

# Cøliaki – nye kliniske erkjennelser og diagnostiske hjelpemidler

## Sammendrag

Cøliaki karakteriseres av overømfintlighet overfor gluten i hvete og liknende proteiner fra rug og bygg. Ved inntak av slike proteiner skjer det en skadelig immunreaksjon i tynntarmsslimhinnen. Dette kan føre til kronisk diaré- og avmagring, men symptomene kan være vage og peker ikke nødvendigvis i retning av tarmlidelse. Når muligheten for cøliaki først er erkjent, er diagnosen som oftest enkel å stille. Den er vanligvis basert på en kombinasjon av serologiske funn og tynntarmsbiopsi. I mange land er det nå tendens at man krever mindre slimhinneforandringer enn tidligere for å stille diagnosen. I denne artikkelen gis en oversikt over nyere kliniske erkjennelser og diagnostiske hjelpemidler ved cøliaki, basert på tilgjengelig forskningslitteratur og egen forskning.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

*Interessekonflikter:* Se til slutt i artikkelen

> Se også side 3176

### Knut E.A. Lundin

*knut.lundin@rikshospitalet.no*  
Medisinsk avdeling

### Inger Nina Farstad

Avdeling for patologi

### Ludvig M. Sollid

Immunologisk institutt

Rikshospitalet  
0027 Oslo

Et klinisk bilde av cøliaki ble først beskrevet av Areteus fra Kappadokia i det annet århundre før Kristus. Det var Samuel Gee som i 1887 fikk æren for å ha beskrevet sykdommen – med debut i barneår, kronisk diaré og avmagring. I dag er dette et mer ekstremt tilfelle av cøliaki, og det er et problem at man ikke vurderer cøliaki ved de mer sammensatte og subtile manifestasjoner sykdommen kan ha. Det behandlingsmessige gjennombrudd ved cøliaki kom like etter den annen verdenskrig, da nederlenderne Dicke og van de Kamer foreslo glutenfri diett som varig behandling.

Cøliaki er en ervervet sykdom med en vevsødeleggende immunrespons i tynntarmens slimhinne, rettet mot hvete gluten og liknende proteiner fra rug og bygg. Både arv og miljø er viktige for at sykdommen skal bryte ut. Sykdommen er mediert av T-celler som gjenkjenner gluten presentert av HLA-DQ2 eller -DQ8 (1).

Cøliaki finnes først og fremst i den kaukasoide rase. På klinisk grunnlag fant man tidligere en prevalens på mellom 1 : 1 000 og 1 : 10 000. Ved hjelp av serologisk screening og tynntarmsbiopsi finner man nå prevalenser på mellom 1 : 70 og 1 : 200–300 (2, 3). I Norge fant Hovdenak og medarbeidere en prevalens blant blodgivere på 1 : 250 (4). Dette er minimumstall for totalbefolkningen. Cøliaki opptrer i alle aldre. I et engelsk pasientmateriale fikk 19 % diagnosen etter fylte 60 år. Mange av dem hadde vært i kontakt med lege i lang tid uten å få stilt diagnosen (5). Noen slike pasienter kan ha hatt en symptomgivende, men udiagnostisert cøliaki som barn, en klinisk fredelig fase i tidlig voksen alder før de igjen ble dårligere. I andre tilfeller oppstår slimhinneforandringene i voksen alder (6, 7).

Vi vet lite om hvorfor enkelte begynner å reagere på gluten. I England utsatte man introduksjon av gluten i kosten i 1970-årene og fant færre små barn med cøliaki. Nedgangen var ikke reell, men debutalde-

ren hadde steget (8). I Sverige ble gluten gitt i store doser fra seks måneders alder i 1980-årene. Dette gav en epidemi av cøliaki blant små barn (9). Brystmelk beskytter mot cøliaki (10).

## Gastrointestinale symptomer og «klassisk cøliaki»

Cøliaki i sin klassiske form er alvorlig. Denne formen er preget av svær diaré og malabsorpsjon, men ses nå sjeldnere. Både barn og voksne har nå oftest mildere symptomer (2, 3). I en italiensk studie ble 17 000 skolebarn utredet (11). Man fant 74 nye tilfeller. Tegnene hos pasientene var bare delvis som ved klassisk cøliaki. Jernmangel, magesmerter og irritabilitet ble sett hos de fleste. Kronisk diaré var det sjuende hyppigste tegn.

