



Titel:	Cøliaki forløbsbeskrivelse
Forfattergruppe:	Steffen Husby, Rasmus Gaardskær Nielsen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologiudvalget

Cøliaki forløbsbeskrivelse

Denne vejledning beskriver diagnosticering og opfølgning af Cøliaki i aldersgruppen 0-18 år

Indholdsfortegnelse

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

Resume

Cøliaki eller glutenintolerans er en kronisk sygdom med et autoimmunt præg, udløst af gluten fra hvede, rug eller byg, og hvor der indgår enteropati og fund af antistoffer mod vævstransglutaminase 2 (1-2).

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 førstegradsslægtinge (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 bla. inkluderer jernmangel-anæmi, rachitis, manglende tilvækst, ALAT-forhøjelse endvidere kan ses uspecifikke almen symptomer som træthed.

Tabel 1:Kliniske manifestationer af cøliaki hos børn:

Jernmangel anæmi eller uspecificeret anæmi

Rachitis/kalkmangel

Anoreksi

Vægttab

Manglende tilvækst/dårlig trivsel

Abdominal distension og flatulens – evt. pga. sekundær laktose intolerans

Kroniske mavesmerter

Kronisk diare

Irritabilitet

Leverenzym forhøjelse

Kronisk træthed

Differentialdiagnoser

Øvrige tilstande med affektion af/inflammation i mucosa f.eks. Crohns sygdom, fødevarer allergi, intestinal lymfangiektasi eller 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. Diagnostikken består af følgende del-komponenter: TG2 antistofbestemmelse (IgA), inkl. bestemmelse af endomysium-antistof (EMA IgA) og bestemmelse af vævstype - HLA-DQ2/DQ8 samt evt. histologisk undersøgelse af tyndtarmsbiopsi.

Ved de nye ESPGHAN 2012 guidelines (2) baseret på en evidensrapport vedr. cøliaki-antistoffer (7) blev ved symptomatologi tydende på Cøliaki foreslået nedenstående algoritme:

Fig. 1 – Diagnostisk flow-chart ved symptomer tydende på Cøliaki.

Undersøgellesprogram:

Mistanke om cøliaki/malabsorption:

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

Evt. Urin stix. Svedtest

Evt. Fæces: dyrkning for patogene tarmbakterier 1 gang og mikroskopi for parasitter 3 gange.

Ved endelig cøliaki-diagnostik overvejes at supplere med:

Biokemi: s-Ca, s-fosfat, PTH, 25-OH-vitamin D, TSH, CRP, SR

Diagnostisk strategi baseret på antistoffer og vævstype (Fig.1):

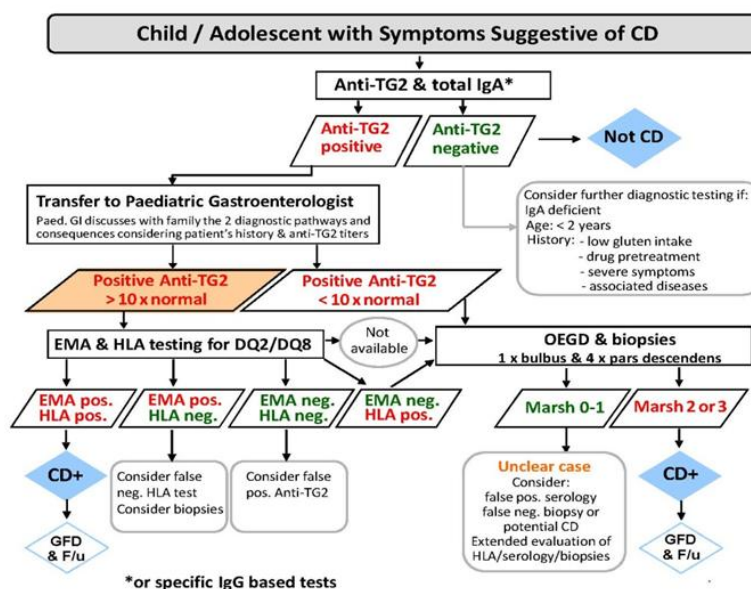
- A. Initialt bestemmes af serum niveau af IgA TG2 antistof samt total IgA. Hvis TG2 antistof bestemmelsen er positiv med en meget høj værdi (over x 10 af øverste normalgrænse)

fortsættes efter henvisning til pædiatrisk afdeling med gastroenterologisk ekspertise med bestemmelse af EMA og HLA DQ2/DQ8. 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 tre ”blodprøve” kriterier alle er opfyldt:

- a. TG2 x 10 > øvre normal grænse
 - b. Positiv EMA IgA
 - c. Positiv vævstype - DQ2 eller DQ8 evt. begge.
- B. Hvis der er positivt IgA TG2 antistof på lavt eller middel niveau (< x 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).
- D. Såfremt der foreligger positiv deamidert Gliadin IgG alene 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.

