
Celiaki – från bättre diagnostik till god behandling

KATRI LINDFORS, KALLE KURPPA, OUTI KOSKINEN OCH KATRI KAUKINEN

Celiaki är en vanlig sjukdom som globalt sett är kraftigt underdiagnostiserad eftersom den kliniska bilden är så mångfacetterad. Känsliga och specifika antikroppstest gör det lätt att hitta de patienter som kräver ytterligare undersökningar. Grunden för diagnosen är fortfarande glutenrelaterad villusatrofi i biopsier från tunntarmens slemhinna. Det är dock inte alltid lätt att tolka biopsier, och det finns specialundersökningar som är till hjälp i problemsituationer. Primärvårdsläkarna spelar en avgörande roll vid diagnostiken av sjukdomen och vid uppföljningen av behandlingen. Med livslång strikt glutenfri kost kan en celiakipatient hålla sig symtomfri och undvika de komplikationer som är förknippade med sjukdomen. Regelbundna kontrollbesök hos läkaren är viktiga för att motivera patienten att följa kostföreskrifterna noggrant.

Vete, korn och råg innehåller proteinet gluten, som hos personer med celiaki orsakar flera olika symtom samt inflammation i tunntarmens slemhinna, villusatrofi och krypthyperplasi. Sjukdomen läks med behandling med glutenfri kost, men symtomen och tarmskadan recidiverar om patienten börjar äta glutenhaltig kost på nytt. Genetisk predisposition krävs för att sjukdomen ska bryta ut. Nästan alla celiakipatienter har någon av vävnadstyperna HLA DQ2 eller DQ8, som utlöser en gluteninducerad T-cellsmedierad immunreaktion. Om patienterna

använder kost om innehåller gluten utvecklar de dessutom typiska antikroppar mot det kroppsegna proteinet transglutaminas 2 (TG2). Eftersom man känner till den yttre utlösande faktorn (gluten i kosten), vävnadstypen (HLA DQ2 eller DQ8), autoantigenet (TG2) och autoantikropparna (TG2-antikroppar), har sjukdomen ansetts vara en utmärkt modell för autoimmuna sjukdomar (1).

Celiakiantikroppar i diagnostiken

Trots att gluten i kosten som bakgrundsfaktor till celiaki har varit känd sedan 1950-talet, började detaljerna i sjukdomens patogenes klarna först kring millennieskiftet. År 1997 klarlades det att celiakiantikropparna binds till TG2, och denna iakttagelse gjorde det möjligt att utveckla kommersiella ELISA-tester som grundar sig på TG2-antikroppar (2). Dessa tester identifierar obehandlad celiaki med 90–100 procents sensitivitet och specificitet (3). Före denna banbrytande upptäckt användes vid celiakidiagnostik ett lika noggrant endomyciumantikroppstest som grundar sig på indirekt immunfluorescens. Nu för tiden vet man att båda testen i själva verket identifierar samma antigen, TG2; de mäter alltså samma antikroppar men med olika metoder (4). Vid sidan av dessa antikroppstest har man också mätt antikroppar mot själva sjukdomsutlösaren, gliadinet, som är en av byggstenarna i gluten. Gliadinantikroppstesten har dock dålig specificitet och sensitivitet för celiaki och i dag rekommenderas de inte längre (3). De senaste

SKRIBENTERNA

Katri Lindfors är docent i immunbiologi och akademiforskare. Hon har verkat som celiakiforskare vid Tammerfors universitet i mer än femton år.

Kalle Kurppa är docent i pediatrik vid Tammerfors universitet och specialistläkare i pediatrik vid Tammerfors universitetssjukhus.

Outi Koskinen, MD verkar för närvarande som läkare inom primärvården. Hennes avhandling behandlade celiakidiagnostik.

Katri Kaukinen är professor i inre medicin vid Tammerfors universitet. Hennes forskning inriktar sig på den sjukdomsbörda som kosten orsakar.

