

# Cøliaki – diagnostikk og behandling

## SAMMENDRAG

Cøliaki er karakterisert av vevs-ødeleggende immunrespons i tynntarmens slimhinne. Sykdommen utløses av hvetegluten og lignende proteiner fra rug og bygg. Symptomene kan være vage og ukarakteristiske, men tydelig tegn er jernmangel og asteni. Nesten alle cøliakere har en spesiell HLA-type, HLA-DQ2.5 eller -DQ8. Disse DQ-variantene er også tilstede i en stor andel av befolkningen og kan ikke forklare mer enn en del av den genetiske disposisjonen.

De fleste cøliakere har IgA-antistoffer i serum mot endomysium i glatt muskulatur. Antistoffene gjenkjenner enzymet transglutaminase 2 (TG2) i tynntarmens slimhinne og er direkte involvert i den skadelige immunresponsen mot gluten.

Serologiske tester har en viktig plass i diagnostikken og bør inneholde testing for IgA-TG2, eventuelt i kombinasjon med total IgA eller IgG-antistoffer. Testing kun for IgA mot gluten/gliadin er lite egnet.

Tynntarmsbiopsi med påvisning av uttalt totteatrofi ved inntak av gluten er tydelig tegn på sykdom, men ved beskjedne totteforandringer bør biopsi kombineres med serologiske tester og ev. HLA-typing for å stille diagnosen.

Glutenfri diett har vært vellykket innen pasientomsorgen, men å holde dietten kan være problematisk

Ikke-cøliakisk glutensensitivitet er klinisk «ganske lik» cøliaki, men uten typisk serologi og uten totteatrofi. Tilstanden diskuteres livlig vitenskapelig og har en del fellestrekk med IBS. Nyere studier fra Universitetet i Oslo har vist at fruktaner og ikke gluten ga utslag hos denne pasientgruppen.

KNUT E. A. LUNDIN<sup>1</sup>

Cøliaki har vært kjent for legevitenskapen siden antikken. Effektiv behandling med livslang glutenfri diett er veletablert. Sykdommen er langt vanligere enn det man tidligere har trodd, og vi har i dag flere diagnostiske hjelpemidler. Sykdommen har imidlertid endret sin presentasjonsform og symptomene er nå oftere jernmangel, asteni, magesmerter og osteopeni. Erfaring tilsier at altfor mange pasienter går lenge udiagnostisert. Bruk av blodprøvebasert diagnose er etablert hos barn. Vår forståelse av patogenesen gjør det stadig mer aktuelt å utvikle medikamentelle behandlingsprinsipper.

Et klinisk bilde av cøliaki ble første gang beskrevet av Areteus fra Cappadocchia i det andre århundre før Kristus, men det er Samuel Gee som med sin berømte artikkel «On the Coeliac Affection» i 1887 som har fått æren for virkelig å ha beskrevet sykdommen. En effektiv behandling der hvete, rug, bygg og havre ble fjernet fra kosten ble etablert av de nederlandske pediatere Dicke og van de Kamer og engelske kolleger i årene like etter 2. verdenskrig (1).

Samuel Gee beskrev et bilde bl.a. med debut i barneår, kronisk diaré og

avmagring. I dag kjenner vi dette som et mer ekstremt tilfelle av cøliaki (2).

Det fortøner seg i dag mer som et problem at mange klinikere ikke vurderer cøliaki ved de mer sammensatte og subtile manifestasjoner vi nå ser av sykdommen. Diagnosen av cøliaki kan være meget enkel straks klinikerne har tenkt på sykdommen, men også i mange tilfeller vanskelig. Jeg vil her diskutere vår forståelse av sykdomsmekanismene, samt de kliniske og diagnostiske aspekter ved sykdommen. Det finnes flere gode artikler på retningslinjer om cøliaki (3–6). Den viktigste forskjellen mellom retningslinjer for voksne og barn er at det siden 2012 er åpnet for at barneleger kan diagnostisere cøliaki på basis av klinikk og blodprøver, under gitte omstendigheter (6).

## Immunpatogenetiske betraktninger

Det er i dag overveldende enighet om at cøliaki er en immunmediert sykdom som karakteriseres av en uhensiktsmessig og vevsødeleggende immunrespons i tynntarmens slimhinne med mange likhetstrekk med autoimmune sykdommer (7).

<sup>1</sup> Professor og utdanningsleder ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, overlege ved Seksjon for gastromedisin, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet og forsker ved KG Jebsen-senter for cøliakiforskning, Universitetet i Oslo

#### KONTAKTADRESSE:

Knut E.A.Lundin  
Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo  
Postboks 1171, Blindern  
NO-0318 Oslo  
knut.lundin@medisin.uio.no



Cøliaki er en immunmediert sykdom utløst av hvetegluten og lignende proteiner fra rug og bygg. Symptomene kan være vage og ukarakteristiske, men tydelige tegn er jernmangel og asteni. FOTO: COLOURBOX

Akkurat hva som utløser sykdommen («trigger») er faktisk uklart, men den «drives» av hvetegluten og lignende (lagrings)proteiner fra rug og bygg (8). Sykdommen kan utløses hos genetisk disponerte individer ved inntak av de skadelige proteinene.

