

# Cøliaki og dermatitis herpetiformis

Alene eller sammen – forskjeller i klassifisering og  
behandling?

Ingunn Hansen og Anne Davidsen, MK-08

Veileder Sonja E. Steigen



MED-3950 5.årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin ved  
Universitetet i Tromsø

Tromsø 2013

## Innholdsregister

Resyme	3
Bakgrunn	4
Tynntarm	4
Cøliaki	5
Hud	8
Dermatitis Herpetiformis	9
Sammenheng mellom cøliaki og dermatitis herpetiformis	11
Tidligere forskning på sammenhengen	12
Formål	13
Materiale og metoder	13
Resultater	14
Diskusjon	17
Prosjektets styrker og svakheter	18
Konklusjon	19
Referanser	20
Vedlegg 1	23

## Resyme:

**Bakgrunn:** Cøliaki er en autoimmun sykdom som i ubehandlet tilstand medfører redusert næringsopptak fra tynntarmen. Dette skyldes betennelse som gir forandringer i tarmslimhinnen, og utbredelse av sykdom kan graderes ved en Marsh scoring ved mikroskopering av biopsier fra tarmen. Dermatitis herpetiformis (DH) er en hudsykdom som også er autoimmun og gir blemmedannelse i huden. Det er en sterk assosiasjon mellom DH og cøliaki, men DH kan forekomme uten at det er påvist cøliaki. Formålet med oppgaven er å sammenlikne Marsh gradering hos pasienter med bare cøliaki med de som både har cøliaki og DH. Ut fra dette vil man vurdere om pasienter med samme Marsh score har fått samme behandling for sin cøliaki. Samtidig med dette vil man også vurdere samsvar mellom serologiske tester og Marsh score. Oppgaven er basert på litteraturstudie, gjennomgang av pasientjournaler og vurdering av tynntarmsbiopsier med tanke på Marsh scoring.

**Resultat:** Det var ingen forskjeller i Marsh graderingen i forhold til cøliaki alene eller cøliaki med samtidig DH. Alle pasientene fikk samme behandling uten noen forskjell mellom gruppene. Pasienter med cøliaki alene hadde gjennomsnittlig høyere anti-transglutaminase (TGA) IgA verdier enn de med cøliaki og DH, og forskjellen mellom antall pasienter med positiv prøve i de to gruppene var signifikant ( $p=0.034$ ) med henholdsvis 90 og 60 %.

**Konklusjon:** Pasienter med cøliaki alene og spesielt med cøliaki og DH kan ha negativ anti-TGA IgA verdi og allikevel en høy Marsh score, og blodprøver alene må ikke være grunnlaget for å stille diagnosen cøliaki.

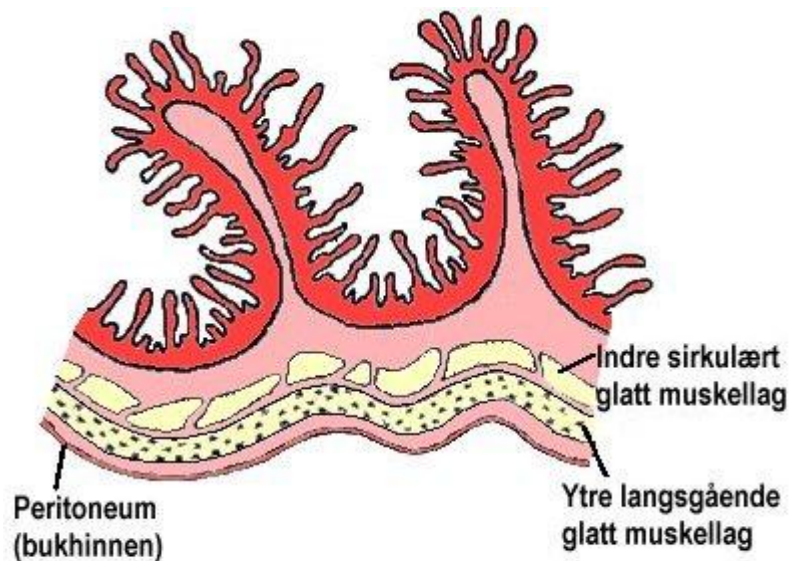
## Bakgrunn

### Tynntarmens normale oppbygging:

Tynntarmen er mellom 4-6 meter lang og er delt opp i tre deler: duodenum, jejunum og ileum. Overflaten mot lumen er sterkt foldet, og denne overflaten er bygd opp av et stort antall tarmtotter som igjen består av epitelceller med mange mikrovilli, se Figur 1. På grunn av denne unike oppbyggingen kan tynntarmen bli på størrelse med en tennisbane (200 m<sup>2</sup>) dersom den brettes ut, og absorpsjonen blir dermed stor. For å sikre en enda bedre absorpsjon, men også for å føre maten

