



# Screening for cøliaki hos voksne

**Cøliaki er langt vanligere enn man tidligere har antatt. Det kliniske bildet er svært variert, noe som gjør at diagnosen kan være vanskelig å stille hos mange. Høy grad av klinisk årvåkenhet er nødvendig. Derfor kan screening av risikokategorier være tjenlig. Selv hos pasienter med asymptomatisk sykdom kan man finne biokjemiske tegn på malabsorpsjon, f.eks. folat-, vitamin- og jernmangel, og mange har osteopeni. Ubehandlet cøliaki medfører en signifikant økt risiko for utvikling av malign sykdom.**

**Relevant litteratur fra bl.a. Medline er gjennomgått. Risikogrupper der screening er aktuelt er familiemedlemmer, pasienter med cøliakiassosiert sykdom og pasienter med ukarakteristiske symptomer. Screening av friske er blitt utført i forbindelse med epidemiologiske forskningsprotokoller, men har ingen indikasjon utover det.**

**Det er viktig å stille riktig cøliakidiagnose. Livslang behandling med strikt glutenfri kost er en effektiv behandling og beskytter mot langtidskomplikasjoner.**

Cøliaki var tidligere regnet som en sjelden sykdom. Senere års epidemiologiske forskning har vist at dette ikke er tilfellet. Dette skyldes neppe en reell økning i forekomsten, men heller bedre diagnostikk. Klinisk atypiske former er vanlig. Diagnosen kan derfor lett bli oversett. Etter hvert som man er blitt oppmerksom på dette, stilles diagnosen hos stadig flere. På 1980-tallet viste en epidemiologisk undersøkelse i Norge en prevalens av symptomgivende cølia-

ki på 1:650 (1). Dette var i tråd med tilsvarende undersøkelser fra andre land (2). Screeningundersøkelser har senere vist langt høyere prevalens (3). En slik undersøkelse blant blodgivere, dvs. presumptivt friske personer, i Bergen viste en prevalens på 1:340 (4). Også dette er i tråd med tilsvarende utenlandske studier (5-7). Screening av risikogrupper viser en betydelig høyere prevalens, f.eks. 4 % ved diabetes mellitus type 1 (8).

Retningslinjer for diagnostikk og behandling av cøliaki er tidligere fylldig omtalt i Tidsskriftet (9), og blir ikke nærmere omtalt her. Verifisering av tynntarmsforandringene ved biopsi og effekt av behandlingen står imidlertid sentralt.

## Hvordan screene?

Det finnes ingen gullstandard for cøliakiscreening. Tynntarmsbiopsi regnes fortsatt som fasit for diagnosen, men dette er en invasiv undersøkelse som ikke egner seg for masseundersøkelser. Man må derfor ty til blodprøver. Ingen av de tilgjengelige testene er ideelle. Kvantitering av IgA- og IgG-gliadinantistoff har vært brukt i mange år. Dette er sekundære fenomener i en sykdom som er immunologisk mediert via cellulære mekanismer. Ved ELISA-teknikk kan sensitiviteten være så høy som 96 % og 97 % (10, 11), men i andre materialer varierer det fra 40% (12) til 81% (13). Pga. lav spesifisitet er det imidlertid nødvendig med ytterligere screening av positive sera før endelig avklaring med biopsi. Slik sekundær screening har vanligvis vært utført med endomysiumtest, som har en spesifisitet på opp mot 100 % (14). Falskt negative tester kan likevel forekomme (15), spesielt ved partiell totteatrofi. Det er dessuten viktig å være oppmerksom på den økte forekomst av selektiv IgA-mangel ved cøliaki (16). IgA-baserte tester vil da være normale.

Det mest rasjonelle vil i dag være å starte en screening direkte med en endomysiumtest, kombinert med bestemmelse av total IgA, uten å gå omveien om påvisning av gliadinantistoff. Ved positiv endomysiumtest tas biopsi. Ved en slik tilnærming fant Ascher og medarbeidere (17) en sensitivitet og en spesifisitet på 100 %. Liknende resultater er funnet av andre (18, 19).

Det er nylig vist at vevstransglutami-

## Författare

NILS HOVDENAK  
Medisinsk avdeling  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen

nase har en sentral plass i patogenesen ved cøliaki (20). Enzymet kan muligens representere antigenet i endomysium, og modifierer gluten slik at det hos genetisk disponerte individer initierer en patologisk immunologisk respons (21). Det er utviklet laboratoriemetoder for påvisning og kvantitering av antistoffer mot vevstransglutaminase (22), med samme spesifisitet og sensitivitet som endomysiumtesten, og med mulighet for automatisering.

