

Tsöliaakia diagnoosini jõudmine

ehk kuidas me jõudsime tsöliaakia algoritmini.

MAIGA MÄGI

Tsöliaakia (CD)

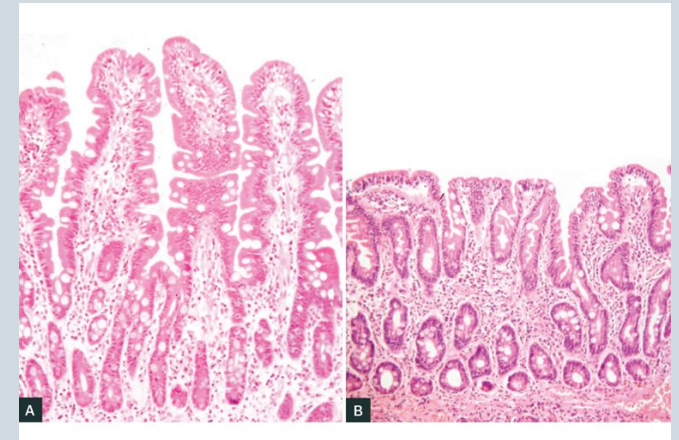
ehk gluteenenteropaatia on päriliku eelsoodumusega krooniline haigus, mis avaldub nisu, rukkist ja otra sisaldavate toitude söömisel.

Haiguse põhjustavad teraviljas sisalduvad valgud:

- nisus gluteen,
- odras hordeiin,
- rukkis sekaliin.

Põhjustavad peensoole limaskesta põletiku hattude atroofia ja krüptide hüperplaasiaga.

Kahjustunud limaskesta tõttu ei imendu vajalikud toitained, mis põhjustab erinevaid vaeguseid.



Tsöliaakia

Esinemissagedus viimase 50 aastaga oluliselt suurenenud:

parem diagnostika

kõrge riskiga haiguse suhtes skriinimine

läänemaailmas esinemissagedus: histoloogiliselt tõestatud ca 0,6%,

üldpopulatsiooni seroloogilisel skriiningul 1%;

N:M varieerub 1:3 kuni 1.5:1

kõikides eagruppides: >20% uutest patsientidest diagnoositakse üle 20 aasta vanuses

Tsöliaakia

Esimesed teadmised haigusest pärinevad juba 1 sajandist Vana-Kreekast, nimetus alles II maailmasõja ajal

Tsöliaakia on tugevalt aladiagnostitud haigus

Pärilik eelsoodumus HLA DQ2/DQ8

Ainus ravi: eluaegne, range nn. gluteenivaba dieet

Tsöliaakia diagnoosi kinnitab peensoole limaskesta kahjustusega biopsia tulemus.

CD analüüdid

tTG IgA – Koe transglutaminaasi vastane IgA (TG2, tTG2, anti-TG2, celikey)

tTG IgG – Koe transglutaminaasi vastane IgG

AGA IgA – Gliadiinivastane IgA (DGP, gliadin)

AGA IgG – Gliadiinivastane IgG

EMA IgA – Endomüüsiumivastane IgA

Algoritmi tegemise käivitas

Thermo Fisher Scientific Symposium 30.03.2020

Prof. Kalle Kurppa, Tampere Soome

„Experience with new guidelines for diagnosis and treatment of Celiac Disease in Finland“

kokkuvõte 2018 aastal Tampere sümposiumist:

The basis for good serology replacing biopsy in celiac disease clinical diagnostics.

Prof. Markku Mäki

Aluseks ESPGHAN 2012

European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease

Tsöliaakia haigusele viitavad autoantikehad:

koe transglutaminaasi (tTG) ja endomüüsiumi (EMA) vastased antikehad,

tTG IgA on kõrge sensitiivsuse ja spetsiifilisusega

Enamikes juhistes soovitav esmastestina tsöliaakia haiguse diagnostikas

Lastel kindlates situatsioonides võimalus hoiduda kinnitavast biopsiast:

