
Vad nytt om celiaki?

TUIRE ILUS

Celiaki är en autoimmunmedierad sjukdom där gluten i kosten orsakar skada på tunntarmens slemhinna hos genetiskt disponerade individer. Miljöfaktorer, såsom tarmmikrobiomet, spelar också en roll för utvecklingen av sjukdomen. Baserat på screeningstudier har prevalensen av celiaki uppskattats till hela två procent i Finland, men bara 0,7 procent av befolkningen har diagnostiserats med sjukdomen. Symtombilden vid celiaki är mycket mångfasetterad och tarmsymtomen kan vara rätt lindriga. Tidig diagnos kan förbättra patienternas livskvalitet, minska belastningen på sjukvården och eventuellt förhindra att komplikationer utvecklas. En del av sjukdomsfallen upptäcks genom aktiv screening för celiaki i riskgrupper, såsom första gradens släktingar till celiakipatienter och personer med andra autoimmuna sjukdomar. I och med rekommendationen God medicinsk praxis för celiaki, som publicerades 2018 på finska och 2021 på svenska, har diagnostiken förändrats avsevärt. Nu kan en stor del av diagnoserna ställas utifrån antikroppsfynd, och tunntarmsbiopsi vid gastroskopi är inte längre nödvändig. Diagnostiska problem uppstår främst i samband med begynnande och seronegativ celiaki, och då måste även andra sjukdomar och läkemedel som orsakar skador på tunntarmens slemhinna beaktas. Celiaki behandlas fortfarande med glutenfri kost, men även andra metoder är under utveckling. Läkemedelsbehandling är dock inte avsedd att ersätta kostbehandlingen, utan den stödjer behandlingen i situationer där slemhinnan inte läks trots dieten eller om det inte kan garanteras att kosten är strikt glutenfri. Långtidsprognosen för celiaki är god och komplikationer som refraktär celiaki och tunntarmslymfom är sällsynta i Finland. För att upptäcka komplikationer så tidigt som möjligt bör patienter med kvarstående malabsorptionssymtom trots kostbehandling remitteras till kontrollgastroskopi.

Patofysiologin vid celiaki

Celiaki är en autoimmunmedierad sjukdom där gluten i kosten leder till utveckling av autoantikroppar och till skador på tunntarmens tarmludd. Dispositionen för celiaki är starkt ärftlig, konkordansen hos enäggstvillingar är upp till 80 procent (1). Nästan alla celiakipatienter har HLA DR3-DQ2 (DQA1*0501 och DQB1*02) eller DR4-DQ8 (DQA1*0301 och DQB1*0201). Dessa ärftliga faktorer förekommer dock hos 30–40 procent av befolkningen och endast cirka tre procent av dem utvecklar celiaki under uppföljning. Homozygoter för HLA-DQ2 har fem gånger

så stor risk för celiaki som heterozygoter (2). HLA-DQ2 och HLA-DQ8 förklarar cirka 40 procent av sjukdomens ärftlighet medan 60 procent är relaterad till andra faktorer än HLA. Mer än 40 genloci associerade med celiaki har redan upptäckts. Flera av dessa genloci är gemensamma för andra autoimmunförmedlade sjukdomar, vilket förklarar förekomsten av komorbiditeter som typ 1-diabetes vid celiaki (3).

Nyckelfaktorerna i patogenesen av celiaki är att slemhinnans försvarsmekanismer sviktar och att gluten utlöser inflammatoriska reaktioner som medieras av den medfödda och den förvärvade immuniteten. Inflammationsreaktionerna begränsas inte enbart till tarmslemhinnan (4). Obalans i tarmmikrobiomet bidrar också till att bryta glutentoleransen, eventuellt genom att aktivera den medfödda immuniteten och öka slemhinnans permeabilitet (5).

Tarmens proteaser kan endast delvis spjälka det gluten som kommer från spannmålsprodukter i kosten. Partiellt spjälkade gliadinpep-

SKRIBENTEN

Tuire Ilus, MD, specialitäläkare i inre medicin och gastroenterologi. Biträdande överläkare på gastroenterologiska polikliniken vid Tammerfors universitetssjukhus.

tider binder till kemokinreceptor 3 (CXCR3) i tarmepitelet, vilket leder till frisättning av zonulin, öppnande av täta fogar och ökad paracellulär permeabilitet i tarmen. Vid aktiv celiaki uttrycker enterocyter också transportproteinet CD71, som förmedlar retrotranscytos av komplex som bildas av sekretoriskt IgA och gliadin, vilket ökar transporten av gluten in i lamina propria (4).

