

Klas Sjöberg, docent, överläkare, medicinkliniken, gastroenheten, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(klas.sjoberg@medforsk.mas.lu.se)

Annelie Carlsson, med dr, överläkare, barnkliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Screening för celiaki kan vara motiverad i högriskgrupper

II Celiaki innebär att tunntarmsslemhinnan skadas vid kontakt med gluten, bindeämnet i mjöl. Trots närvaro av ett exogent agens i form av gluten bedömer man att sjukdomen är autoimmun. Immunreaktionen är Th1-driven, kortison ger övergående förbättring, HLA-association föreligger med DQ2/DR3 och autoantikroppar har påvisats mot vävnadstransglutaminas, som idag betraktas som antigenet vid celiaki. Sjukdomen ger många olika symtom av växlande svårighetsgrad. De minsta barnen har oftast magbesvär och dålig vikt- och längdökning. Hos äldre barn och vuxna är symtombilden mer diffus. Dålig tillväxt, diffusa magsmärter, trötthet, psykiska besvär och diarré men även förstoppning kan förekomma.

Hos majoriteten av dem med celiaki är sjukdomen odagnostiserad, vilket ofta leder till ohälsa och sämre livskvalitet. Bortsett från möjligheten att sjukdomen kanske har blivit vanligare, speciellt hos barn under 1980- och 1990-talet, har ökad kunskap om sjukdomens förekomst i befolkningen i kombination med bättre analysmetoder bidragit till att fler fall identifieras.

Ingen enighet om allmän screening

Eftersom celiaki har visat sig vara relativt allmänt förekommande i den friska befolkningen (upp mot 1 procent) [1, 2] har frågan om allmän screening debatterats flitigt på senare år. Någon enighet i frågan har emellertid inte uppnåtts. Situationen är annorlunda i definierade högriskgrupper.

Medan 1–2 av 200 insjuknar i celiaki i befolkningen är antalet ibland det tiodubbla inom vissa patientgrupper, t ex bland patienter med autoimmuna sjukdomar, personer med vissa kromosomavvikelser (t ex Mb Down och Turners syndrom) samt nära släktingar till dem som har celiaki.

Autoimmuna tillstånd vanliga vid celiaki

Eftersom benägenheten för celiaki medieras via samma HLA-haplotyper (DQ2/DR3) som också är överrepresenterade vid många andra autoimmuna tillstånd förekommer dessa sjukdomstillstånd ofta samtidigt. Främst gäller detta insulinberoende diabetes mellitus (IDDM), tyreoidesjukdomar (såväl över- som underfunktion), vissa autoimmuna leversjukdomar (autoimmun hepatit, primär biliär cirros och skleroserande kolangit), bindvävssjukdomar samt lungsjukdomar (sarkoidos och allergisk alveolit) [3–5]. Totalt har ungefär 20 procent av celiakipatienterna någon annan autoimmun sjukdom [3].

Hos vuxna med IDDM har 1,8–5,0 procent celiaki [6–10]. Omvänt förekommer IDDM hos ca 5 procent av dem som har

Sammanfattat



Celiaki förekommer hos 0,5–1 procent av befolkningen.

Majoriteten av dem med celiaki har atypiska symtom och är inte diagnostiserade.

Personer med vissa kromosomrubbingar eller annan autoimmun sjukdom och nära släktingar till personer med celiaki tillhör riskgrupper där screening kan rekommenderas.

IgA-endomysie- eller IgA-transglutaminasantikroppar har båda hög specificitet och hög sensitivitet för celiaki och används idag för screening. Vid IgA-brist kan IgG-antikroppar analyseras i stället.

IgA-gliadinantikroppar är ofta falskt positiva men är trots detta den bästa markören hos barn under 2 år.

Celiaki är oftast HLA-associerad, i de flesta fall till DQ2 (80 procent) annars till DQ8 (20 procent). Ett alternativ i framtiden kan vara att i vissa riskgrupper först bestämma HLA-typ och därefter antikroppstiter.