tTG IgA hulk >10 korda üle referentsväärtuse (*upper limit of normal*; ULN) +

EMA IgA positiivne +

geneetiline marker positiivne, kas HLA-DQ2 või HLA-DQ8

Uuendatud versioon

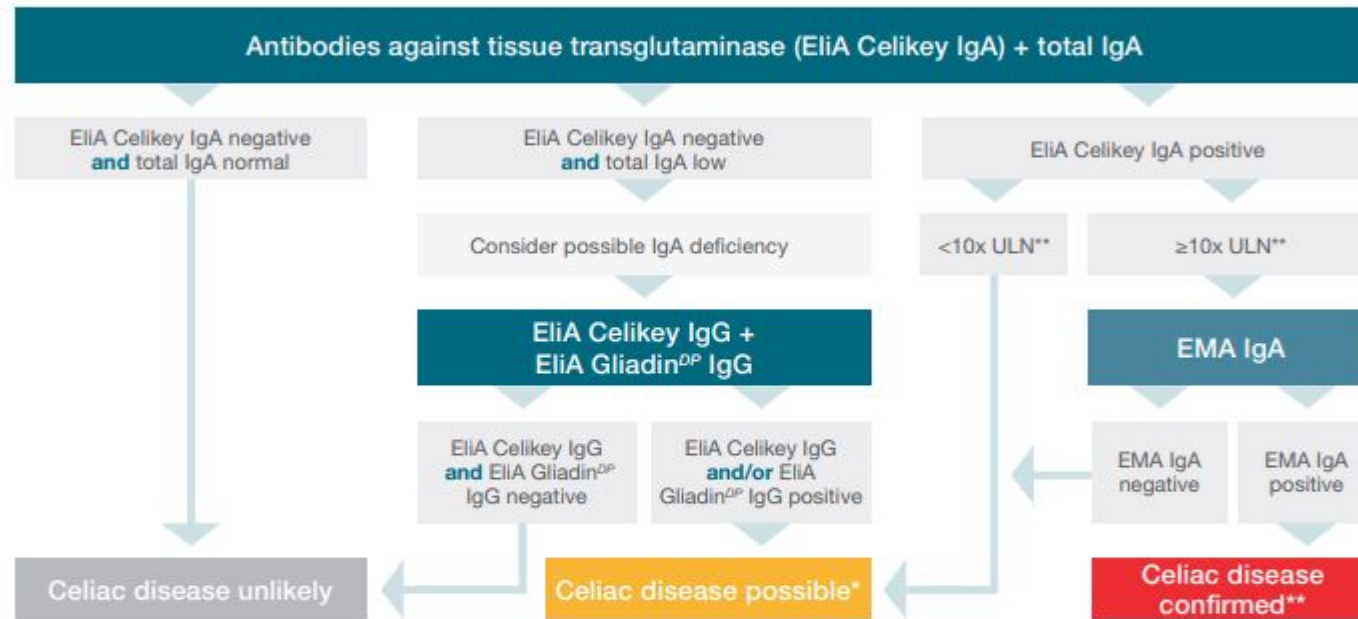
Uuendatud juhised soovitavad:

kasutada esimese rea diagnostilise uuringuna tTG IgA (+ üld IgA)

CD diagnoos ilma endoskoopiata juhul kui:

tTG IgA hulk >10 x üle referentsväärtuse (ULN) ja EMA IgA positiivne

Teistel juhtudel on soole biopsia vajalik



Selected relevant guidelines and references for this test algorithm:

- "Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease" from the European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Husby et al. 2020⁶³
- "European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders", Al-Toma et al. 2019⁶⁴
- "Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease across different adult cohorts", Penny et al. 2020⁶⁵

*investigation and conformation by specialist: ≥ 4 biopsies from distal duodenum and ≥ 1 biopsy from bulb ** According to the ESPGHAN guideline from 2020, biopsy can be avoided in children and adolescents if the tTG IgA level is more than 10 x ULN (upper limit of normal) and a test for endomysium IgA antibodies using a different blood sample from the same patient is positive

ESsCD algoritm

European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders, UEGjournal 2019

tTG IgA sensitiivsus ja spetsiifilisus ilma ravita haiguse korral ca 95%, mida kõrgem hulk seda tõenäolisem on CD esinemine.

