

KELIAKIADIAGNOSTIIKKA KIRJALLISUUDEN VALOSSA

LK Valkola, Sanna
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
03/2021
LT Riitta-Liisa Vasunta

TIIVISTELMÄ

LK Valkola, Sanna: Keliakiadiagnostiikkaa kirjallisuuden
valossa
Syventävien opintojen tutkielma: 29 sivua

Keliakia on tänä päivänä yksi maailman yleisimmistä autoimmuunisairauksista. Sen esiintyvyys maailmanlaajuisesti on tällä hetkellä 0,5-1 %. Tauti on edelleen maailmalla alidiagnosoitu ja sen esiintyvyys on yhä nousussa. Keliakian kliininen kuva voi olla hyvin vaihteleva, eikä mikään yksittäinen oire tai löydös ole taudille tyypillinen. Keliakian tyypillisiä oireita ovat krooninen ripuli tai löysät ulosteet, ilmavaivat, laihtuminen sekä etenkin lapsilla kasvun hidastuminen. Ihokeliakia on yleisin keliakian suoliston ulkopuolinen ilmenemismuoto. Yhtenäisiä maailmanlaajuisia diagnosointiohjeistuksia keliakian diagnosoimiseksi ei ole vielä julkaistu. Diagnostiikka perustuu maanosasta tai maasta riippuen keliakialle tyypillisiin vasta-ainemäärityksiin joko yksinään tai yhdessä ohutsuolibiopsian kanssa. Euroopassa lapsipotilailla keliakia voidaan diagnosoida pelkästään vasta-ainemäärityksiin perustuen, mutta aikuispotilailla ohutsuolibiopsia on edelleen diagnostiikassa välttämätön. Suomessa keliakian diagnosoimiseksi on käytössä oma Käypä hoito – suositus. Suositus päivitettiin vuonna 2018 ja sen jälkeen keliakia on voitu diagnosoida ensimmäistä kertaa maailmassa myös aikuispotilailla ilman ohutsuolibiopsiaa. Biopsiaa ei vaadita, mikäli IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuus on > 10 kertaa viitearvon ylärajan ja endomysiumvasta-aineet ovat positiiviset. Mikäli transglutaminaasivasta-ainepitoisuus on alle 10 kertaa yli viitearvon tai endomysiumvasta-aineet ovat negatiiviset, vaatii keliakiadiagnoosi tällöin kuitenkin ohutsuolibiopsian. Kaikista keliakian diagnosoimiseen ja seulontaan käytetyistä serologisista tutkimuksista maailmanlaajuisesti yleisimmin käytetty tutkimus on tänä päivänä IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuudenmääritys (tTG-IgA). Toinen hyvin yleisesti käytetty ja serologisista tutkimuksista kaikista spesifisin on endomysiumvasta-ainepitoisuudenmääritys (EmA-IgA). Keliakian diagnosoimiseen liittyy monia diagnostisia haasteita, muun muassa alkava ja seronegatiivinen keliakia ovat keliakian alatyyppejä, jotka saattavat vaikeuttaa diagnostiikkaa omalta osin. Keliakian hoitona on elinikäinen gluteeniton ruokavalio. Hoidon tavoitteena on potilaiden oireiden lievittyminen ja elämänlaadun paraneminen sekä ohutsuolen limakalvovaurioiden korjaantuminen. Tällä hetkellä gluteeniton ruokavalio on ainoa mahdollinen keliakian hoitomuoto, mutta tutkimukset keliakian lääkekehityksestä ovat jo käynnissä.

Avainsanat: serologiset tutkimukset, diagnostiset ohjeistukset, seronegatiivinen keliakia, alkava keliakia

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
2. KIRJALLISUUSKATSAUS.....	5
2.1 Epidemiologia	5
2.2 Patogeneesi.....	6
2.2.1 Geneettiset tekijät.....	6
2.2.2 Ympäristötekijät	7
2.3 Kliininen kuva.....	8
2.3.1 Terminologia	8
2.3.2 Klassiset keliakiaoireet	9
2.3.3 Suoliston ulkopuoliset oireet	10
2.5 Diagnostiikka	11
2.5.1 Diagnostiikan historiaa ja ESPGHAN-kriteerit.....	11
2.5.3 Diagnostiikka Suomessa.....	13
2.6 Hoito.....	14
2.6.1 Gluteeniton ruokavalio.....	14
2.6.2 Tulevaisuuden hoitovaihtoehdot.....	15
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	16
4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	16
5. TULOKSET	17
5.1 Keliakiadiagnostiikassa historian saatossa käytetyt serologiset tutkimukset	17
5.2 Keliakiadiagnostiikassa käytettävät serologiset tutkimukset tänä päivänä	18
5.3 Keliakian diagnostiikka muualla maailmassa	19
5.4 Erotusdiagnostiikka ja keliakiadiagnostiikkaan liittyvät sivulöydökset.....	21
5.5 Keliakian diagnostiset haasteet	23
5.5.1 Alkava keliakia	23
5.5.2 Seronegatiivinen keliakia	24
6. POHDINTA	25
7. LÄHDELUETTELO.....	27

1. JOHDANTO

Keliakia on autoimmuunivälitteinen systeemisairaus, jossa ravinnon vehnän, ohran ja rukiin sisältämä gluteeni aiheuttaa geneettisesti alttiilla henkilöllä autovasta-aineiden muodostumisen ja ohutsuolen limakalvon tulehduksen, mikä johtaa lopulta ohutsuolen limakalvon vaurioitumiseen. Vielä muutama vuosikymmen sitten keliakia oli harvinainen sairaus, mutta parantuneen diagnostiikan myötä keliakiasta on vähitellen muodostunut merkittävä maailmanlaajuinen kansanterveydellinen ongelma.

Keliakiadiagnostiikassa on tapahtunut vuosien saatossa merkittäviä edistysaskeleita, mikä johtuu siitä, että tutkijat ovat oppineet ymmärtämään paremmin taudin patogeneesiä, epidemiologiaa ja kliinistä oirekuva. Ennen vasta-aineiden tunnistamista ja serologisten tutkimusten kehittämistä keliakian ajateltiin olevan vain ja ainoastaan ruuansulatuskanavaa käsittävä sairaus ja keliakiadiagnostiikka perustuikin alkuun ainoastaan potilaiden kliinisiin oireisiin ja ruokavaliohoidosta saatuun kliiniseen remissioon. Ensimmäisten vasta-aineiden löytyminen keliakiapotilaiden seerumista 1950- ja 1960-lukujen vaihteessa muutti taudin käsitystä huomattavasti. Tämän jälkeen olikin selvää, ettei tauti ole ainoastaan ruuansulatuskanavaan rajoittuva. 1970- ja 1990-lukujen välisenä aikana muiden vasta-aineiden tunnistamisen myötä ymmärrys taudista muovautui vähitellen nykyiselle tasolle ja tänä päivänä keliakiadiagnostiikkaan on käytössä lukuisia eri vasta-aineisiin perustuvia serologisia menetelmiä. Serologisten tutkimusten diagnostisen tarkkuuden lisääntyminen ja tärkeiden endomysium- ja kudostransglutaminaasivasta-aineiden löytyminen onkin vähitellen johtanut tutkijoiden väliseen keskusteluun siitä, onko invasiivinen ohutsuolibiopsia enää diagnostiikassa välttämätön noninvasiivisten tutkimusten rinnalla.

Tämän kirjoitelman tarkoituksena oli kirjallisuuskatsauksen muodossa perehtyä tarkemmin keliakian diagnostiikkaan ja diagnostiikassa käytettyihin serologisiin tutkimuksiin. Pääpaino katsauksessa oli keskittyä diagnostiikassa historian saatossa käytettyihin serologisiin tutkimuksiin sekä perehtyä siihen, mitä serologisia tutkimuksia on edelleen käytössä tänä päivänä. Lisäksi tarkoituksena oli perehtyä keliakiadiagnostiikassa vastaan tuleviin diagnostisiin haasteisiin ja erotusdiagnostiikassa huomioitaviin diagnoosivaihtoehtoihin.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Epidemiologia

Keliakia on tänä päivänä yksi maailman yleisimmistä autoimmuunisairauksista. Sen raportoitu esiintyvyys koko maapallon väestössä on 0,5-1 % (Caio ym. 2019). Vielä viisi vuosikymmenestä sitten keliakia oli harvinainen sairaus, jonka ajateltiin koskettavan ainoastaan lapsipotilaita ja rajoittuvan Länsi-Euroopan alueelle. Diagnostiikan tultua helpommaksi keliakian maailmanlaajuisen esiintyvyyden arviointi on tullut mahdolliseksi. Parantuneen diagnostiikan myötä keliakian on kahden viime vuosikymmenen aikana havaittu olevan huomattava terveysongelma. (Singh ym. 2018) Keliakia on maailmanlaajuisesti edelleen alidiagnosoitu ja sen esiintyvyys maapallolla on yhä nousussa. Vuodesta 1991 vuoteen 2000 keliakian esiintyvyys on noussut 0,6 % ja vuodesta 2001 vuoteen 2016 0,8 % (Singh ym. 2018). Suomessa keliakian esiintyvyys on kaksinkertaistunut vuosien 1978 ja 2001 välisenä aikana (Lebwohl ym. 2018).