Liknende funn er gjort både hos barn og voksne. I en stor engelsk studie fra allmennpraksis fant man at en av 33 pasienter med jernmangel og tretthet hadde cøliaki (12). Dette var fire ganger så mange som man tidligere hadde diagnostisert uten spesiell oppmerksomhet på cøliaki. Tiden mellom symptomdebut og diagnosetidspunkt er ofte 10–20 år hos voksne. Sannsynligvis skyldes dette en kombinasjon av vage, ukarakteristiske funn hos pasientene og manglende år-våkenhet hos klinikerne. Man kan ha cøliaki uten gastrointestinale symptomer, og pasienten kan være overvektig.

## Ikke-gastrointestinale symptomer og assosierte lidelser

Mange diabetikere har cøliaki (ca. 4 %), det samme gjelder personer med osteoporose eller thyreoideasykdommer (2, 3). Det er viktig å undersøke med henblikk på cøliaki hos personer med slike assosierte lidelser. Ubehandlete cøliakere har lavere fertilitet og hyppigere spontaborter enn friske. Leddplager, polyneuropati og til dels uttalt ataksi forekommer. Nære slektninger har økt risiko

## ! Hovedbudskap

- Cøliaki (glutenenteropati) kan opptre også uten gastrointestinale symptomer
- Diagnosen stilles vanligvis på grunnlag av serologiske funn og tynntarmsbiopsi
- Livslang glutenfri diett har oftest god klinisk effekt, men er ikke alltid lett å følge

for å få cøliaki (ca. 10 % er affisert). Det er blitt hevdet cøliaki kan ha mer enn 200 presentasjonsformer (tab 1). Noen går derfor inn for å screene hele befolkninger for cøliaki (13). Den kliniske nytten av en slik screening er ikke klar, og de fleste anbefaler heller årvåkenhet for å fange opp de affiserte i klinisk praksis (14, 15).

## Diagnostikk

### Serologiske tester

Serologiske tester er viktig i cøliakidiagnostikk. Det analyseres på antistoffer mot hele gluten eller mot subkomponenten gliadin (anti-gliadin antistoffer, AGA) og antistoffer mot endomysium eller vevstransglutaminase (TG2). Det er mest aktuelt å analysere på IgA-antistoffer (tarmens eget immunglobulin). Cøliaki er vanlig hos individer med IgA-mangel, og spesielt hos slike er analyse av IgG-antistoffer nyttig (2, 3, 16).

IgA mot gluten/gliadin er lite egnet til å stille en cøliakidiagnose. De fleste med aktiv cøliaki har forhøyede nivåer, mens verdier rundt og like over normalgrensen korrelerer dårlig med cøliaki. Dessverre brukes ofte positive verdier av IgA mot gluten/gliadin til å konkludere at vedkommende har intoleranse mot hvete. Det finnes ingen studier som støtter denne praksis, som det må advares mot. Måling av anti-gliadinantistoffer fases ut ved mange laboratorier.

De fleste cøliakere har IgA-antistoffer mot en bindevevsbestanddel i glatt muskulatur kalt endomysium. Nylig ble det vist at disse antistoffene gjenkjenner enzymet TG2, som er uttrykt i mange av kroppens organer (17). Det er utviklet ELISA-metoder for påvisning av spesifikke IgA-antistoffer (18–20). I klinisk praksis gir disse gode målinger med rapportert spesifisitet på 95 % og mer og sensitivitet på 80–100 %.

Noen personer har økt nivå av IgA mot TG2, men normale tynntarmsbiopsier. I mange tilfeller er slike personer på vei til å utvikle en klassisk cøliaki (7). Vi kaller dette gjerne «latent cøliaki».

Man kan ha cøliaki, men med negativ endomysiumtest eller IgA-TG2 under grensen for det normale (18, 21). Dette fenomenet blir tydelig når man går fra selekterte pasientmaterialer til vanlig praksis. Serologibasert cøliakidiagnostikk kan gi en underestimert av antall syke med 20 % (22, 23). Det finnes ingen veldefinerte retningslinjer for hvordan man skal fange opp slike pasienter. Cøliakidiagnostikk bør derfor ikke utelukkende basere seg på serologiske undersøkelser. Negativt resultat må ikke hindre at tynntarmsbiopsi tas når mistanken om cøliaki er sterk.