åren har en ny typ av gliadinantikroppstest baserat på ELISA utvecklats med deaminerade gliadinpeptider som antigen. Detta test är nästan lika bra som det TG2-baserade antikroppstestet, men det är fortfarande rätt dyrt och söker fortfarande sin plats inom celiakidiagnostiken (5). De ovannämnda celiakiantikropparna bör mätas i klassen IgA. Det bör dock beaktas att celiaki förekommer i samband med selektiv IgA-brist, och i sådana fall mäts antikroppar i klassen IgG. ELISA-testet för TG2 har fått ett starkt fotfäste inom hälso- och sjukvården i Finland. Det bör emellertid understrykas att kommersiella tester av olika fabrikat kan ge sinsemellan motstridiga resultat beroende på hur hög kvalitet det industriellt rengjorda TG2-proteinet i testet håller. Numera finns det också snabbtester på marknaden som är avsedda att användas på läkarmottagningar eller till och med för hemmabruk. På 5–10 minuter mäter de TG2-antikroppar eller deaminerade gliadinantikroppar (7). Dessa snabbtester har än så länge ingen etablerad ställning.

Celiakirelaterade antikroppar i serum spelar en central roll i sjukdomsdiagnostiken. Med hjälp av antikroppstesterna hittar man personer som sannolikt har celiaki och som sedan kan hänvisas vidare till gastroskopi med tunnarmsbiopsi för att säkerställa diagnosen. Ett negativt screeningresultat utesluter inte celiaki för resten av livet. Screeningen kan upprepas i riskgrupper till exempel med fem års intervall eller på basis av symtomen (8). Antikroppstester för celiakiscreening har visat att prevalensen i en västerländsk population är 1–2 procent. Siffran är betydligt större än prevalensen för celiaki diagnostiserad inom hälso- och sjukvården (0,1–0,5 procent) (9). Detta innebär att upp till 75–90 procent av alla med celiaki blir utan diagnos, trots att det skulle vara lätt att upptäcka dem med hjälp av antikroppstester. Epidemiologiska undersökningar tyder på att ju mer man använder celiakiantikroppstester desto fler fall av sjukdomen kan man diagnostisera. Samma epidemiologiska undersökningar visar att celiaki kan bryta ut vid vilken ålder som helst, men oftast diagnostiseras sjukdomen i dag i vuxenåldern. Detta innebär att prevalensen stiger med åldern och att den är upp till 2,7 procent i de äldsta åldersgrupperna. Den verkliga prevalensen för celiaki i Finland har fördubblats fram till 2000-talet, vilket inte enbart kan förklaras med förbättrad diagnostik. En likadan ökad prevalens kan konstateras för allergi och många andra autoimmuna sjukdomar, som typ 1-diabetes (10). Fenomenet kan hänga samman med att miljöfaktorer har

Tabell I. Extraintestinala symtom och fynd vid celiaki.

Hudceliaki (dermatitis herpetiformis)
Förändringar i mun och tänder
<ul style="list-style-type: none"> • Emaljskada på bestående tänder • Återkommande aftösa munsår
Ledsymtom
<ul style="list-style-type: none"> • Artrit och artralgi
Avtagande längdtillväxt hos barn
Osteoporos, osteomalaci, frakturer
Neurologiska symtom
<ul style="list-style-type: none"> • Ataxi • Polyneuropati • Demens och hjärnsymtom • Epilepsi
Psykiatriska symtom
<ul style="list-style-type: none"> • Trötthet, nedsatt initiativförmåga • Depression • Sömnstörningar
Gynekologiska och obstetriska problem
<ul style="list-style-type: none"> • Försenad pubertet • För tidig menopaus • Infertilitet • Upprepade missfall • Låg födelsevikt
Lever sjukdomar
<ul style="list-style-type: none"> • Lindrigt stegrade leverenzym • Hepatit som kan leda till leverinsufficiens • Förvärrad övrig autoimmun leversjukdom

förändrats i en riktning som befrämjar autoimmuna sjukdomar, och man kan tänka sig att en ökad förekomst av dessa sjukdomar är det pris vi måste betala för vår västerländska livsstil. Det behövs dock ytterligare forskning om detta.

Mångfacetterad sjukdomsbild

Den klassiska sjukdomsbilden vid celiaki är diarré och därmed sammanhängande malabsorption. Man har länge vetat att olika extraintestinala symtom är förknippade med sjukdomen, och aktiv användning av antikroppar för förstahandsscreening har ytterligare ökat insikten om den mångfacetterade sjukdomsbilden vid celiaki. Enligt nuvarande uppfattning förekommer den klassiska sjukdomsbilden bara hos en mindre del av patienterna, medan största delen har en rad "atypiska" eller extraintestinala symtom (11). Av dessa har hudceliaki (dermatitis herpetiformis) varit längst känd. Andra vanliga extraintestinala symtom är till exempel ledsymtom, infertilitet, förhöjda levervärden och neurologiska besvär (Tabell

Tabell II. Sjukdomar förknippade med ökad risk för celiaki (prevalensen för celiaki inom parentes).