Tuoreen meta-analyysin mukaan positiivisiin serologisiin testituloksiin perustuva keliakian esiintyvyys maapallolla on 1,4 %, kun taas koepalalla varmistettuja tapauksia on 0,7 %. Keliakian esiintyvyyteen vaikuttavat väestön ikä- ja sukupuolijakauma sekä maantieteellinen sijainti. Maantieteellisesti katsottuna keliakian esiintyvyys on suurinta Euroopassa (0,8 %) ja pienintä Etelä-Amerikassa (0,4 %). (Singh ym. 2018) Euroopan maista keliakian esiintyvyys on pienin Saksassa ja suurin Ruotsissa sekä Suomessa (Lebwohl ym. 2018). Suomessa keliakian esiintyvyys on jo lähes 2 % (Pekki 2019). Lapsilla keliakia on yleisempää kuin aikuisilla (0,9 % vs. 0,5 %) ja naiset sairastuvat keliakiaan hieman useammin kuin miehet (0,6 % vs. 0,4 %) (Singh ym. 2018).

Vaikka keliakian esiintyvyys maapallon väestössä on niin suurta, suuri osa (83-95 %) kehittyneiden maiden väestöstä ja mahdollisesti vielä suurempi osuus kehitysmaiden väestöstä pysyy edelleen diagnosoimattomana. Tämä johtuu ainakin osittain siitä, että klassiset keliakiaoireet saattavat puuttua jopa joka toiselta potilaalta. (Singh 2019)

2.2 Patogeneesi

2.2.1 Geneettiset tekijät

Samoin kuin moniin muihin autoimmuunisairauksiin, myös keliakiaan liittyy vahva perinnöllinen alttius (Caio ym. 2019). Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että keliakiaa sairastavan potilaan ensimmäisen asteen sukulaisella on 5-20 %:n riski sairastua keliakiaan. Taudin suuri yhdenmukainen esiintyminen (75-80 %) monotsygoottisilla kaksosilla puhuu myös perinnöllisen alttiuden puolesta. (Caio ym. 2019, Al-Bawardy ym. 2017)

Keliakian perinnöllinen alttius selittyy suurelta osin geenialueilla, jotka koodaavat HLA (human leucocyte antigen) - perintötekijää. Lähes kaikilta keliakiapotilailta voidaan todeta HLA tyyppin II vastingeenit HLA-DQA1 ja HLA-DQB1. Nämä geenit yhdessä koodaavat antigeenejä esittelevien solujen pinnoilla ilmeneviä heterodimeerisiä proteiineja DQ2 ja DQ8, jotka koostuvat α - ja β -ketjusta. (Lebwohl ym. 2018, Lindfors ym. 2019) HLA-DQ2 - vastingeeniä koodaa HLADQA1*0501 ja HLADQB1*0201 alleelit, kun taas HLADQ8 - vastingeeniä koodaa HLADQA1*0301 ja HLADQB1*0302 alleelit (Lindfors ym. 2019). Yli 90 % keliakiapotilaista ilmentää HLA-DQ2-haplotyyppiä (DQA1*0501/DQB1*0201) ja noin 5 % HLA-DQ8-haplotyyppiä (DQA1*0301/DQB1*0302). Loput jäljelle jääneet ilmentävät vähintään yhtä kahdesta DQ2- $\alpha\beta$ -heterodimeeriä koodaavasta geenistä (DQB1*0201 tai DQA1*0501). (Pekki 2019)

HLA-perintötekijät ovat välttämättömiä, mutta eivät yksinään riitä keliakian puhkeamiseksi, sillä niitä tavataan myös 30-40 %:lla keliakiaa sairastamattomasta väestöstä (Pekki 2019, Koskinen ym. 2009). Noin kolmasosa (25-35 %) maapallon väestöstä on DQ2- tai DQ8-alleelien kantajia ja siten heidän riskinsä sairastua keliakiaan on suurentunut. Ainoastaan noin 3 % näitä alleeleja kantavista ihmisistä kuitenkin lopulta keliakiaan sairastuu, eikä ole ollenkaan ihme, että laajat genomitutkimukset ovat tunnistaneet yli 100 HLA-perintötekijöistä riippumatonta geeniä, joilla on myös yhteys keliakian synnyssä. (Caio ym. 2019)

2.2.2 Ympäristötekijät

HLA-tekijöiden lisäksi myös gluteeni on välttämätön osa keliakian patogeneesiä (Lebwohl ym. 2018). Henkilöt, jotka eivät ole koskaan elämänsä aikana altistuneet gluteenille, eivät voi myöskään sairastua keliakiaan (Ludvigsson & Murray 2018). Gluteenilla tarkoitetaan vehnän, ohran ja rukiin sisältämiä moniosaisia veteen liukenemattomia proteiineja, jotka ovat haitallisia keliakiapotilaille. Viljojen sisältämä gluteeni voidaan jakaa edelleen pienempiin rakenneosiin, joista suurimman osan muodostavat rasvaliukoiset polypeptidit, prolamiinit. Vehnän gluteeni koostuu laajasta joukosta prolamiineja, joita ovat gliadiinit ja gluteiinit. Rukiin prolamiinit ovat puolestaan sekaliineja ja ohran hordeiineja. Gluteenit pilkkoutuvat huonosti ihmisen ohutsuolessa, minkä vuoksi gluteenin sisältämät polypeptidit siirtyvät pilkkoutumattomina ohutsuolen limakalvonalaiskudokseen, submukoosaan. Limakalvonalaiskudoksessa ihmisen entsyymi, transglutaminaasi 2, deaminoi nämä pilkkoutumattomat polypeptidit, mikä puolestaan mahdollistaa peptidien affiniteetiltään vahvan sitoutumisen HLA:n DQ2- ja DQ8-molekyyleihin. Molekyyliden sitoutuminen toisiinsa laukaisee myöhemmin ohutsuolessa tulehdusreaktion keliakiapotilailla. (Ludvigsson ym. 2012)

Gluteenin lisäksi myös lukuisilla muilla ympäristötekijöillä on merkitystä keliakian patogeneesissä. Patogeneesiin vaikuttavat lukuisat tekijät saattavat ainakin osittain selittää sitä, miksi vain osa geneettisesti alttiista henkilöistä lopulta keliakiaan sairastuu ja miksi sairauden esiintyvyys maapallolla on viime vuosina lisääntynyt. (Pekki 2019) Niin kutsuttu Ruotsin epidemia (Swedish epidemic) on vuosien 1984 ja 1996 välillä Ruotsissa keliakian esiintyvyydessä tapahtunut suuri mullistus, jonka ajateltiin johtuvan ruotsalaislasten ruokailutottumuksissa tapahtuneissa muutoksista. Alle 2-vuotiailla ruotsalaislapsilla keliakian esiintyvyys nousi tällöin 50:sta 200:aan 100 000-henkilövuotta kohden. Esiintyvyys pysytteli korkealla vuoteen 1995 asti, kunnes se laski jälleen dramaattisesti alkuperäiselle tasolleen vuonna 1996. (Ludvigsson & Murray 2018, Lebwohl ym. 2018) Ruotsin epidemiasta huolimatta useat satunnaistetut kontrollitutkimukset eivät ole onnistuneet osoittamaan yhteyttä keliakian sairastumisriskin ja rintaruokinnan tai gluteenin käytön aloitustiän välillä. Osa tutkimustuloksista viittaa kuitenkin siihen, että suuri gluteenin saanti ensimmäisen kahden elinvuoden aikana on yhteydessä keliakian korkeampaan sairastumisriskiin. (Al-Bawardy ym. 2017)

Myös syntymävuodenaika ja elektiivinen keisarileikkaus ovat keliakian kehittymisen riskitekijöitä. Keisarileikkauksen merkityksestä sairauden synnyssä on kuitenkin ristiriitaista tietoa. Lisäksi mahasuolikanavan infektiot, lapsena sairastettu rotavirus-infektio ja kampylobakteeri-infektio aikuisiällä ovat raportoituja keliakian riskitekijöitä. Lisääntynyt infektioiden kokonaismäärä ja sairastettujen hengitystieinfektioiden määrä ensimmäisten 18 elinkuukauden aikana näyttävät myös lisäävän keliakian sairastumisriskiä myöhemmin lapsuusiässä. Antibioottien ja PPI-lääkkeiden käyttö on myös yhdistetty myöhempään sairastumisriskiin. *Helicobacter-pylori*-bakteerin kolonisaation on sen sijaan esitetty vähentävän keliakian sairastumisriskiä. (Lebwohl ym. 2018)

2.3 Kliininen kuva

2.3.1 Terminologiaa

Keliakian kliiniseen kuvaan liittyvä terminologia on ollut pitkään vakiintumatonta ja tutkijat ovat yrittäneet yli 10 vuoden ajan päästä yhteisymmärrykseen terminologian suhteen (Lebwohl 2018). Ludvigsson ym. (2012) esittivät tämän vuoksi artikkelissaan Oslon luokittelun, jonka tarkoituksena oli selkiyttää keliakian kliiniseen kuvaan liittyvää terminologiaa ja luopua epätarkoituksenmukaisesta sanastosta. Luokittelu identifioi keliakian sen kliinisen ilmentymän perusteella seitsemään luokkaan: klassiseen ja ei-klassiseen, oireiseen ja oireettomaan sekä subkliiniseen, potentiaaliseen ja refraktaariseen keliakiaan. Luokittelun mukaan:

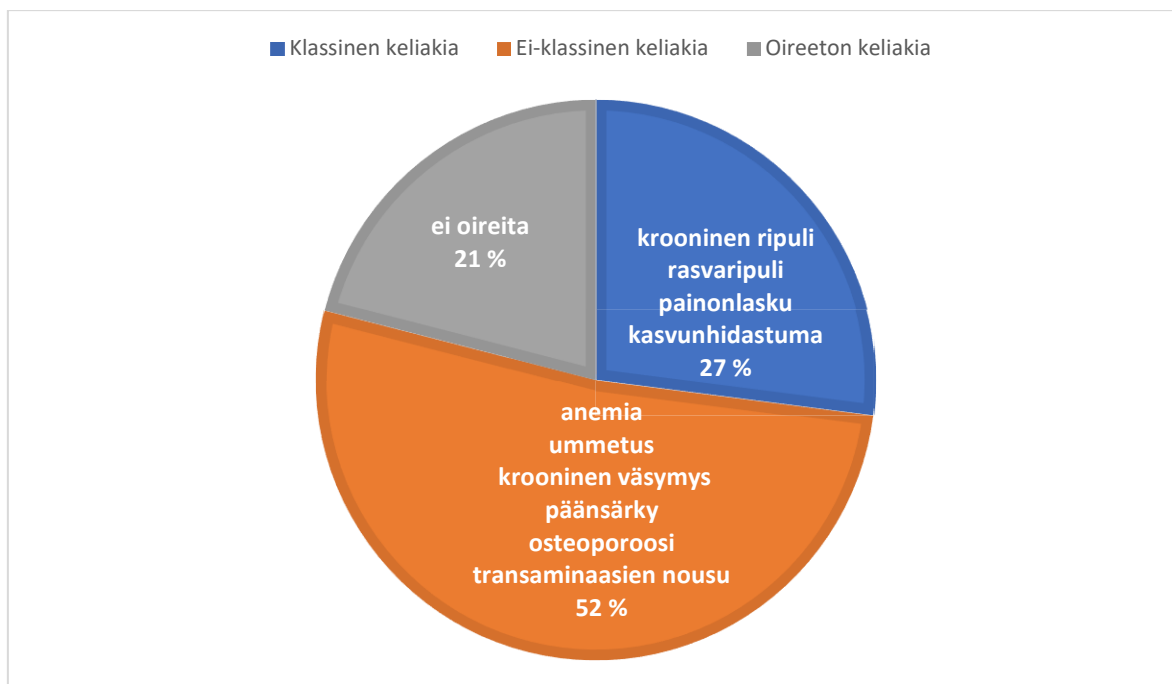
- klassinen ja ei-klassinen luokittelu erottelee potilaat sen perusteella, onko potilaalla imeytymishäiriöistä johtuvia oireita vai ei
- oireinen keliakia on kyseessä silloin, kun potilaalla on gluteenin saannista johtuvia suoliston sisäisiä ja/tai suoliston ulkopuolisia oireita
- oireettomaksi keliakia luokitellaan silloin, kun potilas kertoo olevansa oireeton diagnoosihetkellä kysyttäessäkin
- subkliininen keliakia on silloin, kun sitä ei voida kliinisesti todeta
- potentiaalinen keliakia (alkava keliakia) käsittää potilaat, joilla serologiset tutkimukset ovat positiivisia, mutta joiden ohutsuolibiopsia jää normaaliksi ja he ovat siten suurentuneessa riskissä sairastua keliakiaan

- refraktaarinen keliakia on kyseessä silloin, kun potilaalla on jatkuvia tai toistuvia imeytymishäiriöistä johtuvia oireita ja löydöksiä yhdistyneenä villusatrofiaan yli 12 kuukauden ajan jatkuneesta gluteenittomasta ruokavaliohoidosta huolimatta. (Ludvigsson ym. 2013, Walker ym. 2017)

2.3.2 Klassiset keliakiaoireet

Keliakian kliininen kuva voi olla hyvin vaihteleva, eikä mikään yksittäinen oire tai löydös ole taudille tyypillinen (Van der Windt ym. 2010). Ajan saatossa taudin kliininen kuva on muuttunut lapsuuden imeytymishäiriöistä johtuvista klassisista oireista lievempiin useita elinjärjestelmiä käsittäviin ei-klassisiin oireisiin, joita tavataan sekä lapsuus-, että aikuisiässä. Tauti on siis alkanut näyttäytymään enemmän systeemisenä. (Lindfors ym. 2019, Lebowohl ym. 2018)

Klassisia keliakiaoireita ovat krooninen ripuli, rasvaripuli ja erityisesti lapsilla esiintyvä painonlasku tai kasvunhidastuma. (Ludvigsson ym. 2012) Imeytymishäiriöistä johtuen potilailla on usein puutoksia rasvaliukoisista vitamiineista (A, D, K ja E) ja hivenaineista, kuten raudasta, kalsiumista, sinkistä, foolihaposta tai B12-vitamiinista. Klassiset oireet olivat tyypillisimpiä keliakiaoireita 1980-luvulle asti, kunnes ei-klassiset keliakiaoireet tunnistettiin. (Pekki 2019) Suolistoperäiset keliakiaoireet ovat edelleen yleisiä, mutta potilaat kokevat oireensa usein lievinä (Lindfors ym. 2019). Aikuisilla ja vanhemmilla lapsilla oireet muistuttavat lähinnä ärtyvän suolen oireyhtymälle tyypillisiä oireita. Oireita voivat olla muun muassa löysät ulosteet, ilmavaivat ja epämiellyttävät tunteet vatsan alueella. (Caio ym. 2019) On myös täysin mahdollista, että potilaalla ei esiinny suolistoperäisiä oireita lainkaan (Lindfors ym. 2019). Kuviossa 1. on esitetty keliakian kliiniset fenotyypit ja niiden esiintyvyydet.



Kuvio 1. Keliakian kliiniset fenotyypit (Caio ym. 2019, Lebwohl ym. 2017)

2.3.3 Suoliston ulkopuoliset oireet

Dermatitis herpetiformis eli ihokeliakia on keliakian yleisin suoliston ulkopuolinen ilmenemismuoto. Ihokeliakia ilmenee kutiavina papuloina ja rakkuloina, joiden tyypillisimpiä esiintymisalueita ovat kyynärpäät, polvet ja pakarat. Näkyvät suolistoperäiset oireet ovat potilailla harvinaisia. Ihokeliakian ja keliakian esiintyvyyssuhde on Suomessa 1:8 eli ihokeliakiapotilaita on 12.5 % kaikista keliakiaa sairastavista potilaista. (Reunala ym. 2018)

Keliakiaan voi liittyä laajalti myös monenlaisia neurologisia ja psyykkisiä oireita. Näitä voivat olla muun muassa päänsärky, perifeerinen neuropatia, ataksia, kognition heikentyminen, ahdistuneisuus ja masennus. Keliakia on yhdistetty myös suurentuneeseen itsemurhariskiin. (Al-Bawardy ym. 2017, Caio ym. 2019)

Hoitamattomana keliakia voi aiheuttaa ongelmia myös lisääntymisjärjestelmän toiminnoissa. Potilailla saattaa esiintyä muuta väestöä enemmän infertiliteettiä, murrosiän viivästymistä, kuukautisten loppumista tai poisjäämistä ja varhaista menopaussia. Edellä mainitut oireet kuitenkin korjaantuvat, kun potilas aloittaa gluteenittoman ruokavalion. (Caio ym. 2019)

Potilailla on usein myös eri imeytymishäiriöistä johtuvia oireita tai löydöksiä (Caio ym. 2019). Anemian toteaminen usein edeltää keliakiadiagnoosia (Al-Bawardy ym. 2017). Anemia on tyypiltään mikrosyyttistä ja se johtuu raudan - tai harvemmin foolihapon ja/tai B12-vitamiinin puutteesta. Muutokset luuston mineraalitiheydessä, kuten osteoporoosi ja osteopenia, ovat myös mahdollisia ja nämä johtuvat puolestaan kalsiumin ja D3-vitamiinin imeytymisessä tapahtuvissa muutoksista. (Caio ym. 2019)

Keliakiaan voi liittyä myös merkittävällä osalla potilaista pysyvien hampaiden kiilleaurioita, transaminaasitasojen nousua (40-50 % hoitamattomista potilaista), aftoottista stomatiittia (20 % diagnosoimattomista potilaista) ja niveltulehduksia tai -kipuja. (Caio ym. 2019, Al-Bawardy ym. 2017).

2.5 Diagnostiikka

2.5.1 Diagnostiikan historiaa ja ESPGHAN-kriteerit

Kun vuonna 1888 brittiläinen lastenlääkäri Samuel Gee kuvasi ensimmäisen tautikuvauksensa keliakiasta, taudin diagnoosi perustui ainoastaan potilaiden kliiniseen oirekuvaan (Visakorpi & Mäki 1994). Ruokavalion sisältämä gluteeni taudin aiheuttajana ja sen haitalliset vaikutukset keliakiapotilaille tunnistettiin paljon myöhemmin, vasta 1940-luvun loppupuolella (Mäki & Collin 1997). Gluteenittoman ruokavalion käyttöä keliakian hoitomuotona on siten dokumentoitu vasta toisen maailmansodan päättymisen jälkeen ja 1950-luvun loppupuolelle asti keliakian diagnostiikka on perustunut pääasiassa potilaiden kliinisiin oireisiin ja oireiden häviämiseen gluteenittomalla ruokavaliolla. (Lindfors ym. 2019, Singh ym. 2019).

Ensimmäiset keliakian diagnostiset kriteerit julkaistiin vuonna 1969 Euroopan lasten-, gastroenterologian ja ravitsemuksen – yhdistyksen, ESPGAN:in toimesta (Pekki 2019). Diagnoosikriteeriksi vakiintui ohutsuolibiopsialla todettu ohutsuolen limakalvoatrofia, joka korjaantui gluteenittomalla ruokavalioidolla tai ilmaantui uudelleen, mikäli gluteeni palautettiin takaisin potilaan ruokavalioon. 1990-luvulla diagnoosikriteerit päivitettiin ESPGAN:in seuraajan, Euroopan lasten-, gastroenterologian, hepatologian ja ravitsemuksen – yhdistyksen, ESPGHAN:in toimesta. (Pekki 2019, Mäki & Collin 1997) Edelleenkin diagnostiikassa välttämätöntä oli ohutsuolibiopsialla todettu limakalvoatrofia ja potilaiden kliininen remissio gluteenittomalla ruokavaliolla. Oireettomilla potilailla taudin

diagnosoimiseksi vaadittiin kuitenkin kaksi biopsianäytettä, joista toisella pystyttiin osoittamaan limakalvovaurion korjaantuminen gluteenittomalla ruokavaliolla. Seerumin vasta-ainemääritykset ja vasta-aineiden nousu tukivat diagnoosia. Diagnoosi ei kuitenkaan saanut perustua ainoastaan suurentuneisiin vasta-ainepitoisuuksiin tai potilaan kliiniseen oirekuvaan, ohutsuolibiopsia oli diagnostiikassa välttämätön. (Mäki & Collin 1997).