Biopsi är fortfarande etablerad standardmetod för att bekräfta diagnosen celiaki.

celiaki [11, 12]. I en översiktsartikel som refererar till 26 artiklar om förhållandena hos barn angavs förekomsten i genomsnitt till 4,5 procent (0,97–16 procent) [5]. Lång IDDM-duration medför dessutom ökad risk för utveckling av både celiaki [10] och gastrointestinal autonom neuropati, båda med likartade symtom och därmed med risk för förväxling.

Tidigare studier rapporterade att diabetesdebuten i de flesta fall kom före celiakidiagnosen hos barn [13–15], vilket medförde misstanken att diabetesjukdomen triggade igång en utveckling av celiaki, men med en ökad medvetenhet och bättre celiakimarkörer har det visat sig att en stor del av barnen som utvecklar båda sjukdomarna har odagnostiserad celiaki redan vid diabetesdebuten [16]. Denna kunskap har i

ANNONS

ANNONS

stället fört tankarna till att obehandlad celiaki kan öka risken att insjukna i diabetes [17]. Det verkar som om ca 25 procent av barnen med båda diagnoserna har celiakidiagnosen innan diabetes debuterar, ca 25 procent har odiagnostiserad celiaki vid diabetesdebuten och resten utvecklar celiaki efter det att de insjuknat i diabetes [18]. Patienter som får diagnosen celiaki före diabetesdebuten drabbas i högre grad av ketoacidosis vid diabetesinsjuknandet och har också andra autoimmuna sjukdomar i större utsträckning (tyreoideasjukdom, reumatoid artrit, psoriasis, autoimmun hepatit) [15].

Tyreoideasjukdomar är också överrepresenterade hos patienter med celiaki: 1,8–14 procent [12, 19–21]. I undersökningar av populationer med Graves' sjukdom, Hashimotos sjukdom och/eller tyreoidit har celiaki identifierats hos 3,3–6,6 procent [22–26]. Vid screening av celiakipatienter för tyreoideasjukdom upptäcks såväl över- som underfunktion. Normalisering av subklinisk hypotyreoidism hos nydiagnostiserade celiakipatienter som behandlats med glutenfri kost har rapporterats [27].

Celiaki är även vanligt hos patienter med olika typer av autoimmun leversjukdom. Samband har påvisats vid kolestatiska tillstånd, t ex primär skleroserande kolangit, autoimmun kolangit men främst primär biliär cirros, trots denna sjukdoms association med HLA DR8; (4 procent) [28].

Även överrepresentation av primär biliär cirros vid celiaki har påvisats [29]. Sambandet med autoimmun hepatit är mera logiskt med tanke på associationen till HLA DQ2/DR3 (5,4 procent) [30].

Också bindvävssjukdomar har samband med celiaki, främst Sjögrens syndrom men även reumatoid artrit, vaskulit m fl [3, 31, 32]. Många tillstånd förekommer emellertid endast som enstaka fall i olika celiakigrupper, varför sambandet inte är säkerställt. Nyligen påvisades att patienter med psoriasisartrit också hade ökad förekomst av celiaki; 4,4 procent av 114 patienter [33].

Det har också visat sig att celiaki är överrepresenterad vid mikroskopisk kolit, främst av lymfocytär typ (15 procent). Man bör således vara väksam vid otillräcklig förbättring efter behandling mot grundsjukdomen [34].

Intressant är att fördröjd diagnos eller lång period med glutenprovokation ökar risken för andra autoimmuna sjukdomar [17]. Hos 909 patienter med celiaki förelåg vid en medelålder på 16 år andra autoimmuna sjukdomar hos 5 procent av dem som diagnostiserats före 2 års ålder jämfört med 24 procent av dem som fått diagnosen efter 10 års ålder. Av dem som diagnostiserats före 2 års ålder och inte genomgått glutenprovokation för bekräftelse av sjukdomen hade endast 3,3 procent annan autoimmun sjukdom. Om provokation däremot genomförts under mer än 36 månader förekom autoimmunitet hos 26 procent av barnen. Främst förekom IDDM, tyreoidit, dermatitis herpetiformis och epilepsi med intracerebrala kalcifikationer.