### Absorpsjonsprøver

Malabsorpsjonsdiagnostikk med peroral sukkerbelastning med urinsamling har dårlig sensitivitet. Pusteprobe med <sup>13</sup>C-D-Xylose (ikke-radioaktiv metode) er en langt bedre metode, og undersøkelsen kan gi en indikasjon på syk-

**Tabell 1** Symptomer og tilstander assosiert med cøliaki

Typiske symptomer	Atypiske symptomer	Assosierte tilstander
Kronisk diaré Avmagring Utspilt buk	Kortvoksthet Gjentatte aborter og infertilitet Leversykdom (forhøyede transaminaseverdier)	Type 1-diabetes Autoimmun tyreoiditt Autoimmun hepatitt
Magesmerter	Koagulasjondefekter	Mikroskopisk kolitt (kollagen og lymfocytær)
Jernmangel Folsyremangel Osteoporose	Irritabel tarm-bilde Dermatitis herpetiformis Ataksi Polyneuropati Emaljedefekter Epilepsi Leddsmerter Migrene Hjertesvikt Terminal leversvikt	Sjögrens syndrom IgA-nefropati Downs syndrom

dom. Oftest er det hensiktsmessig å gå rett til gastroskopi med tynntarmsbiopsier.

### HLA-typing

Så godt som alle cøliakere har en spesiell HLA-variant kalt HLA-DQ2, et lite mindretall har HLA-DQ8 (1). HLA-varianter bestemmes som kjent i blodprøve. HLA-DQ2 er til stede hos ca. en tredel av den norske befolkning. Positiv prediktiv verdi for HLA-DQ2 er derfor lav, og testen er uegnet for screeningformål. Vi har nytte av HLA-typing i vanskelige tilfeller eller i bedømmelse av familierisiko. Det er anslått at lang under 1 % av cøliakere verken har DQ2 eller DQ8, og testen kan benyttes til å avkrefte risikoen for cøliaki (16, 24).

### Tynntarmsbiopsier – ingen, en eller flere?

I de diagnostiske kriteriene formulert av barnelegeorganisasjonen ESPGAN i 1990 (25) står tynntarmsbiopsier sentralt:

- Kliniske funn forenlig med cøliaki
- Påvisning av «flat» tynntarmsslimhinne ved tynntarmsbiopsi
- Gliadinantistoffer og/eller endomysiumtest kan være positiv eller negativ
- God og rask effekt av glutenfri kost, antistoffer forsvinner, ny biopsi etter 1–2 år
- Provokasjon hvis pasienten ved diagnose-tidspunktet er under to år, i atypiske tilfeller og der det er tvil om diagnosen

Det tidligere kravet til en provokasjonsperiode hos alle barn er forlatt. Behovet for tynntarmsbiopsier er diskutert. Vårt syn er at kun biopsier entydig kan belyse tynntarm-morfologi og danne basis for oppfølging av pasienten videre. ESPGAN-kriteriene gjelder barn, men er også adekvate for voksne.

Endoskopien bør ta minst tre biopsier, helst med stor tang, godt nede i duodenum. Biopsiene bør strekkes ut og orienteres på en papirbit med epitelet opp før formalinfiksring. Dette kan gjøres uten mikroskop. Det er vanskelig å gjøre adekvat diagnostikk på små, dårlig orienterte biopsier (16, 26). Det

er grunn til å ta biopsier på vid indikasjon i enhver endoskopisk utredning av mageplager, ikke bare ved diaré. Endoskopøren bør se etter tegn som fravær av folder, furer og mosaikkmønster av slimhinnen (fig 1) (27), selv om dette ikke er diagnostisk for cøliaki (28).

Cøliakidiagnostikk er utfordrende for patologene. Mange pasienter har bare lette totteforandringer. Det er innført et relativt enkelt skåringssystem der tarmforandringene klassifiseres (tab 2) (29). Vår erfaring med et slikt system er meget positiv, systemet gir en standardisert rapport og tillater god evaluering av effekten av glutenfri diett. Patologene må rapportere avvikende funn selv om disse ikke er diagnostiske for cøliaki.