Gliadinfragmenten som når lamina propria utlöser frisättning av IL-15 och andra proinflammatoriska cytokiner från epitelcellerna som en reaktion av den medfödda immuniteten, vilket lockar neutrofiler till platsen. Samtidigt aktiverar amylas-trypsin-hämmare i kosten epitelcellernas TLR4-MD2-CD14-komplex, vilket i sin tur ökar utsöndringen av IL-8 och andra proinflammatoriska cytokiner. Apoptos av tarmceller orsakad av den medfödda immuniteten frisätter intracellulärt vävnadstransglutaminas (TG2), som deamiderar de gliadinpeptider som har nått lamina propria och som presenteras för Thjälparceller av dendritcellerna DQ2+ och DQ8+ och av makrofager, vilket startar den förvärvade immuniteten. CD4+ T-celler aktiverar B-celler till att producera antikroppar mot TG2. Hjälpar-T-celler producerar också proinflammatoriska cytokiner, till exempel IL-21, TNF- α och IFN- γ . Aktiverade cytotoxiska CD8+ lymfocyter producerar metalloproteinaser, som inducerar förstörelse av epitelceller, vilket leder till att slemhinnans tarmludd förkortas och kryptorna fördjupas. Vid aktiv celiaki inducerar IL-15 också uttrycket av NK-receptorerna CD94 och NKG2D i intraepiteliäl lymfocyter, vilket ökar den cellmedierade förstörelsen av epitelceller (4). Transglutaminasantikroppar har visat sig påverka angiogenesen negativt och därigenom även kapillärfunktionen i målorganen, vilket leder till att också extraintestinala manifestationer av celiaki utvecklas (6). Ansamlingar av transglutaminasantikroppar har påträffats bland annat i levern, vilket delvis förklarar de förhöjda transaminasvärden som kan ses vid obehandlad celiaki. Den ökade permeabiliteten i tarmen gör att också antigener från kosten och från mikrober lättare når levern (4). Vid hudceliaki riktas autoantikroppar mot epidermalt transglutaminas (TG3) (7).

Tarmmikrobiomets roll vid patogenesen för celiaki har också undersökts. Det har visat sig att mångsidig exponering för icke-patogena mikroorganismer i tidig barndom skyddar mot utveckling av celiaki (5). Det har också kon-

staterats att redan nyfödda med stark ärftlig tendens till celiaki har färre bacteroidesarter och fler firmicutesarter i sitt mikrobiom och att mikrobiomet inte utvecklas på samma sätt som hos barn som saknar genetisk disposition för celiaki (8). Vid aktiv celiaki har sammansättningen av tarmmikrobiomet visat sig avvika från mikrobiomet hos friska vuxna, men något typiskt mikrobiom för celiakipatienter har inte kunnat fastställas. Mikrobiomet har dessutom visat sig delvis förändras i en mer normal riktning vid behandling med glutenfri kost (5). Det behövs dock fler studier för att utvärdera hur tarmmikrobiomet påverkar nedbrytningen av den orala toleransen och utvecklingen av celiaki.

Diagnostik

Enligt serologiska screeningstudier är prevalensen av celiaki i Finland cirka två procent, men endast 0,7 procent av den vuxna befolkningen har fått en celiakidiagnos (9, 10). Liksom i många västländer har prevalensen av celiaki fördubblats i Finland under de senaste tjugo åren (9). Detta beror dels på förbättrad diagnostik, dels på miljöfaktorer, bland annat den ökade användningen av gluten inom livsmedelsindustrin. I Medelhavsländerna har användningen av gluten ökat till så mycket som 20 gram om dagen. Bageriprodukter innehåller mer gluten än tidigare och vetesorter har också utvecklats så att de innehåller större mängder toxiska glutenpeptider (11).