Ökad risk hos barn med kromosomavvikelser

Personer med vissa kromosomavvikelser har ökad risk att utveckla celiaki. Barn med Mb Down löper risk att insjukna i autoimmuna sjukdomar, framför allt i tyreoiditer. Celiaki förekommer hos 4,5–17 procent av dessa barn [35, 36]. I en grupp på 1 202 barn med Mb Down [37] fann man att 4,6 procent hade celiaki. Av dessa hade 70 procent klassiska gastrointestinala symtom. I medeltal var diagnosen försenad uppemot 3,8 år efter det att de initiala symtomen rapporterats. Dessutom hade 30 procent av barnen med celiaki andra autoimmuna sjukdomar jämfört med mindre än 15 procent av barnen som inte hade celiaki. Även i denna grupp (barn med Mb Down) föreligger en klar association mellan insjuknande i celiaki och HLA DQ2 [38]. Denna grupp har stora svårigheter

Tabell 1. Ett urval screeningstudier där AGA och EMA använts i seriell testning [10, 30, 32, 35, 39, 68–74]. E u = ej utförd.

Population	N	Metoder, procent			Prevalens, procent
		IgA-AGA	IgG-AGA	EMA	
Normalbefolkning	1 894	4,1	22	0,48	0,53
Blodgivare	1 970	7,6	3,0	0,15	0,30
Normalbefolkning	1 170	6,2	10,1	0,17	0,26
IDDM	141	11	E u	E u ¹	2,1
IDDM	848	13,7	4,4	2,4	2,6
Tyreoideasjukdom	83	18	8,4	4,8	4,8
Autoimmun hepatit	37	19	3,0	5,4	5,4
Autoimmun hepatit	181	3,9	14	4,4	2,8
Sjögrens syndrom	34	38	5,9	8,8	15 ²
Sarkoidos	78	14	2,6	1,3	1,3
Ulcerös kolit	50	24	20	0	0
Downs syndrom	43	37	E u	16	19
Turners syndrom	87	15	E u	5	5

¹ Retikulinantikroppar positiva hos 1 procent.

² Diskrepansen mellan EMA och celiaki beror på ett stort antal kostbehandlade patienter som följaktligen blivit EMA-negativa.

att förmedla eventuella symtom, de har sämre längdtillväxt och ökad infektionsbenägenhet.

Patienter med Turners syndrom (Xo) är också en grupp där man uppmärksammat ökad risk att insjukna i autoimmuna sjukdomar. Runt 5 procent av flickor med Turners syndrom utvecklar celiaki [39]. I en grupp med 389 turnerflickor fann man att 25 (6,8 procent) hade skadad tarmslemhinna. De vanligaste fynden i gruppen var anemi, anorexi och dålig tillväxt. Omkring 40 procent hade klassisk symptomatologi, medan resten hade atypiska besvär eller inga symtom alls. Celiakidiagnosen blev ställd i medeltal 6,5 år efter symptomdebuten. För flickor med Mb Turner är ett av de största besvärerna kortvuxenhet. De har betydligt sämre längdtillväxt än friska flickor trots behandling med tillväxthormon, och det är därför viktigt att upptäcka andra behandlingsbara orsaker till kortvuxenhet.

Släktingar en riskgrupp

Ungefär 10 procent av förstagsadsläktingar till en glutenintolerant person förväntas ha celiaki [40]. Konkordansen för enäggstvillingar är över 70 procent. Trots den starka koppling som påvisats till HLA-systemet medieras drygt hälften av ärftligheten via andra gener.