Seuraavien 20 vuoden aikana keliakiaan liittyvä autoantigeeni, kudostransglutaminaasientsyymi tunnistettiin ja keliakia muuttui harvinaisesta ja tuntemattomasta taudista useita elinjärjestelmiä käsittäväksi yleiseksi enteropatiaksi. Keliakiaan osoitettiin lisäksi liittyvän vahva, pääasiassa HLA-DQ2- ja/tai HLA-DQ8 -vastingeneihin liittyvä, perinnöllinen alttius. (Husby ym. 2012) Tämän vuoksi keliakian diagnostiset kriteerit päivitettiin ESPGHAN:in toimesta jälleen vuonna 2012. Merkittävin muutos diagnostiikassa oli, että keliakiadiagnoosi voitiin asettaa tästä lähtien pediatriksille potilaille ilman ohutsuolibiopsiaa, ainoastaan vasta-ainemäärityksiin perustuen, mikäli kaikki seuraavat kriteerit täyttyivät:

1. Potilaalla on keliakiaan viittaavia oireita (erityisesti imeytymishäiriöstä johtuvia)
2. Seerumin IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuus (TGA-IgA) on vähintään 10 kertaa yli viiterajan
3. Endomysiumvasta-aineet (EMA-IgA) ovat positiiviset
4. Keliakiaan liittyvät HLA riskialleelit DQ2 ja/tai DQ8 ovat positiiviset
5. Biopsian poisjättöä tulee harkita ainoastaan potilaille, jotka ymmärtävät diagnoosin ja sitoutuvat gluteenittomaan ruokavalioon. Keliakiadiagnoosin voi asettaa vain tautiin perehtynyt gastroenterologian erikoislääkäri tai lastenlääkäri

Vuonna 2016 ESPGHAN perusti työryhmän kehittääkseen uudet ja päivitetty näyttöön perustuvat kliiniset ohjeet lasten ja nuorten keliakian diagnosoimiseksi. Lopulta vuonna 2019 diagnostiset kriteerit päivitettiin jälleen. Merkittävimmät muutokset diagnostisissa ohjeistuksissa on esitetty Taulukossa 1.

Yhtenäisiä eurooppalaisia ohjeistuksia aikuisten keliakian diagnosoimiseksi ei ole vielä tähän päivään mennessä otettu käyttöön. Tärkein yhdistävä tekijä aikuisten diagnostisissa ohjeistuksissa on, että keliakiaepäilyn tulisi perustua potilaan kliinisiin oireisiin, positiiviseen sukuhistoriaan ja positiivisiin serologisiin tutkimuksiin. Diagnoosin varmistamista endoskooppisilla tutkimuksilla suositellaan normaalin gluteenia sisältävän ruokavalion aikana. (Pekki 2019) Vuoden 2012 jälkeen myös aikuispotilaille on yritetty

ehdottaa serologisiin tutkimuksiin perustuvaa diagnostiikkatapaa, mutta ohutsuolibiopsia on kuitenkin säilyttänyt asemansa aikuispotilailla kultaisena standardina ja välttämättömänä diagnosoimisen kannalta. (Ludvigsson ym. 2014)

Taulukko 1. Merkittävimmät muutokset ESPGHAN-kriteereissä vuosien 2012 ja 2019 välillä (Husby ym. 2020)

ESPGHAN-kriteerit vuonna 2012

Mikäli keliakia diagnosoidaan lapsella vahvan kliinisen epäilyn ja korkeiden vasta-ainepitoisuuksien perusteella ilman ohutsuolibiopsiaa, on tällöin harkittava HLA-DQ2/DQ8-määrittystä diagnoosin varmistamiseksi

Riskiryhmään kuuluvilla ensilinjan tutkimuksia ovat HLA-DQ2 ja HLA-DQ8 – testaus. Riskiryhmään kuuluvia ovat keliakiapotilaiden 1. asteen sukulaiset ja potilaat, joilla on sairaus, johon liittyy kohonnut keliakiariski, kuten tyyppin II diabetes tai Downin syndrooma

Deaminoitujen gliadiinipeptidivasta-aineiden mittausta (DGP-IgA/DGP-IgG) suositellaan lisätutkimuksena potilaille, joiden ensisijaiset vasta-ainetutkimukset jäävät negatiivisiksi mutta, joilla on vahva kliininen epäily keliakiasta. Erityisesti niiden mittausta suositellaan silloin, jos lapsi on alle 2-vuotias

ESPGHAN-kriteerit vuonna 2019

HLA-DQ2/DQ8-määrittäykset eivät ole pakollisia diagnostiikan kannalta, mikäli TGA-IgA > 0 ja diagnoosi on varmistettu ohutsuolibiopsialla tai jos TGA-IgA \geq 10 kertaa yli viitearvon ja EMA-IgA > 0. Mikäli HLA-DQ2 ja -DQ8 ovat negatiiviset keliakiariski on hyvin matala, kun taas positiiviset löydökset eivät vahvista diagnoosia

Keliakia voidaan diagnosoida ilman ohutsuolibiopsiaa oireettomilla lapsilla samoin kriteerein kuin oireisillakin potilailla. Biopsian tarpeellisuudesta suositellaan keskusteltavan yhdessä lapsen vanhempien, ja mikäli mahdollista, myös lapsen kanssa

Keliakiaepäilyn herättyä ensilinjan serologisina tutkimuksina suositellaan kokonais-IgA:n ja IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineiden määrittystä. Mikäli kokonais-IgA on matala, toisen linjan tutkimuksena suositellaan IgG:hen perustuvia vasta-ainetutkimuksia (DGP, TGA, EMA). EMA-, DGP- ja AGA-vasta-aineiden (IgA ja IgG) mittausta ensisijaisena tutkimuksena ei suositella

2.5.3 Diagnostiikka Suomessa

Suomessa on ollut oma Käypä hoito – suositus keliakian diagnosoimiseksi vuodesta 1997 asti. Suosituksen mukaan keliakiadiagnoosia ei ole saanut tehdä ilman ohutsuolikoepalaa. Diagnostisena löydöksenä on tuolloin ollut histologisessa tutkimuksessa todettu ohutsuolen limakalvon villusatrofia, johon on liittynyt kryptahyperplasia sekä tulehdus epiteelissä ja lamina propriassa. Keliakiaan liittyvien vasta-aineiden esiintyminen on tukenut diagnostiikkaa, mutta diagnoosi ei ole saanut perustua ainoastaan positiivisiin vasta-ainelöydöksiin. (Collin ym. 1997)

Vuonna 2018 Suomessa julkaistiin päivitetty Käypä hoito – suositus, jonka jälkeen keliakia on voitu diagnosoida ensimmäistä kertaa maailmassa myös aikuispotilailla ilman ohutsuolibiopsiaa, ainoastaan vasta-ainemäärittäykseen perustuen. Suomen Käypä hoito – suositus vastaa vasta-aineisiin perustuvan diagnostiikan osalta ESPGHAN 2019 –

kriteeristöä: keliakiadiagnoosi voidaan asettaa vasta-ainemäärityksiin perustuen, mikäli IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuus on > 10 kertaa viitearvon ylärajan ja endomysiumvasta-aineet ovat positiiviset. Mikäli transglutaminaasivasta-ainepitoisuus on alle 10 kertaa yli viitearvon tai endomysiumvasta-aineet ovat negatiiviset, vaatii keliakiadiagnoosi tällöin ohutsuolibiopsian. HLA-DQ2 ja/tai HLA-DQ8 – määritykset eivät ole pakollisia diagnoosin kannalta, eikä niiden määrittämistä tarvita diagnostiikassa perusterveydenhuollossa. IgG-luokan vasta-aineita ei ole tarpeen määrittää kuin ainoastaan IgA-puutteisilta potilailta ja DGP-vasta-ainetestien asema diagnostiikassa on vielä vakiintumatonta. (Keliakia: Käypä hoito – suositus 2018)

2.6 Hoito

2.6.1 Gluteeniton ruokavalio

Keliakian hoitona on elinikäinen gluteeniton ruokavalio (GHD). Hoidon tavoitteena on suoliston sisäisten ja suoliston ulkopuolisten oireiden lievittyminen, potilaiden elämänlaadun paraneminen, ohutsuolen limakalvovaurioiden ja immunologisen häiriön korjaantuminen sekä autovasta-aineiden muodostumisen loppuminen. Ruokavaliohoito suojaa potilaita myös useilta keliakian aiheuttamilta komplikaatioilta. (Caio ym. 2019) Hoidon myönteiset vaikutukset ovat usein nähtävissä päivien tai viikkojen kuluttua hoidon aloituksesta (Lebwohl ym. 2017).