Den genetiske disposisjonen er etter hvert relativt godt kartlagt, men kan ikke forklare mer enn ca 50 % av den genetiske variansen for cøliaki (9). Vi vet at nesten alle cøliakere har en spesiell HLA-type som kalles HLA-DQ2.5 (egentlig dreier det seg om en subvariant av DQ2). En liten undergruppe av cøliakere har en annen HLA-type kalt DQ8, en annen har varianten DQ2.2. De cøliakiassosierte HLA-DQ-variantene er imidlertid også tilstede hos en stor andel av den friske befolkningen, og HLA kan ikke forklare mer enn en del av den genetiske disposisjonen. Vi vet videre at det i tynntarmen hos cøliakere, men ikke hos friske, kan påvises T-lymfocytter som reagerer med hvetegluten. Et viktig trekk ved disse T-lymfocytte-

ne er at de utelukkende gjenkjenner deler av glutenproteinene når disse blir presentert av de sykdomsassosierte HLA-DQ molekyler (10-12). Denne oppdagelsen representerer en bro mellom det arvelige moment ved sykdommen og immunpatologien som vi observerer hos de syke.

En tredje viktig aktør i sykdomspatogenesen må også nevnes. Når gluten inntas i kosten av pasienter med cøliaki, vil peptider fra gluten gjennomgå en enzymatisk forandring i det peptidene passerer slimhinnen. Denne forandringen skjer ved et enzym som kalles vevstransglutaminase (på engelsk tissue transglutaminase 2; TG2) (13). Enzymet er også tilstede hos friske, men ser ut til å være mer aktivt hos de som har pågående cøliaki. Det er imidlertid flere aspekter ved patogenesen som ikke er endelig kartlagt. Vi vet lite om hvorfor tarmens immunapparat begynner å reagere mot gluten (cøliaki er altså ikke en medfødt tilstand), og vi vet lite presist om

hvorfor gluten, og ikke andre matvarer, er involvert i en slik skadelig immunrespons.

### Klinisk presentasjon

Tilstanden i sin alvorlige form er typisk preget av diaré og malabsorpsjon, men dette kliniske bildet ses nå sjeldent. Et meget interessant unntak fra dette er den svenske erfaringen fra 1980- og tidlig 1990-tallet. Etter at man anbefalte store mengder gluten til spedbarn, hadde man en regelrett epidemi av alvorlig cøliaki hos små barn. Etter at spedbarnskostholdet ble endret, så man igjen dette bildet sjeldnere, men det er lite som tyder på at den totale prevalensen for cøliaki hos svenske barn går ned likevel. Både barn og voksne presenterer seg i de fleste befolkninger nå med mild sykdom. I en stor italiensk nasjonal studie ble cirka 17 000 skolebarn utredet for cøliaki først med serumprøve og så tynntarmsbiopsi hos de som hadde positiv verdi. ▶

Man fant 74 nye cøliakere (prevalens 1:229). De kliniske tegn hos pasientene var bare delvis sammenfallende med det vi forbinder med klassisk cøliaki.

Lignende funn er gjort i flere andre studier, både hos barn og voksne. En engelsk studie fra allmennpraksis kan belyse fenomenet. Man undersøkte serumprøver fulgt av tynntarmsbiopsi fra 1000 pasienter med symptomer som var forenlig med cøliaki, men langt fra helt typiske. Tredve nye cøliakere ble funnet, dvs. prevalens 1:33 i et slikt sykdomsmateriale (14). Dette var fire ganger så mange som man tidligere hadde diagnostisert uten en slik spesiell oppmerksomhet på cøliaki. Halvparten av disse pasientene hadde anemi, og mange hadde et påfallende bilde av tretthet. Generelt sett finner man hyppig et langt intervall, gjerne på 10–20 år hos voksne, mellom symptomdebut og diagnosetidspunkt. Sannsynligvis skyldes dette en kombinasjon av vage, ukarakteristiske funn hos pasientene og manglende årvåkenhet hos klinikerne. Mange pasienter diagnostiseres i våre dager blant diabetikere (ca. 4% har cøliaki), blant pasienter med osteoporose og med thyroideasykdommer. Ubehandlete cøliakere har lavere fertilitet og hyppigere spontanaborter enn friske. Et klinisk viktig poeng er at klinisk bedring av selvinstituert glutenfri diett hos pasienter med gastrointestinale plager, ikke er bevis for at pasienten har cøliaki (15). Det er sannsynlig at slik diett også har effekt hos mange med irritable tarmsyndrom.