tTG IgA uuring kõige sensitiivsem
EMA IgA uuring kõige spetsiifilisem

seroloogiline esmasuuring tTG IgA
kinnitav uuring EMA IgA

eriti kui tTG IgA on madalas hulgas (< 2 korda üle referentsväärtuse)

Deamideeritud gliadiini peptiidid (AGA IgA ja IgG)

AGA IgA on sensitiivsuse ja spetsiifilisuse suhtes sarnane tTG IgA-ga

ESsCD algoritm

Isoleeritud AGA IgA ja/või IgG positiivne → madal risk CD-le

IgA selektiivne puudulikkus → AGA IgG ja tTG IgG

IgA defitsiitsus mõjutab 2-3% CD patsiente

Perfektse sensitiivsuse ja spetsiifilisusega testi ei ole!

tTG IgA võib olla negatiivne 5-15% biopsiaga kinnitatud CD korral

ESsCD algoritm

Gluteeni vähendamine/eemaldamine toidus → antikehade hulk veres↓

- nõrgalt positiivne antikeha negatiivseks nädalatega
- 6-12 kuuga 80%
- 5 aastaga 90% negatiivne seroloogia

kui kasutada ranget gluteenivaba dieeti (GFD)

Limaskesta kahjustus korreleerub antikehade (tTG IgA ja EMA IgA) hulgaga

EMA IgA positiivsus korreleerub rohkem hattude atroofiaga, aga mitte gastrointestinaalsete sümptomitega

HLA DQ2/DQ8

Rutiinselt ei pea kasutama

negatiivne tulemus → CD diagnoos väga ebatõenäoline

HLA DQ2/DQ8 on CD välja lülitamiseks kindlates olukordades:

- Marsh 1-2 histoloogia seronegatiivsetel patsientidel
- patsientidel, keda ei ole uuritud CD suhtes enne GFD (*gluten free diet*)
- seroloogia ja histoloogia on lahknev
- õdedel-vendadel
- autoimmuunhaiguste ja mõnede geneetiliste haiguste korral

Valepositiivne tTG IgA:

- hüpergammaglobulineemia
- autoimmuunsed haigused
- kroonilised maksahaigused
- kaasasündinud südamerikked
- sooleinfektsioonid

abiks geneetiline test ja EMA IgA

rohkem kui üks seroloogiline test on positiivne → tugev argument CD kasuks

Marsh1 – esineb mitmete haiguste ja ravimite korral

- tTG IgA ja EMA IgA mõlemad positiivsed → CD tõene ja ravida, korrata 12 kuu pärast biopsia ja seroloogia
- EMA IgA negatiivne → HLA DQ2/DQ8 negatiivne tulemus välistab CD
→ HLA DQ2/DQ8 positiivne, korrata seroloogia 6-12 kuu pärast

2-15% patsientidest on seronegatiivsed CD

mõistet kasutatakse, kui esineb hattude atroofia, reageerib GFD-le, HLA positiivne ja hattude atroofia teised põhjused on välja lülitatud

ESPHAGAN algoritm

European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 JPGN Volume 70, Number 1, January 2020

Esmane uuring on tTG IgA ja üld IgA kombinatsioon

tTG IgA on esmane **sõltumata vanusest**

Toit peab gluteeni sisaldama

EMA IgA, AGA IgA, AGA IgG, tTG IgG ei ole esmasuuringud

CD diagnoos ilma biopsiata on lastel ohutu:

- tTG IgA hulk >10 x üle referentsväärtuse ja positiivne EMA IgA uuring teisest proovist
- diagnoos ilma biopsiata peab olema nõ jagatud otsustusprotsess arsti, vanemate ja kui võimalik ka lapse vahel

ESPHAGAN algoritm

tTG IgA positiivne <10 x üle referentsväärtuse \rightarrow biopsiale, et vähendada valepositiivse diagnoosi riski