Dette er et betydelig diagnostisk fremskritt som i nær fremtid sannsynligvis vil bli det foretrukne screeningverktøy (23). Oppdagelsen av vevstransglutaminasen åpner også for et nytt syn på patogenesen ved cøliaki og kanskje for nye behandlingsprinsipper.

## Målgrupper

### Familie

Det foreligger en klar arvelig tendens, med opphopning i familier (24, 25). Påvisning av gliadinantistoff har vært brukt i screening av familiemedlemmer. Corazza og medarbeidere (26) fant på denne måten en prevalens hos førstegradsslektinger på 3,9 %. Familieundersøkelser der alle slektinger fikk tatt tynntarmsbiopsi, har vist prevalenstall på 2 % (25) og 5,5 % (27). De fleste av slektingene som har cøliaki, har asymptomatisk sykdom eller ukarakteristiske symptomer og ville derfor neppe ha fått diagnosen uten ved en screeningundersøkelse.

### Assosierte sykdommer

En rekke sykdommer er assosiert med cøliaki (28).

*Dermatitis herpetiformis.* Dette er den best kjente og den hyppigst forekommende. Hudlesjonene karakteriseres immunhistologisk ved granulære nedslag av IgA i basalmembranen og klinisk ved et sterkt kløende, papulovesikulært eksantem. Så godt som alle med denne sykdommen har cøliaki, selv om de fleste er asymptomatiske (29). Forandringene i tynntarmsbiopsien varierer sterkt og er ofte beskjedne.

Artikelen har tidligere varit publisert i Tidsskrift for den norske lægeforsening 1999; 119: 1885-7,

Fullständig litteraturlista återfinns i ursprungsversionen.

Men både funksjonsundersøkelser (30) og immunologiske undersøkelser (31) bekrefter diagnosen. Malignitetsutvikling og mortalitet er de samme som ved cøliaki (32), og behandlingen er den samme: glutenfri kost på livstid.

**Endokrine sykdommer.** Ved diabetes mellitus type 1 finnes cøliaki hos 4–6% (8, 33). Også her er tarmsykdommen ofte symptomfattig. Diettbehandlingen reduserer ikke insulinbehovet, snarere er det motsatte tilfellet, men reguleringen av diabetessykdommen blir bedre (34). Liknende forekomst sees ved autoimmune tyreoiditt (35, 36), og enkelte rapporter tyder på høy prevalens også ved Addisons sykdom.

**Bindevevssykdommer.** Det foreligger flere kasuistikker med kombinasjonen cøliaki og kronisk polyartritt, men sikker, statistisk signifikant assosiasjon er ikke påvist. Ved leddgikt er det funnet gliadinantistoff hos opptil 30–40 % av pasientene. Dette synes å være uspesifikke funn, da oppfølging med tyntarmsbiopsi ikke har påvist tilsvarende sikker økt forekomst av cøliaki (37). Ved lupus erythematosus disseminatus er det påvist cøliaki hos én av 21 pasienter (38). Materialet er for lite for statistisk vurdering, og kontrollmateriale forelå ikke. Ved Sjögrens syndrom er det påvist en signifikant økt forekomst på 3,3 % (39). Det finnes enkelttilfeller hvor diettbehandlingen har hjulpet på symptomer fra ledd og muskler, men gjennomgående er ikke dette tilfellet.

**Neurologisk og psykiatrisk sykdom.** Ataksi er den vanligste neurologiske manifestasjon av cøliaki (40). Diettbehandlingen har ingen innflytelse på sykdomsutviklingen, som vanligvis er progredierende. Det er også beskrevet perifer neuropati, som både kan være en assosiert tilstand og en komplikasjon ved mangeltilstander sekundært til malabsorpsjonen. Epilepsi forekommer ved cøliaki, spesielt i forbindelse med cerebrale forkalkninger (41). Prevalensen er ukjent.

Depressive sykdomsbilder er ikke sjelden ved ubehandlet cøliaki (42). Mest sannsynlig dreier det seg om sekundær reaksjon på generell sykdomsfølelse. I slike tilfeller vil diettbehandlingen ha god virkning. Men også ved velbehandlet cøliaki forekommer depresjon hyppigere enn normalt (43). Tidligere teorier gikk ut på at glutenintoleranse hadde patogenetisk betydning ved schizofreni.

