

Vävnadstransglutaminas-antikroppar (IgA/IgG) a-tTG/TG2 (IgA/IgG)Gäller för
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin

LU

Klinisk immunologi, Allergi och inflammatoriska
tarmsjukdomar**Vävnadstransglutaminas-antikroppar (IgA/IgG) a-tTG/TG2 (IgA/IgG)****Indikation**

Diagnostik av celiaki

Bakgrund

Celiaki orsakas av ett T-cellsmedierat immunsvaret mot gliadin, ett protein i gluten, i vete, råg och korn hos patienter med genetisk predisposition. Tunntarmsslemhinnan tar upp gliadinpeptider och vid inflammation frisätts enzymet vävnadstransglutaminas (tTG)/ transglutaminas 2 (TG2) som då kan deamindera gliadinproteinerna varvid deamiderat gliadin peptid (DGP) bildas. DGP och möjligen även TG2, via komplexbildning mellan DGP-TG2, presenteras via HLA DQ2 och/eller DQ8 för CD4+ T-eller, vilka aktiverar bland annat antigenspecifika B-celler vilket i sin tur medför produktion av antikroppar mot DGP och TG2. Celiaki tillhör således gruppen autoimmuna sjukdomar där autoantigenet är TG2.

Prevalensen i Sverige är ca 1:100-200. Förekomsten av celiaki hos skolbarn i vissa åldersgrupper är så hög som 3% varav 2/3 är odiagnostiserade.

Sjukdomen ger vanligen gastrointestinala symptom men kan också ge mer diffusa symptom hos både barn och vuxna. Gastrointestinala symptom är bland annat diarré, buksmärta, uppblåst buk, förstoppning, illamående/kräkningar.

Mer diffusa symptom kan vara viktnedgång, tillväxtpåverkan, sen pubertet och utebliven menstruation samt kronisk trötthet/depression. Bristtillstånd på bl a på järn, folsyra, B12, kalcium och zink. Avvikande leverprover, aftösa sår i munnen, neuropati, artralgi och ofrivillig barnlöshet kan alla vara associerade med celiaki liksom påverkad benmineralisering/osteoporos/återkommande frakturer och emaljdefekter.

Dermatitis herpetiformis kan betraktas som en hudmanifestation av celiaki.

Celiaki ger histologiska förändringar i tunntarmsslemhinnan av varierande svårighetsgrad. En glutenfri kost ger utläkning av tarmskadan och tidigare förhöjda nivåer av sjukdomsspecifika antikroppar sjunker. Vid återintroduktion av gluten i kosten kommer tarmskadan tillbaka liksom förhöjda nivåer av antikroppar i blodet.

Celiaki finns i ökad frekvens hos vissa riskgrupper som förstegradssläktingar till personer med celiaki, personer med selektiv IgA-brist samt patienter med andra autoimmuna sjukdomar som typ 1 diabetes, tyreoidesjukdom, leversjukdom, reumatiska sjukdomar, Addisons sjukdom och vid mikroskopisk kolit. Ökad risk finns även vid Downs syndrom, Turners syndrom och Williams sjukdom.

Celiaki är starkt kopplad till de ärftliga antigenpresenterande HLA-klass II molekylerna DQ2 (DQ2.5 och DQ2.2) och DQ8. DQ2.5 påvisas i ca 90 % av fallen och med få undantag har nästan alla DQ2.2 eller DQ8. Frånvaro av dessa alleler har således ett högt negativt prediktivt värde. Men DQ2 eller DQ8 och förekommer hos ca 40-50% av befolkningen och kan därför inte användas för diagnostik av celiaki.

Vävnadstransglutaminas-antikroppar (IgA/IgG) a-tTG/TG2 (IgA/IgG)Gäller för
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin

LU

Klinisk immunologi, Allergi och inflammatoriska
tarmsjukdomar**Svar/Tolkning/Bedömning**

IgA-antikroppar mot TG2 har en god sensitivitet (90-98%) och en mycket hög sjukdomsspecificitet (~98%) för celiaki och är förstahandsvalet för alla åldrar. Vävnadstransglutaminas har visats vara huvudantigenet som detekteras av antikroppar mot endomysium (EmA).

Alla prov screenas för IgA-brist och vid misstanke om lågt IgA analyseras total IgA och resultatet svaras ut. Samtidigt analyseras i dessa fall IgG-antikroppar mot TG2 automatiskt. Anti-TG2 IgG analyseras också efter särskild förfrågan.