Symtomen vid celiaki kan vara mycket mångfasetterade och ofta rätt lindriga. Tarmsymtomen kan påminna mycket om irritabel tarm: lös avföring, uppblåst mage, gasbesvär, förstoppning och buksmärtor. Anemi kan orsakas av brist på järn, folat eller vitamin B12, och upptaget av kalcium och vitamin D kan också vara störd. Hudceliaki förekommer hos cirka tio procent av vuxna personer med celiaki. De typiska små vesikulära utslagen förekommer främst på armbågar, knän och skinkor och i hårbotten (12). Skador på tandemaljen, ledvärk, osteoporos och depressiva symtom kan också ha samband med celiaki. Vidare kan sjukdomen yttra sig med neurologiska symtom, såsom neuropati och ataxi (13). Obehandlad celiaki kan orsaka förhöjda levervärden och till och med leversvikt (14). Infertilitet och missfall är vanligare hos celiakipatienter än hos den övriga befolkningen (15). För att undvika långvariga komplikationer är målet att diagnostisera celiaki så tidigt som möjligt.

Syftet är att screena riskgrupper som utgörs av första gradens släktingar till celiakipatienter och personer med andra autoimmuna sjukdomar, såsom typ 1-diabetes, autoimmun tyreoidit, autoimmun hepatit och Sjögrens syndrom (16). Till riskgruppen hör också personer med Downs syndrom, selektiv IgA-brist och IgA-nefropati (17). Befolkningscreening kan inte rekommenderas för närvarande, eftersom det inte finns tillräcklig evidens för nyttan (18).

Bestämning av transglutaminasantikroppar av IgA-klass (S-tGAbA) i serum rekommenderas som diagnostiskt förstahandstest. För patienter med selektiv IgA-brist används bestämning av transglutaminasantikroppar av IgG-klass (S-tGAbG). Om koncentrationen av transglutaminasantikroppar är mycket hög, mer än tio gånger den övre gränsen för referensintervallet, kan diagnosen celiaki ställas utan tunntarmsbiopsi, om också endomysieantikropparna (S-EMAbA) är positiva (17). Specificiteten och sensibiliteten för gliadinpeptidantikroppar ligger på samma nivå som transglutaminasantikroppar, men de har ännu ingen etablerad roll (19). Bestämning av HLA-typ bör begränsas till problemfall inom den specialiserade sjukvården och rekommenderas inte för primärvården (17). Om koncentrationen av transglutaminasantikroppar är mindre än tio gånger den övre gränsen för referensintervallet eller om endomysieantikropparna är negativa, krävs fortfarande gastroskopi med tunntarmsbiopsi för att säkerställa celiakidiagnosen (17). Tunntarmsbiopsi måste alltid tas om symtomen är förenliga med celiaki, eftersom upp till tio procent av celiakipatienterna är seronegativa

(20). Eftersom slemhinneskadan kan förekomma fläckvis rekommenderas att minst fyra biopsier tas från den nedstigande delen av duodenum (21). Biopsier från bulbus kan öka den diagnostiska sensitiviteten, men proverna är svåra att tolka och det kan leda till överdiagnostik, särskilt hos seronegativa patienter (22). Typiska förändringar i tunntarmen är villusatrofi, kryptahyperplasi och intraepitelial lymfocytos. De diagnostiska testerna bör göras under normal diet. Om patienten har inlett glutenfri kost och antikropps-koncentrationerna inte är på diagnostisk nivå, bör hen återgå till normal kost i minst tre månader innan proven tas på nytt (17). Diagnosen hudceliaki ställs utgående från en hudbiopsi, där de typiska granulära IgA-avlagringarna i papillerna eller basalmembranet i dermis påvisas med immunfluorescensmetodik. Diagnosen ställs av en dermatolog. Tunntarmsbiopsier behöver inte rutinmässigt tas på patienter med hudceliaki, även om en viss grad av tunntarmskada kan hittas hos de flesta av dem (23).

Diagnostiska problem uppstår särskilt i samband med begynnande eller latent celiaki. Celiakiantikropparna är vanligtvis endast lätt förhöjda, och bara smärre förändringar ses i tunntarmsbiopsin. I osäkra fall kan immunhistokemiska specialundersökningar göras på tunntarmsbiopsin: mätning av densiteten av CD3+, $\alpha\beta$ + och $\gamma\delta$ + T-celler och påvisande av transglutaminas-specifika IgA-avlagringar. I synnerhet en ökning av $\gamma\delta$ -cellerna tyder på celiaki (24). Intraepitelial lymfocytos och även villusatrofi är ospecifika fynd och differentialdiagnostiska alternativ visas i tabell 1 (25).