Lainsäädäntö gluteenittomista tuotteista perustuu WHO:n Codex Alimentaris-standardiin. Määritelmän mukaisesti Euroopan komissio antoi vuonna 2012 asetuksen, jonka mukaan gluteenittomiksi elintarvikkeiksi luokitellaan kaikki sellaiset tuotteet, jotka sisältävät gluteenia alle 20 ppm (vastaa 20 mg/kg). (Lindfors ym. 2019)

Gluteenittomalla ruokavaliolla tarkoitetaan kaikkia sellaisia elintarvikkeita, jotka eivät sisällä vehnää, ohraa tai ruista. Primitiiviset vehnälajikkeet, kuten kamut- ja einkorn-vehnä saattavat olla potilaille vähemmän harmillisempia, mutta asiaa ei ole pystytty vakuuttavasti todistamaan asianmukaisilla tutkimuksilla. Speltti on vehnälajike, joka ei sovi keliakiapotilaille. Se ei kuulu primitiivisiin vehnälajikkeisiin, vaikka monet niin uskovatkin. Vaikka kaura sisältää alle 20 ppm gluteenia ja se siten luokitellaan gluteenittomaksi tuotteeksi, kauran sisällyttämisestä keliakiapotilaiden ruokavalioon on ristiriitaisia mielipiteitä. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että suurin osa keliakiapotilaista sietää

kauraa ruokavaliossaan, eikä sen käyttö johda haitallisiin limakalvovaurioihin tai keliakiaoireiden kehittymiseen. Kauran sisällyttämisestä ruokavalioon voi olla enemmänkin terveydellistä hyötyä potilaille, sillä kaura on muun muassa hyvä kuidun lähde, se sisältää monia hyödyllisiä mineraaleja ja vitamiineja sekä alentaa aterioinnin jälkeistä verensokeria. Jotkut tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että osalla potilaista kauran käyttö voi johtaa kliinisten oireiden kehittymiseen ja suolen limakalvon tulehdusreaktion käynnistymiseen. Ristiriitaisista tutkimustuloksista johtuen kauran hyväksymisestä osana gluteenitonta ruokavaliota on maantieteellisiä eroja. Kaura hyväksytään osana keliakiapotilaiden ruokavaliota Skandinaviassa, Isossa-Britanniassa, Yhdysvalloissa ja Kanadassa, mutta sitä ei suositella Australiassa eikä Uudessa-Seelannissa. (Lindfors ym. 2019)

Gluteenittoman ruokavalion noudattaminen vaatii potilailta tietämystä ja motivaatiota. Monet gluteenittomatkin viljat saattavat olla kontaminoituneita gluteenilla, joten täysin gluteenittoman ruokavalion noudattaminen voi olla vaikeaa tai jopa mahdotonta potilaille. Tästä johtuen potilaat olisivat hyvä ohjata ravitsemusterapeutille heti keliakian diagnosoimisen jälkeen. (Lebwohl ym. 2018, Lindfors ym. 2019)

2.6.2 Tulevaisuuden hoitovaihtoehdot

Tällä hetkellä gluteeniton ruokavalio on ainoa mahdollinen keliakian hoitomuoto. Kuitenkin jopa 40 % keliakiapotilaista on tyytymättömiä hoitoonsa ja he olisivat halukkaita kokeilemaan vaihtoehtoisia hoitomuotoja. (Caio ym. 2019) Tämä yhdessä keliakian taustalla olevien patofysiologisten mekanismien ymmärtämisen kanssa on johtanut tutkijoiden kiinnostukseen keliakian lääkekehityksestä (Lebwohl ym. 2018). Kliiniset tutkimukset ovat yhä käynnissä, mutta ainoastaan kaksi lääkeainetta on selvinnyt tutkimuksissa ylempiin tutkimusvaiheisiin; larazotide asetaatti ja latiglutenaasi (ALV003). Larazotide asetaatti on oraalinen peptidi, joka moduloi tiiviitä liitoksia ja estää näin gluteenia kulkeutumasta suolen limakalvon läpi. (Lebwohl ym. 2018, Caio ym. 2019) Larazotide asetaatti oli ylivoimainen oireiden lievityksessä lumelääkkeeseen verrattuna tutkimuksessa, jossa verrattiin 12 viikon ajan ruokavaliohoitoa yhdistettynä joko larazotide asetaattiin tai lumelääkkeeseen (Lebwohl 2018). Latiglutenaasi on puolestaan gluteenispesifinen proteaasi, joka pilkkoo gluteenin pienempiin osiin mahalaukussa ja estää näin sen aiheuttamia haitallisia vaikutuksia ohutsuolessa ja muualla elimistössä. Latiglutenaasin ei kuitenkaan todettu lievittävän keliakiaoireita tai vähentävän gluteenin aiheuttamia histologisia muutoksia lumelääkkeeseen

verrattuna äskettäin tehdyssä tutkimuksessa. Lisätutkimukset molempien lääkkeiden suhteen ovat suunnitteilla. (Lebwohl ym. 2018, Caio ym. 2019)

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tutkimuksen tavoitteena oli kirjallisuuskatsauksen muodossa löytää vastaukset seuraaviin tutkimusongelmiin:

- 1) Mitä serologisia tutkimuksia keliakiadiagnostiikassa on historian saatossa käytetty ja mikäli niistä on luovuttu, niin miksi?
- 2) Mitä serologisia tutkimuksia käytetään keliakian diagnosoimiseen tänä päivänä ja mikä on eri tutkimusten diagnostinen osuvuus?
- 3) Miten keliakia diagnosoidaan muualla maailmassa?
- 4) Mitä mahdollisia sivulöydöksiä keliakian diagnosoimisen yhteydessä saattaa tulla ja mitä muita tauteja on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa?
- 5) Mitä diagnostisia haasteita keliakian diagnosoimisen yhteydessä voi tulla vastaan?

4. TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Kirjallisuushaut toteutettiin aikavälillä 11/2020 - 03/2021. Tietokantana käytettiin Pubmedia. Hauissa käytettiin hakusanoja: ”coeliac disease”, ”serolog*”, ”biomarker”, *seronegativ*”, ”potential coeliac diasease* ja *diagnostic guidelines*. Haut rajattiin jokaisella hakukerralla review- ja systemaattisiin review-artikkeleihin, ihmisiin, englannin kielelle ja saatavilla olevaan koko tekstiin. Haut tuottivat vaihtelevan määrän tuloksia, joista valittiin katsaukseen sopivimmat.

5. TULOKSET

5.1 Keliakiadiagnostiikassa historian saatossa käytetyt serologiset tutkimukset

Ensimmäiset kuvaukset keliakiapotilaiden seerumista löydetyistä gluteenia vastaan muodostuneista vasta-aineista ajoittuvat 1950- ja 1960-luvun vaihteeseen. Ensimmäisenä löydetty vasta-aineet olivat nimeltään gliadiini-vasta-aineita (anti-gliadin antibodies, AGA). (Rossi & Tjota 1998). Vasta-aineita muodostuu vehnässä ja rukiissa esiintyvää gliadiini-nimistä valkuaisainetta vastaan ja vasta-aineita on kahta eri tyyppiä; IgA-AGA:ta ja IgG-AGA:ta (Singh ym. 2019). Gliadiinivasta-aineiden heikkoutena oli kuitenkin niiden hyvin vaihteleva spesifisyys ja sensitiivisyys, jotka vaihtelivat 30 %:sta 97 %:iin. (Pekki 2019) Erityisesti spesifisyys tuotti ongelmia. Vääriä positiivisia tuloksia aiheuttivat monet muutkin tautitilat, kuten Crohnin tauti, colitis ulcerosa, lehmänmaitoallergia ja kystinen fibroosi. (Brusca 2015)

Seuraavaksi tunnistettuja vasta-aineita olivat retikuliinivasta-aineet (antireticulin antibodies, ARA), jotka löydettiin 1970-luvulla. Retikuliinivasta-aineet ovat vasta-aineita, jotka reagoivat retikuliinikuituja vastaan ihmisen sidekudoksessa. (Rossi & Tjota 1998) Retikuliinivasta-aineet olivat hieman gliadiinivasta-aineita spesifimpiä, mutta niiden heikkoutena oli niiden huono sensitiivisyys (Pekki 2019). Tästä johtuen retikuliinivasta-aineiden mittauksesta ei tullut missään vaiheessa ensilinjan serologista tutkimusta, vaan gliadiinivasta-aineiden mittaus edusti ensilinjan serologista tutkimusta keliakiadiagnostiikassa aina 1990-luvulle asti, kunnes niitäkin spesifimpiä vasta-aineita löydettiin (Singh ym. 2019)

Vasta-ainetestien huonoon spesifisyyteen löytyi ratkaisu vuonna 1983, kun korkeasti spesifiset endomysiumvasta-aineet (anti-andomysial antibodies, EmA) löydettiin (Pekki 2019, Brusca 2015). Endomysiumvasta-aineet ovat IgA-luokan vasta-aineita, joita elimistö tuottaa sileän lihaksen retikuliinimaista rakennetta omaavia tai lihaksen pinnalla sijaitsevia myofibrilli-lihassäikeitä vastaan (Brusca 2015). Alkuun endomysiumvasta-ainetestin käyttöä rajoitti sen korkea hinta ja huono saatavuus vasta-aineen substraattina toimivan apinan ruokatorven vuoksi (Mäki & Collin 1997). Vähitellen kehitettiin kuitenkin parempi metodi endomysiumvasta-aineiden mittaamiseksi ja ihmisen napanuoraa alettiin käyttämään vasta-aineen substraattina (Pekki 2019). 1990-luvulla endomysium- ja gliadiinivasta-ainetesti – kombinaatiosta tuli keliakiadiagnostiikassa eniten käytetty serologinen tutkimus.