Dette har ikke fått vitenskapelig støtte og det ansees ikke indisert med glutenfri kost ved schizofreni, med mindre det er påvist cøliaki. Cøliaki forekommer signifikant hyppigere ved Downs syndrom (44).

**Malignitet.** Ved ubehandlet cøliaki

er det økt forekomst av malign sykdom. Allerede i 1967 ble dette slått fast gjennom en større engelsk undersøkelse (45), der det i en observasjonsperiode på 24 år ble funnet 31 tilfeller av kreft hos 29 av 202 cøliakipasienter. Av disse var det 14 tilfeller av lymfom og 13 tilfeller av gastrointestinal cancer. Også senere studier viser en overvekt av lymfomer, som er av T-celletepe. Det er også vist at strikt glutenfri kost beskytter mot kreftutvikling (46), slik at etter fem års behandling er risikoen nede på normalnivå. Dette er beregninger på pasienter med symptomgivende cøliaki. Man har ikke tilsvarende tall for oligo- eller asymptomatisk sykdom.

**Andre.** Avvik i leverenzymprøvene sees hos et stort antall pasienter med ubehandlet cøliaki (47). Vanligvis normaliseres dette ved diettbehandling. Primær biliær cirrhose er assosiert med cøliaki. En studie fra England (48) viser en relativ prevalens av primær biliær cirrhose på 3 % ved cøliaki, og hos 67 pasienter med primær biliær cirrhose hadde fire (6 %) cøliaki. En tidligere studie fra Italia (49) kunne ikke påvise signifikant assosiasjon, mens en studie fra Sverige viser en prevalens av cøliaki på 20% ved primær biliær cirrhose (50). Når det gjelder primær skleroserende kolangitt, er forholdene mindre klare. Sjöberg og medarbeidere (51) kunne ikke påvise økt forekomst av cøliaki. Flere kasuistiske rapporter kan imidlertid tyde på at det foreligger en assosiasjon.

Mikroskopisk kolitt er beskrevet ved cøliaki, men det er usikkert hvorvidt cøliaki er assosiert med annen inflammatorisk tarmsykdom (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom), artritt/polyartritt, atopi og nefritt. Det er lite som tyder på at dette er sykdomsgrupper hvor screening for cøliaki kan anbefales.

#### *Ukarakteristisk symptomatologi*

Det er meget stor variasjon i det kliniske bildet ved ubehandlet cøliaki. De færreste pasienter kommer med lærebokbildet diaré og vektta. Oftest har de ukarakteristiske mageplager av typen irriterbar tarm. 10 % av alle cøliakidiagnoser i en finsk studie (52) ble stilt ved rutinemessig duodenalbiopsi av alle pasienter henvist til øvre endoskopi for diverse symptomer. Noen pasienter oppsøker lege med symptomer på en eller annen følgetilstand av cøliaki, f.eks. osteoporose med eller uten fraktur, anemi eller tetani pga. hypokalsemi.

En irsk studie fra allmennpraksis (53) viser betydningen av å ha vide indikasjoner for immunologisk screening. 239 pasienter fikk undersøkt gliadin- og endomysiumantistoff. Av disse hadde 19 (9,4 %) cøliaki. 13 hadde ikke diaré, flere hadde anemi, noen klaget

over bl.a. tretthet, leddsmerter og forstoppelse. I en annen studie fra allmennpraksis (54) er kombinasjonen mikrocytær anemi (aktuell eller tidligere), cøliaki i familien og tretthetsfølelse det som sterkeste indikerer cøliaki.

Osteoporose er hyppig i Norge sammenliknet med andre land. Utenlandske prevalensstall for cøliaki ved osteoporose kan derfor ikke brukes. Det foregår arbeid for å kartlegge dette. Osteoporose hos menn er imidlertid en klar indikasjon for malabsorpsjonsutredning. Anemi ved cøliaki kan være av blandingstype med jernmangel og folatmangel, sjeldnere med vitamin B<sub>12</sub>-mangel. Ved jernmangel med eller uten anemi der blødning kan utelukkes, bør man alltid tenke på cøliaki som årsak.

Eldre mennesker kan også ha cøliaki. Dette er tidligere omtalt i Tidsskriftet (1). I flere materialer er ca. 20 % av cøliakidiagnosene stilt hos pasienter som er eldre enn 65 år. Diagnosen skal mistenkes ved uspesifikke plager, særlig hvis det samtidig foreligger anemi av uklar genese (55).

