

NEDSAT EKSOKRIN PANKREASFUNKTION VED CØLIAKI

VED SPECIALLÆGE, DR. MED.
EIVIND GUDMAND-HØYER,
GASTROLAB

På trods af glutenfri diætbehandling

Det er velkendt, at ikke få patienter med cøliaki fortsat har tarmproblemer på trods af, at de overholder en glutenfri diæt. Ved en spørgeskema undersøgelse angav 23 % af 183 voksne cøliakere fra Københavns Amt, at de fortsat havde tarmgener, dog som oftest færre end før påbegyndelsen af den glutenfrie diæt (1).

Årsagerne til de fortsatte tarmgener kan være flere. Cøliakeren kan evt. uforvarende fortsat indtage mindre mængder gluten, eller kan have konkurrerende tarmproblemer af anden årsag, som også ses hos andre mennesker.

Der kan bl.a. være tale om en laktosemalabsorption, en fruktosemalabsorption, infestation med Giardia Lamblia eller en bakteriel overvækst i tyndtarmen (2). Sidstnævnte angives som en ikke sjældent årsag. En obstipation evt. en proximal obstipation ses også hyppigt ved cøliaki formentlig pga. den fiberfattige glutenfri kost, som cøliakerne

spiser. Dette forhold er dog velkendt, hvorfor de fleste cøliakere indtager et fibertilskud på forskellig vis.

En nedsat pankreasfunktion ved cøliaki som årsag til persisterende gener trods en sufficient diætbehandling er beskrevet i kasuistiske meddelelser gennem de sidste 10 – 20 år (3-7) og i en enkelt lille ukontrolleret undersøgelse (8), men først i den allerseneeste tid har det været praktisk muligt at gennemføre større undersøgelser herover. Årsagen hertil er introduktionen af en ny, i praksis let gennemførlig , FDA – anerkendt pankreasfunktionsundersøgelse – Elastase-1 Testen (9).

CØLIAKI

Cøliaki er en sygdom, der skyldes intolerans overfor gluten i de almindelige danske kornsorter hvede, rug og majs. De fleste cøliakere synes dog at kunne tolerere havre.

Figur 1.

PANKREAS' FUNKTION	
Groft forenklet	
Endogen sekretion:	Insulin Glucagon
Eksogen sekretion:	Lipase, spalter lipider Trypsin, spalter proteiner Amylase, spalter kulhydrater
	H ₂ O + HCO ₂ (bicarbonat), ca. 2 liter per døgn, pH 8.
Hormoner i duodenalslimhinden, der stimulerer den eksokrine sekretion: <i>Cholecystokinin/Pancreozymin frigør enzymsekretionen</i> <i>Sekretin stimulerer bicarbonat sekretionen.</i>	

Figur 2.

SYMPTOMER PÅ EKSOKRIN PANKREASINSUFFICIENS
+/- fedtdiaré
+/- abdominalsmerter
borborygmi
mager statur
tegn på malabsorption/malnutrition
vekslende diaré
ildelugtende afføring
udspilet abdomen

Symptomerne ved cøliaki beskrives traditionelt som abdominalgener med koliksmarter, borborygmi og diare med vægttab og tegn til malabsorption. Klinisk beskrives patienterne med opdrejet abdomen, tynde arme og ben samt flade nates.

Med indførelsen af tests for cøliakiantistoffer i serum kan langt flere patienter i dag screenes for cøliaki end tidligere og parallelt hermed er fundet mange patienter med klinisk mindre fremtrædende symptomer. Således præsenterer ca. halvdelen af de voksne nydiagnosticerede patienter sig i dag med hovedsymptomet jernmangelanæmi, ligesom mange patienter kun præsenterer sig med colon-irritabile lignende gener (10).

KRONISK PANKREATIT

Pancreas' endokrine og eksokrine funktion er groft skitseret i Figur 1. Pancreas er af afgørende betydning for fordøjelsen af såvel kulhydrater som proteiner og lipider.

Det dominerende symptom ved kronisk pankreatit beskrives i lærebøgerne som dybe abdominalsmerter lokaliseret opadtil i abdomen med udbredning under begge curvaturer og ofte med udstråling til ryg. Smertefri tilfælde forekommer kun hos et mindre antal. Vægttab angives at optræde hos ca. 80 % af patienterne.

Med indførelse af den i praksis let gennemførlige pankreas funktionsundersøgelse Elastase-1 Testen og herved muligheden for at undersøge et større antal patienter med tarmgener er symptomatologien ved kronisk pankreatit markant ændret, idet flertallet af patienterne i dag ingen smerter har. Et vægttab forud for diagnosticeringen er heller ikke længere almindeligt.