Säker eller sannolik	Möjlig	Sannolikt sammanträffande
<ul style="list-style-type: none"> • Typ 1-diabetes (4–8 %) • Autoimmuna sjukdomar i sköldkörteln (4–5 %) • Sjögrens syndrom (4–12 %) • Downs syndrom (5–10 %) • Selektiv IgA-brist (7 %) • Addisons sjukdom (5 %) • Autoimmun hepatit (3–6 %) • Flera samtidiga endokrina sjukdomar (10 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primär biliär cirros (0–6 %) • IgA-glomerulonefrit (0–4 %) • Alopecia areata (1–3 %) • Sarkoidos (4 %) • Astma 	<ul style="list-style-type: none"> • Atopi • Kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar • Reumatoid artrit

I). Vid sidan av den mångskiftande kliniska bilden har man också konstaterat att celiaki förekommer oftare hos personer med andra autoimmuna sjukdomar, som typ 1-diabetes eller sköldkörtelsjukdom (Tabell II). Därför har man börjat aktivt screena för celiaki speciellt bland patienter med typ 1-diabetes. Sjukdomen är kraftigt ärftlig och därför är benägenheten att också screena de närmaste släktingarna större. Celiakipatienter som upptäcks genom utökad screening har ofta lindriga symtom eller kan till och med vara uppenbart symtomfria, vilket har väckt frågan om nyttan av den besvärliga kostbehandlingen i denna patientgrupp (12). Det finns dock kraftig evidens för att största delen av också dessa patienter kan ha nytta av tidig diagnostik och behandling (13).

Diagnostiska problem

Enligt gällande kriterier grundar sig celiakidiagnosen på villusatrofi, krypthyperplasi och inflammation i tunntarmsbiopsier som tas vid gastroskopi. Diagnosen stärks av klinisk eller histologisk remission och normalisering av antikroppsvärdena med glutenfri kost (11). Vanligen är celiakidiagnosen lätt att ställa enligt dessa kriterier, och största delen av celiakidiagnoserna hos vuxna görs inom primärvården. Fast den kliniska situationen hos barn oftast är lika klar som hos vuxna, måste gastroskopi på barn göras under anestesi. Följaktligen är diagnostiken förbehållen den specialiserade sjukvården. Hudceliakidiagnosen grundar sig på IgA-ansamlingar som ses vid immunfluorescens-undersökning av biopsier från frisk hud (inte från blåsor) (11).

Diagnostiken av celiaki är dock inte alltid helt okomplicerad, och i sådana fall är det motiverat att konsultera den specialiserade sjukvården. Den villusatrofi, krypthyperplasi

och slemhinneinflammation som krävs för celiakidiagnos är vanligen lätt att se i tunntarmsbiopsier, om de är av god kvalitet. Dåliga eller snett skurna biopsier från tunntarmens slemhinna kan å andra sidan leda till felaktig tolkning, också i fall där patienten har klara symtom som tyder på celiaki och positivt fynd av celiakiantikroppar i serum (14). Då krävs det rätt orienterade snitt av bättre kvalitet för att komma fram till rätt diagnos. Vid celiaki kan en slemhinneskada i tunntarmen förekomma fläckvis, och då kan det vara omöjligt att konstatera skadan i en enstaka biopsi. För att undvika underdiagnostik av denna orsak är det bra att ta flera (4–6) biopsier.