#### **Screening av friske**

Man har ingen retningslinjer når det gjelder screening av presumtivt friske personer. De studier som er gjort, er av vitenskapelig, epidemiologisk art (3, 4, 7, 56). Ut fra slike data er det ikke riktig å slutte at man skal gjøre masseundersøkelser i en frisk befolkning. I den norske studien (4) angav riktignok de fleste at de fikk en bedre fordøyelse og følte seg generelt i bedre form etter behandling med glutenfri kost. Dessuten avdekket laboratorieprøver en del mangeltilstander: jernmangel, folatmangel, lavt serum-Zn. De fleste hadde nedsatt beintetthet, noe som også er vist i andre undersøkelser av asymptomatisk cøliaki (57).

Viktige motforestillinger gjør seg gjeldende ved spørsmål om medisinsk befolkningscreening (58). De sosiale og psykologiske sider ved en screeningdiagnose må veies opp mot helsegevinsten ved eventuell behandling. Ved de symptomgivende cøliakiformene er behandlingsresultatene som regel svært overbevisende og indikasjonene udiskutable. Det er imidlertid viktig å kunne dokumentere hva man kan oppnå med glutenfri kost også ved asymptomatisk og oligosymptomatisk cøliaki.

En svensk undersøkelse (59) viser at kvinnelige cøliakere har signifikant dårligere livskvalitet etter ti års diettbehandling sammenliknet med friske. Dette er en tverrsnittsundersøkelse. I en italiensk studie (60) angav 55 ubehandlede pasienter (24 menn/31 kvinner) signifikant nedsatt seksualfunksjon, og det var tydelig bedring etter behandling

med glutenfri kost. Langsiktige, longitudinelle målinger av livskvalitet foreligger imidlertid ikke foreløpig. Det haster med å få gjort slike studier.

Det er også viktig å klarlegge risikoen ved langvarig ubehandlet sykdom. Her vet vi imidlertid en god del:

Skjulte mangeltilstander er vanlig ved ubehandlet cøliaki. Osteopeni er vanlig, og reverseres ved diettbehandling (61). Jernmangel, eventuelt med terapieresistent anemi, sees ofte. Jernlagrene normaliseres med diettbehandling. Vitaminstatus blir sjelden kartlagt, men hvor det er gjort, sees ofte mangel på de fettløselige vitaminene. Ved symptomgivende cøliaki er lavt erytrocyttfolat meget vanlig.

Ubehandlet, symptomgivende cøliaki medfører økt risiko for kreft. Risikoen gjelder først og fremst intestinalt T-cellelymfom, men også tynntarmskarsinom og plateepitelkarsinom i oesophagus og larynx (62). Behandling med strikt glutenfri kost beskytter mot utvikling av malign sykdom (46). Dette bekreftes også i en finsk undersøkelse (39), der cøliakipasienter som fikk diettbehandling ikke hadde større insidens av kreft eller høyere dødelighet enn befolkningen for øvrig. Det er imidlertid uavklart om det er økt risiko for kreft også ved asymptomatisk cøliaki. Ut fra en prevalens på 1 : 300 måtte man i så fall vente en langt høyere insidens av cøliakiassosiert kreft enn hva tilfellet er.

### Konklusjon

De færreste cøliakipasienter har karakteristiske symptomer. Sykdommen har en lang rekke presentasjonsformer og kan være asymptomatisk eller oligosymptomatisk. Dette gjør at man må ha skjerpert årvåkenhet for å kunne stille diagnosen. Risikogrupper hvor screening kommer på tale er slektninger, pasienter med cøliakiassosierte tilstander og pasienter som har utviklet sykdommer som kan være sekundære til malabsorpsjon. Når det gjelder presumptivt friske personer, er screening ikke indisert foreløpig, men har hittil gitt interessante epidemiologiske opplysninger. Livslang behandling med glutenfri kost er indisert hos alle med sikker diagnose. Den gir effektiv symptomlindring og forebygger komplikasjoner.

### Litteratur

1. Hovdenak N. Cøliaki hos eldre. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 1491-3.
9. Fluge G, Dybdahl JH, Ek J, Løvik A, Røhme R. Retningslinjer for diagnose og oppfølging av cøliaki. Tidsskr Nor Lægeforen 1997; 117: 672-4.
10. Valdimarsson T, Franzen L, Grodzinsky E, Skogh T, Strøm M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies? Dig Dis Sci 1996; 41: 83-7.

