

Cøliaki hos voksne

En sygdom under hastig forandring

1. del af 3

**Af speciallæge, dr.med. Eivind Gudmand-Høyer,
Klinik for Mave-Tarmsygdomme,
Lyngby Hovedgade 57 B, 2400 Kgs. Lyngby**

Cøliaki er i dag defineret som en tilstand, der kan optræde i genetisk disponerede individer, og som er karakteriseret ved en reversibel læsion af tyndtarmens slimhinde forårsaget af en permanent intolerance overfor gluten.

Denne definition står overfor en revision.

Tilstanden cøliaki blev først beskrevet af Samuel Gee i 1987, selv om den har været kendt siden oldtiden. Det var imidlertid først i begyndelsen af 1950'erne at man fik kendskab til sygdommens patogenese, diagnose og behandling. Dette skyldtes primært at W. K. Dicke og medarbejdere observerede, at tilstanden hos patienter med cøliaki i Holland forbedredes under anden verdenskrig, hvor der var mangel på hvedemel, for atter at forværres efter krigen samtidigt med, at fødevarerituationen normaliseredes.

Efter en række kliniske diætforsøg kunne han bevise, at det toksiske agens var gluten i de almindelige kornsorter.

Det bør her fremhæves, at Gudrun Egelund hos den danske børneoverlæge P.W. Bræstrup allerede i årene lige efter krigen havde påvist, at børn med cøliaki blev raske, hvis de undgik hvedemel i kosten (1).

Kort efter påviste J.W. Paulley, at cøliakerne havde en histologisk karakteristisk tyndtarmsslimhinde med villus atrofi og krypt hyperplasi, der efter indførelsen af Crosby kapslen og Rubins kapsel i 1960'erne til den perorale tyndtarmsbiopsi, blev det ende-

lige diagnostiske kriterium for cøliaki.

Cøliaki blev tidligere opfattet som en sjælden sygdom med en ensartet klinisk manifestation, og som alene optrådte i de første år af livet, når glutenholdige fødevarer blev introduceret i kosten.

De senere år har indførelsen af tyndtarmsbiopsi via gastroskop og især indførelse af de forskellige serologiske tests gjort det lettere at stille diagnosen cøliaki, hvilket har medført et øget kendskab til de forskellige aspekter af sygdommen.

Flere og flere voksne får nu stillet diagnosen cøliaki. Godt 20% af patienterne får cøliaki efter at de er fyldt 60 år (2). Selv har forfatteren diagnosticeret adskillige patienter med cøliaki på mere end 80 år og med kun kort tid varende symptomer herpå. Sygdommen kan opstå i relation til en graviditet eller fødsel, efter en tarminfektion eller andre stress situationer udover en række andre endnu ukendte provokerende faktorer af såvel miljømæssig som genetisk karakter.

Prævalens

Med de øgede muligheder for at stille diagnosen, er det nu blevet indlysende, at cøliaki er en meget almindelig tilstand.

Prævalensen af cøliaki er i adskillige udenlandske undersøgelser fundet til mellem 2 og 10 per 1000 indbyggere (3-5). Det er også fundet, at ratio mellem udiagnosticerede og diagnosticerede patienter må være som 7-8 til 1 (4). Cøliaki er således som et isbjerg,

hvor 80 til 90% er skjult under vandlinien, men som man ved er der. Herhjemme foreligger en retrospektiv undersøgelse af voksne, diagnosticerede cøliakipatienter i Københavns Amt i årene 1976 til 91 (6), der viser en prævalens på ca. 1 per 2000 indbyggere. Herudover foreligger kun en serologisk undersøgelse af raske bloddonorer, der viser en prævalens, der er 4 gange så stor (7). Inkluderer patienterne i de risikogrupper, der ikke kan være donorer, peger det mod, at antallet herhjemme af udiagnosticerede patienter også kan være 7 til 8 gange større end af diagnosticerede. Da symptomgivende cøliaki hyppigt først opstår i voksen alder, må det ligeledes formodes, at prævalensen blandt voksne må være større end hos børn.