## Diagnostikk

### Serologiske tester

Serologiske tester har en viktig plass i cøliakidiagnostikk. Prinsipielt sett deles disse i to grupper, antistoffer mot hvetegluten eller gliadin (anti-gliadin antistoffer; AGA), og antistoffer mot endomysium (EMA) eller vevstransglutaminase (TG2). Det er mest aktuelt innen cøliakidiagnostikk å analysere på IgA-antistoffer (tarmens eget immunoglobulin), og vi snakker da gjerne om IgA-AGA, IgA-EMA og IgA-tTG. Hos pasienter med IgA-svikt bør man analysere på IgG-antistoffer, og dagens repertoar på Oslo universi-

tetssykehus inneholder både IgA- og IgG-antistoffer.

Det har lenge vært kjent at de fleste cøliakere har IgA-antistoffer i serum mot en bindevevsbestanddel i glatt muskulatur kalt endomysium. Flere typer substrat, som apeøsofagus eller human navlesnor, har vært brukt i en immunfluorescensbasert test. Denne testen har fungert meget godt for øvede patologer, men overensstemmelsen mellom forskjellige laboratorier har vært et problem. Det var inntil andre halvdel av 1990-tallet ukjent hva som var grunnen til at cøliakere har antistoffer mot endomysium.

I en meget viktig publisasjon påviste Dieterich og medarbeidere at disse antistoffene gjenkjenner enzymet i tynntarmslimhinnen som kalles vevstransglutaminase 2 (TG2) (16). Flere firmaer tilbyr nå kommersielle sett for slik testing basert på rekombinant humant TG2. Disse testene er veldig gode, men ikke helt feilfrie (17). Det betyr at de fanger opp de aller fleste, men ikke alle med ubehandlet cøliaki. Det betyr også at positiv test ikke nødvendigvis betyr at pasienten har cøliaki. Det er også beskrevet enkle Point-of-care-tester som kan utføres i vanlig praksis, men som ikke brukes veldig ofte (18).

Påvisningen av antistoffer mot TG2 er ikke bare interessant diagnostisk. Funnet har også åpnet for en videre forståelse av selve sykdomsprosessen siden TG2 er direkte involvert i den skadelige immunresponsen mot gluten (13).

Ut fra litteraturen, og egen erfaring, er IgA mot gluten/gliadin lite egnet til å stille en cøliakidiagnose (19). De fleste personer har målbart IgA mot gluten og gliadin, men typisk i lave titre. Mens høye verdier ofte ses hos cøliakere, korrelerer verdier rundt og

like over cut-off-grensen dårligere med cøliaki. Dessverre har positive verdier på IgA mot gluten/gliadin vært brukt til å konkludere overfor pasienten at vedkommende har intoleranse mot hvete. Denne praksis må det advares mot. Det er meget godt samsvar mellom positiv IgA-TG2 og signifikante totteforandringer (20). Dette har gjort at flere foreslår å bruke høye verdier for IgA-TG2 som diagnostikk uten biopsi (21).

Et klinisk problem som man i økende grad blir klar over, er at det finnes en del pasienter med totteatrofi, men med negativ serologi. Dette fenomenet blir gjerne tydelig når man går fra selekterte pasientmateriale over til prospektive undersøkelser i vanlig gastroenterologiske poliklinikker. I en irsk prospektiv studie fant man f.eks. 89 nye cøliakere ved å ta liberalt med tynntarmsbiopsier på vid indikasjon (22). Hos kun 69 av disse 89 var endomysiumtest positiv, og man konkluderte med at en serologibasert cøliakidiagnostikk underestimerer antallet cøliakere med 20%. Det finnes i dag ikke noen veldefinerte retningslinjer for hvordan man enkelt skal fange opp slike pasienter, men fenomenet tilsier at cøliakidiagnose ikke utelukkende bør basere seg på serologi. På den annen side kan totteatrofi med negativ serologi skyldes en rekke tilstander i tillegg til cøliaki (23).

Et annet moment som overses av mange, er at cøliaki ikke er en statisk tilstand. Negativ serologisk utredning på et gitt tidspunkt har ikke evig gyldighet. Ofte kan pasienten selv, eller etter velmente råd, ha lagt om kostholdet til et relativt glutenfattig, men ikke glutenfritt kosthold. Vi har sett pasienter som etter kort periode (fire til seks uker) med økt gluteninntak, får positiv serologi og hvor vi

## FAKTABOKS

### Diagnostiske kriterier ved cøliaki

1. Klinikk forenlig med cøliaki – kan være vage symptomer.
2. Serologi støtter diagnosen (IgA-TG2, ev. i kombinasjon med total IgA eller IgG-DGP)
3. Påvisning av totteatrofi ved tynntarmsbiopsi (Marsh 3)
4. Tvilstilfeller:
  - Totteatrofi og negativ serologi
  - Positiv serologi og normal eller nesten normal tarm
  - Pasienter som allerede har startet glutenfri kost