fremover, har gastrointestinaltrakten peristaltiske bevegelser slik at tarminnholdet og tarmsaften blandes godt og presses ut mot veggene for absorpsjon. Fra første 1/3 av duodenum kommer det enzymer fra pankreas og galle som nøytraliserer magesyren og som inneholder enzymer som starter nedbrytningen av maten til mindre deler. I jejunum og deler av ileum er det egne kjertelceller som sørger for sekresjon av tarmsaft slik at næringsstoffene blir små molekyler som kroppen kan absorbere. Vann, mineraler (jern, kalsium, klor, natrium), gallesalter fra galle, vitaminer, fettmolekyler, aminosyrer og monosakkarider er blant det som absorberes av tarmtottene i tynntarmen, det aller meste av dette i duodenum. Næringsstoffene transporteres over til blodet, og mye av dette går rett til leveren for omarbeidelse eller lagring. Når disse tas opp av tarmtottene går de over til blodet som tar dem til levra. I levra omarbeides de eller lagres, og sendes så ut til ulike celler som har behov for dem. Omtrent halvveis i ileum endrer tarmen seg og får langt mindre folder og dermed færre tarmtotter. Siden det meste av absorpsjonen skjer i distale duodenum, hele jejunum og første del av ileum, så er det i siste halvdel av ileum ikke lengre behov for denne store overflaten. I siste del av ileum gjenstår absorpsjon av blant annet gallesaltene og vitamin B<sub>12</sub> (1).

Figur 1: Tynntarmens oppbygging<sup>1</sup>



### Tarmfolder med tarmtotter (villi)

<sup>1</sup> <http://www.su.hio.no/ernaering/fysiologi/tynntarmen.htm> [cited: 2013-04-24]

## Teori om cøliaki

Cøliaki er kronisk inflammatorisk sykdom i tarm forårsaket av en overfølsomhet for gluten og kalles også glutensensitiv enteropati. Gluten er lagringsproteiner som består av gliadin og gluteniner og ved cøliaki er det en genetisk betinget, autoimmun, kronisk inflammasjon i tarmen utløst av gliadin, og trolig også gluteniner. Disse finnes i hvete, rug, bygg, spelt og nært beslektede kornarter (2). Betennelsen kan gi tynntarmskade i form av økt antall lymfocytter i overflateepitelet, og i lamina propria finner man krypthyperplasi (2). Slimhinneoverflaten viser nesten alltid totteatrofi som kan være partiell, subtotal eller total. Disse skadene er oftest mest uttalte proksimalt i tynntarmen, mens graden og utbredelsen ellers varierer nedover i tynntarmen (3;4).

Cøliaki forekommer hovedsakelig hos den kaukasoide rase og ved en Europeisk studie fra 2010 med resultater fra Finland, Tyskland, Italia og England fant man en gjennomsnittlig prevalens for positiv anti-TGA på 1 % hvor nesten 70 % av de med positiv test hadde tynntarmsforandringer typisk for cøliaki (5).

Symptomene er svært varierende fra pasient til pasient. Noen pasienter har få symptomer, mens andre magesmerter, brekninger, humørendringer, slapphet, forstoppelse, anoreksi, vekttap, massive tømninger som er illeluktende, rumlemage, oppblåst mage, tretthet, osteoporose eller symptomer på næringsmangel som jernmangel, folsyremangel eller vitamin D-mangel. Vekstretardasjon og forsinket pubertet kan man også finne hos barn (6). De som også er rammet i distal del av tynntarmen kan ha diaré fordi de har dårligere kapasitet til å fordøye fett og karbohydrater enn de som er rammet bare proksimalt. Tilstanden debuterer ofte i ung alder, men de fleste får diagnosen som voksne (7).

Årsaken til cøliaki er både genetisk betinget og påvirket av miljøfaktorer. HLA-molekyler, eller vevstypeantigener, er spesialiserte immunmolekyler som binder antigenfragmenter og presenterer dem for T-celler. Så godt som alle cøliakere (90 %) har en spesiell HLA variant kalt HLA-DQ2, mens de øvrige har en DQ8-variant. Hos cøliakere binder glutenfragmenter seg til DQ2 eller DQ8 og komplekser av disse to blir gjenkjent av CD4-positive T-celler i tarmen. Denne hendelsen representerer kanskje det viktigste trinnet i sykdomsutvikling til cøliaki. Glutenreaktive CD4-positive T-celler i tarmen finnes kun hos cøliakere og ikke hos friske personer. CD4-positive T-celler gir altså en immunrespons på gliadin (8). Det er

samsvar i HLA uttrykt hos søsken med 30-50 %, og hos monozygote tvillinger med 70-100 %. Disse vevstypantigenene er ikke å se hos de som ikke har cøliaki (9). Da 30 % av befolkningen uttrykker HLA-DQ2 og bare 0,5-1 % av disse får cøliaki så må det være andre faktorer som spiller inn på om man utvikler sykdommen.