Tabell 1. Differentialdiagnostiska alternativ vid slemhinneskada i tunntarmen hos seronegativa patienter.

Tunntarmshistologi	Intraepitelial lymfocytos	Villusatrofi
Immunbrister		CVID, IgA-brist, aids
Autoimmuna sjukdomar	Autoimmun tyreoidit, MS, psoriasis	Reumatoid artrit, SLE, DM I, autoimmun enteropati
Allergier	Mjök, soja, ägg, nötter	
Infektioner	Giardiasis, H. pylori, SIBO	Tuberkulos, Whipples sjukdom
Läkemedel	NSAID	Olmestartan, mykofenolat
Övriga	Mikroskopisk kolit, Crohns sjukdom	Eosinofil gastroenterit, strålningsenterit, tunntarmsischemi

CVID, common variable immunodeficiency,
 Aids, acquired immunodeficiency syndrome
 SLE, systemisk lupus erythematosus
 DM, diabetes mellitus
 SIBO, small intestinal bacterial overgrowth
 NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Behandling av celiaki

När diagnosen celiaki är bekräftad inleds livslång behandling med glutenfri kost, oavsett sjukdomsbild, och också för asymtomatiska patienter. Kostbehandlingen leder till att skadan på tunntarmsslemhinnan läks, och både bentätheten och symtomen på malabsorption förbättras. Dessutom förhindras eventuellt utvecklingen av komplikationer såsom osteoporos och tunntarmslymfom (4). Rekommendationen är att kostbehandlingen inleds under ledning av en näringsterapeut (17). Vid hudceliaki kan dapson, som har antiinflammatorisk effekt, användas i början vid sidan av kostbehandlingen. Det lugnar de starkt kliande utslagen på några dagar, men läker inte tarmskadorna (7). En dermatolog ansvarar för dapsonbehandlingen (17).

Celiakidieten är ofta svår att genomföra i praktiken, och 40 procent av patienterna önskar läkemedelsbehandling för sin sjukdom (26). Nya behandlingsmetoder håller på att utvecklas, men de är inte avsedda att ersätta kostbehandlingen, utan ska intensifiera behandlingen i situationer där kosten inte räcker till för att reparera skadorna på tarmluddet. Hittills har de bästa resultaten erhållits med enzympreparat bland annat ALV-003, som kan bryta ner gluten på ett sådant sätt att inga immunogena peptider bildas. Preparatet har visat sig tolereras väl och förhindra slemhinneskador vid smärre glutenexponering (27). En transglutaminas-2-hämmare (ZED1227) har också visat sig lindra slemhinneskador som utvecklas vid glutenexponering och tolereras väl av celiakipatienter (28). Larazotidacetat är en zonulinantagonist som kan minska passagen av gluten genom tarmslemhinnan. Läkemedlet har visat sig lindra symtomen vid celiaki och hjälpa till att tolerera små mängder gluten när en strikt glutenfri kost inte kan garanteras (29). En monoklonal antikropp mot IL-15 (AMG 714) har gett lovande resultat i fas 2-studier på patienter med både sedvanlig celiaki och refraktär celiaki typ II, särskilt så att den dämpar diarrésymtomet (30, 31). Hyposensibilisering mot gliadinpeptider hos celiakipatienter med hjälp av ett vaccin (Nexvax 2) har också studerats (32).

Uppföljning av behandlingen

Målet med uppföljningen är att förebygga celiakikomplikationer. Livslång kostbehandling är besvärlig att genomföra och följsamheten

bör därför stödjas. Vid seropositiv celiaki kan celiakiantikroppar användas för att följa upp svaret på kostbehandlingen. Om celiakin är seronegativ måste läkningen av slemhinneskadan säkerställas med en ny tunntarmsbiopsi (17). Läkningen av slemhinneskadan kan dock ta flera år och är inte alltid fullständig. Kostavvikelse är den vanligaste orsaken till fortsatt villusatrofi, särskilt om antikropparna fortsätter att vara förhöjda. Å andra sidan är negativa antikroppar inte någon garanti för att den histologiska skadan har läkt ut (33). Egentlig refraktär celiaki är sällsynt och förekommer hos endast 0,3 procent av celiakipatienterna i Finland (10). För att upptäcka tillståndet så tidigt som möjligt rekommenderas kontrollbiopsier, särskilt hos patienter som diagnostiserats i högre ålder och där symtomen och tecknen på malabsorption kvarstår trots glutenfri kost (17). Vid hudceliaki är tillräckliga mått på behandlingens effekt att utslagen försvinner och antikropparna normaliseras (34).