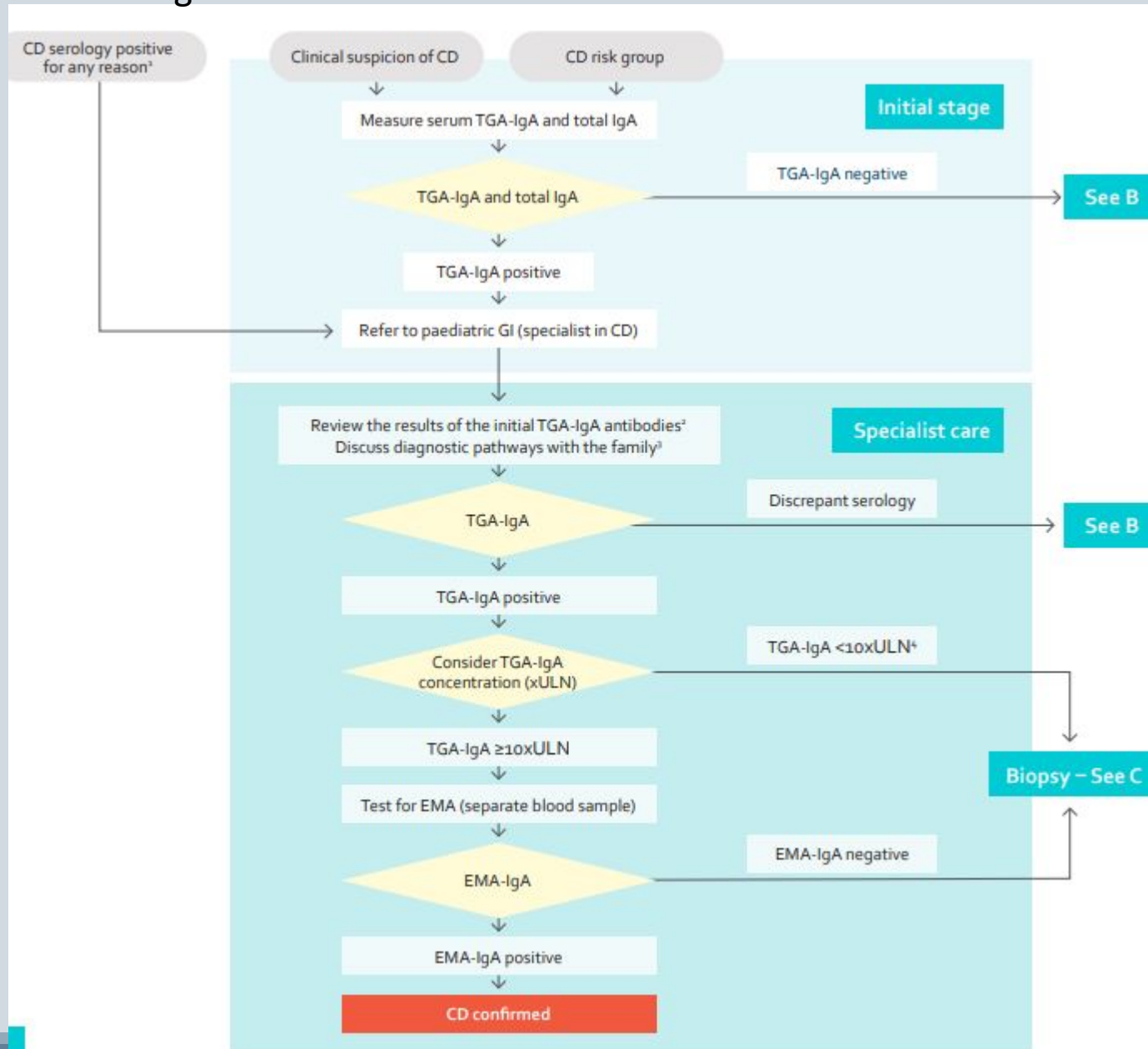
IgA puudulikkus ja IgG uuring(ud) positiivsed \rightarrow biopsiale