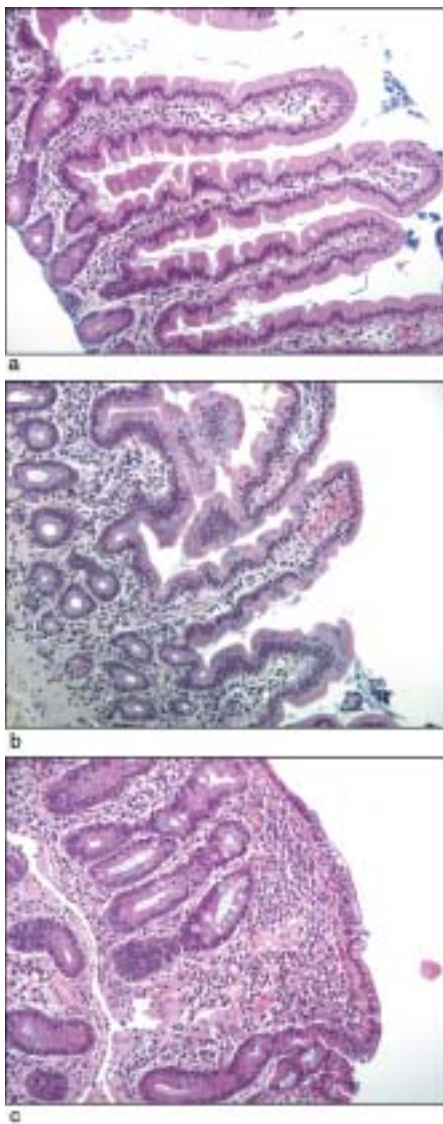
Immunhistokjemisk undersøkelse er nyttig i tvilstilfeller. Noe kan gjøres på formalinfiksert vev, andre prosedyrer betinger spesiell prøvebehandling. Man ser vanligvis etter andelen av T-celler i epitelet som uttrykker en såkalt  $\gamma/\delta$ -T-cellereseptor i forhold til andelen som uttrykker  $\alpha/\beta$ -T-cellereseptor. Hos ubehandlede cøliakere er både det totale antall T-celler og andelen av T-celler med  $\gamma/\delta$ -reseptor økt, også etter overgang



**Figur 1** Endoskopisk bilde av duodenum ved total totteatrofi

**Tabell 2** Marshs klassifikasjon av tynntarmsbiopsier, modifisert av Oberhuber og medarbeidere (29)

Marsh-klasse	Histopatologi
Marsh 0	Normal
Marsh 1	Normal totte- og kryptstruktur, men økt antall lymfocytter (ofte T-celle-reseptor $\gamma/\delta+$ ) i epitelet
Marsh 2	Som 1 med krypthyperplasi
Marsh 3a	Som 2 med partiell totteatrofi
Marsh 3b	Som 2 med subtotal totteatrofi
Marsh 3c	Som 2 med total totteatrofi
Marsh 4	Atrofisk slimhinne (irreversibel)



**Figur 2** a) Velorientert tarmslimhinne med normale totter (Marsh 0). b) Relativt velorientert slimhinne med tydelig økt antall intraepitelliale lymfocytter (Marsh 1). Pasienten hadde klinisk og serologisk cøliaki og ble satt på glutenfri diett, med god effekt. c) Slimhinne med avflatet totterelieff, økt antall intraepitelliale lymfocytter og betydelig økt antall plasmaceller i lamina propria (Marsh 3c)

til glutenfri kost (30, 31). I tillegg kan man undersøke på andelen lymfocytter med T-cellemarkøren CD3 av alle LCA/CD45-positive celler i epitelet (32).

### Integrert diagnostikk

Det er viktig å stille en sikker diagnose før pasienten slutter å innta gluten, deretter er det vanskelig. Diagnostikk av cøliaki kan være enkelt, for eksempel hos pasienter med symptomer, positive serologiske funn og uttalt totteatrofi i biopsier. Det er vanskeligere når totteforandringene er beskjedne eller når pasienten har positive antistoffnivåer, men normal eller nesten normal slimhinne. I slike tilfeller kan det bli aktuelt å kombinere klinisk tilstand, antistoffsvar, HLA-typing, malabsorpsjonstester og nøye biopsivurdering (tab 3).

