (17,18).

Det finns ingen generellt accepterad klassificering av förändringarna i tunntarmsslemhinnans mucosa vid CD. Svenska tarmpatologer har i sin s k KVAST-grupp (KVALitets- och STandardiseringskommitté) enats kring en klassificering (tabell 1a). Internationellt mest spridd är en modifierad version av en indelning enligt Marsh (tabell 1b) (19,20): typ 0 preinfiltrativ (=normal), typ 1 infiltrativ (=antalet intraepiteliala lymfocyter, IEL, >30/100 enterocyter), typ 2 hyperplastisk (=krypthyperplasi), typ 3 destruktiv (villusatrofi: 3a lindrig, 3b måttlig, 3c total) och typ 4 hypoplastisk slemhinna.

Vid typisk CD ses en villusatrofi med krypthyperplasi och ett ökat antal IEL. Vid sjukdom ses ibland endast ett ökat antal IEL, motsvarande KVASt grad II/Marsh typ 1 för att senare sannolikt övergå till allvarligare grad av inflammation motsvarande KVASt grad III-IV/Marsh typ 3a – 3c.

Sjukdomsspecifika antikroppar

Vid obehandlad CD ses hos de allra flesta förhöjda nivåer av serumantikroppar av IgA-typ mot gliadin (AGA), deamidat gliadin (DGP), endomysium (EMA) och vävnadstransglutaminas (TGA). Antikroppar mot TGA har både hög sensitivitet (>95%) och specificitet (>95%) (21). Hos barn under två år med CD kan TGA i början vara negativt. Hos vissa av dessa barn är istället AGA och/eller DGP förhöjda, men specificiteten för dessa serumantikroppar är lägre än för TGA (22,23) varför isolerade positiva resultat inte helt kan likställas med CD. EMA anses vara mer specifikt för biopsiverifierad CD än TGA, men det gäller framförallt individer med låga nivåer av TGA. Att komplettera ett positivt TGA med EMA kan därför vara ett sätt att öka specificiteten hos individer med låga nivåer av TGA (1).

Under senare år har det kommit flera studier som har visat att höga nivåer av TGA korrelerar till graden av tunntarmsskada och att patienter med kraftigt förhöjda nivåer uteslutande har en tarmskada förenlig med CD (24). Det är bl a dessa studier som ligger bakom förändringen i ESPGHANs rekommendationer.

En person med selektiv IgA-brist, ett tillstånd associerat med kraftigt ökad förekomst av CD, kan förväntas ha låga värden på IgA-antikroppar mot EMA, TGA, DGP och AGA även om vederbörande har CD. IgA-brist bör därför alltid uteslutas i samband med att prov för serologiska celiakimarkörer tas. Vid IgA-brist analyseras tTG-IgG som kan bedömas på samma sätt som IgA-antikroppar (24-26) men troligen har en något lägre sensitivitet. Därför bör ett barn med celiakimisstänkta symtom och selektiv IgA-brist tunntarmbiopsieras på vida indikationer, även när serologiska celiakimarkörer är negativa.

Associerade sjukdomar och komplikationer

Dermatitis herpetiformis är en gluteninducerad hudsjukdom och kan närmast betraktas som en form av hudmanifestation för CD. CD finns i ökad frekvens hos personer med Downs syndrom, Turners syndrom, vid andra autoimmuna sjukdomar som insulinkrävande diabetes mellitus, thyreoideasjukdom, leversjukdom, reumatiska sjukdomar och Addisons sjukdom. Det finns indikationer men inte bevis för att förekomsten av autoimmuna sjukdomar hos personer med CD minskar ju tidigare en GFD påbörjas (27).

Obehandlad CD medför risk för en rad komplikationer förutom de nämnda autoimmuna sjukdomarna, t ex hämmad längd-/viktsutveckling, sen pubertet, infertilitet, osteoporos, brist på järn, vitaminer och spårmetaller samt vissa lever- och neurologiska sjukdomar. På sikt föreligger även en något ökad risk för malignitet, främst lymfom i magtarmkanalen (28,29). Det är också visat att obehandlad eller bristfälligt behandlad CD medför en försämrad livskvalitet i form av trötthet och depression (30). Både ur ett individuellt och

socialt perspektiv måste det därför anses angeläget att så tidigt som möjligt upptäcka celiakisjukdomen och sätta in adekvat behandling.

