

Adult coeliac disease in clinical practice

Gunnar Midhagen

Medicinkliniken, Sjukhuset i Lidköping
531 85 Lidköping
gunnar.midhagen@vgregion.se



Gunnar Midhagen

Slutskedet av andra världskriget noterade en holländsk barnläkare, Wim Dicke att hans celiakipatienter blev mycket bättre. Kriget medförde stor brist på spannmål. Efter att svenska flygplan, som ett led i en hjälpinsats, bombat Holland med mjöl blev barnen sämre igen. Dicke drog då slutsatsen att mjölet var en negativ faktor för hans patienter. Några år senare, på femtiotalet, kunde man för första gången genom mikroskopisk undersökning av operationspreparat visa att tunntarmsslimhinnan är skadad vid celiaki. Kort härefter utvecklades metoder att ta prov från tunntarmsslimhinnan, Crosbys kapsel, och förutsättningarna för både diagnostik och behandling var klara.

Länge betraktades celiaki mer eller mindre som en barnsjukdom, och vuxenfall var närmast rariteter. När de diagnostiska metoderna spreds och de medicinska gastroenterologerna blev talrikare på 1970- och 80-talen visade det sig att celiaki var långt ifrån ovanligt även hos vuxna.

Delarbete 1

Mitt första arbete var en kartläggning av celiakipatienterna inom Örebro sjukhus upptagningsområde. Förekomsten var cirka 1/1000, vilket var bland de högsta på den tiden (1986). Dels genom ökad med-

vetenhet hos klinikerna och dels genom serologiska möjligheter till screening har celiakidiagnosen blivit allt vanligare och man räknar med att närmare 1/100 i en västerländsk befolkning har celiaki. Detta har medfört att den kliniska bilden vid celiaki är annorlunda nu än för några decennier sedan. Många patienter som diagnosticeras idag har få eller inga symptom. Redan 1986 upplevde nästan hälften inga symptom från mag-tarmkanalen. Sedan dess har denna andel minskat ytterligare. I det första arbetet fann vi också en mycket hög samtidig förekomst av thyroideasjukdomar, 11%, ett resultat som senare har kunnat verifieras av andra.

Delarbete 2

I mitt andra arbete följer jag upp dessa patienter efter 16,5 år med avseende på mortalitet och insjuknande i malignitet. Statiska centralbyrån och Socialstyrelsen var behjälpliga med jämförelser mot dels kontrollpersoner matchade för ålder, kön och bostadsort, dels mot bakgrundsbefolkningen. Patienter och kontroller jämfördes sedan mot dödsorsaks- och cancerregistret. Förutom Örebropatienterna inkluderade jag motsvarande patienter i Linköping. Några skillnader mellan de båda sjukhusen förelåg inte. Insjuknande i malignitet var 47% lägre än i bakgrunds-

befolkningen, vilket var lägre än förväntat. Risken att dö var däremot 38% högre än förväntat. Ökningen utgjordes till största delen av ökad dödlighet i kardiovaskulär sjukdom i de högsta årsklasserna. Detta är något överraskande då man vet från andra studier att celiakipatienter har *färre* klassiska riskfaktorer, t.ex. röker de mindre, har bättre blodtryck och kolesterol jämfört med folk i allmänhet. Däremot har celiakipatienterna högre homocysteinnivåer än normalbefolkningen. Homocystein är ju dels en markör för låga vitaminnivåer och dels en riskmarkör för kardiovaskulär sjukdom. Intressanta uppslag finns till ytterligare studier för att förklara våra fynd.

Delarbete 3

Sedan 80-talet har flera serologiska metoder för screening av celiaki tillkommit. Retikulinantikroppar, är en metod vars sensitivitet endast ligger runt 50%, och

Standard mortality ratio (SMR) 1 January 1987–30 June 2002 in different age groups.