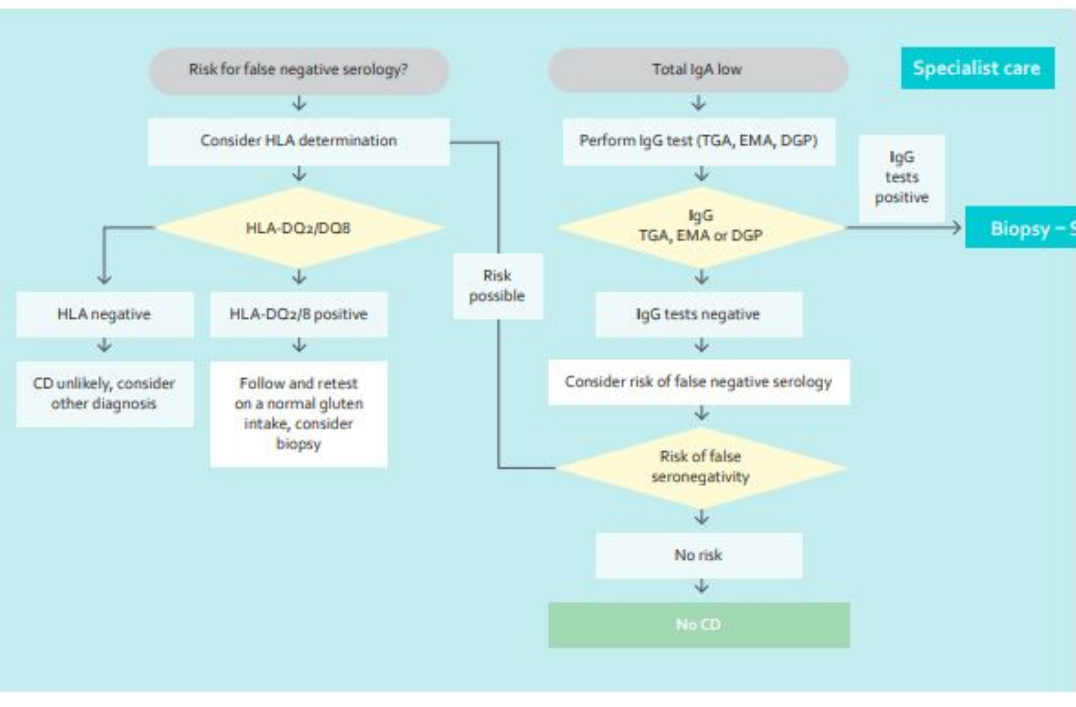
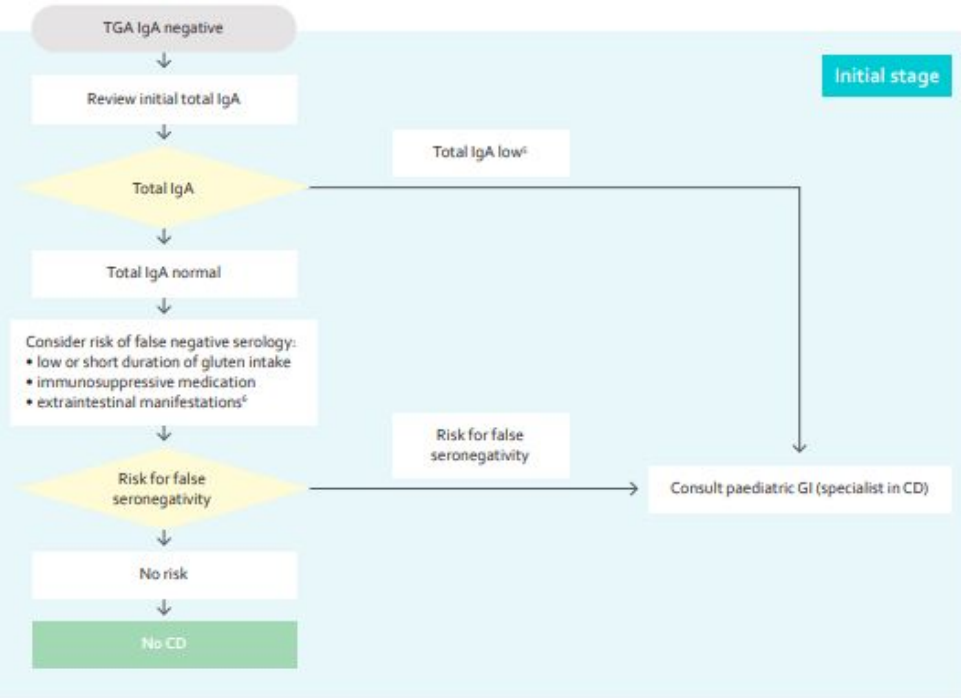
HLA uuring ja sümptomite esinemine ei ole kohustuslikud kriteeriumid seroloogial põhineva diagnoosi korral