Utredning

Vem ska utredas?

CD förknippades tidigare med framförallt med diarré, malabsorption, dålig tillväxt och magont. Det är viktigt att även personer med celiaki som inte tillhör den gruppen diagnostiseras. Provtagning med serologiska markörer bör erbjudas följande grupper:

a) barn och ungdomar med kronisk eller återkommande diarré, förstoppning, dålig tillväxt, sen pubertet, amenorré, järnbristanemi, kroniska magbesvär, kronisk trötthet, återkommande munsår, misstanke om dermatitis herpetiformis, osteoporos och avvikande leverprover (utreds enligt figur 1).

b) asymptomatiska barn och ungdomar som tillhör riskgrupp för att utveckla celiaki, som diabetes, autoimmun thyroideasjukdom, syndrom som t ex Downs, Turners och Williams syndrom, IgA-brist, autoimmun leversjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom eller har förstegradssläkting med CD (utreds enligt figur 2).

Diagnos

Diagnosen baseras på en sammanvägning av kliniska tecken, serologiska markörer, histopatologisk diagnostik av biopsi från tunntarm och i vissa fall analys av riskallelerna HLA DQ2 och DQ8.

Observera att diagnosen endast ska ställas vid barnklinik och av barnläkare med gastroenterologiskt ansvar.

Serologiska markörer – det första steget

Det första steget i utredning vid misstänkt CD är analys av serologiska markörer. Vi rekommenderar att i första hand analysera tTG-IgA med samtidig uteslutande av IgA-brist. Har personen IgA-brist bör IgG-baserade markörer istället analyseras. Det är viktigt att antikroppsproven analyseras vid ett certifierat laboratorium som kalibrerar sina mätmetoder efter en internationell standard och att man känner till vilka normalvärden som gäller för den aktuella metoden på det aktuella laboratoriet. Att använda snabbtester för att ställa diagnos rekommenderas inte. Barn med förhöjda nivåer av antikroppar bör istället utredas vidare med gastroduodenoskopi. Normala nivåer av antikroppar talar starkt mot celiaki och ingen vidare utredning behöver göras om det inte föreligger särskilda indikationer. Det kan vara svåra symtom och då särskilt hos ett barn under två år, en delvis glutenfri diet, pågående behandling med immunmodulerande läkemedel eller ärftlighet för celiaki. I dessa fall kan HLA-typning vara av värde innan ställningstagande till fortsatt utredning med gastroduodenoskopi.

HLA-typning

CD är starkt associerad med HLA-antigenerna DQ2 och DQ8. Hos en person som är DQ2/DQ8-negativ är CD osannolikt. Det negativa prediktiva värdet är mer än 95 % (12) och HLA-DQ-analys kan alltså användas för att med stor sannolikhet utesluta men inte för att diagnostisera CD.

Tunntarmsbiopsi och histopatologisk diagnostik

Även om CD anses ha systemiska konsekvenser grundar sig diagnosen fortfarande på att det ska finnas typiska förändringar i biopsier från tunntarmen.

Arbetsgruppen rekommenderar att man följer den diagnosgång och kriterier som beskrivs nedan och i figur 1 och 2. Diagnostiken grundar sig på tunntarmsslemhinnans morfologi i biopsipreparat, helst erhållna genom gastroduodenoskopi. Eftersom enteropatin kan vara diskontinuerlig rekommenderas att det tas fyra biopsier från området nedom papillen och 2 biopsier separat från bulben. Används kapselbiopsi är det viktigt att känna till att en normal slemhinna i en enstaka biopsi inte alltid kan utesluta CD. Finns kvarstående misstanke om celiaki och fortsatt förhöjda antikroppar bör patienten remitteras för gastroduodenoskopi med provtagning enligt ovan. Det är viktigt att av biopsipreparaten på korrekt sätt orienteras och fixeras inför snittning så att preparatet kan bedömas av patolog på ett optimalt sätt.