Det er ulike miljøfaktorer man lurer på om spiller inn på utviklingen av cøliaki. At man innfører gluten tidlig til barnets kost ser ut til å disponere for senere cøliaki. Årsaken er ikke kjent, men man tenker at det kan være fordi barna har umodent immunsystem som da tidlig begynner å reagere på gliadin (10). Brystmelk ser ut til å beskytte mot gluten, så det er hensiktsmessig at barnet tilvennes gluten mens det fortsatt får morsmelk (11). Det som er anbefalt er at barna i en alder fra 4-7 måneder introduseres for litt gluten i gangen. I en svensk studie har det vist seg at de som er født på sommeren er mer utsatt for cøliaki. Dette fordi de får gluten introdusert i kosten på vinteren når det også er vanligere med virusinfeksjoner. I tillegg har barn med cøliaki ofte hatt tre eller flere infeksjoner før fylte seks måneder (2;12;13).

Andre disponerende faktorer er røyking og sykdommer som diabetes mellitus type 1, tyreoiditt, Downs syndrom, kronisk leversykdom og primær biliær cirrhose.

Selve mekanismen består i at når tarmen utsettes for gluten så akkumuleres cytotoksiske CD8-positive T-lymfocytter i overflateepitelet, og CD4-positive celler i lamina propria. CD8-positive celler er ikke spesifikke for gliadin, men uttrykker NK-assosiert NKG2D reseptor, som reagerer på stress-induserte molekyler på overflaten av epitelet. Gliadin utløser stress på epitelet og CD8-positive celler medierer skade av epitelcellene (10). CD4-positive celler responderer på gliadin presentert av HLA-molekyler på antigenpresenterende celler. Så lenge gluten-peptider er til stede i tarmen vil kroppen selv produsere antistoffer av type IgA mot enzymet vevstransglutaminase. CD4-positive celler vil aktivere vevs-makrofager som sekreterer proinflammatoriske cytokiner som gir en betennelse i tarmen (9). Effekten er at tarmtottene atrofierer, det blir kryptcellehyperplasi og lymfocytter og andre inflammatoriske celler akkumulerer i lamina propria(10).

IgA-antistoffer mot TGA regnes som en pålitelig markør for diagnostikk av ubehandlet cøliaki og har en positiv prediktiv verdi opp mot 100 % og en litt lavere negativ prediktiv verdi (14). IgA-antistoffer mot TGA kan påvises hos 80-90 % av de med ubehandlet cøliaki, slik at

enkelte pasienter har sykdommen selv om de har negativ anti-TGA (15). Denne testen ble tidligere kalt endomysiumtest og regnes som en bedre prøve enn de andre slik som IgA og IgG mot gluten og gliadin. Man kan også ta blodprøve for å se om personene er enten HLA-DQ2- eller DQ8-positive, negativ test kan utelukke cøliaki, mens positiv test har dårlig prediktiv verdi da 30-40 % av norsk befolkning har disse variantene.

I tillegg til disse testene skal pasientene sendes til gastroskopi for å ta tynntarmsbiopsi. Det er da viktig at pasienten fortsatt spiser mat som inneholder gluten, slik at tarmen ikke har normalisert seg når biopsien tas. Siden ikke hele tarmen er rammet skal det tas biopsi fra tre ulike deler, og fordi duodenum er den som blir rammet hardest så tas biopsiene her (3). Ny biopsi kan tas etter 1-2 år for å se etter bedring (16).

For å gradere tynntarmsbiopsiene bruker man Marsh-klassifikasjon. Da ser man i vanlig mikroskop på snitt fra tynntarmen som er farget med Hematoksylin og Eosin. Marsh-klassifikasjon er et spektrum av mukosa-abnormaliteter, scoret i 0, I, II, IIIa, IIIb, IIIc og IV (4;16-19).

Marsh-klassifikasjon	Definisjon
0	Normal mucosa, uten intraepitelial lymfocytt infiltrasjon.
I	Normal mucosa, med infiltrasjon av lymfocytter i epitelet (mer enn 30 lymfocytter per 100 enterocytter).
II	Infiltrasjon av lymfocytter i epitelet og krypthyperplasi
IIIa	Lymfocytose, krypthyperplasi og partiell villus-atrofi (forkortede villus med villus-krypt ratio mindre enn 1:1).
IIIb	Lymfocytose, krypthyperplasi og subtotal villus-atrofi (atrofiske villus, men som fortsatt gjenkjennes som villus).
IIIc	Lymfocytose, krypthyperplasi og total villus-atrofi (villus er ikke lenger til stedet).
IV	Atrofisk slimhinne.