Diagnostiska metoder

Antikroppar, såväl gliadinantikroppar (alternativt benämnda glutenantikroppar, AGA) som endomysie- och transglutaminasantikroppar (EMA/TG), är vanligt förekommande vid obehandlad celiaki. IgA-AGA har en specificitet och sensitivitet på ungefär 80 procent med en interanalysvariabilitet på 10 procent, en konsekvens av att det är en ELISA-metod. IgG-AGA har sämre specificitet och sensitivitet och kan huvudsakligen övervägas vid IgA-brist [41–43]. Nyttan av AGA är dock begränsad. Vid flera sjukdomstillstånd förekommer AGA (IgA och IgG) hos en femtedel av patienterna

Tabell II. Förekomst av endomysieantikroppar vid celiaki. I de redovisade studierna har kontrollgruppen antingen gastrointestinal sjukdom eller har genomgått tunntarmsbiopsi på frågeställningen celiaki med normalt utfall [47, 48, 53, 75–79].

Undersökt grupp	Patienter, N	Kontroller, N	Sensitivitet, procent	Specificitet, procent
Vuxna	28	68	89	100
Vuxna	41	20	85	100
Vuxna	100	57	100	100
Vuxna	24	183	100	100
Vuxna	29	26	95	100
Barn <2 år	19	36	68	100
Barn >2 år	8	34	100	97
Barn <5 år	22	18	95	100
Barn >5 år	33	47	100	100
Barn (1–19 år)	340	211	90	98
Barn (1–19 år)	52	49	92	90

Tabell III. Förekomst av transglutaminasantikroppar vid celiaki undersökt med ELISA, baserat på marsvin respektive humant rekombinant transglutaminas. I de redovisade studierna har kontrollgruppen antingen gastrointestinal sjukdom eller har genomgått tunntarmsbiopsi på frågeställningen celiaki med normalt utfall. Den översta gruppen inom vuxen- respektive barnstudierna refererar till en sammanställning av sju respektive sex olika kommersiella test [44, 51, 53, 77, 80, 81].

Undersökt grupp	Patienter, N	Kontroller, N	Sensitivitet, procent	Specificitet, procent
<i>Marsvin</i>				
Vuxna (>21 år)	49	34	88, 94, 90, 90, 88, 92, 88	91, 88, 88, 82, 88, 97, 88
Vuxna (17–84 år)	24	183	100	92
Blandat (2–60 år)	65	20	84	100
Barn (1–20 år)	111	63	92	98
Barn (1–19 år)	52	49	96	92
<i>Humant</i>				
Vuxna (>21 år)	49	34	96, 96, 96, 98, 98, 100	100, 97, 97, 100, 94, 100
Vuxna (17–84 år)	24	183	100	97
Blandat (2–60 år)	65	20	91	100
Blandat (1–76 år)	208	157	96	99
Barn (1–19 år)	52	49	96	100

utan att celiaki föreligger i motsvarande grad. Dock är IgA-AGA den bästa markören för celiaki hos barn under 2 år [44].

EMA, som är en immunfluorescensmetod, har en sensitivitet på 85–100 procent och en specificitet på 99–100 procent [44–46]. Hos barn under 2 år har EMA betydligt sämre sensitivitet (68–88 procent), medan IgA-AGA har högre sensitivitet, uppåt 100 procent, men något lägre specificitet (Tabell I) [47, 48].

Det finns stark korrelation mellan EMA- och TG-titrar, och man bedömer numera att TG motsvarar EMA [49]. Två ELISA-baserade metoder för bestämning av TG finns att tillgå, dels marsvinstransglutaminas (ms-TG) [49, 50], dels en humanbaserad rekombinantmetod (h-TG). ms-TG har en sensitivitet på 84–100 procent och en specificitet på 82–100 procent, medan h-TG har en sensitivitet på 91–100 procent och en specificitet på 94–100 procent [44, 51–53]. h-TG fö-

refaller följaktligen att vara överlägsen ms-TG och verkar vara likvärdig med EMA, kanske till och med bättre vad gäller sensitiviteten. Sensitivitet och specificitet för de olika undersökningsmetoderna framgår av Tabell II och III.