Signifikansen av lette totteforandringer er diskutert (16). Tynntarmshistologi som Marsh-grad 1 og 2 har bevarte totter og moderat betennelsesinfiltrat. Ut fra den klassiske definisjonen av cøliaki faller disse utenfor en cøliakidiagnose. Også pasienter med slik tynntarm blir imidlertid bedre med glutenfri kost, og plagene kan være de samme som ved uttalte totteforandringer (33, 34). Tendensen går derfor i retning av å diagnostisere også disse mildere formene som cøliaki. Provokasjon med større doser gluten (kjøpes i helsekostforretninger) kan gi en avklaring (35).

### Oppfølgende undersøkelser

Oppfølgende undersøkelser er nyttig for å sikre at pasienten forstår sykdommens natur og for å sikre at de holder dietten (36). Nasjonalt og internasjonalt er det ulike nivåer på oppfølgingen, alt fra tilfeldig hos allmennlege til regelmessig hos spesialist. Det finnes ikke studier som belyser den helseøkonomiske nytten av oppfølging.

Både glutenantistoffer og endomysiumantistoffer forsvinner når pasienten går over til en glutenfri diett. IgA-TG2 kan brukes til å overvåke at pasienten holder dietten (18, 37), men biopsi er ganske sikkert det mest følsomme mål (38). Det har vært hevdet at biopsier etter f.eks. et år på glutenfri diett er unødvendig hvis diagnostikken var klar og den kliniske respons hos pasienten er overbevisende. Dette er ofte riktig, men pasientene kan ha problemer som gjør at man ønsker vurdering av tynntarmsslimhinnen. Vi tilbyr derfor oppfølgende tynntarmsbiopsi hos alle som får stilt diagnosen.

Osteoporose er vanlig hos cøliakere. Voksne bør få målt beintettheten (39). Glutenfri diett bidrar til å gi bedret beintetthet. Osteopeni er vanlig hos pasienter som fikk cøliakidiagnose som barn, men som har gått tilbake til normal kost (40).

### Behandling

Den glutenfrie dietten er effektiv og gir vanligvis komplett remisjon. Bedringen er ofte rask og dramatisk. Gjennomføringen av

dietten kan være vanskelig, og mange pasienter er følsomme for små mengder gluten. Et problem er gluten brukt som tilsetningsstoff i halv- og helfabrikater.

Et viktig tema er hvor mye glutendietten kan inneholde (3, 41). I mange land tillater man lave nivåer for gluten tilført som hvetestivelse. Det gir god smakelighet og bakeevne og ønskes og tolereres av mange cøliakere (42, 43). En slik diett er regelen i hele Vest-Europa. I flere andre land unngås også hvetestivelse. Tynntarmsslimhinnen er ikke mer normal hos dem som spiser en såkalt naturlig glutenfri diett enn hos dem som også inntar hvetestivelse (42, 44, 45). I praksis har vi noen ganger anbefalt slik naturlig glutenfri diett til cøliakere som reagerer på vanlig glutenfri diett.

Opprinnelig ble hvete, rug, bygg og havre ekskludert fra den glutenfrie dietten, men havre tolereres av de fleste cøliakere (46–48). Havre tillates i Norge til voksne (siden 2000). I en klinisk undersøkelse med 19 pasienter tålte de fleste havre godt, men én utviklet totteatrofi og dermatitt av havre (egne upubliserte data). Noen cøliakere kan derfor være overfølsomme for havreproteiner. Et annet problem er at havreprodukter kan være forurenset med andre kornslag, slik at kontinuerlig kvalitetskontroll er nødvendig.

Vi har betraktet den vanlige glutenfrie dietten som ernæringsmessig adekvat (49). Flere voksne behandlede cøliakere klager allikevel over tretthet, sprø negler og hårfall. En svensk studie tyder på dårlig vitaminstatus hos slike pasienter (50). Hvilke følger dette skal ha for våre anbefalinger, er usikkert.