Negatiivne HLA DQ2/DQ8 näitab väga madalat riski CD-le, positiivne tulemus ei kinnita diagnoosi

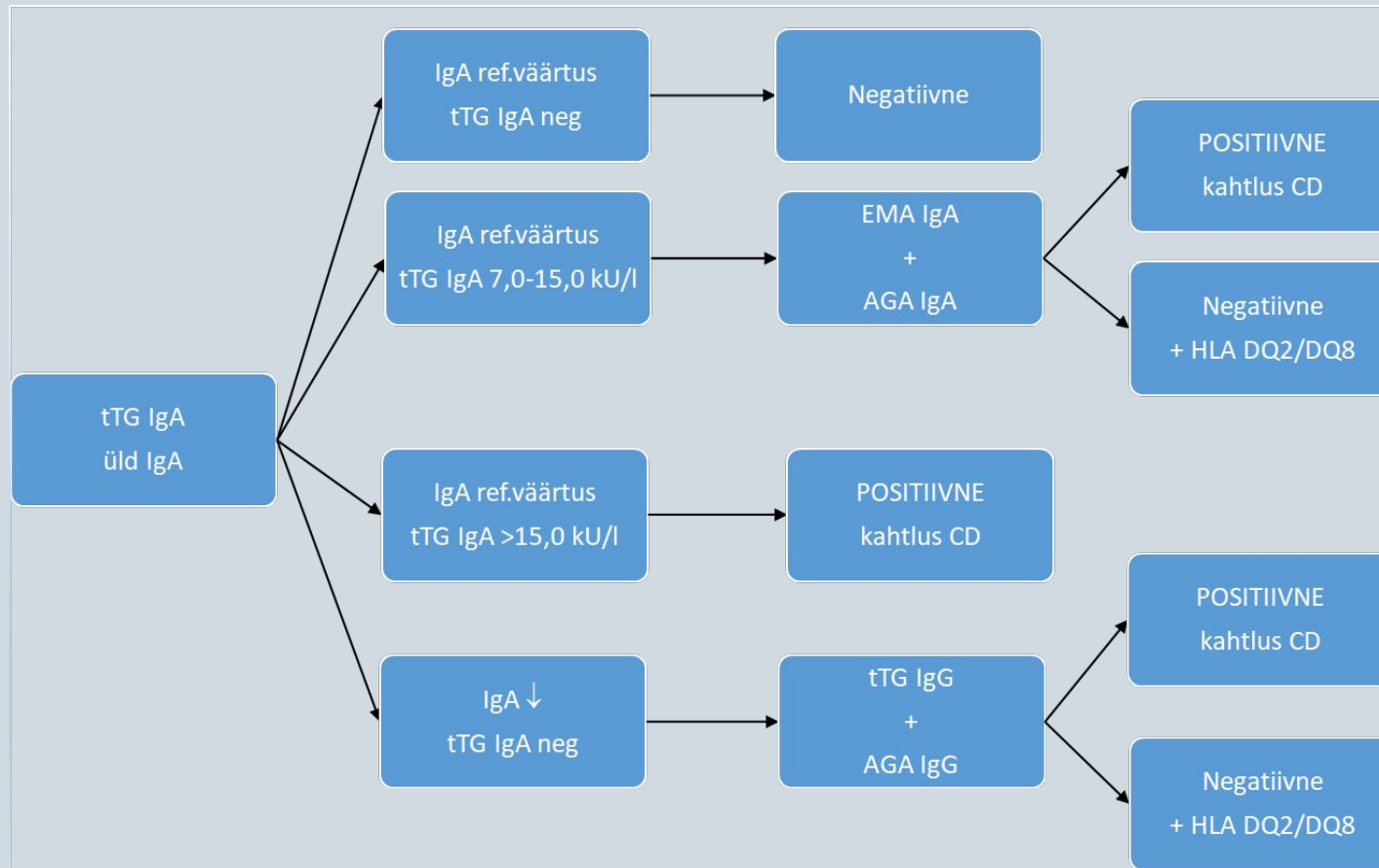
Asümptomaatilised lapsed – ilma biopsiata võib diagnoosida CD kasutades samaseid kriteeriumeid kui sümptomitega patsientidel