**Tabell 1: Marsh klassifikasjon**

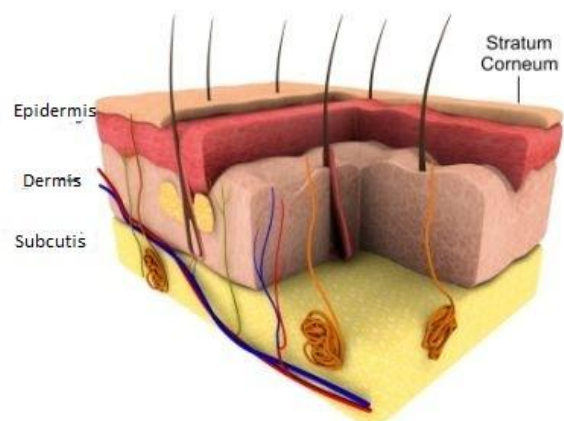
Behandlingen for cøliaki er en glutenfri kost som vil gi en normalisering av slimhinnen. Det er viktig å være klar over at det kan gå mer enn to år før tynntarmen er opp mot normal igjen (17). De skal da holde seg unna hvete, rug, bygg og vanlig havre, da denne ofte er kontaminert. Et problem kan være at gluten er tilsetningsstoff i mange halv- og helfabrikater. Alternative kornvarer er mais, ris, bokhvete og hirse. I starten av en glutenfri kost kan det hos noen pasienter som har en tarmslimhinne som er sterkt skadet være nødvendig å begrense inntak av kumelkproteiner og laktose, mens man samtidig gir ekstra vitaminer (særlig A og D), folat og jern (20). Glutenfri kost gir vanligvis remisjon der bedringen er rask og dramatisk. For noen er det vanskelig å følge en glutenfri kost og mange er veldig følsomme for små mengder med gluten. Ved å gjenta de serologiske prøvene noen måneder etter kan man se om pasientene holder seg til en glutenfri kost (21). Noen ganger er cøliaki vanskelig å behandle og krever spesiell oppfølging med utvidet terapi (22).

Det pågår forskning på alternative behandlinger, men foreløpig er det begrenset med resultater på dette feltet. Det foregår for eksempel forsøk med enzymatisk endring av gluten slik at man skal unngå antigenpresentasjon (23).

I tillegg er det viktig å følge med disse pasientene da de uten behandling har økt risiko for Non-Hodgkins lymfom i tynntarm, gastrointestinal karsinom, brystkarsinom og andre autoimmune sykdommer. Pasienter på glutenfri kost har ikke økt signifikant dødelighet (10;16).

### Hudens normale oppbygning

Huden er kroppens største organ og kroppens avgrensing mot det ytre miljø. Funksjonen er blant annet å sørge for at det indre miljøet i kroppen holdes i en likevekt. Huden er og viktig for sansing og kommunikasjon. Huden er delt opp i epidermis, dermis og subcutis.



Figur 2: Hudens oppbygging<sup>2</sup>

<sup>2</sup> <http://barefacedtruth.com/skin-101/> [cited 2013-04-25]



Epidermis, eller overhuden, er hudens ytterste lag og består av flerlaget plateepitel. Man deler epidermis inn i 5 lag: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum og stratum corneum. Disse lagene skiller man fra hverandre med henblikk på hvor de er i modningsprosessen. I stratum basale har man basalcellene som er hudens morceller som stadig fornyer seg selv. Når de nye cellene skyves utover, gjennomgår de en modningsprosess hvor de begynner å produsere keratin. Utseende forandres også med at cellene blir flatere og danner en slitesterk overflate. Så skjer det en programmert celledød slik at gamle overhudceller blir borte og kan erstattes med nye. Slik sikrer man alltid en ny og slitesterk overflate. I hudens stratum basale, ligger også melanocytter som produserer pigmentet melanin som overføres til keratinocytter for beskyttelse mot UV stråling. Det fins også Langerhansceller som er en viktig del av hudens immunforsvar (24).

Dermis, eller lærhuden, utgjør mesteparten av huden og gir den elastisitet. Deles inn i to lag som kalles papillære dermis og retikulære dermis. Den papillære dermis er formet som totter som sikrer en større overflatekontakt med epidermis. Dermis består blant annet av bindevev som er bygd opp av kollagene fibre og elastiske fibre. Subcutis, eller underhuden, består av fett og bindevev.

### **Teori om dermatitis herpetiformis**

**Definisjon:** Dermatitis herpetiformis er en kronisk og sjelden tilstand i huden. Det er karakterisert av tilstedeværelse av intens kløende papler og vesikler. DH er, i likhet med cøliaki, en autoimmun sykdom. Både DH og cøliaki er forårsaket av IgA antistoffer. Det er en viss grad av arvelighet forbundet med disse sykdommene, men miljøfaktorer regnes også som viktige. DH kan opptre alene uten sikre holdepunkt for cøliaki, men oftest har pasienten samtidig cøliaki. Cøliaki opptre imidlertid ofte uten at man har holdepunkt for DH (25).

Man mangler gode tall på forekomst i Norge, men studier i Sverige og Finland viser en prevalens mellom 39 og 75 innbyggere per 100 000 (26;27). Det er noe lavere forekomst i andre Nord-europeiske land. Det er høyere forekomst blant menn i forhold til kvinner, noe som er motsatt når det gjelder cøliaki. Debutalder varierer veldig, men som oftest bryter sykdommen ut i 30 års alderen (28).