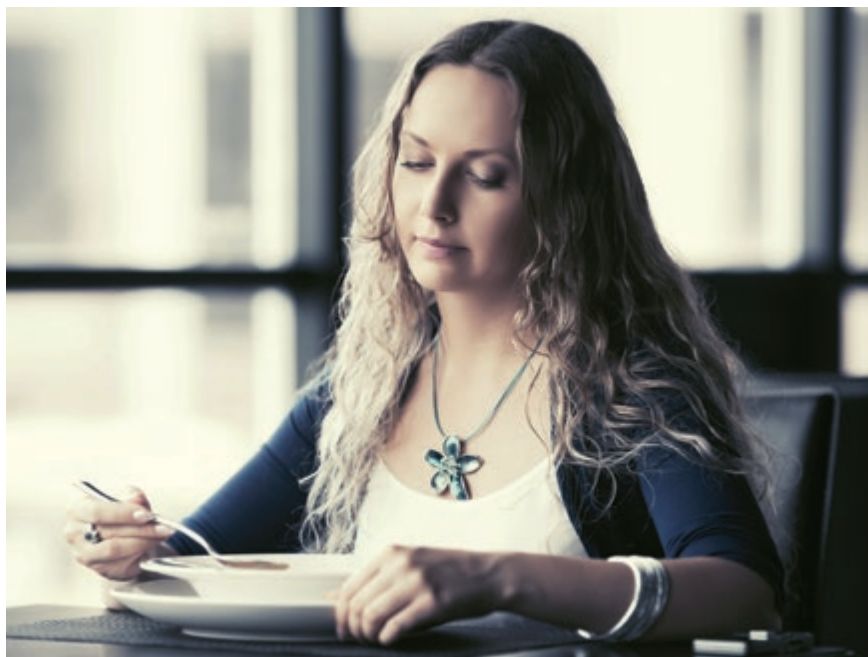
også finner typiske totteforandringer. En oversikt over diagnostiske kriterier ved cøliaki er gitt i faktaboksen.

### Absorpsjonsprøver og HLA-typing

Tre andre diagnostiske hjelpemidler bør nevnes. For det første har malabsorpsjonsdiagnostikk med diverse substrater hatt en ikke ubetydelig plass. Det er nok slik at per oral belastning med urinsamling har relativt dårlig sensitivitet. Langt bedre er da nyere metoder med f.eks. pusteprobe med <sup>13</sup>C-D-Xylose, som er en ikke-radioaktiv og sensitiv metode [24]. I de fleste situasjoner er det imidlertid hensiktsmessig å gå rett til gastroskopi med tynntarmsbiopsier.

For det andre kan man gjøre HLA-typing. Det er velkjent at så godt som alle cøliakere i Norge har en spesiell HLA-variant kalt HLA-DQ2 og et mindretall har HLA-DQ8. Tilstedeværelse av DQ2 kan bestemmes i en enkel blodprøve. En ulempe med testen er at DQ2 er tilstede hos ca 1/3 i den norske befolkning og testen er ikke egnet for screeningformål. Positiv gentest har ikke positiv prediktiv verdi. Man kan ha en viss nytte av HLA-typing i vanskelige tilfeller eller i bedømmelse av familierisiko.

Vi har de siste årene publisert en rekke studier der vi farger i blod for de typiske glutenspesifikke T-cellenene. Dette gjøres med såkalte HLA-DQ:gluten tetramerer og kan gjøres etter glutenprovokasjon, eller også direkte uten gluteneksponering [25-28]. Testen er inntil videre forbeholdt forskningsformål.



Glutenfri diett gir i de fleste tilfeller bedring av symptomer, men å holde dietten kan være problematisk. Livskvaliteten til cøliakere som blir behandlet med glutenfri diett er vist å være overraskende dårlig. FOTO: COLOURBOX