Patienter med eksokrin nedsat pankreasfunktion frembyder i dag kliniske symptomer af mere ukarakteristisk karakter – som tilfældet er for patienter med cøliaki – evt. blot af colon irritabile lignende karakter eller som mono-symptomatisk diaré (11), og har ofte gået under disse diagnoser i årevis.

De kliniske symptomer ved kronisk pankreatitis fremgår af Figur 2.

FAECAL ELASTASE-1 TEST

Fæcal Elastase-1 er et proteolytisk enzym, der dannes og secerneret helt parallelt med de andre pankreaszymer. Elastase-1 har som eneste funktion specifikt at hydrolysere Elastin. Elastase-1

Figur 3.

PANKREAS UNDERSØGELSESMETODER	
Funktionelle:	
Pancreozymin – Sekretin Test	
Borgstrøm Test	
Fæces Elastase – 1 Test	
Billeddiagnostiske:	
Ultralyd	
ERCP	
CT – scanning	
MR – scanning	

passerer uforandret igennem tarmkanalen og er uafhængig af samtidig tilførsel af pankreaszymer. Bestemmelse af Elastase-1 i fæces er helt specifik for den eksokrine pankreasfunktion, og er en FDA-ankendt pankreasfunktionsundersøgelse med en såvel sensitivitet som specificitet ved moderat til svær kronisk pankreatitis på mere end 93 % (9).

Elastase-1 i fæces har en holdbarhed ved stuetemperatur på en uge og ved -20 grader C i op til 12 måneder. En fæcesprøve på 200 mg er tilstrækkelig for analysen og kan uden forberedelse af nogen art sendes i et almindeligt fæcesrør og med almindelig post til laboratoriet (12).

UNDERSØGELSESMETODER

De FDA-ankendte funktionsundersøgelser af pankreas' eksokrine funktion udover Fæces Elastase-1 Testen samt de

billeddiagnostiske undersøgelser fremgår af Figur 3.

Pancreozymin-Sekretin testen betragtes almindeligvis som 'Guld-Standarden' for pankreasfunktionen. Testen indebærer at Pancreozymin og Sekretin gives intravenøst hvorefter pancreassekret opsamles til enzybestemmelse via en sonde nedlagt i duodenum. Det samme gælder Borgstrøm- eller Lund-Testen hvor pancreasfunktionen stimuleres af et oralt indtaget prøvemåltid.

I forhold til Fæces Elastase-1 Testen er disse funktionsundersøgelser såvel besværlige, ubehagelige som tidsrøvende, uden at dette modsvarer en tilsvarende diagnostisk fordel.

De billeddiagnostiske undersøgelser har kun betydning for vurderingen af den funktionelle pankreasfunktion ved sværere forandringer af pankreas, hvor en samtidig nedsættelse af den eksokrine pankreasfunktion er sandsynlig. Dette er dog ikke altid er tilfældet, hvorfor en patologisk scanning altid bør følges op af en fysiologisk undersøgelse af pankreas' eksokrine funktion. Omvendt udelukker en normal scanning på ingen måde en nedsættelse af pankreas' eksokrine funktion og funktionsundersøgelse bør i alle tilfælde foretages ved mistanke herom.

UNDERSØGELSER

I 2007 er publiceret 2 artikler omhandlende kronisk pankreatitis og den eksokrine pankreasfunktion ved cøliaki.

Ludvigsson et al (13) udtrak for perioden 1964 – 2003 i alt 14.239 patienter med cøliaki og 69.381 kontrolpatienter fra de svenske nationale registre. Kontrolpatienterne blev matchet mht. alder, køn, registreringsår samt bopæl

Figur 4.

LEEDS, J S ET AL. 2007: COELIAC DISEASE AND PANKREATIC INSUFFICIENCY			
	No. total	No. + insuff.	No. % insuff.
A: Nydiagnosticerede CD:	57	6	11
B: Behandlede CD, raske:	89	5	6
C: Behandlede CD, +diaré:	66	20	30
D: Kronisk Diaré, ikke CD:	50	2	4

I gruppe C fandtes signifikant flere med pancreasinsufficiens ($p < 0,0001$) end i de øvrige grupper.

Figur 5.