Utslettet har et karakteristisk herpetiformt utseende hvor predileksjonsplassene er ekstensoroverflatene, oftest på albue, knær, nakke, hodebunn, skuldre og i det gluteale området. Lokalisasjon i ansiktet eller håndflater er sjeldent. På grunn av den intense kløen, ser man ofte ekskoriasjoner (25). Sykdommen kan begynne relativt raskt eller den kan utvikles gradvis. Det begynner med en sviende, stikkende fornemmelse i huden som vil klø veldig. Så kommer det et utslett med små grupperte papler eller vesikler, og eventuelt bullae, se Figur 3 (6). Det kliniske bilde kan variere sterkt fra person til person og tilstanden kan likne andre tilstander som bulløst pemfigoid og linær IgA-dermatose. Noen ganger er utslettet helt uten vesikler og bullae.



**Figur 3: Bildet til venstre viser de typiske vesiklene ved DH. De andre viser to typiske predileksjonssteder (gluteal-området og kne)<sup>3</sup>.**

Cøliaki er til stede i omtrent 90 % av alle tilfellene ved DH, selv om det er sjeldent med de kliniske symptomene på cøliaki. Selv om det som oftest ikke foreligger noen symptomer på cøliaki vil de fleste barn og voksne med tilstanden ha forandringer i tynntarmen ved videre undersøkelse som gastroskopi og biopsi (14;29).

Diagnostikk av DH gjøres oftest ved påvisning av granulære IgA-nedslag i dermale papiller ved immunfluorescensundersøkelse av hudbiopsi. Denne biopsien bør tas fra ikke-affisert hud, men like ved siden av vesiklene. Denne biopsien vil som regel vise IgA-nedslag oftere enn biopsier fra lesjoner. Det må nevnes at før man tar biopsi, tar man blodprøver hos dem man mistenker har det, anti-TGA IgA i blod.

Patogenesen i DH er ikke helt kartlagt, men man ser granulære IgA nedslag i dermale papiller. Når IgA bindes til transglutaminasen i huden, aktiveres komplementsystemet som fører til økt tilstrøm av nøytrofile granulocytter i papillære dermis. Enzymer som skilles ut fra

<sup>3</sup> <http://dermnetnz.org/immune/dermatitis-herpetiformis.html> [cited: 2013-04-29]

granulocytterne fører til ødeleggelse av komponenter i basalmembranen i huden; laminin og type IV kollagen. I tidlige lesjoner ser man såkalte papillære microabscesser. Mikroabscesser er en ansamling av nøytrofile granulocytter og et variert antall eosinofile granulocytter i spissen av den dermale papillen. I en lesjon som er omtrent 36-48 timer gammel, ser man at antallet med eosinofile granulocytter er økt. Det er noen nøytrofile granulocytter til stede. I senere lesjoner er det dannet vesikler. I vesiklene ser man fibrin, nøytrofile – og eosinofile granulocytter (25).

En livslang glutenfri diett vil normalt reversere tottatrofien i tarmen. Det vil også gjøre at man får mer kontroll over hudlesjonene. Hos de fleste pasientene er hudlesjonene borte etter omtrent 1-6 måneder etter at de startet på dietten. Man kan også bruke Dapson tabletter. Dapson er et kjemoterapeutikum som brukes mot DH og Lepra.

Virkningsmekanismen ved DH er dårlig kartlagt. Dapson gir kontroll over symptomene når sykdommen er under oppblussing eller i påvente av effekten av glutenfri kost. En glutenfri diett, gjør at pasientene som oftest klarer seg fint uten medisiner. Sykdommen er kronisk, men med en glutenfri kost vil man i de fleste tilfeller oppnå en pasient uten plager (25;30-32).

### **Sammenhengen mellom dermatitis herpetiformis og cøliaki:**

At det er en sammenheng mellom DH og cøliaki ble først oppdaget på 1960-tallet. I 1966 fant man ut at i tillegg til forandringer i huden hos de med DH, så hadde disse også en forandring i tynntarmslimhinnen. Det tok noen år før man visste at forandringene man så i tynntarmslimhinnen skyldtes glutenintoleranse, forenelig med sykdommen cøliaki. Senere fant man ut at sammenhengen mellom sykdommene skyldes at de har samme HLA-typer, og da særlig HLA-DQ2.

Noen pasienter med DH har symptomer på cøliaki, men de fleste vil ikke ha noen symptomer. Det som er spesielt er at de fleste likevel har forandringer som oppdages ved gastroskopi når det blir tatt tynntarmbiopsi. 75 % har da tottatrofi, de resterende 25 % har økt antall intraepiteliale lymfocytter, men ikke tegn på verken tottatrofi eller krypthyperplasi. Årsaken til samtidig cøliaki og DH ser ut til å være den samme som for

cøliaki alene, bare at når begge sykdommene manifesterer seg samtidig så er det to enzymer til stedet, og ikke bare transglutaminase som ved cøliaki. Transglutaminase endrer gliadin slik at disse kan bindes til HLA-DQ2 og bli presentert for CD4-positive celler (33).