I en undersökning av 207 konsekutiva patienter som biopsierades på grund av symtom förenliga med celiaki kunde sensitivitet, specificitet och prediktiva värden beräknas för EMA, h-TG och ms-TG. I gruppen visade sig 24 ha celiaki. Sensitiviteten var 100 procent för alla tre metoderna, medan specificiteten var 100 procent för EMA, 97 procent för h-TG och 92 procent för ms-TG. Negativt prediktivt värde blev följaktligen 100 procent för samtliga metoder. Positivt prediktivt värde blev 100 procent för EMA, 80 procent för h-TG (konfidensintervall, CI, 65–95 procent) och 60 procent för ms-TG (CI 44–76 procent). De flesta av dem med falskt positiva TG hade Crohns sjukdom eller kronisk leversjukdom [54]. Den höga prevalensen ($24/207 = 12$ procent) i denna selekterade grupp ger extra gynnsamma värden. Hade undersökningen i stället inriktats mot sökande inom primärvården hade siffrorna sett annorlunda ut. Testens tillförlitlighet varierar också mellan olika metoder och laboratorier, varför uppgifterna även därför får bedömas med försiktighet.

Sensitiviteten kan inte bli 100 procent för någon av analyserna, då enstaka patienter kan ha celiaki utan samtidig förekomst av autoantikroppar. Glattmuskelaktinantikroppar kan också maskera EMA-positivitet [55]. Vissa som testas kan också redan ha övergått till glutenreducerad eller glutenfri kost därför att någon i familjen redan har celiaki eller därför att symtombilden lugnar ner sig av ett inskränkt kosthåll.

Specificiteten kan heller inte bli 100 procent, då det kan förekomma antikroppsreaktioner mot andra proteiner än de som avses. Enstaka individer kan ha autoantikroppar flera år innan villusatrofi uppträder [56]. Ospecifik EMA-positivitet har också rapporterats i samband med annan autoimmun sjukdom, där t ex diabetesdebut associerats med övergående EMA-positivitet [57].

Analys av EMA, eller numera TG, torde vara att föredra framför AGA av IgA-typ, med undantag av undersökning av barn under 2 års ålder, speciellt som den nu etablerade rekombinanta tekniken för TG är väl jämförbar med den för EMA. IgA-brist bör uteslutas i samband med antikroppsanalysen, då förekomsten av celiaki är ökad hos personer med IgA-brist.

Screeningens problem och paradox

Att screena för en sjukdom har medicinska och inte minst etiska aspekter. Det måste vara medicinskt viktigt att hitta sjukdomen för att undvika onödigt lidande och följdtilstånd. Man måste kunna erbjuda bra behandling. Prevalensen av sjukdomen bör vara känd, där ökad prevalens kan styrka indikationen för screening. Screeningverktygen ska ha hög sensitivitet och hög specificitet, och de ska vara ofarliga och kostnadseffektiva.

Celiaki uppfyller till viss del dessa krav, men tveksamheter finns. Sjukdomens naturalförlopp vid obehandlad celiaki, framför allt vid lindrig, asymtomatisk sjukdom, är inte känd. Studier som visar på följdtilstånd innefattar personer med diagnostiserad celiaki, varför påvisbara positiva hälsoeffekter av att screena en »frisk« population ännu är oklara.

Följsamheten vad gäller glutenfri kost är troligtvis lägre vid celiaki som upptäckts vid screening, framför allt om patienten inte har några symtom. Det är dyrare, mer komplicerat och oftare mindre gott med glutenfria produkter [58]. Ännu svårare blir det om kosten redan är inskränkt, som vid diabetes. De som ordinerats glutenfri kost upplever att livskvaliteten reducerats, beroende på problem i socialt liv och umgänge [59]. En paradoxal effekt med denna hälsobefräm-

ANNONS

jande diet är att den kan ha motsatt effekt. Förutom risk för förstoppning på grund av nedsatt fiberintag kan vikten och därmed BMI öka, med åtföljande risk för utveckling av metabola syndromet [60].