Den första kliniska kontrollen rekommenderas ett år efter diagnosen. Då kontrolleras också celiakiantikropparna och eventuella blodprovsvikelse som förekommit när diagnosen ställdes (hemoglobin, D-vitamin osv.). Om behandlingssvaret är bra räcker det med uppföljning med 2–3 års intervall. Kontroll hos en näringsterapeut ordnas om patienten har problem med att genomföra dieten (17). Bentäthetsmätning rekommenderas ett år efter celiakidiagnosen om sjukdomsbilden är svår eller dieten inte har följts (17).

Ibland kan tarmsymtomen fortgå trots att villusatrofin har korrigerats. Symtomen kan då bero på mikroskopisk kolit, exokrin pankreasinsufficiens, bakteriell överväxt i tunntarmen, laktosintolerans eller irritabel tarm (35).

Refraktär celiaki

Definitionen på refraktär celiaki (RCD) är att villusatrofin och malabsorptionssymtomen inte har förbättrats trots 6 till 12 månader av strikt glutenfri diet, eller att de återkommer efter en bra period. Symtomen bör vara så allvarliga att det utöver glutenfri kost behövs också annan behandling, till exempel immunsuppressiva läkemedel. Andra orsaker till dåligt behandlingssvar och maligniteter måste uteslutas innan diagnosen refraktär celiaki ställs (36). Vid RCD typ 1 är de intraepiteliala lymfocyternas (IEL) fenotyp normal (CD3+ CD8+) och histologin påminner om den vid obehandlad celiaki. Det kan vara svårt

att utesluta att tillståndet beror på felaktig diet. Vid RCD typ 2 är fenotypen hos IEL onormal. Cellerna har förlorat sin ytmarkör CD3, men uttrycker fortfarande intracytoplasmatisk CD3 (37). Om mer än 50 procent av IEL färgas onormalt vid immunhistokemiska studier (CD3+ CD8-), kan diagnosen RCD typ 2 ställas (36). Vid flödescytometri är det tillräckligt att andelen onormala IEL är mer än 20 procent (36). I immunogenetiska studier kan också klonal omordning av γ - eller δ -kedjegenen i T-cellsreceptorn (36) ses. Risken för RCD är ökad hos DQ2-homozygoter och hos patienter som diagnostiserats med celiaki vid högre ålder (38, 10).

Prognosen för RCD typ 1 är god. Målet med behandlingen är att lindra symtomen på malabsorption. På grund av att sjukdomen är så sällsynt har inga randomiserade kliniska läkemedelsprövningar publicerats, men goda behandlingsvar har rapporterats med till exempel budesid, prednisolon, tiopuriner och infliximab (36). Prognosen för RCD typ 2 är å andra sidan dålig: upp till 60 procent av patienterna utvecklar enteropatiassocierat T-cellslymfom (EATL) vid 18 månaders uppföljning (39). Ulcerös jejunit kan betraktas som ett premalignt tillstånd där klonala lymfocyter finns i tunntarmens sårnader (37). RCD typ 2 är ofta resistent mot behandlingsförsök som syftar till att utrota avvikande IEL. De bästa behandlingsresultaten har uppnåtts med kladribin, och autolog stamcellstransplantation har också prövats (40, 41). EATL kan också utvecklas hos patienter med RCD typ 1, varför det rekommenderas att tillståndet följs upp minst årligen med endoskopi och bildundersökningar inom den specialiserade sjukvården (42).