Livskvaliteten er dårlig hos ubehandlede cøliakere (51). Det samme er tilfellet hos mange som lever på en streng glutenfri diett, og da spesielt kvinner (52, 53). Mange har psykiske plager av alltid å måtte være påpasselig med dietten (53). Plagene minner ofte om irritable tarm (54), og det kan hjelpe med fibertilskudd (Testa ispagula).

### Glutenintoleranse uten cøliaki

Noen pasienter går dessverre over til et glutenfattig eller glutenfritt kosthold uten adekvat diagnostikk. Det kan da være aktuelt å øke gluteninntaket kortvarig (35). Noen mennesker mener at de ikke tåler hvete, men verken serologisk undersøkelse eller biopsi viser noe galt. Utredning kan eventuelt avdekke en matvareintoleranse av ikke-cøliakisk type (55, 56). Slike pasienter har neppe samme risiko for senkomplikasjoner som cøliakere, og en glutenfri diett blir i slike tilfeller styrt av vedkommendes symptomer. Utredning og vurdering av slike pasienter er vanskelig.

### Diettsvikt og senkomplikasjoner

Anbefaling om en streng diett er motivert ut fra ønsket om å unngå subjektive plager og fordi diettsvikt gir osteoporose og mangeltilstander. Cøliaki gir økt risiko for malign

**Tabell 3** Forskjellige sammensetninger av funn og kliniske anbefalinger, omarbeidet etter (16)

Histologi	Anti-TG2	Cøliakidiagnose	Immunhistokjemi	HLA-typing (DQ2/8)	Klinisk konsekvens
Marsh 3a–3c	Positiv	Opplagt	Ikke behov	Ikke behov	Glutenfri diett og kontrollbiopsi for å vise effekt
Marsh 3a–3c	Negativ	Opplagt til sannsynlig	Anbefales	Negativ: Vurder andre grunner Positiv: Cøliaki sannsynlig	Glutenfri diett og kontrollbiopsi for å vise effekt
Marsh 2–3a	Positiv	Sannsynlig	Anbefales	Negativ: Vurder andre grunner Positiv: Cøliaki mulig	Glutenfri diett og kontrollbiopsi for å vise effekt
Marsh 1–2	Positiv	Sannsynlig	Anbefales	Anbefales	Vurder glutenfri diett og kontrollbiopsi – ev. provokasjon med gluten
Marsh 1–2	Negativ	Mulig	Anbefales	Anbefales	Vurder glutenfri diett og kontrollbiopsi – ev. provokasjon med gluten
Marsh 0 (normal)	Positiv	Mulig	Anbefales	Anbefales	Følges opp, ev. provokasjon med gluten

tarmsykdom, spesielt non-Hodgkins lymfom i tynntarmen. Dette er en sjelden tilstand. Selv om den relative risikoen er høy, er den absolutte risikoen for at en cøliakipasient skal utvikle lymfom, langt lavere enn tidligere antatt (57, 58). Behandlet cøliaki er en meget godartet tilstand uten signifikant dødelighet (59). Det er mulig at ubehandlet cøliaki gir økt risiko for autoimmune sykdommer (60). Hos barn som er i utvikling må det være opplagt at dietten skal følges. Flere pasienter har merket at det de før oppfattet som en normaltilstand, forbedret seg betydelig etter at de begynte med diett. Hos personer med få subjektive plager er det vanskeligere å motivere til streng glutenfri diett, men fordi komplikasjoner forbundet med diettsvikt kan utvikle seg over tid, er det riktig å anbefale alle med diagnosen cøliaki å holde den glutenfrie dietten.

### Refraktær cøliaki

Hvis pasienten ikke blir bra, må man undersøke nøye om det skyldes diettsvikt (61).

Kronisk diaré kan være forårsaket av assosierte tilstander, som mikroskopisk kolitt (62). Hos noen er det aktuelt å gå over til et helt glutenfritt kosthold. Noen cøliakere trenger flere år før de føler seg friske og slimhinnen er normalisert. Mangel på full histologisk normalisering gir ikke nødvendigvis grunn til bekymring (45, 63, 64). Hos en liten undergruppe representerer tilstanden virkelig behandlingsrefraktær cøliaki. Dette kan være en benign tilstand med en polyklonal immunrespons i tarmen, eller en mer malign variant som benevnes «kryptisk T-cellelymfom» (64, 65). Utredning bør utføres av gastroenterologer og patologer med spesiell interesse for tilstanden.