Ved dermatitis herpetiformis er det granulære IgA-nedslag i dermale papiller, som blir borte med glutenfri diett og som kommer tilbake igjen om man starter å spise mat som inneholder gluten. Nå tror man at immunkomplekser med IgA-antistoffer mot transglutaminase og gliadin-antigen fra tarm drar med blodet til huden, der det forekommer en kryssreaksjon med et antigen fra hud, slik at disse to sykdommene kan forekomme samtidig ved inntak av glutenholdig mat. Antigenet fra hud er det ikke full enighet om hva er, men nye studier tyder på at antigenet er en epidermal transglutaminase, forskjellig fra transglutaminase fra tarm. Disse immunkompleksene kan påvises hos både de med DH og hos de som har cøliaki alene, men de med dermatitis herpetiformis har økte mengder om de spiser mat med gluten, og som hos disse manifesterer seg i sykdom (6;28).

Behandlingen er den samme for de med cøliaki og de med DH. Den består i å holde seg til en glutenfri diett. Siden det kan ta tid før pasientene får effekt av glutenfri diett er det noen med DH som i tillegg får dapson. Dapson får utslettet til å gå tilbake, men denne vil man prøve å redusere etter litt tid. Det er dessverre ikke sjelden at begge pasient-gruppene går lenge før de får stadfestet diagnosen, og dermed kommer i gang med behandlingen (28).

### **Tidligere forskning på sammenhengen:**

Det er per dags dato ikke forsket mye på forskjell i Marsh-klassifikasjon hos pasienter med cøliaki alene og hos de med både cøliaki og DH. En studie angir at pasienter med cøliaki og DH har mindre tynntarmsforandringer enn de som bare har cøliaki og at anti-TGA er korrelert til forandringene (34). Vi ønsket å se om dette også var tilfelle for pasienter i en nordnorsk populasjon.

### **Formål med oppgaven:**

Formålet er å sammenlikne Marsh gradering hos pasienter med bare cøliaki med de som både har cøliaki og DH. Ut fra dette vil man vurdere om pasienter med samme Marsh score har fått samme behandling for sin cøliaki. Samtidig med dette vil man også vurdere samsvar mellom serologiske tester og Marsh score. Oppgaven er basert på litteraturstudie, gjennomgang av pasientjournaler og vurdering av histologiske snitt fra tynntarm med henblikk på Marsh scoring.

### **Materiale og metode:**

Omlag 70 pasienter med diagnosen DH var identifisert ved hudavdelingen, UNN. Det var da ingen oversikt over om disse pasientene hadde cøliaki i tillegg. Ved gjennomgang av journalene fant man at det var holdepunkter for cøliaki hos 26 av pasientene. 7 av disse pasientene viste seg ikke å ha cøliaki, verken klinisk eller på biopsier, selv om de var registrert med begge diagnosene og 19 pasienter ble tatt med i sammenlikning av behandling av cøliaki. Ved patologisk avdeling, UNN fant man frem 25 tynntarmsbiopsier som var diagnostisert med cøliaki hvor man ikke hadde holdepunkt for at pasientene hadde DH.

I begge gruppene, DH og cøliaki og cøliaki alene, gikk man gjennom pasientjournalene i DIPS og fant ulike parametere som alder, kjønn, diagnosetidspunkt, behandling og antistofftesting. Alle tynntarmsbiopsiene ble gjennomgått på nytt og klassifisert med Marsh score.

Anti-TGA IgA-referanseverdier var frem til 2008 vurdert som: 0-4 negative, 5-8 grenseverdi, 9-100 positive. Deretter ble referansen endret og er nå 0-10 som negativ og 11 og over som positiv. Ved statistiske beregninger har man benyttet den siste referanseverdien på alle undersøkte pasienter. For anti-gliadin IgA og IgG er referanseverdiene: 0-11 negativ, 12-17 grenseverdi, 18-100 positiv

Studien ble klassifisert som et kvalitetsstudium og godkjent av Personvernombudet (PVO godkjenning prosjekt 0260). Å få denne godkjenningen tok flere uker. Alle data ble lagret på egen forskningsfil ved UNN.

Til statistiske beregninger benyttet man statistikkprogrammet SPSS (IBM). Det ble gjort korrelasjonsanalyser med Chi-kvadrat og resultat med  $p \leq 0.05$  ble ansett som signifikante.

## Resultater

Basistall for pasienter inkludert i studien er vist i tabellen under. Det var ingen signifikant forskjell mellom kjønn i noen av de tre gruppene. Det er heller ingen forskjell i gjennomsnittsalder for diagnose av cøliaki i de to første gruppene, eller i alder ved DH i de to nederste gruppene.

Diagnose	Menn	Kvinner	Snittsalder diagnose cøliaki	Snittsalder diagnose DH
Cøliaki	12	13	32	-
Cøliaki og DH	11	8	43	45
DH	3	4	-	53

**Tabell 2: Basistall for pasienter i studien**

### Marsh score

Antall pasienter med cøliaki og DH var i utgangspunktet 19, men 8 pasienter hadde klinisk sikker cøliaki uten at det var tatt tynntarmsbiopsi ved diagnosetidspunkt. Det var derfor ikke mulig å vurdere Marsh score på disse pasientene. Det var ingen signifikant forskjell mellom Marsh score mellom gruppene. Ingen pasienter ble klassifisert som Marsh 1 eller 4. Vedlegg 1 viser bilder av Marsh grad 2, 3a, 3b og 3c.