New Guidelines for the Diagnosis of Pediatric Coeliac Disease





Oma algoritmi väljatöötamine



Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis

World J Gastroenterology 2022 January 7

täiskasvanutel ei ole soovitatav CD diagnoosimine ilma histoloogiata

- ei ole tingitud seroloogiliste uuringute vähenenud usaldusväärsusest

Pediaatriliste kriteeriumide laiendamist täiskasvanutele takistavad:

- tüsistuste diagnoosimine

 - algtaseme histoloogia puudumine võib raskendada tüsistuste diagnoosimist, histoloogia

 - võib ennustada tulevaste tüsistuste riski

- endoskoopia aitab diagnoosida teisi CD-ga seotud ravitavaid haigusi nagu eosinofiilne ösofagiit, autoimmuunne gastriit ja lümfotsütaarne gastriit

Nii komplitseeritud CD kui ka võimalikud diferentsiaaldiagnoosid lastel praktiliselt puuduvad.

Tulemused

11 kuud

	2020-2021	2021-2022
tTG IgAscreen	-	522
tTG IgA	1237	587
tTG IgG	575	72
AGA IgA	502	59
AGA IgG	479	75

Tulemused

tTG IgAscreen 2 kõrgemat tulemust (522) → ei ole algoritmi järgi EMA IgA vaja lisada

tTG IgAscreen 16 IgA puudulikkust (522) → lisatud tTG IgG ja AGA IgG, lisauuringud kõik referentsväärtuste piirides

tTG IgA (2022) 6 pos (587) → nendest 2 oleks olnud soovitav teha EMA IgA
2 patsiendil on tTG IgA, AGA IgG, AGA IgA positiivsed

tTG IgA (2021) 11 pos (1237) → nendest 7 oleks olnud soovitav teha EMA IgA

Kellel kahtlustada CD?

soole sümptomid:

- krooniline või vahelduv kõhulahtisus
- krooniline ravile halvasti alluv kõhukinnisus
- krooniline kõhuvalu
- kõhugaasid
- korduv iiveldus ja oksendamine

Kellel kahtlustada CD?

soolevälised sümptomid:

- kaalukadu, kasvupeetus
- hiline puberteet, amenorröa
- ärrituvus, krooniline väsimus
- neuropaatia
- artriit/artralgia
- krooniline rauavaegusaneemia
- vähenenud luude mineralisatsioon
- korduv haavandiline stomatiit
- herpetiformne dermatiit
- hambaemali defektid
- maksa ensüümide muutused

Kellel kahtlustada CD?

spetsiifilised seisundid:

- tsöliaakia haigete esimese astme sugulased (5-10%)
- autoimmuunhaigused (DM 1 tüüp, kilpnäärme haigused, maksahaigused)
- Down sündroom
- Turner sündroom
- Williams-Beuren sündroom
- IgA puudulikkus (ca 10 korda sagedasem kui üldpopulatsioonis)

Kokkuvõte

Esmane uuring tTG IgA koos üld IgA-ga:

- igas vanuses
- gluteeni sisaldava dieedi foonil

IgA puudulikkusega patsientidel kasutada edasisteks uuringuteks IgG-l põhinevaid teste

Lastel saab teatud tingimustel ilma histoloogilise uuringuta

CD diagnoosimiseks kasutatakse koos erinevaid meetodeid, kuid ükski neist ei ole üksinda piisav usaldusväärse diagnoosi kinnitamiseks.