Man kan undre sig over, at antallet af diagnosticerede patienter med cøliaki i Danmark såvel blandt børn som voksne udenfor al tvivl er mindre, end i de andre nordiske lande. Alene medlemstallet i de nationale patientforeninger i det øvrige Norden er mere end 10 gange så stort som i Danmark. Er vi for dårlige til at stille diagnosen eller hvad kan årsagen ellers være?

Med indførelsen af de serologiske

Tabel 1

Typiske symptomer ved cøliaki

- Kronisk diaré
- Vægttab
- Opdrevet abdomen
- Muskelatrofi
- Jernmangelanæmi
- Folinsyre-mangel
- Osteoporose

Tabel 2.

Mindre typiske symptomer ved cøliaki

- Colon irritabile lignende
- Infertilitet / gentagne aborter
- Led - og muskelsmerter
- K - vitaminmangel
- Forhøjede transaminaser
- Emaljedefekter
- Ængstelse og depression
- Ataksi
- Polyneuropathi
- Epilepsi

tests som screening for cøliaki er der dog ingen tvivl om at antallet af udiagnosticerede tilfælde vil falde fremover.

Kliniske symptomer hos voksne cøliakere

Modsat det relativt ensartede kliniske billede, som børn med cøliaki præsenterer sig med, frembyder voksne cøliakipatienter et bredt spektrum af kliniske symptomer, der ofte ikke er relateret til gastrointestinal kanalen, og som kan være af alle sværhedsgrader.

De fleste af de voksne cøliakere, der diagnosticeres i dag, har færre og mildere symptomer end tidligere (8). Nogle er endog symptomfrie. Kun ca. 50% af de voksne patienter har diaré som et klinisk betydende symptom.

Det objektive symptom, som de fleste voksne cøliakere oftest frembyder, er jernmangelanæmi ofte i kombination med folinsyremangel. I en engelsk undersøgelse fra almenpraksis fandtes således, at 1 ud af hver 33 patient, der henvendte sig på grund af jernmangelanæmi og træthed, havde cøliaki (9).

Andre primære manifestationer af en cøliaki hos voksne kan være knoglefrakturer pga. osteomalaci/osteoporose (10,11), infertilitet (12), blødningsforstyrrelser og utvivlsomt forskellige neurologiske (13,14) og psykiatriske tilstande (15,16). En gruppe med bl.a. deltagere fra Aarhus har således fundet en relativ stor hyppighed af cøliaki blandt skizofrene patienter (17), ligesom der er beskrevet enkelte tilfælde af patienter med skizofreni, der blev raske på en glutenfri diæt (15). Det er her tankevækkende, at transglutaminase, det enzym

der indgår i den patofysiologiske mekanisme ved cøliaki, er universelt udbredt i samtlige indre organer.

Med ny viden dukker nye problemer og nye spørgsmål op. De fleste er relateret til de klinisk mere milde tilfælde af cøliaki og til cøliaki i voksenalder.

Et af de store spørgsmål er, hvordan man skal forholde sig til det formentlig store antal patienter med en klinisk mild men endnu udiagnosticeret cøliaki. Forløbet af den klinisk milde eller asymptomatiske cøliaki er ukendt. Vil den vise sig at medføre osteoporose, øget cancerforekomst, infertilitet og øget abortrisiko, væksthæmning eller blot en øget uspecifik morbiditet? Størrelsen af disse problemer og betydningen af en glutenfri diæt er ukendt i denne population, om end det er velkendt, at introduktion af en glutenfri diæt i de symptomatiske tilfælde mindsker risikoen herfor.

Cøliaki ved andre sygdomme

Ved nogle tilstande forekommer cøliaki hyppigere end i baggrundsbefolkningen.

Ved dermatitis herpetiformis forekommer cøliaki hos 80 til 90% af patienterne. Det er også velkendt, at hudsygdommen bedres eller svinder på behandling med en glutenfri diæt. I øvrigt er de fleste af disse tilstande ligesom cøliaki karakteriseret ved at være autoimmune.