Den histopatologiska diagnostiken bör utföras av patolog med expertis på gastrointestinal patologi. Det har blivit alltmer tydligt att tarmskadan vid CD inte alltid behöver vara en fullt utvecklad krypthyperplastisk subtotal/total villusatrofi. Enligt Marsh (19) består tarmförändringarna vid CD i ett tidigt skede av lymfocytinfiltration i ytepitelet. Därefter utvecklas krypthyperplasi och senare villusatrofi. Troligtvis kan stegring av sjukdomsspecifika antikroppar förekomma redan innan de morfologiska tarmslemhinneförändringarna kan påvisas. Därför bör CD misstänkas på barn med kliniska symptom och förhöjt TGA även om tarmbiopsi bara visar lindriga förändringar i form av ökat antal IEL (Marsh typ 1/KVAST 2) eller lätt villusatrofi. Hos en patient där tunntarmsbiopsin enbart visar ökat antal IEL men där serologiska markörer är normala föreligger däremot sällan CD (31). Diagnostiken stärks om EMA och HLA är positiva samt om patienten har ett positivt svar på glutenfri diet. Kvarstående förhöjda serologiska celiakimarkörer på barn med ljusmikroskopiskt normal tarmslemhinna bör föranleda fortsatt celiakimistanke och uppföljning.

Diagnos utan tunntarmsbiopsi i särskilda fall

I de nya riktlinjerna från ESPGHAN anses nu diagnosen CD mycket trolig om tTG-IgA-nivåerna är tiofaldigt förhöjda jämfört med normalvärdet för metoden (figur 1). För att stärka diagnosen rekommenderas samtidigt HLA-typning och analys av EMA. Kvarstående tiofaldig stegring av tTG-IgA kan jämföras med positivt EMA om den analysen inte finns tillgänglig.

En av farhågorna kring diagnostik utan biopsi är en diagnostisk glidning där diagnos ställs på lägre TGA-nivåer och att följsamheten till förskriven diet ska försämrats.

Uppföljning av personer med ökad risk för celiaki

Vilka som räknas till riskgrupper har definierats tidigare. Vi rekommenderar en första kontroll av HLA-typ och därefter uppföljning med provtagning av tTG-IgA på HLA-positiva personer vart till vart tredje år beroende på tillstånd och eventuellt fortsatt utredning enligt figur 2.

Läknings- och provokationsbiopsi

Uppföljande biopsier bör inte längre utföras rutinmässigt på barn med konstaterad CD, men kan vara ett bra stöd vid oklara fall. Diskutera dessa fall med barn gastroenterolog innan ytterligare utredning. Läkningsbiopsi under GFD kan utföras om önskvärd förbättring av symtom eller sjunkande antikropps nivåer som svar på behandlingen uteblivit. Tunntarmsbiopsi efter provokation med normal kost bör inte utföras före fem års ålder och under pubertetens tillväxtspurt för att undvika påverkan på längdutvecklingen. Under provokationen ska barnet äta åtminstone 15 g gluten dagligen vilket är ungefär det normala intaget. Under provokationen ska patienten och nivåerna av TGA följas.

Rapportering av diagnostiserade fall till Nationella incidensregistret

Sedan 1998 finns ett nationellt register för celiaki hos barn och ungdomar i Sverige, vilket är en utvidgning av ett mer begränsat register som initierades 1991. Svenska Barnläkarföreningen är ytterst ansvarig för registret via arbetsgruppen för celiaki. Registret administreras av enheten för epidemiologi och folkhälsovetenskap, institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet.

Diagnostiserande läkare rapporterar fr.o.m. 980101 alla nya fall av sannolik celiaki hos barn i åldern 0 – 17,99 år:

<i>Nya fall</i>	Läkarens bedömning av diagnosen skall ha skett 980101 eller senare.
<i>Sannolik celiaki</i>	Diagnosen har bedömts <i>så sannolik att GFD rekommenderats</i> . I de flesta fall har en tarmbiopsi visat fynd av enteropati.
<i>Barnets ålder</i>	Diagnosen sannolik celiaki skall ha skett före patientens 18-årsdag.

Ytterligare information kring registret finns på varje barnklinik/mottagning som utför tunntarmsbiopsier. Varje sådan enhet har också en kontaktperson. Information om registret kan även fås e-mail [celiakiregister@epiph.umu.se]. För att registret skall bli så heltäckande som möjligt är det viktigt att alla fall av celiaki inrapporteras. Forskningsprojekt med registret som bas välkomnas.