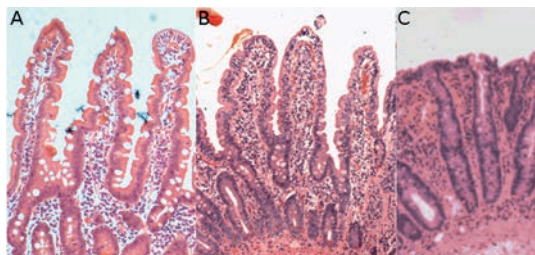
Den typiska slemhinneskadan utvecklas gradvis så länge patienten äter glutenhaltig kost (Figur 1). Patienten kan ha klara symtom som tyder på celiaki och celiakiantikroppar i blodet trots att tarmens slemhinna fortfarande är normal (15). I sådana fall uppfylls inte de diagnostiska kriterierna för celiaki, eftersom de kräver konstaterad villusatrofi. Det finns dock belägg för att den typen av begynnande celiaki är en sjukdom som kliniskt sett är helt glutenkänslig och för att dessa patienter har nytta av glutenfri kostbehandling på samma sätt som patienter med tydlig atrofi. Det skulle därför vara till nytta att kunna ställa celiakidiagnosen redan i ett tidigt skede, innan villusatrofi har utvecklats. Det bör beaktas att de för begynnande celiaki typiska lindriga strukturella och inflammatoriska förändringar som ses i biopsierna inte är specifika för sjukdomen, utan de kan förekomma också till exempel i samband med tarminfektioner eller födoämnesallergier (11). Begynnande celiaki går således inte att diagnostisera enbart utifrån slemhinne morfologin, men det finns andra metoder. Som en följd av

inflammationsreaktionen i tarmslemhinnan ökar antalet T-lymfocyter i epitelet, och i synnerhet ökad koncentration av gammaldelta-T-celler anses vara ett typiskt fynd (16). Detta fynd är inte helt diagnostiskt, men det ökar sannolikheten för celiaki också om slemhinnans struktur fortfarande är normal. Vid diagnostik av begynnande celiaki är det också till nytta att bestämma koncentrationen av intraepiteliala T-celler i spetsen på villi. Ett tredje diagnostiskt hjälpmedel är att bestämma TG2-antikroppar bundna till tunntarmens slemhinna (Figur 2). Man vet att de cirkulerande TG2-antikropparna bildas i tunntarmens slemhinna, där de också binder sig till sitt antigen TG2. I fryssnitt av tunntarmsbiopsier kan man redan i ett tidigt stadium av sjukdomen med direkt immunfluorescensundersökning påvisa dessa autoantikroppar, som ansamlas vid epitelets basalmembran och blodkärlens väggar (16). Om fyndet i tunntarmens slemhinna är tvetydigt, som vid begynnande celiaki, kan man använda HLA-typning, som är tillgänglig inom hälso- och sjukvården, för att utesluta sjukdomen (17). Om patienten inte har någondera av HLA-vävnadstyperna DQ2 eller DQ8 är celiaki mycket osannolik. Eftersom dessa vävnadstyper är mycket vanliga i befolkningen stöder förekomst av dem dock inte en celiakidiagnos i någon större omfattning. Diagnostik av begynnande celiaki hör till den specialiserade sjukvården, där det finns möjlighet att använda de nya diagnostiska metoderna.

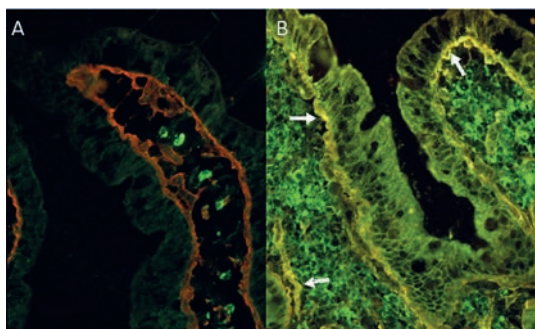
Celiakidiagnostiken kan också försvåras av att vissa patienter inte har cirkulerande TG2-antikroppar av klasserna IgA och IgG, trots att en klar gluteninducerad villusatrofi och krypthyperplasi kan ses i tunntarms-slemhinnan. Hos vuxna påträffas sådan seronegativ celiaki hos cirka 10 procent av patienterna (18). Ett negativt antikroppresultat utesluter således inte möjligheten av celiaki, och tunntarmsbiopsi bör alltid tas om den kliniska celiakimisstanken är stark. Om villusatrofi upptäcks i tarmslemhinnan utan förekomst av celiakiantikroppar, bör man i differentialdiagnostiken tänka på bland annat autoimmun enteropati, födoämnesallergi, virusenterit och Crohns sjukdom. Villusatrofi kan också orsakas av läkemedel, och på senare tid har speciellt kronisk diarré och olmesartanrelaterad slemhineskada i tarmen uppmärksammas (19). Vid differentialdiagnostik av seronegativ celiaki kan man använda samma

metoder som beskrevs ovan i samband med diagnostik av begynnande celiaki (TG2-antikroppsansamlingar av klass IgA i slemhinnan och HLA-typning).