Der foreligger nu adskillige undersøgelser, der viser, at prævalensen af cøliaki ved insulinkrævende diabetes ligger mellem 4 og 10% (18). Ved en undersøgelse fra børneafdelingen på

Odense Universitetssygehus fandtes således, at 11 børn ud af 106 med insulinkrævende diabetes havde cøliaki (19).

Disse undersøgelser har medført, at »The American Pediatric Diabetes Association« har anbefalet, at børn med diabetes screenes for cøliaki en gang årligt gennem nogle år, medens voksne med diabetes anbefales screenet hvert 3 år.

Former for cøliaki

Betegnelsen for de symptomsvage eller asymptomatiske tilfælde af cøliaki er lidt forvirrende. Ved *latent cøliaki* forstås tilfælde med normal tyndtarmsslimhinde på en glutenholdig kost, hos personer som tidligere har fået diagnosticeret en cøliaki, der har responderet på en glutenfri diæt. I praksis drejer det sig om personer med cøliaki i barndommen, der som teenagere bliver non-respondere til gluten, et velkendt fænomen.

Potentiel cøliaki er betegnelsen for personer, som frembyder en markør, der identificerer dem som værende i risiko for at udvikle cøliaki. Det kan dreje sig om personer mistænkt for cøliaki med fund af normal tyndtarmshistologi men med forhøjede cøliakiantistoffer, eller hvor tarmsekretet viser et for cøliaki karakteristisk antistofmønster, personer med et øget antal intraepiteliale lymfocytter, tilstedeværelse af en cøliaki-associeret HLA-genotype eller som frembyder en øget intestinal permeabilitet. Personer med en abnorm rektal immunreaktion efter lokal instillation af gluten har vist sig at være i stor risiko for at udvikle cøliaki.

Om en latent cøliaki på et senere tidspunkt bliver manifest afhænger ikke alene af mængden af gluten i kosten, men også af alderen ved introduktionen af gluten i kosten. Jo tidligere i livet gluten introduceres, jo flere med latent cøliaki vil blive manifesterede. Herudover kan bl.a. en gastrointestinal infektion trigge en latent cøliaki, det samme kan forskellige stresssituationer, graviditet og fødsel, ligesom andre endnu ukendte genetiske faktorer og miljøfaktorer har betydning for, hvor svære symptomer patienten får.

Konklusionen herpå må være, at personer med latent eller potentiel cøliaki er personer som tidligere har haft eller som fremover er i risiko for at udvikle cøliaki.

Herudover har vi patienter med en

Tabel 3.

Tilstande med øget hyppighed af cøliaki

- Dermatitis Herpetiformis
- Type 1 diabetes
- Autoimmun thyreoiditis
- IgA - mangel
- Morbus Sjögren
- Mikroskopisk colitis
- Collagen colitis
- Rheumatoid arthritis
- Down's syndrom
- Skizofreni?
- Inflammatoriske tarmlidelser.

transient eller forbigående cøliaki. Det er personer som ikke opfylder de formelle krav til cøliaki, men som reagerer på en glutenfri diæt og som ikke behøver at få symptomer igen, hvis de genoptager den glutenholdige kost.

Det er evident, at der også er nogle patienter som er glutenintolerante, selv om de ikke frembyder nogen af de diagnostiske kriterier for cøliaki (20). Selv har jeg haft adskillige patienter til undersøgelse for cøliaki, som ikke kunne påvises, men som reagerede med gastroenterologiske eller andre symptomer på gentagne om end åbne glutenprovokationer. Det er også velkendt, at medlemmer af nogle patientforeninger er overbeviste om at deres sygdom kan holdes nede på en glutenfri diæt. Forhold, der kræver, at blive undersøgt nærmere.