Behandling och uppföljning

Glutenfri diet

Patienter med CD ordinerar GFD. Detta innebär kost fri från vete, råg och korn. Senare års studier har visat att havre, som odlats och omhändertagits på ett sådant sätt att det inte blivit kontaminerat med vete, sannolikt inte skadar tunntarmsslemhinnan hos glutenintoleranta. Numera finns sådant specialodlat, rent havre att köpa i Sverige och det kan inkluderas i den glutenfria kosten (32).

Det är mycket angeläget att en person med CD iakttar en strikt GFD. För en sakkunnig kostrådgivning är dietistmedverkan nödvändig. GFD medför extra kostnader. Till barn <16 år får på s k livsmedelansvisning vissa glutenfria produkter utskrivas och utlämnas via apotek. Detta ger en reducerad kostnad för den glutenfria maten. En livsmedelsansvisning får innehålla en mängd motsvarande en beräknad tremånadersförbrukning och gäller i ett år. För glutenintoleranta personer >16 år och uppåt varierar situationen mellan olika landsting. Önskvärt vore ett enhetligt, rikstäckande system för ekonomiskt stöd till glutenintoleranta i alla åldrar. En utredning av detta pågår sedan många år.

Uppföljning

För att minimera risk för framtida komplikationer bör barn och ungdomar med CD fortlöpande följas. Efter diagnosen och påbörjad GFD rekommenderas att barnet och föräldrarna kallas till ett återbesök efter 3-6 månader och efter omkring 12 månader. Därefter ska bedömning av dietfölsamhet och kontroll av längd- och viktsutveckling ske var till vartannat år. Ett alternativ är att remittera patienterna till öppenvårdsbarnläkare, där sådana finns. Provtagning av TSH, TGA, ASAT och ALAT vartannat år rekommenderas.

De förhöjda antikropps nivåerna normaliseras hos de flesta celiakipatienter som håller GFD. I vissa fall kvarstår dock förhöjda antikroppsvärden även under GFD, varför de serologiska markörerna måste bedömas med försiktighet vad gäller kontroll av dietfölsamheten (compliance). Kvarstående förhöjda markörer bör dock i första hand föranleda genomgång av patientens kost och välbefinnande samt vid behov görs förnyad tarmbiopsi.

Eftersom många tonåringar med CD fått sin diagnos i barndomen, då informationen om sjukdomen naturligt nog riktades till föräldrarna, kan de ha en oklar bild av sin sjukdom. Från tidiga tonår ska patienten informeras om sjukdomen och dess bakgrund och förberedas för eget ansvar avseende kosten och från omkring 15 års ålder informeras om risker senare i livet. Tonåringar kan börja ifrågasätta diagnosen och behovet av livslång GFD. Det är då angeläget att de noga informeras om de risker en glutenintolerant löper som inte håller en strikt glutenfri diet och att symtomen vid glutenintag kan vara få och diskreta trots att tarm och kropp skadas. Man kan alltså inte förutsätta att patienten får symtom eller att dessa är desamma som vederbörande hade vid nyinsjuknandet. Om tonåringen ändå bestämmer sig för att börja äta glutenhaltig mat bör man sträva efter att göra en överenskommelse med honom/henne om en planerad provokation med kontroller av serologiska markörer och kliniska symtom, se

ovan. Man bör också i förväg komma överens med tonåringen om att han/hon accepterar att återgå till en strikt GFD om biopsin visar enteropati (33,34).

Att hålla GFD kan innebära vissa svårigheter (35). Patientföreningen Svenska Celiakiförbundet (se nedan) kan härvidlag erbjuda ett stöd.

Vid överföring till vuxensjukvård rekommenderas provtagning av ASAT, ALAT, TSH och TGA samt nutritionsprover vid misstanke om problem med följsamhet till GFD.

Aktuell forskning

Många forskningsstudier pågår i Sverige inom celiakiområdet. Det rör sig om studier av incidens och prevalens, ärftlighetens och andra riskfaktors betydelse, immunologiska och andra orsaksmekanismer, förbättrad och förenklad diagnostik och behandling, kopplingen till andra sjukdomar m m.

Information om internationell celiakiforskning finns på internet (t.ex. www.celiacdiseasecenter.columbia.edu).