Varför screena?

Vad har då en asymtomatisk individ för glädje av att få diagnosen ställd när naturalförloppet ännu inte är klarlagt? Personer som har få eller ospecifika symtom riskerar, förutom att behöva dras med dessa under lång tid, att genomgå sjukhusbesök med åtföljande ibland felriktade utredningar. Onödiga sjukskrivningar kan också bli följden. Hos barn med försenad diagnos (i avsaknad av symtom) eller långvarig glutenprovokation ökar dock risken för annan autoimmun sjukdom [17]. Risken för osteoporos är ökad, åtminstone hos symtomatiska patienter. Nästan varannan person med obehandlad celiaki är drabbad [61], och med en sådan prevalens i undersökta grupper kan det inte uteslutas att även symtomfria kan vara afficerade. När glutenfri kost insätts förbättras bentätheten, även om full normalisering inte uppnås [4].

Om utredningen av tillståndet hade varit besvärlig eller riskfylld hade det kunnat vara ett argument emot screening. Screeningförfarandet, med åtföljande skopi för biopsitagning som visserligen kan upplevas som obehaglig, får ändå bedömas vara förhållandevis riskfritt [62]. Hos barn som sövs i samband med biopsiförfarandet är riskerna dock större.

Samhällsekonomi och celiaki

Det finns också ett samhällsekonomiskt perspektiv. Ju sällsyntare en sjukdom är, desto dyrare blir det att hitta dem som är sjuka och desto fler friska behöver gå igenom screeningproceduren. Kostnaden i Region Skåne för en EMA-analys är 113 kr och för en TG-analys 280 kr. Gastroskopi kostar 2 081 kr och efterföljande histologi 951 kr i okomplicerade fall. Om komplettering med t ex immunfärgning skulle behövas blir det dyrare. Om man skulle screena en population endast en gång blir kostnaden per diagnostiserat fall 14 332 kr vid en prevalens på 1 procent och sjunker till 5 292 kr om prevalensen är 5 procent.

Om vi som ett exempel tar merparten av IDDM-patienterna i Malmö som genomgick screening som en del i ett forskningsprojekt fanns där 8 kända fall bland 848 diabetiker. Ytterligare 14 identifierades, vilket gav en prevalens på 2,6 procent. Kostnaden blev då 9 877 kr per nydiagnostiserat fall efter en diabetesduration på i medeltal 17 år. Om dessa patienter skulle screenats ett år efter diagnosen och sedan varantnat år till år 17 skulle kostnaden för diagnostiken bli nio gånger högre, dvs 88 893 kr per diagnostiserat fall.

Vinsten med detta kan vara en minskning av antalet insjuknade i autoimmun sjukdom eller osteoporosrelaterade frakturer. Medan utgifterna för insjuknande i en icke specificerad autoimmun sjukdom är svåra att uppskatta har motsvarande beräkningar kunnat genomföras för höftfrakturer. Kostnaden för en höftfraktur kan uppskattas genom att man jämför sjukvårdsutgifterna före frakturen med året efter [63]. Skillnaden blev 107 000 kr för en 50-åring jämfört med 346 000 kr för en 100-åring. Det är således betydande summor samhället kan spara redan på en utebliven fraktur. »Numbers needed to treat« för celiaki är tyvärr inte känd.