Vuosien saatossa gliadiinivasta-ainetestin käyttö kuitenkin väheni testin lukuisten väärin positiivisten tulosten vuoksi. (Singh ym. 2019)

Huomattavin edistysaskel keliakian diagnostiikassa oli vuosi 1997, kun Dieterich ym. tunnistivat EmA:n autoantigeenina toimivan kudostransglutaminaasin (tTG/TGA). Transglutaminaasi on entsyymi, jolla on lukuisia ja merkittäviä biologisia tehtäviä elimistössä. Se muun muassa katalysoi glutamiinin ja lysiinin välisiä sidoksia eri valkuaisaineissa, osallistuu kudosten korjausprosesseihin ja on osallisena kudosjätteiden poistossa solukuoleman jälkeen. (Brusca 2015) Transglutaminaasin löytyminen mahdollisti entsyymiin linkitetyn immunomäärityksen (enzyme-linked immunoassays, ELISA) käyttöönoton, joka puolestaan teki mahdolliseksi sen, että seerumin vasta-ainearvoja voitiin alkaa mitata kvantitatiivisesti. Transglutaminaasiin perustuvasta immunomäärityksestä tulikin lopulta keliakiadiagnostiikan ensilinjan serologinen tutkimus. (Singh ym. 2019, Brusca 2015, Pekki 2019).

5.2 Keliakiadiagnostiikassa käytettävät serologiset tutkimukset tänä päivänä

Kaikista keliakian diagnosoimiseen ja seulontaan käytetyistä serologisista tutkimuksista maailmanlaajuisesti yleisimmin käytetty serologinen tutkimus on IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-ainepitoisuudenmääritys (tTG-IgA). Laboratoriotutkimuksen suosion takana on sen erittäin korkea sensitiivisyys ja spesifisyys sekä helppokäyttöisyys ja kvantitatiivisen määrityksen käytön mahdollisuus. (Singh ym. 2019) Muutama vuosi sitten julkaistussa systemaattisessa katsausartikkelissa Chou ym. (2017) raportoivat tTG-IgA:n yhdistetyn sensitiivisyyden olevan 92.8 % ja yhdistetyn spesifisyyden 97.9 %. Katsausartikkelin tutkimustulokset on esitetty Taulukossa 2. Yhdistetty LR+ oli puolestaan 45.1 (95 % CI 25.1-75.5) ja yhdistetty LR- 0.07 (95 % CI 0.05-0.10).

Käytössä olevista vasta-ainetesteistä kaikista spesifisin on tällä hetkellä IgA-luokan endomysiumvasta-ainemääritys (EmA-IgA). Sensitiivisyydeltään EmA-IgA – määritys ei kuitenkaan yllä tTG-IgA – määrityksen tasolle. Chou ym. (2017) raportoivat artikkelissaan EmA-IgA:n yhdistetyn spesifisyyden olevan 99.0 % ja sensitiivisyyden 73.0 %. LR+ oli puolestaan 65.6 (95 % CI 35.6-120.8) ja LR- 0.28 (95 % CI 0.17-0.41). Useimmissa muissa tutkimuksissa EmA-IgA – määrityksen sensitiivisyys on kuitenkin ollut korkeammalla tasolla, aikuispotilailla yli 90 % (Brusca 2015, Caio ym. 2019, Al-Bawardy ym. 2017).

Lapsipotilailla vaihtelevuus sensitiivisyydessä on ollut suurempaa ja se on vaihdellut 77.9 %:sta 95 %:iin (Brusca 2015). EmA-IgA – määrittämisen hyvin korkeasta spesifisyydestä huolimatta sen määrittäminen verenkierrosta vaatii epäsuoraa immunofluoresenssitekniikkaa, joka on aikaa vievämpi, työläämpi, vaikeammin saatavilla oleva ja kalliimpi menetelmä verrattuna entsyymiin linkitettyyn immunosorbenttimääritykseen, jota käytetään tTG-IgA:n mittaamisessa. Tämän vuoksi tTG-IgA – määrittäminen on säilyttänyt suurimman suosion kliinisessä käytössä. (Lindfors ym. 2019)

Gliadiinivasta-aineidenmäärityksen (AGA) on vuosien saatossa korvannut tarkkuudeltaan parempi deaminoitujen gliadiinipeptidivasta-aineidenmääritys (anti-deaminated gliadin peptides antibodies, DGP). Caio ym. (2017) julkaisemassa katsausartikkelissa DGP:n yhdistetyn spesifisyyden kuvattiin olevan 94.1 % ja sensitiivisyyden 87.8 %. LR+ oli puolestaan 13.3 (95 % CI 9.6-18.4) ja LR- 0.12 (95 % CI 0.08-0.18). DGP-vasta-aineidenmääritys on osoittautunut lähes yhtä hyväksi tutkimukseksi sekä lapsi- että aikuispotilailla tTG-IgA – määrittämiseen verrattuna ja vasta-aineiden mittaamisessa voidaan käyttää tarvittaessa myös IgG-määritystä IgA-puutteisilla potilailla. DGP – määrittäminen ei ole kuitenkaan vakiinnuttanut ainakaan toistaiseksi paikkaansa keliakiadiagnostiikassa, sillä sen hyödyt verrattuna tTG-IgA – määrittämiseen näyttävät vielä suhteellisen pieniltä. (Pekki 2019)

Taulukko 2. Keliakiadiagnostiikassa käytettävät serologiset tutkimukset (Chou ym. 2017)

	Sensitiivisyys (95 % CI)	Spesifisyys (95 % CI)
EmA IgA	73 (61.0-83.0)	99 (98-99)
tTG IgA	92.8 (90.3-94.8)	97.9 (96.4-98.8)
DGP	87.8 (85.6-89.9)	94.1 (92.5-95.5)

EmA IgA, endomysium vasta-aineet; tTG IgA, IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineet; DGP, deaminoidut gliadiinipeptidivasta-aineet

5.3 Keliakian diagnostiikka muualla maailmassa

Keliakian diagnoosiohjeistuksissa on vaihtelevuutta maiden ja maanosien välillä. Suomessa keliakian diagnosoimiseen on käytössä oma Käypä hoito – suositus. Keliakiadiagnostiikan kehityttyä parempien serologisten tutkimusten löytymisen myötä, viime vuosien aikana on julkaistu useita päivitettyjä kansainvälisiä diagnosointiohjeistuksia (Ludvigsson ym. 2016). Niin sanottuja kultaisia standardeja ohjeistuksissa ovat pediatriisille potilaille suunnatut

ESPGHAN:in, NASPGHAN:in (The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ja BSPGHAN:in (The British Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) ohjeistukset sekä aikuispotilaille suunnatut ACG:n (American college of gastroenterology clinical guideline) ja BSG:n (Guidelines from the British society of gastroenterology) ohjeistukset. (Bai ym. 2016)

ESPGHAN:in kriteereihin perustuen vuodesta 2012 lähtien keliakiadiagnoosi on voitu asettaa lapsipotilaille ensimmäistä kertaa maailmassa ainoastaan vasta-ainemäärityksiin perustuen, ilman ohutsuolibiopsiaa (Husby ym. 2012). Vuonna 2013 julkaistu BSPGHAN:in kriteeristö vastaa diagnosointiohjeistuksien osalta ESPGHAN:in kriteeristöä eli keliakiadiagnoosi voidaan asettaa oireisille lapsipotilaille ainoastaan positiivisiin serologisiin vasta-ainetesteihin perustuen, mikäli IgA-tTG – pitoisuus > 10 kertaa viiterajan, endomysiumvasta-aineet ovat positiiviset ja HLA-DQ2 ja/tai HLA-DQ8 ovat positiiviset (Murch ym. 2013). ESPGHAN:in ja BSPGHAN:in ohjeistuksista poiketen vuonna 2016 julkaistujen NASPGHAN:in ohjeistusten mukaan keliakiadiagnoosin varmistamiseksi vaaditaan edelleen ohutsuolibiopsia. Biosian säilyttämistä osana diagnostiikkaa on perusteltu sillä, että tällä hetkellä Yhdysvalloissa ei ole standardoituja ohjeita serologisten tutkimusten käytöstä sekä sillä, että kaupallisten vasta-ainetestien tuloksissa voi olla merkittävää vaihtelevuutta. Edellä mainitut seikat saattavat siten johtaa vääriin positiivisiin tuloksiin ja tarpeettomaan elinikäiseen gluteenittomaan ruokavaliohoitoon. (Hill ym. 2016) Taulukossa 4. on esitetty kansainvälisiin diagnoosiohjeistuksiin perustuen ohutsuolibiopsian tarpeellisuus keliakiadiagnostiikassa.