Svenska celiakiförbundet

Svenska Celiakiförbundet, som har lokalavdelningar i länen, organiserar personer överkänsliga mot gluten, laktos, mjölk och soja. Det övervägande antalet medlemmar har celiaki. Förbundet har till sig knutit ett läkarråd bestående av experter inom olika områden av celiaki. Förbundet ger ut tidningen Bulletinen.

Svenska Celiakiförbundet, Box 1160, 171 23 Solna. Tel. 08-7300501; Fax. 08-7300502

www.celiaki.se

kansli@celiaki.se

Svenska celiakiungdomsförbundet

Svenska Celiakiungdomsförbundet arbetar för barn och ungdomar som är intoleranta mot gluten eller laktos eller allergiska mot mjölkprotein eller soja.

www.scuf.net

Tabell 1a. Bedömning av tunntarmsbiopsi vid misstänkt celiaki enligt KVASt-gruppen (svenska patologers kvalitets- och standardiseringskommitté).

	1 Normal slemhinna	2 "Borderline slemhinna"	3 Partiell villusatrofi	4 Subtotal/total villusatrofi
Villusatrofi	-	-	+	++
IEL	-	+	+	+
Lymfocyter och plasmaceller i lamina propria	-	-/(+)	+	+
Mitosfrekvens i kryptepitelet	-	-	+	++

Tabell 1b. Bedömning av tunntarmsbiopsi vid misstänkt celiaki enligt Marsh och modifierad av Oberhuber (19,20)

	0 Normal slemhinna	1 "Borderline slemhinna"	2 "Borderline" slemhinna	3a Partiell villusatrofi	3b Subtotal villusatrofi	3c Total villusatrofi
Villusatrofi	-	-		+	++	+++
IEL	-	+	+	+	+	+
Krypt- hyperplasi	-	-	+	+	+	+

IEL intraepiteliala lymfocyter
 - normalfynd
 + lätt uttalade förändringar
 ++/+++ markerad förändring i ökande grad

Tabell 2. Rekommenderade kriterier för celiakidiagnos

Alternativ 1A. Huvudalternativet. En biopsi.

1. Enteropati med partiell/subtotal villusatrofi av KFAST grad III-IV eller Marsh typ 2-3 i biopsi från tunntarmsslemhinnan hos ett barn, som äter glutenhaltig mat och har celiakimisstänkta symtom.
2. Symtomfrihet och normaliserat TGA på glutenfri kost.
3. Stöd för diagnosen om serologiska celiakimarkörer är förhöjda initialt och blir normala eller nästan normala på glutenfri kost.

Alternativ 1B. tTG-IgA 10 gånger över normalgränsen.

1. En uppföljande provtagning bekräftar att patienten är positiv både för HLA DQ2/DQ8 och EMA. Ett alternativ till EMA är att tTG-IgA fortsätter att vara förhöjt 10 gånger över normalgränsen.
2. Symtomfrihet och tTG-IgA som normaliseras på glutenfri kost.

Alternativ 2. "Omvänd utredning". Två biopsier.