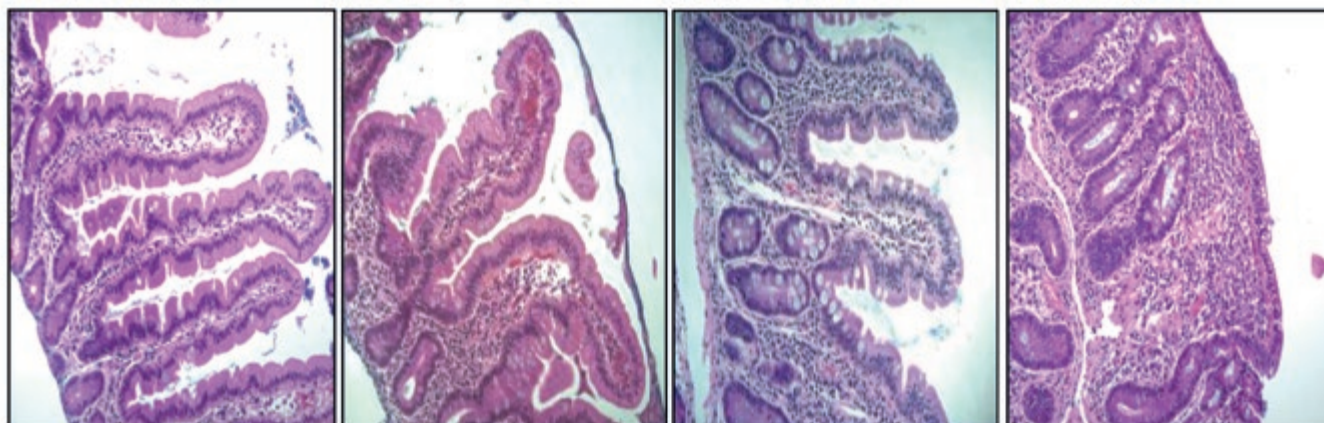
### Tynntarmsbiopsier

I de mest oppdaterte diagnostiske kriteriene for voksne står tynntarmsbiopsier sentralt (3-5). Hos barn kan man (barnelegen), etter diskusjon med foreldrene, stille diagnosen hvis serologi er sterkt positiv, dette bekreftes med ny prøve inkludert EMA-test og HLA-typing, og barnet har «klassisk cøliaki» (6).

For å dra full nytte av den informasjon som ligger i tynntarmsbiopsier, er det imidlertid viktige momenter som krever innsats av både gastroenterologer og patologer. På den ene siden bør gastroenterologen ta tilstrekkelig antall biopsier og så langt ned i duodenum som mulig. Det er grunn til å ta

biopsier liberalt som ledd i endoskopisk utredning av magesmerter og uspesifikke symptomer, ikke bare innen diaréutredning. Endoskopipøren bør se etter de endoskopiske tegn til totteatrofi som fravær av folder og mosaikkmønster av slimhinnen. Som et minimum bør fire biopsier sikres til rutinediagnostikk og med «single bite»-teknikk (3). Patologene har også en utfordring innen cøliakidiagnostikk siden vi vet at mange pasienter i dag kan presentere seg med lette totteforandringer. Det er en klar fordel at patologene beskriver morfologien systematisk. Det er i Norge og mange andre land vanlig å bruke den såkalte Marsh klassifikasjonen slik den ble

**FIGUR 1.** Eksempler på tynntarmslimhinne. Fra venstre Marsh 0, Marsh 1, Marsh 3A, Marsh 3B. Marsh 3 varianter er «diagnostisk» for cøliaki, Marsh 1 langt mer usikker. FOTOS: INGER NINA FARSTAD, AVDELING FOR PATOLOGI, OUS RIKSHOSPITALET



modifisert av Oberhuber et al (29) (FIGUR 1). Vår erfaring med et slikt system er svært positiv og anbefales sterkt. Immunhistokjemisk undersøkelse på biopsier (spesiell prøvehåndtering) kan være nyttig i tvilstilfeller, men er oftest ikke nødvendig.

### **Integrert diagnostikk**

Det er viktig å stille en sikker diagnose. Straks pasienten slutter å innta gluten, blir diagnostikk meget vanskelig. Diagnostikk av cøliaki kan være meget enkelt straks spørsmålet er reist. En pasient med typisk klinikk (i den forstand dette finnes) og med uttalt totteatrofi i biopsier er alle enige om skal behandles med glutenfri diett. Det blir straks vanskeligere når totteforandringene er beskjedne, eller når pasienter presenterer seg med positive antistoffnivåer, men med normal eller nesten normal slimhinne. I slike tilfeller kan det bli aktuelt å kombinere klinikk, antistoff-svar, HLA-typing, malabsorpsjonstester og nøye biopsivurdering. Ikke sjeldent treffer vi på pasienter som etter velmente råd, eller på eget initiativ, har gått over til et glutenfattig kosthold uten adekvat diagnostikk. Det kan da være aktuelt å øke gluteninntaket kortvarig, og vi har sett både positiv serologi og signifikante totteforandringer etter få uker på et glutenrikt kosthold. Trenden internasjonalt er entydig i retning av å legge vekt på flere faktorer for å stille en entydig diagnose. Det er velkjent at pasienter med dermatitis herpetiformis ofte har meget lette totteforandringer, men det hersker full enighet om at slike pasienter skal behandles med glutenfri kost.