En annan jämförelse kan göras med screening av nyfödda. Kostnaden för screening av kongenital adrenal hyperplasi är i Sverige 234 000 kr per fall [64] och för fenylketonuri (PKU) i Tyskland 74 250 euro, dvs 681 000 kr. Å andra sidan beräknades nettobesparingen till 1 970 000 kr [65]. Viktigt i sammanhanget är att konsekvenserna av odiagnostiserad sjukdom blir omfattande. Motsvarande beräkning av möjlig besparing vid screening för celiaki är inte möjlig att genom-

föra, så länge inte naturalförloppet vid asymtomatisk sjukdom är känd.

Nuvarande modell för screening av barn

Den nuvarande handläggningen av riskgrupper för att detektera okända fall kan ge en fingervisning om vad som visat sig vara praktiskt möjligt och kanske lämpligt. Många centra har regelbunden screening för celiaki hos barn med diabetes, både vid diabetesdebuten och årligen därefter. Några riktlinjer för hur ofta man behöver screena barnen finns dock inte.

Longitudinella studier pågår för att utvärdera nyttan av screeningförfarandet i ett hälsoekonomisk perspektiv. Det är dock inte visat att den metabola kontrollen vid diabetes förbättras med glutenfri kost. De flesta som går över till glutenfri diet har symtom och väljer därför att behålla den glutenfria kosten.

Barn är växande individer som bör erbjudas optimala förhållanden för att kunna växa och må bra. Sedan några år tillbaka ingår celiakiscreening i vårdprogrammet för Mb Down. Det är möjligt att man framöver följer enbart de individer med EMA som har HLA-risktyperna DQ2 och DQ8. Screening ingår också i vårdprogrammet för flickor med Turners syndrom. Också bland förstagsläkningar finns det tankar om att först analysera HLA-typ och därefter antikroppar.

Screening kan motiveras

Kostnaden för screening i populationer med celiaki, speciellt om prevalensen är förhöjd till 5 procent, får bedömas stå sig förhållandevis väl jämfört med många andra tillstånd. Ett frekvent screeningförfarande ökar förstås kostnaderna. Även om övergående EMA-positivitet kan förekomma vid diabetesdebuten [66] förefaller det som om screening efter cirka två år fångar merparten av fallen [13, 67]. Prevalensen av celiaki ökar dock med diabetesdurationen [10], varför fortsatt vaksamhet med antikropsanalys/biopsitagning på vida indikationer är att rekommendera även under det fortsatta sjukdomsförloppet.

Vid stark misstanke bör biopsi tas oavsett antikropsresultat. På samma sätt bör man tänka på associerade sjukdomar hos dem som har celiaki. De grupper där ökad vaksamhet är viktig och där screeningförfarande – eller snarare »case finding« – kan vara motiverat är annan autoimmunitet (främst IDDM, tyreoidesjukdom, autoimmun leversjukdom och Sjögrens syndrom), kromosomrubbingar (åtminstone Mb Down och Turners syndrom) samt framför allt förstagsläkningar.

Hopp om enklare diagnostik

Biopsi är fortfarande etablerad standardmetod för definitiv diagnos av celiaki. De olika antikropsmetoderna har ännu inte blivit så säkra (specifika) att positivt utfall räcker för att ordinera livslång behandling med en dyr och omständlig glutenfri kost. Om man har bekräftat diagnosen med biopsi innan behandling startar kan patienter med tveksamt svar på kostbehandling dessutom följas upp med en ny biopsi – för att kontrollera läkningsförlopp samt bedöma följsamhet och eventuell förekomst av refraktär form av celiaki. Med höga antikropstitrar hos personer inom HLA-riskgruppen kommer kanske denna tankegång framöver att kunna revideras.

Ett steg i denna riktning har redan tagits vad gäller barn. På många kliniker gör man inte längre läkningsbiopsier utan följer bara förloppet med antikropstitrar. En möjlighet vad gäller individer med höga antikropstitrar – speciellt barn och i ännu högre grad extra svårundersökta individer, t ex barn med Mb Down – kan vara att undvika biopsi och i stället följa antikropstitrarna och eventuella symtom med en glutenfri kost initialt och i stället ta en biopsi vid uteblivet resultat.