### Interessekonflikt

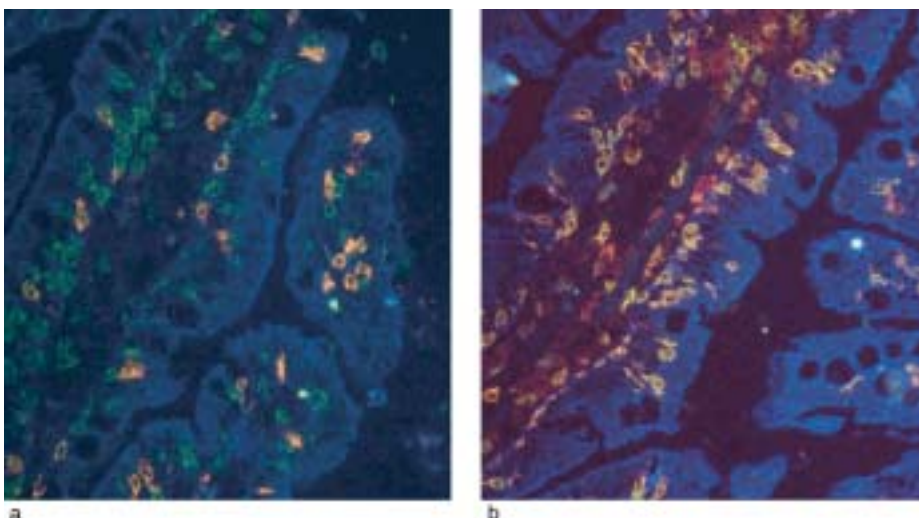
Forfatterne mottar støtte til cøliakiforskning fra bl.a. stiftelsen Helse og Rehabilitering og Norges forskningsråd.

Ludvig M. Sollid er co-chairman i forskningsrådet i stiftelsen Celiac Sprue Research Foundation.

### Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

- Sollid LM, Lundin KEA. Sykdomsmekanismer ved cøliaki. Tidsskr Nor Lægeforen 2003; 123: 3230–3.
- Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. Am J Clin Nutr 1999; 69: 354–65.
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636–51.
- Hovdenak N, Hovlid E, Aksnes L, Fluge G, Erichsen MM, Eide J. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 185–7.
- Hankey GL, Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. Gut 1994; 35: 65–7.
- Niveloni S, Pedreira S, Sugai E, Vazquez H, Smeuol E, Fiorini A et al. The natural history of gluten sensitivity: report of two new celiac disease patients resulting from a long-term follow-up of nonatrophic, first-degree relatives. Am J Gastroenterol 2000; 95: 463–8.
- Collin P, Helin H, Mäki M, Hällström O, Karvonen AL. Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 595–8.
- Greco L, Mäki M, DiDonato F, Visakorpi JK. Epidemiology of celiac disease in Europe and the Mediterranean area. Dyn Nutr Res 1992; 2: 25–44.
- Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. Acta Paediatr 2000; 89: 165–71.
- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. BMJ 1999; 318: 164–7.
- Collin P. New diagnostic findings in coeliac disease. Ann Med 1999; 31: 399–405.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. Nat Med 1997; 3: 797–801.
- Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. Scand J Gastroenterol 2000; 35: 181–3.
- 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: 1185–94.
- Kaukinen K, Mäki M, Partanen J, Sievanen H, Collin P. Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for. Dig Dis Sci 2001; 46: 879–87.
- Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannæus A, Höpfl P, Gut H et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood celiac disease. Ped Res 2002; 51: 700–5.



**Figur 3** a) Immunfluorescensundersøkelse av andelen T-celler (CD3-positive, grønne) som uttrykker den alternative  $\gamma\delta$ -T-cellereseptoren (farget rødt). Epitelet er farget blått. Det ses mange  $\gamma\delta$ -positive gule celler. Marsh 1-lesjon. Opprinnelig forstørrelse 400 ganger. b) Tilsvarende undersøkelse for andel LCA/CD45-positive celler (farget rødt) som uttrykker CD3 (farget grønt). Celler som uttrykker begge markører blir gule, hvilket praktisk talt alle intraepitelliale lymfocytter er her. Opprinnelig forstørrelse 400 ganger