Enbart upplevda magsymtom vid förtäring av glutenhaltiga spannmålsprodukter korrelerar dåligt med celiaki (20). I sådana fall är det bara tio procent som har celiaki och ytterligare tio procent som har spannmålsallergi. En ny förklaring till symtom utlösta av spannmålsprodukter som har framkastats är glutenkänslighet utan celiaki, där diagnostiken och behandlingspraxis är annorlunda (21). Det är i dag inte ovanligt att en person prövar glutenfri kost innan celiakidiagnosen är fastställd, antingen på eget initiativ eller på uppmaning av läkaren. Kosten kan ha fört med sig att celiakiserologin och tunntarms-slemhinnans morfologi har normaliserats,



Figur 1. Slemhineskada orsakad av gluten i kosten utvecklas gradvis hos celiakipatienter från normalt tarmfludd (A) till lindrig inflammation och strukturell förändring (B) och till sist till villusatrofi och krypthyperplasi (C). Än så länge krävs det påvisad villusatrofi och krypthyperplasi för en celiakidiagnos.



Figur 2. Vid diagnostiska problemfall kan man undersöka lokala ansamlingar av TG2-autoantikroppar av IgA-klass (pilarna). Hos en frisk person (A) ses med denna färgning endast TG2- (rött) och IgA-positiva plasmaceller (grönt). Hos en person med celiaki (B) finns IgA dessutom bundet till basalmembranet under epitelet samt till TG2 kring blodkärlen (gult, pilarna).

vilket gör att celiakidiagnosen förblir osäker. För att säkerställa celiakidiagnosen bör glutenhaltig kost återupptas med ny provtagning om 3–6 månader. I praktiken har det visat sig att en så lång glutenexposition ofta inte går att genomföra eftersom symtomen kommer tillbaka. Man måste därför nöja sig med en kortare exposition. Koncentrationen av gamma-delta-T-celler och lokala ansamlingar av TG2-antikroppar normaliseras långsamt med glutenfri kost. Därför kan man troligen hitta tecken på celiaki med dessa metoder också efter ofullständig glutenexposition. Liksom vid andra diagnostiska problemsituationer kan bestämning av HLA-vävnadstyperna DQ2 och DQ8 vara till hjälp för att utesluta celiaki (16, 17). Beklagligt ofta förblir den slutliga celiakidiagnosen osäker, vilket understryker vikten av att göra adekvata diagnostiska undersökningar genast i början utan att experimentera med glutenfri kost.

Snart nya diagnostiska kriterier

De biopsier som behövs för celiakidiagnosen tas i samband med en invasiv gastroskopi. Åtgärden är dyr och patienterna finner den otrevlig. Som ovan beskrivits är tolkningen av biopsierna problematisk. Eftersom de kommersiella TG2-antikroppstest som används i dag inom hälso- och sjukvården dessutom hittar celiakipatienterna mycket pålitligt (7), har det föreslagits att celiakidiagnosen hos en del av patienterna ska kunna ställas utan biopsier från tunntarmens slemhinna (22). Undersökningsresultat visar att det prediktiva värdet för celiaki är 100 procent om TG2-antikropparna är tiofalt förhöjda jämfört med gränsvärdet och om endomysiumantikroppar kan påvisas. I sådana fall skulle inga biopsier behövas. Om celiaki misstänks och patienten har låg antikropps-nivå eller om antikroppar helt saknas, skulle diagnosen göras på sedvanligt sätt utgående från fyndet i tunntarmsbiopsier (22). En uppdatering av rekommendationerna för god medicinsk praxis vid celiaki där detta beaktas är under arbete, men än så länge grundar sig celiakidiagnosen på konstaterad skada på tunntarmsslemhinnan.

Behandling av celiaki

När celiakidiagnosen är ställd inleder patienten en livslång glutenfri kostbehandling,

som för närvarande är den enda effektiva behandlingsformen. Målet med behandlingen är förutom att lindra symtomen och bota malabsorptionen också att förhindra komplikationer, exempelvis osteoporos eller maligna sjukdomar som lymfom i tunntarmen. Också symptomfria personer med celiaki som har upptäckts genom screening av riskgrupper har nytta av glutenfri kostbehandling, visar de nyaste forskningsrönen (13). Det är däremot fortfarande oklart om symptomfria personer med celiaki som har upptäckts vid allmän befolkningsscreening har nytta av livslång glutenfri kostbehandling. En strikt diet upplevs ofta som besvärlig och man vet inte om komorbiditeten vid celiaki, som osteoporos, frakturer och fertilitetsproblem, minskar lika mycket vid symptomfri celiaki som upptäckts vid befolkningsscreening som när sjukdomen upptäckts utgående från symtomen (23).