	<b>Marsh 2</b>	<b>Marsh 3a</b>	<b>Marsh 3b</b>	<b>Marsh 3c</b>	<b>Totalt</b>
<b>Cøliaki</b>	1	4	11	9	25
<b>Cøliaki og DH</b>	1	2	6	2	11
<b>Totalt</b>	2	6	17	11	36

**P=0,717**

**Tabell 3: Marsh klassifikasjon i forhold til pasienter med cøliaki og cøliaki og DH**

### **Antistoffer**

Anti-TGA IgA var vurdert før oppstart av behandling hos 20 pasienter med cøliaki og 15 pasienter med cøliaki og DH. 90 % av pasientene med bare cøliaki hadde positive anti-TGA mens bare 60 % av pasientene med samtidig DH hadde forhøyede verdier. Det er en signifikant forskjell mellom gruppene ( $p=0.036$ ), og man kan forvente flere med positiv test hos de som har bare cøliaki enn hos de som har cøliaki og samtidig DH. Se tabell under. Med dette i betraktning kan man tenke seg at flere med DH alene kanskje har samtidig cøliaki.

	<b>Anti-TGA IgA negativ 0-10</b>	<b>Anti-TGA IgA positiv &gt;10</b>	<b>Total</b>
<b>Cøliaki</b>	2	18	20
<b>Cøliaki og DH</b>	6	9	15
	8	27	35

**P=0,036**

**Tabell 4: Anti-TGA IgA i forhold til pasienter med cøliaki og cøliaki og DH**

Samme beregninger ble gjort for anti-gliadin IgA og anti-gliadin IgG, med hensyn på begge grupper. Det var færre tester utført på disse to parametrene, og ingen av disse viste signifikante forskjeller. Det var flere pasienter som hadde negativ test ved cøliaki og ved cøliaki og DH, enn det var med TGA. For gliadin IgG var det 10/15 som hadde negativ test,

hos de med IgA var det 7/15. For videre vurdering i forhold til Marsh scoring brukes derfor bare Anti-TGA IgA.

### Antitransglutaminase IgA og Marsh

Anti-TGA IgA ble vurdert opp mot Marsh score samlet for begge grupper av pasienter, men man fant ingen korrelasjon ( $p=0,673$ ). Under er tabeller som viser anti-TGA i forhold til Marsh-graderingen fordelt på de to gruppene. I gruppen med cøliaki og DH var det ingen pasienter med Marsh 2a og utført blodprøve for Anti-TGA IgA.

Av tabellene finner man at i gruppen for pasientene med diagnostisert cøliaki på biopsi med Marsh grad 2-3c er det 10 % som har negativ anti-TGA IgA test. I gruppen for cøliaki og DH er det færre pasienter i gruppen Marsh 3c og det er 20 % av pasientene med negativ anti-TGA IgA.

#### Cøliaki:

	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Total
Anti-TGA IgA Negativ (0-10)	0	0	2	0	2
Anti-TGA IgA Positiv (>10)	1	3	7	7	18
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>20</b>

P=0,438

Tabell 5: Marsh score i forhold til anti-TGA hos pasienter med cøliaki



### Cøliaki og dermatitis herpetiformis :

	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Total
Anti-TGA IgA Negativ (0-10)	0	1	1	2
Anti-TGA IgA Positiv (>10)	2	5	1	8
Total	2	6	2	10

P=0,435

Tabell 6: Marsh score i forhold til anti-TGA hos pasienter med cøliaki og DH.

### Behandling:

Ut fra gjennomgang av journalnotater fant man at alle pasientene fikk samme behandling med kostholdsråd og de aller fleste syntes å få henvisning til ernæringsfysiolog. Noen deltok også på et matlagingskurs som gikk over en dag der de lærte å lage glutenfri kost.

### Diskusjon

I dette arbeidet fant man ingen forskjell mellom Marsh score og om pasienten hadde cøliaki alene eller sammen med DH. I Dahlbom sitt arbeid fra 2010 (34) finner man at 32 % av pasientene med samtidig DH hadde mindre forandringer i slimhinnen (Marsh grad 1) og færre med utbredte forandringer (subtotal totteatrofi). En av grunnene til at de fant en slik forskjell var at deres studie inkluderte et høyere antall pasienter (131 stk). I den samme studien fant de at anti-TGA IgA korrelerte med grad av villøs atrofi. I dette prosjektet fant man ikke dette i den samlede gruppen med både cøliaki/ cøliaki og DH eller i gruppene hver for seg. Igjen er det pasientgruppens størrelse som kan være årsak til dette.

Man fant at 10 % av pasientene med cøliaki alene hadde negativ anti-TGA IgA. Det er kjent at pasienter kan ha negative transaminaseverdier i opptil 20 % av tilfellene. Man kan derfor si at resultatet er innenfor det man forventer (35;36).