### **Oppfølgende undersøkelser**

Det er liten tvil om at oppfølgende undersøkelser er nyttig hos cøliakere for å sikre at pasienten forstår sykdommens natur og holder dietten. Et tilbakevendende spørsmål er da hvilke prøver som skal tas. Antistoffer? Biopsier? Det er velkjent at serologi normaliseres når pasienten går over til en glutenfri diett. Når det gjelder biopsier, har flere hevdet at biopsier, etter f.eks. et år på glutenfri diett, er unødvendig hvis

diagnostikken var klar og den kliniske responsen hos pasienten er overbevisende. Dette kan være riktig, men fremdeles er tynntarmsbiopsier det mest følsomme mål på en adekvat diett og har en plass i oppfølgingen hos mange cøliakere (3).

### **Behandling**

Som nevnt ovenfor formulerte Dicke og van de Kamer den glutenfrie dietten som har vært meget vellykket innen omsorg av pasienter med cøliaki. Bedringen av pasientenes plager er ofte rask og dramatisk. Gjennomføringen av slik diett er imidlertid ikke bare enkel. Mange cøliakere er meget følsomme for små mengder gluten og får kliniske plager selv av små mengder. Det er påfallende at plagene ofte er uttalte ved slike diettglipp, og dette føles nok som en belastning. Et stort problem for mange cøliakere er at glutenforbruket i vår del av verden har gått opp betydelig og gluten brukes i mange industrielle sammenhenger. Det er den europeiske cøliakiforeningens fortjeneste at gluten ikke skal kunne brukes som tilsetningsstoff uten tydelig merking. Et viktig og ikke endelig avklart tema er hvor glutenfri en glutenfri diett skal være. I de fleste land er grensen satt i henhold til kriteriene til en kommisjon under WHO som heter Codex Alimentarius. Denne tillater små men detekterbare nivåer for gluten i den glutenfrie dietten. For å merke et produkt som glutenfritt, kan det maksimalt inneholde 20 ppm (part pr million) gluten. Mesteparten av denne gluten tilføres som hvetestivelse og malt. Et glutenfritt kosthold med 20 ppm gir 10 mg gluten pr. 500 g mat, det er lite og langt under det vi tror gir totteforandringer (3). Hvetestivelse gir god smakelighet og bakeevne og ønskes av mange cøliakere. En slik glutenfri diett med maks 20 ppm gluten er regelen i hele Europa og USA, selv om bruken av hvetestivelse ikke er utbredt i Italia, USA og Canada. I land som Australia og New Zealand tillates ikke detekterbar gluten. Det finnes ingen dokumentasjon for at tynntarmslimhinnen er mer normal hos de som spiser en såkalt naturlig glutenfri diett kontra

de som også inntar hvetestivelse. I klinisk praksis har vi imidlertid noen ganger anbefalt naturlig glutenfri diett til pasienter som ikke blir bra tross streng glutenfri, vanlig diett. Vår erfaring med dette tiltaket er stort sett positiv.

I den opprinnelige glutenfrie dietten ble hvete, rug, bygg og havre ekskludert fra dietten. På slutten av 1990-tallet kom det flere rapporter som viser at ren havre kan tolereres godt av cøliakere, og havre tillates i Finland, Sverige, England og siden høsten 2000 også i Norge. Vi gjorde et klinisk forsøk med 19 cøliakere der vi fant at de fleste tålte havre godt, men én utviklet totteatrofi og fikk uttalt dermatitt av havre (30). Vi fant senere to andre pasienter, og vi fant et glutenlignende peptid i havre (31). Et problem er at industrielt fremstilte havreprodukter ikke sjeldent er kontaminert med andre kornslag på åkeren, under innhøsting eller under tillaging. I Norge selges havre under kontinuerlig kvalitetskontroll som er nødvendig. Det er utvilsomt at de aller, aller fleste cøliakere tåler ren havre meget godt.

Cøliakere får grunnstønad når diagnosen er sikker og bekreftet av spesialist. Det er sannsynlig at NAV kommer til å redusere satsene for slik stønad.

### **Kliniske problemer**

Motivasjon til å holde dietten er et ikke ubetydelig problem for en del cøliakere. Det er rimeligvis et lite problem å overbevise pasienter med store kliniske problemer på en vanlig diett, men det kan være vanskeligere å overtale pasienter med tilsynelatende mindre problemer. Flere har imidlertid observert at det de før oppfattet som en normaltilstand, forandret seg betydelig etter at de begynte med diett. Det har til og med vært hevdet at det ikke finnes asymptotiske cøliakere, bare slike der symptomene ikke er erkjent. Det er likevel grunn til å tro at problemet med motivasjon blir mer uttalt etter hvert som vi fanger opp pasienter med svært lite symptomer. Dette gjelder voksne, hos barn som er i utvikling må det være opplagt at dietten skal følges.