Förhoppningen är att dessa nya möjligheter gör att diagnosen i framtiden kommer att kunna förenklas.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.
- Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease – associated disorders and survival. *Gut* 1994;35:1215-8.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
- Sjöberg K, Eriksson KF, Bredberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998;243:133-40.
- Valerio G, Maiuri L, Troncone R, Buono P, Lombardi F, Palmieri R, et al. Severe clinical onset of diabetes and increased prevalence of other autoimmune diseases in children with coeliac disease diagnosed before diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:1719-22.
- Ventura A, Magazzù G, Greco G. Autoimmune disorders in coeliac disease: relationship with duration of gluten exposure. *Gastroenterology* 1999;117:303-10.
- Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Ivarsson SA. Serological screening for celiac disease in healthy 2.5-year-old children in Sweden. *Pediatrics* 2001;107:42-5.
- Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:751-7.
- Lindqvist U, Rudsander Å, Boström Å, Nilsson B, Michaëlsson G. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2002;41:31-7.
- Grodzinsky E, Hed J, Liedén G, Skogh T, Stenhammar L, Fälth-Magnusson K. Anti-endomysium and anti-gliadin antibodies as serological markers for coeliac disease in childhood: a clinical study to develop a practical routine. *Acta Paediatr* 1995;84:294-8.
- Dieterich W, Laag E, Schöpper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1317-21.
- Wong RC, Wilson RJ, Steele RH, Radford-Smith G, Adelstein S. A comparison of 13 guinea pig and human anti-tissue transglutaminase antibody ELISA kits. *J Clin Pathol* 2002;7:488-94.
- Carlsson KA, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Ivarsson S. Prevalence of IgA-anti-gliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-52.
- Logan RF. Screening for coeliac disease – has the time come for mass screening? *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:15-9.
- Hallert C, Granno C, Hultén S, Midhagen G, Ström M, Svensson H, et al. Living with coeliac disease: controlled study of the burden of illness. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:39-42.
- Carlsson AK, Axelsson IE, Borulf SK, Bredberg AC, Lindberg BA, Sjöberg KG, et al. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-anti-gliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999;103:1248-52.
- Ivarsson A, Persson LÅ, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed celiac disease in adults: a Swedish population based study. *J Intern Med* 1999;245:63-8.
- Sjöberg K, Eriksson S. Regional differences in coeliac disease prevalence in Scandinavia? *Scand J Gastroenterol* 1999;34:41-5.
- McMillan SA, Houghton DJ, Biggart JD, Edgar JD, Porter KG, McNeill TA. Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium, and jejunum in patients attending for jejunal biopsy. *BMJ* 1991;303:1163-5.
- Sblattero D, Berti I, Trevisiol C, Marzari R, Tommasini A, Bradbury A, et al. Human recombinant transglutaminase ELISA: an innovative diagnostic assay for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1253-7.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartakiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Celiac disease is widespread and occurs in 0.5–1 per cent of the population. Most sufferers show atypical symptoms and might well remain undiagnosed. Endomysial or human transglutaminase autoantibody levels of type IgA can be recommended as screening instruments combined with s-IgA for exclusion of such deficiency. In contrast, there is a high frequency of false-positive IgA gliadin antibody test results, especially where coeliac disease is common, as in chronic liver disease, diabetes, thyroid disease and conditions with chromosomal aberrations (Down syndrome and Turner syndrome). Despite this, gliadin antibodies of type IgA are still the best marker for coeliac disease in children under two years of age. While mass screening is not to be recommended, case finding is worthwhile in well defined risk groups, i.e. in cohorts with autoimmune disease or chromosomal aberrations or in relatives to anyone with coeliac disease. A positive biopsy is still the gold standard for diagnosis.

Klas Sjöberg, Annelie Carlsson

Correspondence: Klas Sjöberg, Medicinkliniken, Gastroenheten, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden (klas.sjoberg@medforsk.mas.lu.se)