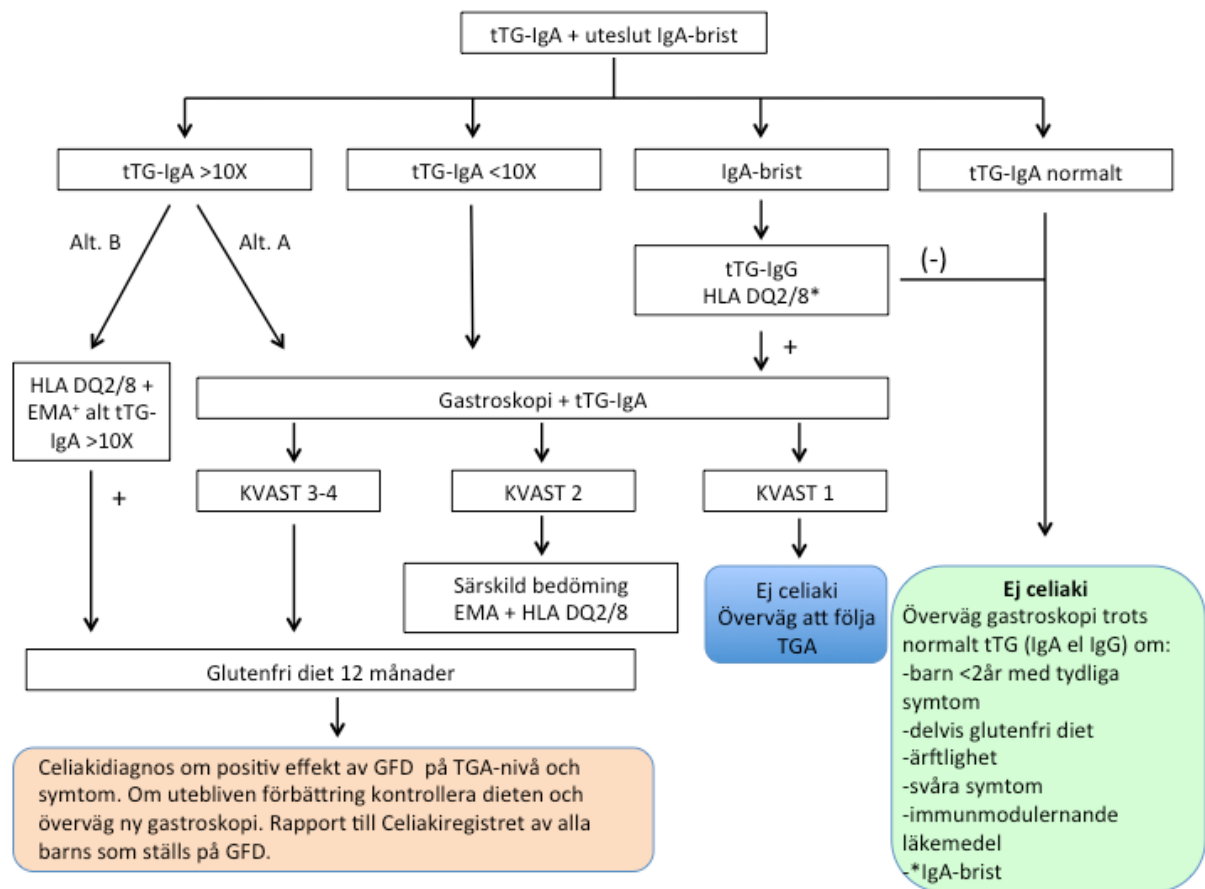
1. Patienten har haft/har celiakimisstänkta symtom med eller utan förhöjda serologiska celiakimarkörer och GFD har insatts utan föregående tarmbiopsi. Analys av HLA DQ2/DQ8 rekommenderas före gastroduodenoskopi.
2. a) Patienten är DQ2/DQ8-negativ: Celiakidiagnosen avskriven.

b) Patienten är DQ2/DQ8-positiv: Biopsi under GFD. Om biopsin normal rekommenderas glutenprovokation och uppföljande biopsi. Biopsiresultatet får avgöra fortsatt handläggning.

Alternativ 3. "Seronegativ patient". Trebiopsiförfarande

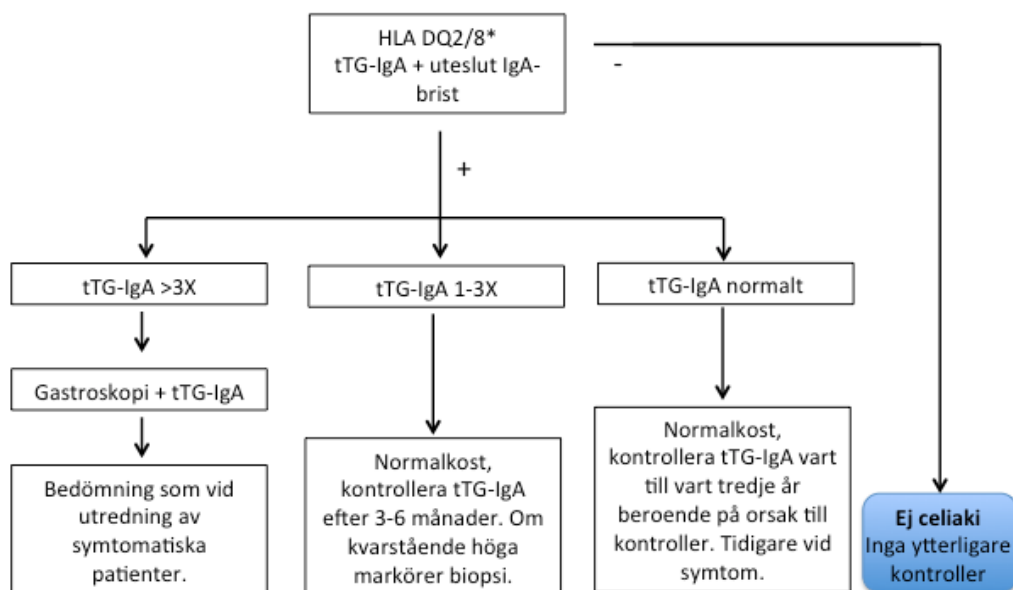
1. Påvisad enteropati vid initial biopsi.
2. Utläkning av slemhinna på GFD.
3. Återkomst av enteropati vid glutenprovokation.