Fig. 1 Diagnostisk algoritme ved udredning af symptomatisk cøliaki:

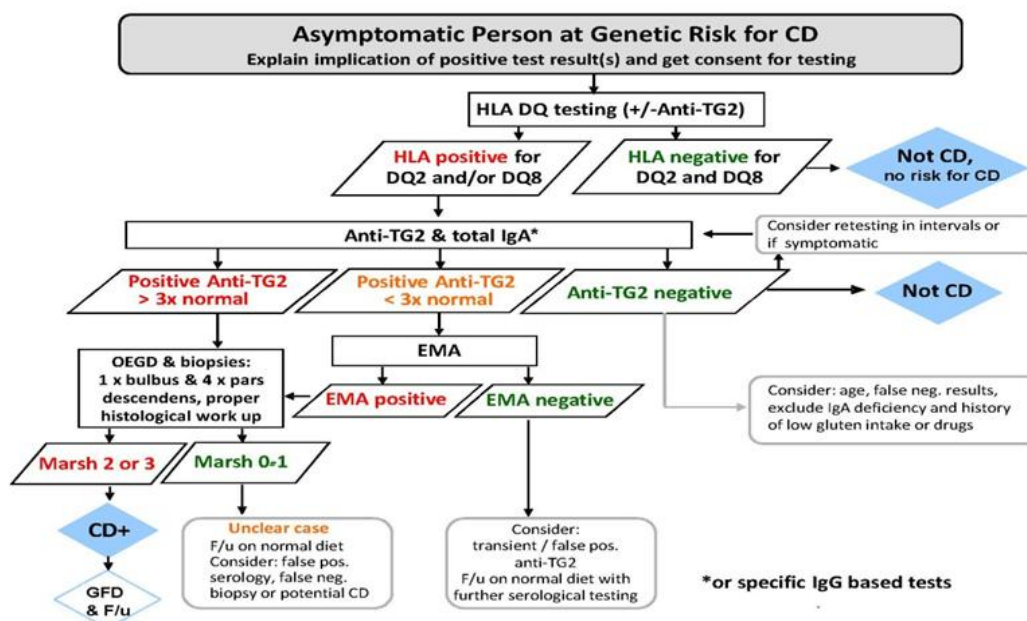


Således kan diagnosen cøliaki i udvalgte tilfælde og efter yderligere blodprøveundersøgelser stilles uden histologi. Der foretages ikke glutenprovokation.

Strategi ved screening/undersøgelse af risikogrupper uden symptomer

Ved undersøgelse/screening af risikogrupper uden symptomer (f.eks. familiær disposition, diabetes mellitus, thyroideaygd m.v.) startes udredningen med HLA bestemmelse (Fig. 2). Hvis denne er HLA-DQ2 og DQ8 negativ, foretages ikke yderligere. Hvis der er positiv HLA fortsættes med IgA TG2 og tyndtarmsbiopsi jævnfør nedenstående skema. Hvis HLA-bestemmelse ikke er tilgængelig, kan startes med bestemmelse af IgA TG2 antistof. Hvis den er positiv, foretages ligeledes tyndtarmsbiopsi. Således anvendes her primært den prædiktive negative værdi af HLA testning.

Fig. 2. Diagnostisk algoritme ved udredning af asymptomatiske børn og unge i øget risiko for cøliaki:



Tyndtarmsbiopsi:

Udføres i dag i de fleste tilfælde med gastroskop, idet der hermed er mulighed for differential diagnostisk information samt et mindre tidsforbrug og fravær af stråle-risiko. Oftest udføres undersøgelsen i generel anæstesi. Man 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 (8) samt 4) angivelse af infiltration af intraepitheliale lymfocytter.

Behandling og kontrol

Behandlingen af cøliaki er glutenfri kost. Ingen diætbehandling bør påbegyndes, før diagnosen foreligger. Der tilrådes vejledning ved socialrådgiver vedr. offentligt tilskud til glutenfri kost (medudgiftsydelse) samt vejledning ved diætist vedrørende implementering af den glutenfri kost. Cøliaki behandles livslangt med en glutenfri kost, dvs. uden hvede, rug og byg. Havre frarådes til børn med cøliaki i de første måneder af den glutenfri kost, indtil barnet har normaliserede antistofsvær, vokser godt og er symptomfri. Herefter gives der mulighed for at tilsætte havre – i form af specialfremstillet havre - til kosten i form af mellem 25-50 g dagligt (9). 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).

Monitorering

Patienterne bør følges regelmæssigt mhp. monitorering af vækst, regelmæssig vejledning/støtte i opretholdelse af den glutenfri kost. Det tilrådes at følge patienten gennem puberteten. Der er specielt behov for repetition af diætvejledning til pubertetsbørn.

Sequelae ubehandlet cøliaki:

Der er påvist øget forekomst af osteoporose (10) og specielt gastrointestinale lymfomer (11) hos cøliaki-patienter, der ikke eller kun delvis overholder en glutenfri diæt. Dertil kommer i varieret omfang de ovenfor nævnte symptomer

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, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelegeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan;54(1):136-60.
- 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: Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb. 54(2):229-41.

8: Marsh MN, Crowe PT: Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1995; 9: 273-293

9: 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.

10: 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.

11: 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. Steffen Husby er leder af ESPGHAN Celic Interest Group (2013).