Tuire Ilus

tuire.ilus@pirha.fi

Bindningar:

Sakkunnigarvoden: Celltrion, Janssen-Cilag, BMS, Lilly, Pfizer, Abbvie

Föreläsningarsvoden: Pfizer, Takeda, Abbvie, Tillotts, Lilly

Referenser

1. Nisticò L, Fagnani C, Coto I et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55(6):803–8.
2. Sciurti M, Fornaroli F, Gaiani F et al. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed* 2018;89(9-S):17–21.
3. Sallèse M, Lopetuso LR, Efthymakis K et al. Beyond the HLA Genes in Gluten-Related Disorders. *Front Nutr* 2020;7:575844.
4. Caio G, Volta U, Sapone A et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* 2019;17:142.
5. Verdu EF, Galipeau HU, Jabri B. Novel players in celiac disease pathogenesis: the role of gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;185:2969–82.
6. Myrsky E, Kaukinen K, Syrjänen M et al. Coeliac-disease specific autoantibodies targeted against transglutaminase 2 disturb angiogenesis. *Clin Exp Immunol* 2008; 152:111–119.
7. Salmi T, Hervonen K. Current Concepts of Dermatitis Herpetiformis. *Acta Derm Venereol* 2020;12;100(5).
8. Sellitto M, Bai G, Serena G et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One* 2012;7:33387.
9. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217–25.
10. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:418–25.
11. Volta U, Caio G, Tovoli F et al. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cellular & Molecular Immunology* 2013;10:383–92.
12. Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H et al. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011;165:354–9.
13. Hadhivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318–30.
14. Kaukinen K, Halme L, Collin P et al. Coeliac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122:881–8.
15. Özgör B, Selimoglu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:395–402.
16. Collin P, Reunala T, Pukkala E et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994;35:1215–18.
17. Celiaki Rekommendation för God medicinsk praxis Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Gastroenterologföreningen i Finland. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2021.
18. Ludvigsson JF, Card TM, Kaukinen K et al. Screening for coeliac disease in general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015;3:106–20.
19. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening test for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73–81.
20. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR et al. Endomysial-antibody negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55:1746–53.
21. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2008;67:1082–8.
22. Taavela J, Popp A, Korponay-Szabo IR et al. A prospective study on the usefulness of duodenal bulb biopsies in celiac disease diagnosis in children: urging caution. *Am J Gastroenterol* 2016;111:124–35.
23. Caproni M, Antiga E, Melani L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:633–8.
24. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1332–7.
25. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica* 2020;112:186–96.
26. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V et al. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20:27–31.
27. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2014;146:1649–58.
28. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA et al. A randomized trial of a transglutaminase 2 inhibitor for celiac disease. *N Engl J Med* 2021;385:35–45.
29. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1554–62.
30. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(12):948–59.

-
31. Cellier C, Bouma G, van Gils T et al. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(12):960–70.
 32. Truitt KE, Daveson AJM, Ee HC et al: Randomized clinical trial: a placebo-controlled study of subcutaneous or intradermal NEXVAX2, an investigational immunomodulatory peptide therapy for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(5):547–55.
 33. Sharkey LM, Corbett G, Curie E et al. Optimizing delivery of care in coeliac disease - comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1278–91.
 34. Reunala T, Kosnai I, Karpati S et al. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Arch Dis Child* 1984;59:517–22.
 35. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD et al. Celiac disease management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol* 2012;181:1348–56.
 36. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547–57.
 37. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al. Refractory sprue, coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000;356:203–8.
 38. Al-toma A, Goerres MS, Meijer JWR et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:315–9.
 39. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: A single center experience. *Gastroenterology* 2009;136:99–107.
 40. Al-toma A, Goerres MS, Meijer JWR et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1322–7.
 41. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109:2243–9.
 42. Malamut G, Meresse B, Cellier C et al. Refractory celiac disease: from bench to bedside. *Semin Immunopathol* 2012;34:601–13.

Summary

What's new in coeliac disease?

Coeliac disease (CD) is an autoimmune disorder with an estimated prevalence of 2% in Finland. The symptoms are variable and classical signs of malabsorption are rare. Many cases are revealed by screening of risk groups. According to national guidelines, most diagnoses can now be made by positive coeliac serology, and duodenal biopsies are only needed in seronegative or latent cases. Gluten-free diet (GFD) stays as the only treatment for CD, although alternative options are being investigated. The prognosis of CD is mainly good and complications like refractory CD are rare. Nevertheless, if malabsorption is not resolved on a GFD, prompt investigations are warranted.