Figur 1. Utredning av barn och ungdomar med symptom som inger misstanke om celiaki



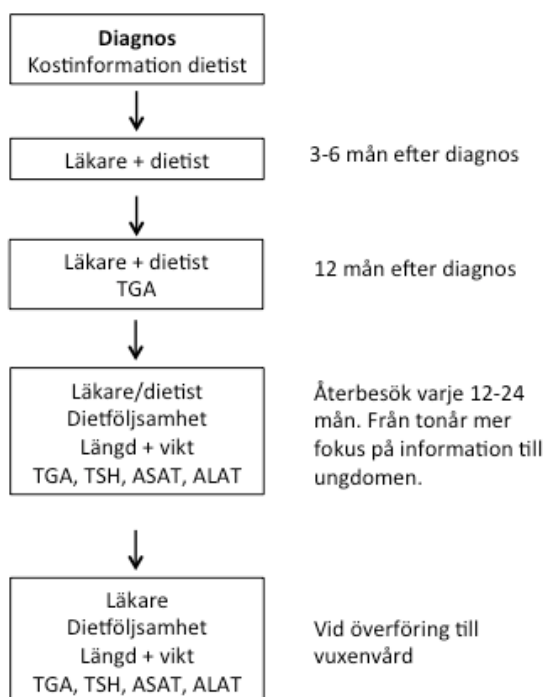
Observera att diagnosen endast ska ställas vid barnklinik och av barnläkare med gastroenterologiskt ansvar.

Figur 2. Utredning av symtomfria barn och ungdomar som tillhör riskgrupp för att utveckla celiaki



*Mindre effektivt när det gäller syskon eftersom förekomsten av HLA DQ2/8 är så hög i den gruppen

Figur 3. Rekommenderad uppföljning av barn och ungdomar med celiaki



Adresser till författarna

Olof Sandström, Umeå <olof.sandstrom@vll.se>

Anneli Ivarsson, Umeå (ordförande) <anneli.ivarsson@epiph.umu.se>

Daniel Agardh, Malmö <daniel.j.agardh@skane.se>

Lars Browaldh, Stockholm (Sachsska barnsjukhuset) <lars.browaldh@sodersjukhuset.se>

Lars Ekstav, Örebro <lars.ekstav@orebroll.se>

Lena Grahnquist, Stockholm (Astrid Lindgrens barnsjukhus) <lena.grahnquist@karolinska.se>