Hos barn under 2 år med celiaki kan a-TG2 IgA i början vara negativt och provet bör då tas om vid ett senare tillfälle. Hos barn under 2 år kan a-DGP IgG uppträda före a-TG2, men det positiva prediktiva värdet av enbart IgG-anti-DGP är lågt vid låga nivåer.

Det finns en studie (8) som visar att de serologiska markörerna har lägre sensitivitet hos äldre personer (>70 års ålder). I denna åldersgrupp verkar a-DGP ha högre sensitivitet än a-TG2 IgA men det prediktiva värdet är lågt vid låga nivåer.

Diagnos enbart baserat på serologi kräver två separata prov med a-TG2 förhöjda >10 gånger övre normalvärdet (>ULN). Det gäller för både barn och vuxna. Det är viktigt att inte glutenfri diet påbörjas innan två separata prov har tagits. För diagnoskriterier i övrigt, se Nationellt vårdprogram för celiaki från 2020 (7).

Metodik/mätprincip

a-TG2 i serum eller plasma bestäms med hjälp av enzymlänkad immunoassay (EliA). Provbunnar belagda med humant rekombinant TG2-antigen fylls med patientprov. Om patientprovet innehåller de aktuella antikropparna kommer de att bindas till motsvarande antigener. När ej bundna antikroppar tvättats bort tillsätts enzymlänkade antikroppar mot humana IgA- respektive IgG-antikroppar för att bilda antikropp-konjugat komplex. Efter inkubering tvättas obundet konjugat bort och det bundna komplexet inkuberas med en framkallningslösning. När reaktionen stoppats mäts reaktionsblandningens fluorescens. Ju högre svarsvärde, desto mer specifikt IgA respektive IgG finns i provet. Testresultaten utvärderas genom att svaren från patientproven jämförs direkt med svaren från kalibreringsprov.

Referensintervall

Test	Enhet	negativt	gränsoområde	positivt
Anti-tTG/TG2 (IgA/IgG)	kU/L	< 7	7 – 10	> 10

Felkällor

Vid hemolys i provet frisätts transglutaminas från erythrocyterna som binder upp en del av de eventuella antikroppar som kan finnas. Hemolys, även mikroskopisk sådan, kan därmed orsaka falskt negativt resultat för a-TG2 vid koncentrationer mellan 1-7 KE/L. Hemolys kan föreligga pga sjukdom men har oftare uppstått i samband med provtagning, speciellt då tryck utövats för att få ut blod t ex vid kapillärprovtagning eller mekaniskt vid provtransport eller handhavande av provet.

Vid misstanke om hemolys rekommenderas ny provtagning och analys av både anti-DGP IgG och a-TG2/a-tTG. Var god ange på remissen att det är kontroll pga. hemolysmisstanke.

Vävnadstransglutaminas-antikroppar (IgA/IgG) a-tTG/TG2 (IgA/IgG)Gäller för
Klinisk immunologi och transfusionsmedicin

LU

Klinisk immunologi, Allergi och inflammatoriska
tarmsjukdomar**Referenslitteratur**

1. Truedsson L, red. Klinisk immunologi. Studentlitteratur, Lund; 2012.
2. Brusco G. et al, Transglutaminase and celiac disease: endomysial reactivity and small bowel expression, Clin Exp Immunol 1999; 118: 371-375
3. Dieterich, W. et al, Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease, Nature Medicine 1997; vol.3, nr.7, 797-801.
4. Verdu E.F. et Schuppan D. Co-factors, Microbes, and Immunogenetics in Celiac Disease to Guide Novel Approaches for Diagnosis and Treatment. Gastroenterology 2021;161:1395–1411.
5. Ivarsson A et al: Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. Pediatrics 2013, 131(3):e687-694
6. Husby S et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020 Jan;70(1):141-156.
7. Nationellt vårdprogram för celiaki. [SPGHN Celiaki vårdprogram 20200114.pdf](#)
8. Dahle C et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides identify adult celiac disease patients negative for antibodies against endomysium and tissue transglutaminase. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32(2):254-260.
9. Sollid LM et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. J.Exp.Med. 1989;169:345-50.
10. Karell K et al. HLA types in celiac disease Patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol. 2003 Apr;64(4):469- 77.
11. Liu E et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):42-9.
12. Wolf J et al. Hemolysis and IgA-antibodies against tissue transglutaminase: When are antibody test results no longer reliable? Clin Lab Anal. 2018;32:e22360. <https://doi.org/10.1002/jcla.22360>
13. Eriksen F et al. Hemolysis may cause false negative results and underdiagnosis of celiac disease when measuring anti-tissue transglutaminase antibodies in serum by immunoassays. Scan J Clin Lab Invest. 2018;78(5): 428-429.