Efter diagnosen bör läkaren ge allmän information om celiaki och behandling och uppmuntra till strikt kostbehandling (24). Därefter besöker patienten en närings-terapeut för att få kostvägledning. Vete, korn, råg och alla livsmedel som innehåller dessa sädeslag avlägsnas bestående från kosten och ersätts med glutenfria sädeslag som ris, majs och bovete. Havre och glutenfri vetestärkelse lämpar sig för de flesta celiakipatienter och utvidgar den mycket begränsade dieten (25). Det rekommenderas att kostrådgivning ges på nytt efter att patienten har hållit sig till glutenfri kost i några månader. Glutenfri kost ökar patientens levnadskostnader och därför ersätter Folkpensionsanstalten en del av matkostnaderna. För närvarande är ersättningen 23,60 euro i månaden och ett B-intyg utfärdat av en läkare krävs för att få ersättning. Barn får handikappbidrag från FPA upp till 16 års ålder. I år är bidraget 93,28 euro i månaden. Om brist på vitaminer eller spårämnen eller anemi upptäcks vid diagnostidpunkten, inleds nödvändig substitutionsbehandling och terapivaret följs upp med blodprov till exempel med 3–6 månaders intervall.

Det första egentliga uppföljningsbesöket görs ofta ett år efter att glutenfri kostbehandling har inletts. Hos vuxna tas då en biopsi för att kontrollera att tunntarmens slemhinna har börjat läkas (24). Efter det behöver sjukdomen inte rutinmässigt följas upp med biopsier. Vid hudceliaki är det inte nödvändigt med kontrollbiopsier,

eftersom utläkning av hudutslaget i sig är ett tecken på lyckad behandling. Hos barn räcker det vanligen som uppföljning att symtomen och antikropparna försvinner och att längdtillväxten och pubertetsutvecklingen är normala. Bara i oklara fall tas en kontrollbiopsi från tunntarmen. Om inga problem kommer fram vid den första uppföljningen kan kontrollintervallet utökas till två år. Det rekommenderas att de kliniska uppföljningsbesöken fortsätts resten av livet och att blodstatus och halten av celiakiantikroppar kontrolleras vid besöken. Dessa regelbundna läkarbesök är viktiga eftersom det är känt att de motiverar patienten till att följa kostbehandlingen noggrant (26). Uppföljning av celiaki hos vuxna hör till primärvården, medan barn ofta följs upp inom den specialiserade sjukvården. Lokalt har man dock utvecklat vårdprogram där uppföljningen av celiakipatienter i skolåldern flyttas över till primärvården.

Långtidsuppföljningar visar att kostbehandling vid celiaki lyckas mycket bra i Finland. Om tarmluddet inte repar sig med glutenfri kost beror det ofta på att kosten ofrivilligt eller frivilligt innehåller gluten (27). Också felaktig diagnos kan ligga bakom en sjukdom som inte reagerar på glutenfri kost. I vissa sällsynta fall är det fråga om refraktär celiaki som inte reagerar på behandlingen. Den kan vara förknippad med risk för tunntarmslymfom (28). Misstanke om detta kräver alltid ytterligare utredning inom den specialiserade sjukvården, som måste överväga att sätta in immunsuppressiv behandling.

Sammanfattning

Sjukdomsbilden vid celiaki är mångfaceterad och sjukdomen förekommer allmänt i alla åldersgrupper. Primärvårdsläkare är i nyckelställning för sjukdomsdiagnosen, som fortfarande grundar sig på att konstatera gluteninducerad villusatrofi i biopsier från tunntarmens slemhinna. Med hjälp av testning för TG2- och endomysiumantikroppar kan man upptäcka celiakipatienter med ringa eller nästan inga symtom. Den enda effektiva behandlingsformen vid celiaki är livslång glutenfri kost. Vid långtidsuppföljning är det viktigt med regelbundna läkarbesök, eftersom det är känt att det är en faktor som motiverar patienten till att noggrant följa kostbehandlingen, vilket är av avgörande betydelse för långtidsprognosen.