	Patient years	Observed number of deaths	Expected number of deaths	SMR	95% C.I.
Total mortality	3265	70	50.6	1.38	1.08–1.75
Total mortality					
<65	2235	10	8.0	1.24	0.60–2.29
>=65	1029	60	42.6	1.41	1.08–1.81
Cardiovascular mortality					
<65	2235	1	2.3	0.43	0.01–2.42
>=65	1029	32	21.9	1.46	1.00–2.06

har därför blivit utmönstrad. Gliadinantikroppar har i varje fall hos vuxna en för låg specificitet och används i allt mindre omfattning. Antikroppar mot endomysium har både hög specificitet och sensitivitet, men dess nackdelar är att substratet tas från apesophagus och att metoden, som bygger på indirekt immunofluorescens, kräver en manuell bedömning. I slutet av 1990-talet upptäcktes vävnadstransglutaminas, ett enzym som finns bl.a. i tunntarmslemhinnan. Mätning av antikroppar mot vävnadstransglutaminas har visat sig vara likvärdigt med bestämning av endomysiumantikroppar, men är mindre arbetsintensivt, då det bygger på ELISA-teknik. I mitt tredje arbete redovisar jag vad som händer med nivåerna av 4 utvalda antikroppar vid diagnostillfället och efter 1, 3, 6 och 12 månaders glutenfri kost. Redan efter 3 månaders diet var det bara runt 50% av patienterna som hade detekterbara antikropps nivåer. Sedan fortsatte de att sjunka med tiden. Denna iakttagelse gav upphov till slutsatsen att antikroppsdiagnostik hos patienter som på egen hand påbörjat en glutenfri kost är vanskelig redan mycket kort tid efter dietomläggning.

Delarbete 4

Andra har tidigare visat att det är värdefullt att hitta och behandla en patient med celiaki för att minska risken för cancer, benskörhet, infertilitet och förbättra utsikterna för en lyckad graviditet. Hörnstenen är en tunntarmslemhinna som är i remission. Kan man genom att använda kostanamnes, serologi och nutritionsmarkörer få en tillräckligt god bild av om tunntarmslemhinnan är i remission eller inte? Det var frågeställningen inför det fjärde arbetet. Det visade sig att bland svenska celiakipatienter som varit rekommenderade glutenfri kost i 10 år höll 91% en strikt glutenfri kost. Det är en hög siffra vid internationell jämförelse. I 88% av fallen kunde några enkla kostfrågor förutsäga att slemhinnan var läkt. Läger man till en antikroppsanalys ökas säkerheten ytterligare. Hundraprocentig säkerhet kan man förstås bara få med biopsi, men det är ju trots allt ett ingrepp för patienten och dessutom en fråga om hur sjukvårdens resurser skall fördelas.

Delarbete 5

En fråga som blivit mer aktuell på senare år är hur patienten "egentligen mår". I ett tidigare arbete, som inte ingår i avhandlingen, har vi sett att livskvaliteten är sämre, hos kvinnor som varit rekommenderade en glutenfri kost i 10 år jämfört med svensk normalbefolkning. Denna skillnad såg vi inte hos män. Därför ville vi göra en analys av patienternas symptomskattning jämfört med kontrollpersoner. Alla patienter som inkluderades var i serologisk remission. Patienter och kontroller fick fylla i symptomformuläret GSRS. Det visade sig att kvinnorna hade statistiskt signifikant ökad symptombelastning jämfört med kontrollpersonerna och de manliga celiakipatienterna. Dessa resultat har ingen självklar förklaring. Till att börja med vet vi inte vad som är orsak eller verkan när det gäller livskvalitet och symptom. På sistone har uppmärksammats att symptomen vid IBS och symptomen vid celiaki har gemensamma drag. Mycket spännande arbete återstår således.

Ingående delarbeten:

G Midhagen, G Järnerot, W Kraaz. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. A study of Prevalence and associated diseases *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1000-4.

G. Midhagen, L Brandt, A. Ekbom, G Järnerot, M Ström. Cardiovascular disease, not malignancy, increases mortality in coeliac disease. A population based study. I manuscript

G Midhagen, A K Åberg, P Olcén, G Järnerot, T Valdimarsson, I Dahlbom, T Hansson, M Ström. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *Journal of Internal Medicine* 2004;256:519-24.

G Midhagen, E Grodzinsky, C Grant, C Grännö, C Hallert, S Hultén, H Svensson, T Valdimarsson, M Ström. Long-term follow-up of patients with coeliac disease: serological correlates of clinical remission. In manuscript.

G Midhagen, C Hallert. High rate of Gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2023-26.