Vuonna 2013 julkaistujen BSG:n ohjeistusten mukaan keliakiadiagnoosin tulee perustua aikuispotilailla normaalin gluteenia sisältävän ruokavalion aikana todettuihin positiivisiin serologisiin tutkimuksiin ja ohutsuolibiopsiaan. Ohutsuolibiopsia on diagnostiikan kannalta välttämätön, eikä biopsiaa voida korvata serologisilla tutkimuksilla. Biopsiasta voidaan pidättäytyä ainoastaan poikkeustilanteissa, kuten hyytymishäiriöisillä potilailla tai raskaana olevilla. Biosian säilyttämistä osana keliakiadiagnostiikkaa on perusteltu muun muassa sillä, että kaikki käytössä olevat kaupalliset vasta-ainetestit eivät ole yhtä luotettavia ja lisäksi noin 2 % keliakiapotilaista on IgA-puutteisia. IgA:han perustuvat serologiset testit voivat johtaa siten vääriin negatiivisiin tuloksiin ja vasta-ainetestien sensitiivisyyden vähenemiseen. BSG:n suosittelemat keliakiadiagnostiikassa käytettävät serologiset tutkimukset on esitetty Taulukossa 3. (Ludvigsson ym. 2013) BSG:n tapaan myös ACG:n vuonna 2013 julkaisemissa ohjeistuksissa suositellaan edelleen ohutsuolibiopsiaa osana

aikuispotilaiden keliakiadiagnostiikkaa. Ensilinjan serologisia tutkimuksia ovat ACG:n ohjeistuksien mukaan IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineet ja kokonais-IgA:n määrittäminen. Endomysiumvasta-ainemäärittäystä ei käytetä keliakiadiagnostiikassa. (Rubio-Tapia ym. 2013)

Taulukko 3. Keliakiadiagnostiikassa aikuispotilailla käytettävät diagnostiset laboratoriokokeet kansainvälisten diagnoosiohjeistusten mukaan

	tTG-IgA	EmA	DGP
Suomi (Käypä hoito - suositus)	+	+	-
Iso-Britannia (Guidelines from the British society of gastroenterology)	+	+	+
Amerikka (American college of gastroenterology clinical guideline)	+	-	-

EmA, endomysium vasta-aineet; tTG-IgA, IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineet; DGP, deaminoidut gliadiinipeptidivasta-aineet

Taulukko 4. Ohutsuolibiopsian tarpeellisuus lapsi- ja aikuispotilailla kansainvälisten diagnoosiohjeistusten mukaan

Ohutsuolibiopsia (vaaditaan +/- ei vaadita -)		
	Lapsilla	Aikuisilla
Suomi (Käypä hoito – suositus)	-	-
Eurooppa (ESPGHAN & BSPGHAN /BSG)	-	+
Amerikka (NASPGHAN/ACG)	+	+

5.4 Erotusdiagnostiikka ja keliakiadiagnostiikkaan liittyvät sivulöydökset

Viimeaikaiset tutkimustulokset ja kliininen kokemus viittaavat siihen, että gluteeni voi aiheuttaa oireita myös keliakiaa sairastamattomilla potilailla. Vaste gluteenittomalle ruokavaliolle ei siten automaattisesti tarkoita keliakiaa. (Mooney ym. 2012). Keliakian erotusdiagnostiikassa on tämän vuoksi pyrittävä erottamaan myös muut gluteenin ja viljan

käyttöön liittyvät häiriöt, kuten vilja-allergia, gluteeniyliherkkyys (non-coeliac gluten sensitivity, NCGS) ja ärtyvän suolen oireyhtymä. Kaikissa edellä mainituissa taudeissa oirekuva voi muistuttaa läheisestikin keliakian oirekuvaa GI-kanavan oireiden sekä myös suoliston ulkopuolisten oireiden suhteen, mutta ohutsuolen limakalvon morfologia on keliakiasta poiketen normaali. Gluteeni voi kuitenkin helpottaa oireita jokaisessa mainitussa taudissa. (Lindfors m. 2019)

Ohutsuolen villusatrosia on kliinisesti varsin haastava löydös, sillä ohutsuolen limakalvovaurioita tavataan monissa muissakin sairauksissa ja löydös voidaan tulkita keliakiaksi. (Volta ym. 2016). Vääriä positiivisia tuloksia voivat aiheuttaa monet immuunitaudit ja -puutokset, kuten epäspesifinen immuunivälitteinen enteropatia, aikuisten autoimmuunienteropatia (AIE) ja yleinen vaihteleva immuunipuutos (CVID). Myös monet infektioaudit, kuten helicobacter pylori, giardiasis, kryptosporidioosi ja HIV-infektio sekä tulehdukselliset suolistosairaudet kuten Crohnin tauti voivat olla villusatrosian takana. Myös ravitsemukselliset tekijät kuten aliravitsemus tai B12-vitamiinin, foolihapon tai sinkin puutos voivat aiheuttaa vääriä positiivisia löydöksiä. Lisäksi myös maligniteetit, kuten T-solulymfooma sekä monet muut tekijät, kuten peptinen duodeniitti, tulehduskipulääkkeet, sädehoito ja kemoterapia sekä ohutsuolen bakteeriylikasvu voivat olla limakalvovaurioiden taustalla. (Mooney ym. 2012, Lindfors ym. 2019) Kaikki edellä mainitut sairaudet ja tilat on otettava huomioon keliakian erotusdiagnostiikassa ja tarvittaessa serologiset ja endoskooppiset tutkimukset tulee toistaa diagnoosin varmistamiseksi (Mooney ym. 2012)

Myöskään keliakiassa tavattavat vasta-aineet eivät ole ainoastaan keliakialle spesifisiä, eikä mikään tällä hetkellä käytössä oleva serologinen tutkimus ole 100 % spesifinen tai sensitiivinen. Vääriä positiivisia tuloksia voi esiintyä vasta-aineiden ristireagoinnin vuoksi esimerkiksi suolistoinfektioissa, kroonisissa maksasairauksissa, kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa tai hypergammaglobulinemiassa. (Singh ym. 2019) Matalia transglutaminaasivasta-ainetasoja tavataan myös joissain autoimmuunisairauksissa, kuten tyypin 1 diabeteksessa (Lindfors ym. 2019). Vääriä positiivisia IgA-luokan kudostransglutaminaasi - tuloksia voivat aiheuttaa myös esimerkiksi IgA monoklonaalinen gammapatia, lymfooma ja monet reumasairaudet (Brusca 2015).

5.5 Keliakian diagnostiset haasteet

5.5.1 Alkava keliakia

Alkavalla keliakialla (potential coeliac disease, PCD) tarkoitetaan keliakiaa, jossa keliakialle tyypilliset vasta-aineet (EmA ja IgA-tTG) sekä HLA-DQ2- ja/tai HLA-DQ8-vastangeenit ovat positiiviset, mutta ohutsuolen limakalvolöydös jää normaaliksi tai ainoastaan ohutsuolen limakalvon epiteelikerroksen sisäisten lymfosyyttien määrä on lisääntynyt (Volta ym. 2015). Positiivisista vasta-aineista ja suoliston limakalvomutoksista johtuen potilailla on suurentunut riski myöhemmälle keliakian kehittymiselle (Ludvigsson ym. 2012). Ohutsuolen tilanteesta riippumatta potilaat voivat kärsiä suolistonsisäisistä tai suoliston ulkopuolisista oireista tai potilaat voivat olla täysin oireettomia. (Volta ym. 2015). Lapsipotilaista tyypillisesti yli 80 % on oireettomia ja loput 20 % kärsivät suoliston ulkopuolisia oireita yleisemmin suolistoperäisistä oireista, kuten kroonisesta ripulista ja vatsakivuista. Useissa tutkimuksissa on sen sijaan osoitettu, että aikuisilla potilaiden oireisuus on yleisempää ja aikuiset kärsivät lapsipotilaista poiketen tyypillisesti suoliston ulkopuolisista oireista. (Caio ym. 2019, Volta ym. 2015, Volta & Villanacci 2011).

Vaikka alkavan keliakian diagnosoimiskriteerit ovat selkeät, alkava keliakia on edelleen niukasti tutkittu keliakian alamuoto ja siihen liittyy lukuisia ratkaisemattomia kysymyksiä sekä myös ristiriitaa tutkimustulosten välillä (Caio ym. 2019). Muun muassa gluteenittoman ruokavalion tarvetta PCD-potilaille on pidetty tutkijoiden keskuudessa kyseenalaisena, sillä varmuutta ei ole, onko gluteenin käytön jatkaminen riskinä myöhemmälle keliakian kehittymiselle (Volta ym. 2015). Tämän hetkisen tutkimusnäytön perusteella gluteenitonta ruokavaliota tulisi suositella ainoastaan oireisille PCD-potilaille. Oireettomat potilaat voivat sen sijaan jatkaa gluteenin käyttöä ruokavaliossaan, mutta heitä tulee seurata tiiviisti serologisin ja histologisin tutkimuksin. Volta ym. julkaisivat vuonna 2015 prospektiivisen kohorttitutkimuksen, jossa seurattiin kolmen vuoden ajan 77 aikuispotilasta, joilla oli diagnosoitu alkava keliakia. Potilaista 61 oli oireisia ja loput 16 oireettomia. Gluteenin poisjättäminen ruokavaliosta johti merkittävään kliiniseen parantumiseen kaikilla 61 oireisella potilaalla. 16 oireetonta potilasta jatkoi gluteenin käyttöä ruokavaliossaan ja siitä huolimatta ainoastaan yhdelle heistä kehittyi limakalvovaurio. Tutkimustulos puoltaa

edelleen sitä, että oireettomien potilaiden ei tulisi käyttää gluteenitonta ruokavaliota, sillä heillä ei ole taipumusta kehittää villusatrofiaa.