Katri Lindfors
katri.lindfors@uta.fi

Kalle Kurppa
kalle.kurppa@uta.fi

Outi Koskinen
outi.koskinen@gmail.com

Katri Kaukinen
katri.kaukinen@uta.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Sollid LM, Jabri B. Celiac disease and transglutaminase 2: a model for posttranslational modification of antigens and HLA association in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:732–738.
2. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, Savilahti E, Collin P, Mäki M. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;115:1322–8.
3. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128:38–46.
4. Korponay-Szabó IR, Sulkanen S, Halttunen T, Maurano F, Rossi M, Mazzarella G, Laurila K, Troncone R, Mäki M. Tissue transglutaminase is the target in both rodent and primate tissues for celiac disease-specific autoantibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:520–527.
5. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:73–81.
6. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J, Kovács JB, Mäki M, Hansson T. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52:1567–71.
7. Giersiepen KI, 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;54:229–241.
8. Collin P, Kaukinen K. Serologic screening for coeliac disease in risk groups: is once in the lifetime enough? *Dig Liver Dis.* 2008;40:101–103.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42:587–595.
10. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1217–25.
11. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Leffler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS; BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group; British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210–28.
12. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:118–123.

-
13. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, Saavalainen P, Mäki M, Kaukinen K. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;147:610–617.
 14. Taavela J, Koskinen O, Huhtala H, Lähdeaho ML, Popp A, Laurila K, Collin P, Kaukinen K, Kurppa K, Mäki M. Validation of morphometric analyses of small-intestinal biopsy readouts in celiac disease. *PLoS One*. 2013 Oct;8:e76163.
 15. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Mäki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136:816–823.
 16. Salmi TT, Collin P, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Diagnostic methods beyond conventional histology in coeliac disease diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2010;42:28–32.
 17. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:695–699.
 18. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, Laurila K, Partanen J, Huhtala H, Király R, Lorand L, Reunala T, Mäki M, Kaukinen K. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55:1746–53.
 19. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudoux P, Lacroute J, Skinazi F, Mesnard B, Chayvialle JA, Savoye G, Druet A, Parlier D, Abitbol V, Gompel M, Eoche M, Poncin E, Bobichon R, Colardelle P, Wils P, Salloum H, Peschard S, Zerbib F, Méresse B, Cerf-Bensussan N, Malamut G, Carbonnel F. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1103–9.
 20. Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M, Partanen J, Venäläinen R, Reunala T, Collin P. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35:942–946.
 21. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivasiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
 22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelegman 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. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:156–160.
 23. Evans KE, McAllister R, Sanders DS. Should we screen for coeliac disease? No. *BMJ*. 2009;339:b3674.
 24. Collin P, Julkunen R, Lehtola J, Kaukinen K, Mäki M, Rasmussen M, Reunala T, Savilahti E, Uusitupa M, Vuoristo M, Vuorio A. Keliakian käypähoitosuositus. *Duodecim*. 2005;121:2705–7.
 25. Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, Mäki M, Moneret-Vautrin DA, Romano A, Troncone R, Ward R. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:559–575.
 26. Ukkola A, Mäki M, Kurppa K, Collin P, Huhtala H, Kekkonen L, Kaukinen K. Patients' experiences and perceptions of living with coeliac disease - implications for optimizing care. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21:17–22.
 27. Ilus T, Lähdeaho ML, Salmi T, Haimila K, Partanen J, Saavalainen P, Huhtala H, Mäki M, Collin P, Kaukinen K. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1563–9.
 28. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, Huhtala H, Mäki M, Kurppa K, Heikkinen M, Heikura M, Hirsi E, Jantunen K, Moilanen V, Nielsen C, Puhto M, Pölkki H, Vihriälä I, Collin P. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:418–425.

Summary

Celiac disease – from better diagnosis to good treatment

Celiac disease is a common dietary gluten-induced enteropathy. Due to its highly variable clinical picture, diagnosis remains a challenge for the health care system. Highly sensitive and specific serum transglutaminase 2 antibody tests are in wide use in identifying patients for diagnostic endoscopy and small-bowel biopsy. In interpretation of biopsy findings, however, several pitfalls exist. New means beyond conventional histology have been introduced to facilitate accurate diagnostics. Currently, the only effective treatment for the condition is a life-long, strict gluten-free diet. Long-term regular follow-up of patients is the recommendation for maintaining good adherence to the diet.