11. Sacchetti L, Ferrajolo A, Salerno G, Esposito P, Lofrano MM, Oriani G et al. Diagnostic value of various serum antibodies detected by diverse methods in childhood celiac disease. Clin Chem 1996; 42: 1838-42.
12. Rostami K, Kerkhart J, Tiemessen R, von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. The diagnostic value of anti-endomysium and antigliadin antibodies in untreated celiacs; disappoointing in clinical practice. Gastroenterology 1998; 114: A410.
15. Mulder C, Rostami K, Marsh MN. When is a coeliac a coeliac? Gut 1998; 42: 594.
17. Ascher H, Hahn-Zoric M, Hanson LÅ, Kilander AF, Nilsson LÅ, Tlaskalova H. Value of serologic markers for clinical diagnosis and population studies of coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 61-7.
18. Valdimarsson T, Franzen L, Grodzinsky E, Skogh T, Strøm M. Is small bowel biopsy necessary in adults with suspected celiac disease and IgA anti-endomysium antibodies? Dig Dis Sci 1996; 41: 83-7.
20. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797-801.
21. Molberg O, Mcadam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med 1998; 4: 713-7.
22. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korpany-Szabo IR, Sarnesto A et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. Gastroenterology 1998; 115: 1322-8.
23. Sollid LM, Scott H. New tool to predict celiac disease on its way to the clinics. Gastroenterology 1998; 115: 1584-6.
32. Collin P, Pukkala E, Reunala T. Malignancy and survival in dermatitis herpetiformis: a comparison with coeliac disease. Gut 1996; 38: 528-30.
33. Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, Long BD, Davis DR, McNally PR. Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Int Med 1996; 124: 564-7.
37. Paimela L, Kurki P, Leirisalo-Repo M, Piirainen H. Gliadin immune reactivity in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 603-7.
38. Mader R, Adawi M, Schonfeld S. Malabsorption in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 659-61.
39. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. Gut 1994; 35: 1215-8.
40. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, Gibson A, Jarrett JA et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet 1998; 352: 1582-5.
42. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 247-50.
43. Addolorato G, Stefanini GF, Caprioto E, Caputo F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality «trait» or a reactive illness? Hepato-Gastroenterol 1996; 43: 1515-7.
44. George EK, Mearin ML, Bouquet J, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. J Pediatr 1996; 128: 555-7.
48. Kingham JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalence. Gut 1998; 42: 120-2.
49. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. Am J Gastroenterol 1997; 92: 1524-6.
51. Sjöberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1162-7.
52. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Pehkonen E, Laippala P et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1129-33.
53. Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Identification of coeliac disease in primary care. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 491-3.
54. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewel D. Coeliac disease in primary care: case finding study. BMJ 1999; 318: 164-7.
55. Hankey GI, Holmes GKT. Coeliac disease in the elderly. Gut 1994; 35: 65-7.
56. Kolho KL, Färkkilä MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 1280-3.
57. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C, Pedreira S, Boerr L et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 1994; 89: 2130-4.
58. Stewart-Brown S, Farmer A. Screening could seriously damage your health. BMJ 1997; 314: 533-4.
59. Hallert C, Grännö C, Grant C, Hulten S, Midhagen G, Strøm M et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 933-8.
60. Ciacci C, de Rosa A, de Michele G, Savino G, Squilante A, Iovino P et al. Sexual behaviour in untreated and treated coeliac patients. Eur J Gastroenterol 1998; 10: 649-51.
61. Valdimarsson T, Löfman O, Toss G, Strøm M. Reversal of osteopenia with diet in adult coeliac disease. Gut 1996; 38: 322-7.
62. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 78-81.

### Summary

Hovdenak N.

### Screening for adult coeliac disease

Läkartidningen 1999; 96: 4554-6.

Earlier published in Tidsskr Nor Lægeforen 1999; 119: 1885-7

This article is a review of literature from Medline and other sources, which shows that coeliac disease is far more prevalent than previously considered. The clinical picture is very diverse, making diagnosis difficult in many patients and calling for great clinical awareness. Even patients with no or few symptoms have biochemical signs of malabsorption, e.g. folate, vitamin, and iron deficiency, and many exhibit osteopenia. Patients with untreated coeliac disease carry a significant risk of developing malignancies.

Risk groups for screening are family members, patients with coeliac associated disorders, and patients with uncharacteristic symptoms. Screening among apparently healthy subjects has been carried out for epidemiological purposes, but is not recommended outside protocols.

Diagnosing coeliac disease is important because lifelong strict dietary treatment is effective in alleviating symptoms and preventing longterm complications.