**FIGUR 2.** Eksempler på matvarer med mye FODMAP. FOTO: HØRGMØ, OUS RIKSHOSPITALET

Et annet klinisk problem som vi i økende grad er blitt klar over, er at livskvaliteten til cøliakere som blir behandlet med glutenfri diett kan være overraskende dårlig. Dette gjelder spesielt kvinner (32). Deres problemer stammer til dels fra gastrointestinaltraktus og delvis skyldes dette en psykologisk følge av alltid å måtte være påpasselig med å holde dietten. Vi har et pågående forskningsprosjekt der vi kartlegger norske cøliakere og der vi ønsker å gjøre ytterligere diettendring med å ta bort FODMAP hos slike pasienter (Clinicaltrials NCT03678935) (FIGUR 2).

Hva så når cøliakeren ikke blir bra tross streng glutenfri diett? Enhver cøliaker som ikke blir bra må eksamineres nøye på diettsvikt siden dette utvilsomt er den hyppigste årsak. Hos noen kan det være aktuelt å gå over til et helt glutenfritt kosthold. Hos andre er bedringen langsam, vi har sett pasienter som har brukt både tre og fire år før de har følt seg friske. Hos en liten undergruppe representerer tilstanden virkelig behandlingsrefraktær cøliaki, som enten kan foreligge som en mer benign tilstand med en polyklonalt immunrespons i tarmen, eller en mer malign variant (33). Den vanskelige utredningen og behandlingen (steroider, annen immunsuppresjon) av slike pasienter bør utføres av gastroenterologer med spesiell interesse for tilstanden.

## Hveteallergi

Vi ser ikke ofte tilfeller av hvete allergi (IgE-mediert) innen voksen-

gastroenterologi. En oversiktartikkel tilsier at tilstanden er relativt sjelden (34).

## Ikke-cøliakisk glutensensitivitet

Såkalt ikke-cøliakisk glutensensitivitet har fått mye oppmerksomhet de siste årene. Dette er beskrevet som en tilstand som klinisk er «ganske lik» cøliaki, men uten typisk serologi og uten totteatrofi (35). Det er utvilsomt at markedet for glutenfri mat er stort og etterspørselen er langt større enn det som utgjøres av de med erkjent cøliaki. I Norge har vi en ordning med grunnstønad ved matvareintoleranse, og vi vet at det er mange som har fått slik stønad for glutenfritt kosthold (diskuteres nedenfor).

Tilstanden diskuteres livlig vitenskapelig (<http://science.sciencemag.org/content/360/6391/848>) (36). Det er skrevet flere gode oversiktsartikler og ekspert råd (37–40). Det er klart at tilstanden har en del til felles med IBS – men er den inkludert i det vi forstår som IBS? Det er publikasjoner som støtter en effekt av glutenfri kost ved diarédominert IBS (41, 42).

Vårt eget arbeid med tilstanden har gått over flere år. Vi lette etter ikke-oppdaget cøliaki med avanserte metoder hos personer som levde helt glutenfritt fordi de selv opplevde god bedring av sine plager med glutenfri kost. Vi fant bare tre tilfeller blant mer enn 130 som ble vurdert (25). En nøye psykosomatisk profilering hos mer enn 30 av disse personene avslørte ikke somatiseringsprofil, og

viste at deres symptomer ble verre av å spise brød (43). Vi fulgte dette opp systematisk og brukte en åpen provokasjonstest som diagnostikk i flere år (44). Dette førte til at mange av våre pasienter fikk grunnstønad.

Det er ingen gode biomarkører for tilstanden. IgG mot gluten ser ut til å være relativt vanlig hos slike personer (45), og det finnes flere andre tegn på immunaktivitet (46). Det er videre publisert data som tyder på at diettintervensjon basert på IgG-verdier kan ha effekt på IBS-pasienter (47). Det finnes andre publikasjoner som støtter denne fra 2004, og man er klar over at dette oppfattes som svært kontroversielt. Det er også publisert studier som viser at direkte installasjon av gluten (og andre matvarer) i duodenum, fulgt av endomikroskopi, kan danne basis for vellykket eksklusjonsdiett (48). Dette ser ut til å bre seg raskt i Tyskland, men vi har ingen erfaring med metoden.

Problemet med å provosere med brød er at brød inneholder både gluten, andre proteiner og karbohydrater, spesielt fruktaner som tilhører FODMAP-begrepet (49). For den enkelte pasient spiller det selvsagt liten rolle akkurat hva man reagerer på, så lenge man oppnår god symptomlindring av et glutenfritt kosthold. Motivert av spesielt studier i Australia (50) ønsket vi imidlertid å undersøke effekter av henholdsvis gluten og fruktaner i en dobbeltblindet studie der vi maskerte gluten inn i müslibarer (51). Vårt funn var entydig, vi fant ingen effekt av gluten men fruktaner ga





En undersøkelse av effekten av henholdsvis gluten og fruktaner i en dobbelt-blindet studie hos glutensensitive uten cøliaki, der gluten ble maskert inn i müslibarer, viste ingen effekt av gluten. Fruktaner ga derimot tydelige symptomer. FOTO: COLOURBOX

symptomer. Vi fant videre at det var svært mange ulike, individuelle forløp. Noen få pasienter hadde mest symptomer etter inntak av gluten, men det var flere som kun «responderte» på placebo, slik at tolkningen etter blindet provokasjon syntes svært vanskelig. Det var imidlertid slående at fruktaner ga utslag, det er det faktisk ingen andre som har testet i blindet fasong. At svært få av slike pasienter kunne kjenne igjen gluten, er senere også støttet fra Haukeland [52].