TILSTANDE MED ØGET HYPPIGHED AF CØLIAKI

Dermatitis Herpetiformis

Type – I diabetes

Autoimmun thyreoiditis

IgA – mangel

Morbus Sjögren

Mikroskopisk colitis

Collagen colitis

Rheumatoid arthritis

Down's syndrom

Inflammatoriske tarmlidelser

Skizofreni ?

og nu også

Kronisk Pankreatitis / pankreasinsufficiens

på diagnosetidspunktet. Undersøgelsen konkluderede, at patienter med cøliaki har en øget risiko for at få pankreatitis. Antallet af cøliakipatienter med kronisk pankreatitis var 19 gange højere end blandt kontrolpatienterne.

Leeds et al (14) undersøgte pankreasfunktionen med Pancreas Elastase – 1 Testen hos 209 voksne patienter med cøliaki. Patienterne blev opdelt i 3 grupper (Figur 4). Gruppe A bestod af patienter med nydiagnosticeret cøliaki, gruppe B af cøliakipatienter, der var symptomfrie på en glutenfri diæt, og gruppe C af patienter der på trods af en glutenfri diæt havde diaré. En kontrolgruppe bestod af 50 patienter med diaré men uden cøliaki.

Som det fremgår af tabellen havde 30 % af cøliakipatienterne med diaré på en glutenfri kost (gruppe C) en nedsat pankreasfunktion. Dette var højsignifikant flere ($p < 0,0001$) end i de andre grupper inklusive gruppe A med de ubehandlede patienter.

Efter tilskud af pankreaszymer faldt

det gennemsnitlige antal af diaréer i gruppe C fra 4 til 1 ligesom konsistensen af fæces blev fastere.

Årsagen til en nedsat pankreasfunktion hos cøliakere på en glutenfri kost bedømt ud fra Elastase-1 Testen kan være flere. Der kan være tale om:

- 1) En reel tilstedeværelse af en kronisk pankreatit
- 2) En dysregulering af pankreasfunktionen pga. nedsat sekretion af pancreozymin/sekretin forårsaget af den tidligere eller aktuelt persisterende villusatrofi i duodenum
- 3) Shared immunological traits.

KONKLUSION

Konklusionen på de foreliggende undersøgelser over pankreasfunktionen ved cøliaki er, at kronisk pankreatitis forekommer hyppigere blandt behandlede cøliakere end i normalbefolkningen og at en nedsat eksokrin pankreasfunktion kan være en af årsagerne til de fortsatte tarmgener, som ses hos nogle patienter med cøliaki på trods af, at de overholder en glutenfri diæt.

Hos sådanne patienter vil et tilskud af pankreaszymer til måltiderne kunne ophæve/mindske disse gener.

En kronisk pankreatitis/nedsat eksokrin pankreasfunktion må således føjes til listen over årsager til, at cøliakere på en glutenfri kost fortsat har tarmgener (2, 15). Se Figur 5.

REFERENCER

1. Gudmand-Høyer, E. Cøliaki. *Lægemagasinet* 2001, 5, 10 – 17.
2. Gudmand-Høyer, E. Cøliaki hos voksne. *Behandling og komplikationer. Del 3. Lægemagasinet* 2005, 4, 19 – 23.
3. Dreiling, DA. The pancreatic secretion in the malabsorption syndrome and related malnutrition states. *J Mt Sinai Hosp N Y* 1957, 24, 243 – 50.
4. Regan, PT et al. Exocrine pancreatic insufficiency in coeliac sprue: a cause

of treatment failure. *Gastroenterology* 1980, 78, 484 – 7.

5. Weizman, Z et al. Treatment failure in coeliac disease due to coexistent exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatrics* 1987, 80, 924 – 6.
6. Fremann, HJ. Hepatobiliary tract and pancreatic disorders in coeliac disease. *Can J Gastroenterol* 1997, 11, 77 – 81.
7. Pitchumoni, CS et al. Chronic calcific pancreatitis in association with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1977, 68, 358 – 61.
8. Patel, RS et al. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 199, 50, 823 – 827.
9. Löser, C et al. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996, 39, 580 – 6.
10. Saunders et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome. *Lancet* 2001, 358, 1504 – 8.
11. Di Magno, EP et al. Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology* 1972, 63, 25 – 32.
12. Langkisch, PG. Now that faecal elastase is available in the United States, should clinicians start using it. *Curr Gastroenterol Rep* 2004, 6, 126 – 31.
13. Ludvigsson, JF et al. Risk of Pankreatitis in 14,000 Individuals With Celiac Disease. *Clin Gastroent Hepatol* 2007, 5, 1347 – 53.
14. Leeds, JS et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25, 265 – 71.
15. Gudmand-Høyer, E. Tarmproblemer hos cøliakere på en glutenfri diæt. *Cøliakinyt. Medlemsblad for Dansk Cøliaki Forening* 2005, 1, 22 – 24.