5.5.2 Seronegatiivinen keliakia

Vaikka vasta-aineita tavataan huomattavalla enemmistöllä keliakiapotilaista, osalla potilaista, noin 2-3 %:lla, vasta-aineet voivat jäädä negatiivisiksi. Näissä tapauksissa keliakiadiagnoosi on hyvin vahvasti riippuvainen histopatologisesti todettavalla ohutsuolen limakalvovauriolla ja villusatrofiolla. (Volta ym. 2016) Seronegatiivisen keliakian mahdollisuudesta johtuen potilailta tulisi ottaa ohutsuolen biopsianäytteet gastroskopian yhteydessä riippumatta serologisista tutkimustuloksista, mikäli keliakia oirekuvan taustalla on mahdollinen (Ludvigsson ym. 2014). Mikäli ohutsuolen biopsianäytteissä todetaan villusatrofia, tulee potilaalta tarkistaa HLA-DQ2- ja HLA-DQ8-geenitutkimukset. Mikäli nämä jäävät negatiivisiksi, on seronegatiivinen keliakia poissuljettu, sillä HLA-DQ2- ja/tai HLA-DQ8-positiivisuus on pakollinen lisäkriteeri seronegatiivisen keliakian diagnosoimiseksi (katso Taulukko 5.). Seronegatiivisen keliakian diagnoosi voidaan lopulta asettaa potilaalle riittävän pituisen gluteenittoman ruokavalioidon jälkeen, mikäli hoidolla on osoitettavissa selkeä potilaan kliininen ja histologinen paraneminen. (Volta ym. 2016, Caio ym. 2019)

Suurin osa seronegatiivista keliakiaa sairastavista potilaista on naisia ja tauti diagnosoidaan keskimäärin 50-vuoden iässä. Potilaat kärsivät ei-klassisia keliakiaoireita tyypillisemmin klassisista keliakiaoireista kuten ripulista ja imeytymishäiriöistä. Tautiin liittyy lisäksi suurempi refraktaavisen keliakian riski ja myös sairastavuus sekä kuolleisuus tässä tautiryhmässä on suurentunut verrattuna vasta-ainepositiiviseen keliakiaan. Potilaille on esimerkiksi suurentunut riski autoimmuunisairauksiin. (Caio ym. 2019)

Taudin diagnosoimisen monimutkaisuus johtuu osittain erotusdiagnostisten vaihtoehtojen kirjosta. Nämä on poissuljettava ennen diagnoosin asettamista. Oikean diagnoosin asettaminen on tärkeää myös sen vuoksi, jotta välttyttäisiin turhalta elinikäiseltä gluteenittomalta ruokavalioidolta. (Volta ym. 2016)

Taulukko 5. Algoritmi keliakian diagnosoimiseksi (Ludvigsson ym. 2014, Kowalski ym. 2017)

IgA-tTG	EmA	VA	HLA	Diagnoosi
+	-	+	+/-	Keliakia
-	-	+	-	Epäselvä. Serologia tarkistettava ja vaste arvioitava uudelleen gluteenia sis. ruokavalion aikana. Muut VA:n syyt huomioitava.
-	-	+	+	Epäselvä/Seronegatiivinen keliakia? Serologia tarkistettava ja vaste arvioitava uudelleen gluteenia sis. ruokavalion aikana. Muut VA:n syyt huomioitava.
+	+	-	+	Alkava keliakia
+	-	-	-	Ei keliakia
-	-	-	-	Ei keliakia
-	-	-	+	Ei keliakia

EmA, endomysium vasta-aineet; IgA-tTG, IgA-luokan kudostransglutaminaasivasta-aineet; VA, villusatrofia; HLA, HLA-perintötekijä

6. POHDINTA

Keliakia on vähitellen viime vuosikymmenten aikana muuttunut tuntemattomasta tautitilasta yleiseksi ja tunnetuksi enteropatiaksi, jonka esiintyvyys maapallolla varmasti kasvaa edelleen tulevien vuosien aikana. Keliakian todellisen esiintyvyyden arviointia ovat vuosien aikana helpottaneet keliakiadiagnostiikassa tapahtuneet huomattavat edistysaskeleet ja muun muassa taudin patogeneesin ymmärryksen parantuminen. Tällä hetkellä keliakian ainoa parantava hoitomuoto on elinikäinen gluteeniton ruokavalio, mutta tutkijoiden suuri kiinnostus keliakian lääkekehitystä kohtaan johtaa mitä todennäköisimmin vielä jonain päivänä myös sellaisen lääkeaineen kehittämiseen, jota voidaan alkaa käyttää keliakian hoidossa.

Edelleenkin keliakian diagnosointia ovat kuitenkin vaikeuttamassa ovat haasteensa. Diagnostiikkaa vaikeuttavat esimerkiksi taudille tyypilliset moninaiset oireet, jotka eivät ole mitenkään keliakialle spesifisiä. Esimerkiksi vatsakipu, ripuli ja laihtuminen sekä anemisoituminen ovat oireita, joita tavataan lukuisissa muissakin GI-kanavan sairauksissa. Diagnostiikkaa vaikeuttavat myös vasta-ainetestien rajallisuus ja erotusdiagnostisten

vaihtoehtojen laajuus. Mikään tällä hetkellä käytössä oleva vasta-ainetestti ei ole 100 % spesifinen, eikä sensitiivinen. Lisäksi ohutsuolen villusatrofiaa voidaan tavata monissa muissakin sairauksissa. Seronegatiivisen keliakian mahdollisuus on myös muistettava pitää mielessä, mikäli potilaan oireet ovat keliakialle tyypilliset, mutta vasta-ainetestit jäävät negatiivisiksi.

Vielä tällä hetkellä keliakian diagnostiikkaohjeistuksissa etenkin aikuisten kohdalla on vaihtelevuutta maantieteellisesti katsottuna. Tähän on varmasti suurimpana syynä vaikuttamassa vasta-ainetesttien rajallisuus ja se, että taudin oirekirjo on niin laaja. Todennäköisesti kuitenkin tulevien vuosien aikana diagnostiikka kehittyy edelleen ja sitä mukaa diagnosointiohjeistuksetkin vakiintuvat tietylle tasolle. Tulevaisuus tuo siis varmasti vielä tullessaan monenlaista kehitystä suuntaan jos toiseenkin koko sairauden epidemiologiaa, diagnostiikkaa ja hoitoakin koskien.

7. LÄHDELUETTELO

- Al-Bawardy B, Codipilly DC, Rubio-Tapia A, Bruining DH, Hansel SL & Murray JA (2017). Celiac disease: a clinical review. *Abdominal Radiology* 42(2): 351-360.
- Brusca I (2015). Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Teoksessa Anonymous Advances in clinical chemistry*. Elsevier.
- Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C ym. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine* 17(1): 1-20.
- Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S & Selph S (2017). Screening for celiac disease: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama* 317(12): 1258-1268.
- Collin P, Julkunen R, Lehtola J, Mäki M, Rasmussen M, Reunala T ym. (1997). Celiac disease, treatment guideline. *Duodecim; Laaketieteellinen Aikakauskirja* 113(1): 82-87.
- Collin P, Mäki M & Kaukinen K (2010). Revival of gliadin antibodies in the diagnostic work-up of celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology* 44(3): 159-160.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO ym. (1997). Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 3(7): 797-801.
- Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N ym. (2016). NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 63(1): 156-165.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S ym. (2005a). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40(1): 1-19.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S ym. (2005b). Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 40(1): 1-19.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R ym. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 54(1): 136-160.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C ym. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 70(1): 141-156.

- Keliakia. Käypä hoito – suositus. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Gastroenterologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 18.2.2021). Saatavilla internetissä: www.käypähoito.fi
- Kowalski K, Mulak A, Jasińska M & Paradowski L (2017a). Diagnostic challenges in celiac disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 26(4): 729-737.
- Kowalski K, Mulak A, Jasińska M & Paradowski L (2017b). Diagnostic challenges in celiac disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University* 26(4): 729-737.
- Lebwohl B, Sanders DS & Green PH (2018). Coeliac disease. *The Lancet* 391(10115): 70-81.
- Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KE, Makharia GK, Mearin ML ym. (2019). Coeliac disease. *Nature Reviews Disease Primers* 5(1): 1-18.
- Ludvigsson JF & Murray JA (2019). Epidemiology of celiac disease. *Gastroenterology Clinics* 48(1): 1-18.
- Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, Crowe SE, Geller MG, Green PH ym. (2016). Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 65(8): 1242-1251.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ ym. (2014). Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 63(8): 1210-1228.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH ym. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 62(1): 43-52.
- Mäki M & Collin P (1997). Coeliac disease. *The Lancet* 349(9067): 1755-1759.
- Mooney PD & Singh S (2012). Treatment Failure in Coeliac Disease: A practical guide to investigation and treatment of non-responsive and refractory coeliac. *J Gastrointestin Liver Dis* 21(2): 197-203.
- Murch S, Jenkins H, Auth M, Bremner R, Butt A, France S ym. (2013). Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. *Archives of Disease in Childhood* 98(10): 806-811.
- Murray JA, Kelly CP, Green PH, Marcantonio A, Wu T, Mäki M ym. (2017). No difference between latiglutenase and placebo in reducing villous atrophy or improving symptoms in patients with symptomatic celiac disease. *Gastroenterology* 152(4): 787-798. e2.

- Pekki H & Pekki H (2019) Predictors and Consequences of Histological and Clinical Follow-Up in Celiac Disease. : Tampere University.
- Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K & Collin P (2018). Dermatitis herpetiformis: a common extraintestinal manifestation of coeliac disease. *Nutrients* 10(5): 602.
- Rossi TM & Tjota A (1998). Serologic indicators of celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 26(2): 205-210.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH & Murray JA (2013). American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology* 108(5): 656.
- Singh A, Pramanik A, Acharya P & Makharia GK (2019a). Non-invasive biomarkers for celiac disease. *Journal of Clinical Medicine* 8(6): 885.
- Singh A, Pramanik A, Acharya P & Makharia GK (2019b). Non-invasive biomarkers for celiac disease. *Journal of Clinical Medicine* 8(6): 885.
- Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH ym. (2018). Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 16(6): 823-836. e2.
- Van der Windt, Daniëlle AWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CF & van der Horst, Henriëtte E (2010). Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *Jama* 303(17): 1738-1746.
- Visakorpi JK & Mäki M (1994). Changing clinical features of coeliac disease. *Acta Paediatrica* 83: 10-13.
- Volta U & Villanacci V (2011). Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cellular & Molecular Immunology* 8(2): 96-102.
- Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E ym. (2016). Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Digestive and Liver Disease* 48(9): 1018-1022.
- Volta U, Caio G, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, Boschetti E ym. (2016). Features and progression of potential celiac disease in adults. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 14(5): 686-693. e1.
- Walker MM, Ludvigsson JF & Sanders DS (2017). Coeliac disease: review of diagnosis and management. *Medical Journal of Australia* 207(4): 173-178.