Betyr dette at alle «glutenfølsomme» tar feil? Nei, det kan vi absolutt ikke si. Det er troverdig at mange opplever lettelse av sine mageplager når de kutter ur brød, men om det skyldes reduksjon av gluten, FODMAP eller andre proteiner i brødet, er uklart. Vårt problem er at vi ikke har gode, objektive metoder for å utrede tilstanden(e). Mange pasienter opplever også nå store problemer med NAV, som krever blindet provokasjon selv om dette er metodologisk svært problematisk og ikke er standard diagnostikk noe sted i Norge etter det vi vet. Og som av svært mange i feltet oppfattes som uaktuelt i klinisk praksis [40]. Våre kliniske ernæringsfysiologer tilbyr ikke formell utredning av behov for grunnstønad.

## Konklusjon

Cøliaki er en vanlig sykdom som utløses av hvetegluten og lignende proteiner fra rug og bygg. Symptomene på sykdommen er ofte vage og ukarakteristiske med kun jernmangel eller asteni. Sykdommen diagnostiseres ofte lett når spørsmålet er reist.

En kombinasjon av serologi og tynntarmsbiopsi er oftest tilstrekkelig for å stille diagnosen. Cøliaki kan foreligge selv med normal serologi. Ikke-cøliakisk glutensensitivitet utgjør en diagnostisk utfordring.

## REFERANSER

- van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut* 1993; 34(11): 1473-5.
- Lo W, Sano K, Lebowitz B et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*, 2003. 48(2): p. 395-8.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63(8): 1210-28.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-76; quiz 677.
- Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017. *J Clin Gastroenterol* 2017; 51(9): 755-68.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-60.
- Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011. 29: 493-525.
- Sollid LM, Jabri B. Triggers and drivers of autoimmunity: lessons from coeliac disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 13(4): 294-302.
- Withoff S, Y, Jonkers I, Wijmenga C. Understanding Celiac Disease by Genomics. *Trends Genet* 2016; 32(5): 295-308.
- Lundin KE, Scott H, Hansen T et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(alpha 1\*0501,beta 1\*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med* 1993; 178(1): 187-96.
- Lundin KE, Scott H, Fausa O et al. T cells from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 celiac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum Immunol* 1994; 41(4): 285-91.
- Bodd M, Kim CY, Lundin KE et al. T-cell response to the gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease. *Gastroenterology* 2012; 142(3): 552-61.
- Molberg O, McAdam SN, Körner R et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4(6): 713-7.
- Hin H, Bird G, Fisher P et al. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999. 318(7177): 164-7.
- Kaukinen K, Turjanmaa K, Mäki M et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(9): 942-6.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*, 1997; 3(7): 797-801.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2520-4.
- Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000; 47(5): 628-31.
- Verma AK, Gatti S, Lionetti E et al. Comparison of Diagnostic Performance of the IgA Anti-tTG Test vs IgA Anti-Native Gliadin Antibodies Test in Detection of Celiac Disease in the General Population. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018.
- Singh P, Kurray L, Agnihotri A et al. Titers of anti-tissue transglutaminase antibody correlate well with severity of villous abnormalities in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49(3): 212-7.
- Holmes G, Ciacci C. The serological diagnosis of coeliac disease - a step forward. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2018; 11(3): 209-15.
- 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(2):181-3.
- Aziz I, Peerally MF, Barnes JH et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut* 2017; 66(9): 1563-72.
- Tveito K, Brunborg C, Bratlie J et al. Intestinal malabsorption of D-xylose: comparison of test modalities in patients with celiac disease. *Scand J Gastroenterol*, 2010; 45(11): 1289-94.
- Brottveit M, Råki M, Bergsgen E et al. Assessing possible celiac disease by an HLA-DQ2-gliadin Tetramer Test. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(7): 1318-24.
- Sarna VK, Skodje GI, Reims HM et al. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut* 2017; 1606-13.
- Christophersen A, Råki M, Bergsgen E et al. Tetramer-visualized gluten-specific CD4+ T cells in blood as a potential diagnostic marker for coeliac disease without oral gluten challenge. *United European Gastroenterol J*, 2014 2(4): 268-78.
- Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L et al. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology* 2018; 154(4): 886-96 e6.
- 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(10): 1185-94.
- Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003; 52(11): 1649-52.
- Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* 2004; 1(1): p. e1.
- Midhagen G, Hallert C. High rate of