Cøliaki og colon irritabile

Det er nærliggende at tro, at der blandt den store gruppe patienter, der går under diagnosen colon irritabile, vil være et antal patienter, hvor årsagen til deres tarmproblemer skyldes en cøliaki. Saunders et al. (21) fandt da også, at hyppigheden af cøliaki blandt 300 patienter, der opfyldte Rom-kriterierne for colon irritabile, var 7 gange større end i et lige så stort matched kontrolmateriale. I en anden undersøgelse, hvori indgik 150 patienter med colon irritabile, fandtes 20% af patienterne at have cøliaki (22). Disse og lignende undersøgelser har da også medført, at nogle nationale videnskabelige selskaber har anbefalet, at patienter med colon irritabile rutinemæssigt screenes for cøliaki.

Meget tankevækkende er undersøgelsen af Warshaffe et al. (23) fra 2001. De bestemte anti-transglutaminase antistof og anti-Gliadin antistof IgA i duodenal aspiratet fra 102 patienter med colon irritabile og diaré. Blandt de 102 patienter havde 30% positive antistoffer i aspiratet. 26 af patienterne med positive antistoffer blev sat på en glutenfri diæt. Ved en

efterundersøgelse 6 måneder senere fandtes ikke alene et fald i de serologiske titre hos dem, men også at hyppigheden af toiletbesøg var faldet signifikant. Forfatterne konkluderer, at en undergruppe af patienter, der går under diagnosen colon irritabile, har en latent eller potentiel cøliaki som med fordel vil kunne behandles med en glutenfri diæt.

En analyse foretaget ud fra den forudsætning, at blot 3% af patienterne med colon irritabile havde cøliaki, viser at en serologisk screening af patienter i denne gruppe med indledende serologiske tests efterfulgt af en tyndtarmsbiopsi i de serologisk positive tilfælde, vil være cost effective (24).

Referencer

1. Egelund G. Kartoffelstivelse ved i øvrigt stivelsesintolerante tilfælde af cøliaki. *Nord Med* 1951, 46, 1592.
2. Hankey GL & Holmes GK. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994, 35, 65-7.
3. Johnston SD et al. Prevalence of celiac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997, 350, 1370.
4. Catassi C et al. The celiac iceberg in Italy. *Acta Paediatr* 1996, 85, 20-4
5. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999, 69, 354-65.
6. Bode S & Gudmand-Hoyer E. Incidence and prevalence of adult coeliac disease within a defined geographic area in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31, 694-9.
7. Weile B et al. Screening Danish blood donors for antigliadin and antiendomysium antibodies. *Acta Paediatr Suppl* 1996, 412, 46.
8. Bode S & Gudmand-Hoyer E. Symptoms and haematological features in consecutive adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31, 54-60.
9. Hin H. et al. Coeliac disease in primary care. *BMJ* 1999, 318, 164-7.
10. Bode S et al. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut* 1991, 32, 1342-5.
11. Vasquez H et al. Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000, 95, 183-9.
12. Collin P et al. Infertility and celiac disease. *Gut* 1996, 39, 382-4.
13. Bruzelius M et al. Celiac disease can be associated with severe neurological symptoms. *Läkertidningen* 2001, 98, 3538-42.
14. Chin RL et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003, 60, 1566-8.
15. De Santis A et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a celiac patient. *J Intern Med* 1997, 242, 421-3.
16. Wei J & Hemmings, GP. Gene, Gut and schizophrenia. *Med Hypoth* 2005, 64, 547-52.
17. Eaton WW et al. *BMJ* 2004, 328, 438-9.
18. Crone J et al. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Ped Gastroenterol Nutr.* 2003, 37, 67-71.
19. Hansen D et al. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001, 90, 1238-43.
20. Cooper BT et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980, 79, 801-6.
21. Saunders DS et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome. *Lancet* 2001, 358, 1504-8.
22. O'Leary C et al. Coeliac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002, 97, 1463-7.
23. Wabnshaffe U et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001, 121, 1329-38.
24. Mein SM & Lada Baum U. Serological testing for celiac disease in patients with symptoms of irritable bowel syndrome: a cost effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19, 199-201.

Cøliaki hos voksne

En sygdom under hastig forandring