

National instruks omkring cøliaki screening af børn og unge med type 1 diabetes

Udarbejdet af Dorte Hansen og Bendt Brock-Jacobsen.



Baggrund

Cøliaki findes med en overhyppighed hos patienter med autoimmune sygdomme, herunder type 1 diabetes. En række internationale studier har vist en prævalens af cøliaki på mellem 2-8 % hos børn og unge med type 1 diabetes. I en screenings undersøgelse af danske børn og unge med diabetes var prævalensen 12% (1).

Symptomer

Symptombilledet ved cøliaki kan variere fra mangel på symptomer til svær malabsorption (2). I barnealderen kan sygdommen vise sig ved en række uspecifikke symptomer såsom mavesmerter, meteorisme, diaré, obstipation, nedsat appetit, stagnerende vækst, forsinket pubertet, jernmangelanæmi, ledsmerter, træthed og irritabilitet. Patienter med cøliaki kan også udvikle hudsygdommen dermatitis herpetiformis. Hos diabetikeren kan sygdommen vise sig ved meget svingende blodsukre og en øget forekomst af hypoglykæmi. Symptomerne kan være vanskelige at erkende, og nogle af symptomerne kan overses, fordi de henføres til patientens diabetes. Ved ubehandlet cøliaki er der risiko for senfølger i form af osteoporose og maligne sygdomme i tyndtarmen.

Cøliaki screening

Den primære screening foregår ved bestemmelse af cøliakirelaterede autoantistoffer i serum (3). På de fleste laboratorier måles endomysium (IgA) og/eller vævstransglutaminase antistoffer (IgA). Begge antistoffer har en diagnostisk sensitivitet og specificitet på 95-100%, dog er sensitiviteten af antistofferne lavere hos børn yngre end 2 år. Da cøliaki findes med en overhyppighed hos patienter med IgA-mangel bestemmes på mange laboratorier endvidere total IgA. Hos patienter med IgA-mangel kan suppleres med vævstransglutaminase- eller gliadin IgG antistoffer, der har en noget lavere sensitivitet og specificitet for sygdommen. Ved let til moderat forhøjede cøliakiantistoffer bør en konfirmatorisk test foretages.

Bestemmelse af vævstyperne HLA-DQ2 og DQ8, der findes hos 98% af patienter med cøliaki, har næppe plads i den primære screening for cøliaki, da disse vævstyper findes hos ca. halvdelen af alle type 1 diabetikere.

Screeningsstrategi

Børnene undersøges første gang ved diabetesdebut. Efterfølgende undersøges én gang årligt de første 5 år, herefter eksempelvis i 9, 12, 15 og 18 års alderen, indtil barnet overflyttes til voksenafdelingen.

Tyndtarmsbiopsi

Hos patienter med positive cøliakiantistoffer skal diagnosen endeligt bekræftes vha. tyndtarmsbiopsi. Det er vigtigt at patienten spiser diæt med rigeligt glutenindhold, indtil biopsien er gennemført. Histologisk påvisning af krypthyperplastisk villusatrofi understøtter diagnosen cøliaki. Histologi fundene kan deles ind i grupper, den såkaldte Marsh inddeling (4):

Marsh 0: Normal

Marsh 1: Intraepitelial lymfocytinfiltration

Marsh 2: Intraepitelial lymfocytinfiltration + krypthyperplasi

Marsh 3: Intraepitelial lymfocytinfiltration + krypthyperplasi + villusatrofi (partiel eller total)

Har patienten forandringer svarende til Marsh 2-3 anbefales gluten-fri diæt. Har patienten forandringer sv.t. Marsh 1 tolkes dette som et tidligt stadium af sygdommen. Såfremt patienten er asymptomatisk kan man vælge at se an uden diæt. Har patienten en normal tarmslimhinde kan dette være et udtryk for en latent cøliaki, hvor sygdommen kan manifestere sig på et senere tidspunkt. Både ved normal tarmslimhinde og ved Marsh 1 foreslås videre kontrol af antistoffer i serum halvårligt. Såfremt disse vedvarende er positive kan kontrolbiopsi udføres efter 2 år eller tidligere, hvis barnet udvikler symptomer forenelige med cøliaki. I tilfælde, hvor man ud fra symptomatologi, cøliakiantistoffer og biopsifund fortsat er i tvivl om diagnosen kan vævstyperne HLA-DQ2 og DQ8 være vejledende.

Øvrige undersøgelser

Hos patienter, hvor diagnosen cøliaki er verificeret foreslås supplerende udredning med hæmoglobin, MCV, ferritin, ALAT, ioniseret calcium, basisk fosfatase, 25(OH)-vitamin D, evt. folat og cobalamin. Hos patienter med væksthæmning suppleres med IGF-1 og IGF-BP3 samt knoglealderbestemmelse. DEXA-scan kan anvendes til at estimere knoglemineraliseringen før og efter opstart af diæt.