Audur H Gudjónsdóttir, Göteborg <audur.gudjonsdottir@vgregion.se>

Lotta Högberg, Norrköping <lotta.hogberg@lio.se>

Eva Lindberg, Örebro <eva.lindberg@orebroll.se>

Niklas Nyström, Uppsala <niklas.p.nystrom@akademiska.se>

Lars Stenhammar, Norrköping <larsstenhammar@yahoo.com>

Lotta Webb, Lund <charlotta.webb@skane.se>

Referenser

1. Husby, S, S Koletzko, IR Korponay-Szabo, et al., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54: 136-60.
2. Walker-Smith, JA, S Guandalini, J Schmitz, et al., Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65: 909-11.
3. Ivarsson, A, LA Persson, L Nystrom, et al., Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89: 165-71.
4. Olsson, C, O Hernell, A Hornell, et al., Difference in celiac disease risk between Swedish birth cohorts suggests an opportunity for primary prevention. *Pediatrics* 2008;122: 528-34.
5. Ivarsson, A, O Hernell, H Stenlund, et al., Breast-feeding protects against celiac disease. *The American journal of clinical nutrition* 2002;75: 914-21.
6. Laurin, P, L Stenhammar, and K Falth-Magnusson, Increasing prevalence of coeliac disease in Swedish children: influence of feeding recommendations, serological screening and small intestinal biopsy activity. *Scand J Gastroenterol* 2004;39: 946-52.
7. Ivarsson, A, *On the multifactorial etiology of celiac disease – an epidemiological approach to the Swedish epidemic (Dissertation)*. 2001: Umeå university, Umeå.
8. Maki, M, K Mustalahti, J Kokkonen, et al., Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348: 2517-24.
9. Myleus, A, A Ivarsson, C Webb, et al., Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49: 170-6.
10. Dube, C, A Rostom, R Sy, et al., The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128: S57-67.
11. Margaritte-Jeannin, P, MC Babron, M Bourgey, et al., HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63: 562-7.
12. Bevan, S, S Popat, CP Braegger, et al., Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet* 1999;36: 687-90.
13. Bjorck, S, C Brundin, E Lorinc, et al., Screening detects a high proportion of celiac disease in young HLA-genotyped children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50: 49-53.
14. Nistico, L, C Fagnani, I Coto, et al., Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55: 803-8.
15. Hunt, KA and DA van Heel, Recent advances in coeliac disease genetics. *Gut* 2009;58: 473-6.
16. Ivarsson, A, A Myléus, and S Wall, *Towards preventing celiac disease.*, in *Frontiers in celiac disease*, F Fasano, R Troncone, and D Branski, Editors. 2008, Karger: Basel. p. 198-209.
17. Bonamico, M, E Thanasi, P Mariani, et al., Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47: 618-22.
18. Webb, C, B Halvarsson, F Norstrom, et al., Accuracy in Celiac Disease Diagnostics by Controlling the Small-bowel Biopsy Process. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2011;52: 549-53.
19. Marsh, MN, Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990;31: 111-4.

20. Oberhuber, G, G Granditsch, and H Vogelsang, The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11: 1185-94.
21. Evans, KE and DS Sanders, What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? *J Intern Med* 2011;269: 572-81.
22. Giersiepen, K, M Lelgemann, N Stuhldreher, et al., Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54: 229-41.
23. Olén, O, AH Gudjónsdóttir, L Browaldh, et al., Antibodies against damidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease--diagnostic performance and cost in clinical practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;Epub before print.
24. Dahlbom, I, IR Korponay-Szabo, JB Kovacs, et al., Prediction of Clinical and Mucosal Severity of Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis by Quantification of IgA/IgG Serum Antibodies to Tissue Transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009.
25. Korponay-Szabo, IR, I Dahlbom, K Laurila, et al., Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52: 1567-71.
26. Villalta, D, MG Alessio, M Tampoia, et al., Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta* 2007;382: 95-9.
27. Ventura, A, G Magazzu, and L Greco, Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology* 1999;117: 297-303.
28. Tio, M, MR Cox, and GD Eslick, Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35: 540-51.
29. Elfstrom, P, F Granath, K Ekstrom Smedby, et al., Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011;103: 436-44.
30. Hallert, C, C Granno, S Hultén, et al., Living with coeliac disease: controlled study of the burden of illness. *Scand J Gastroenterol* 2002;37: 39-42.
31. Biagi, F, PI Bianchi, J Campanella, et al., The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study. *J Clin Pathol* 2008;61: 1116-8.
32. Stenhammar, L, L Högberg, and R Saalman, Havre kan ingå i den glutenfria kosten. *Läkartidningen* 2001;101: 1610-11.
33. Ljungman, G and U Myrdal, Compliance in teenagers with coeliac disease--a Swedish follow-up study. *Acta Paediatr* 1993;82: 235-8.
34. Ascher, H, Paediatric aspects of coeliac disease: old challenges and new ones. *Dig Liver Dis* 2002;34: 216-24.
35. Olsson, C, P Lyon, A Hornell, et al., Food that makes you different: the stigma experienced by adolescents with celiac disease. *Qual Health Res* 2009;19: 976-84.