Behandling

Cøliaki er en kronisk sygdom, der kræver en livslang glutenfri diæt, dvs. en diæt uden hvede, rug og byg. De fleste patienter vil kunne tåle indtagelse af havre i moderate mængder (5). Havren skal være specialfremstillet uden kontaminering af hvede. Havre bør tidligst introduceres, når patienten

er blevet symptomfri, og har vist sikkert faldende cøliakiantistoffer, typisk 6-12 måneder efter opstart af den glutenfrie diæt. Forandringerne i tarmslimhinden ved cøliaki kan hos nogle patienter medføre en sekundær laktosemalabsorption med behov for mælkefri diæt 3-4 måneder efter opstart af diæt, hvorefter lactaseniveauet i tarmen forventes normaliseret. Enkelte patienter kan i en periode have behov for tilskud af jern, calcium eller D-vitamin. At overholde en glutenfri diæt er en vanskelig opgave som kræver grundig instruktion samt opfølgning ved diætist.

Tilskud

Der kan søges om økonomisk tilskud til merudgifter i forbindelse med den glutenfrie diæt. Mange kommuner yder også tilskud til en røremaskine samt til en kortere orlovsperiode til én af forældrene i forbindelse med opstart af diæten.

Opfølgning

En glutenfri diæt fører til fuldstændig klinisk og histologisk remission. Effekten af diæten følges ved bestemmelse af cøliakiantistoffer hver 3. måned indtil patienten er blevet antistof negativ, herefter halvårligt. Hos nogle patienter kan der gå op til 1-2 år, før de bliver antistof negative trods overholdelse af den gluten-frie diæt. Såfremt patienten har faldende antistoffer, og opnår klinisk remission på diæten, er diagnosen cøliaki bekræftet i henhold til de reviderede ESPGHAN-kriterier. Det er da ikke nødvendigt at gentage tyndtarmsbiopsien for at kontrollere, at tarmslimhinden er normaliseret rent histologisk (6). Hos patienter yngre end 2 år anbefales dog at biopsien gentages i en rask fase samt efter glutenprovokation (7).

Referencer

1. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, Bjørn C, Hansen LP, Nielsen C, Fenger C, Lillevang ST, Husby S: Clinical benefit of a gluten-free diet in Type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease. A population-based screening study with 2 years follow-up. *Diabetes Care*. 2006;29(11): 2452-2456.
2. Fasano A.: Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005;128(4 suppl 1):S68-73.
3. Tostom A, Dube C, Creanney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 suppl 1):S38-46.
4. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
5. Hogberg L, Laurin p, Fälth-Magnusson K, Grant C, Grodzinsky E et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease:a randomised double blind study. *Gut*. 2004;53:649-54.
6. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition: Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
7. Hjelt K, Weile B. Forløbsbeskrivelse for diagnostik og behandling af cøliaki. Retningslinjer udarbejdet for Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Ernæring og Gastroenterologi. www.paediatri.dk.

Kortfattet instruks omkring cøliaki screening af børn og unge med type 1 diabetes

- Hyppeghed:** Internationalt 2-8%, i Danmark 12%.
- Symptomer:** Gastrointestinale gener, stagnerende vækst, forsinket pubertet, jernmangel-anæmi, ledsmerter, træthed, irritabilitet, dermatitis herpetiformis, øget tilbøjelighed til hypoglykæmi hos diabetikeren.
- Senfølger:** Osteoporose, maligne sygdomme i tyndtarmen.
- Screening:** Cøliakiantistoffer (endomysium IgA, transglutaminase IgA), evt. kombineret med total IgA. Ved let til moderat positive antistoffer konfirmatorisk test. Antistofscreening ved diabetesdebut, herefter én gang årligt i 5 år, herefter i 9, 12, 15 og 18 års alderen.
- Tyndtarmsbiopsi:** Foretages hos alle med positive cøliakiantistoffer. Vigtigt med højt glutenindhold i kosten forud for biopsien. Histologisk påvisning af krypt hypertrofisk villusatrofi understøtter diagnosen cøliaki.
- Blodprøver:** Hos patienter diagnosticeret med cøliaki suppleres med hæmoglobin, MCV, ferritin, ALAT, ioniseret calcium, basisk fosfatase, 25(OH)-vitamin D, evt. folat og cobalamin. Ved væksthæmning IGF-1 og IGF-BP3 samt knoglealderbestemmelse
- Behandling:** Livslang gluten-fri diæt uden hvede, byg og rug. Havre undlades indtil cøliakiantistofferne er negative eller faldet betydeligt (6-12 måneder), herefter kan forsøges med specialfremstillet havre.
- Tilskud:** Der kan søges om økonomisk tilskud til den glutenfrie diæt. Nogle kommuner yder tilskud til røremaskine samt korterevarende orlov til én af forældrene i forbindelse med opstart af den glutenfrie diæt.
- Opfølgning:** Kontrol af cøliakiantistoffer hver 3. måned indtil patienten er antistof negativ, herefter halvårligt.