For pasientene med både cøliaki og DH fant man imidlertid at 40 % hadde negativ anti-TGA IgA, som betyr at opp mot 40 % av de med DH alene kan ha samtidig cøliaki. Dette var signifikant høyere enn for de med bare cøliaki. Man har forsøkt å finne studier som viser andel pasienter med negative transaminaser ved cøliaki og DH, men uten hell. Det er derimot kjent at blant pasienter med DH alene er det 33 % som har negativ anti-TGA IgA (34). Med tanke på at man i denne studien fant at flere med DH alene kan ha udiagnostisert cøliaki, kan man tenke seg at resultatet stemmer overens med arbeidet til Dahlbom. Man anser ikke metoden for måling av anti-TGA IgA for utilstrekkelig da man fant negativ anti-TGA IgA i gruppen for pasienter med cøliaki innenfor det man vil forvente. En grunn til at man finner så mange med negativ verdi kan være at legen har startet behandling før det er tatt anti-TGA IgA første gang, og at dette ikke er ført inn i journalen. En annen grunn kan være at pasientene har startet behandling på egenhånd, uten at dette er oppført.

Det var ingen forskjell i Marsh score mellom de to gruppene vi undersøkte og alle pasientene fikk samme behandling. Det vil si at alle fikk kostholdsråd og en del pasienter med samtidig DH fikk også Dapson.

## **Prosjektets styrker og svakheter**

Gjennom en nøye gjennomgang av journaler har man funnet frem til pasienter med cøliaki og DH slik at det har vært mulig å sammenlikne med pasienter med bare cøliaki. Ettersom mange pasienter med DH får de samme kostholdsråd som pasienter med cøliaki og DH antas det ofte at pasienter har begge diagnoser, og bare gjennom vurdering av prøvesvar og polikliniske notater kan man finne frem til riktige diagnoser. Det er få pasienter i gruppen med cøliaki og DH som svekker studien noe. Resultatene viser imidlertid klare forskjeller i gruppene med hensyn til Anti-TGA IgA.

Man har gjennom dette prosjektet kommet inn i alle deler av et forskningsprosjekt. Alt fra forarbeid (tillatelse fra PVO) til kilderegistrering. Man har sett hvor omfattende det kan være, og at det er svært tidkrevende.

## Konklusjon

Det var ingen forskjell i Marsh-graderingen hos pasienter med cøliaki eller cøliaki og DH, og det var ingen forskjell i behandling mellom gruppene. Man anser derfor behandlingen som i dag blir tilbudt som adekvat.

Signifikant flere med positiv anti-TGA IgA-test ble funnet hos de som hadde cøliaki alene (90 %) i forhold til de med samtidig DH (60 %). I den kliniske hverdagen betyr dette at en negativ anti-TGA IgA-test ikke er ensbetydende med at pasienten ikke har cøliaki, og at en tynntarmsbiopsi er nødvendig dersom pasientens symptomer fortsatt gir mistanke om diagnosen. Dette er spesielt viktig i gruppen med cøliaki og DH, men er også aktuelt for pasienter med bare cøliaki. Det høye antallet negative pasienter med cøliaki og DH, kan indikere at mange pasienter som i dag har DH alene kan ha samtidig udiagnostisert cøliaki.

## Reference List

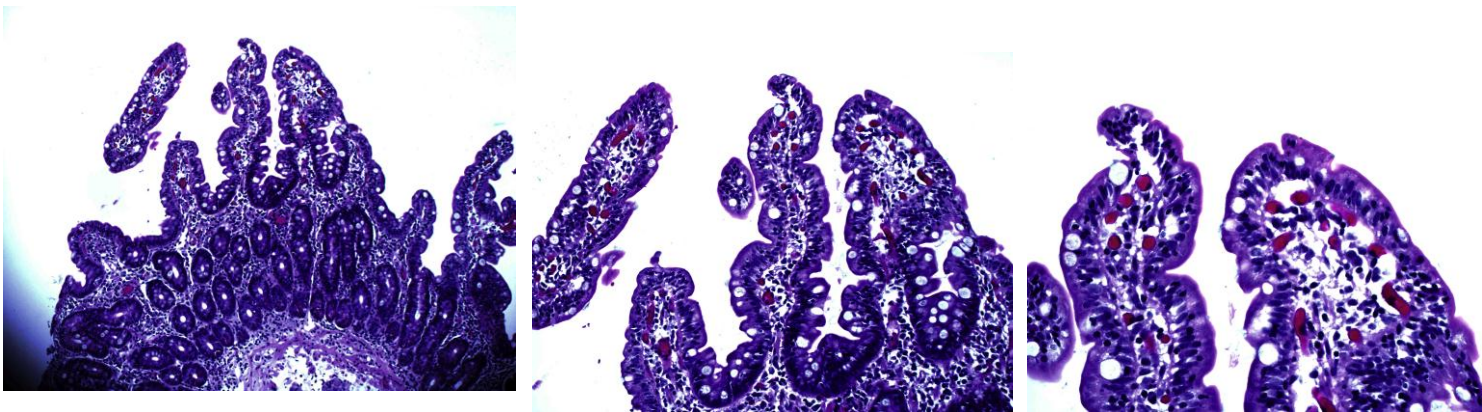
- (1) Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Abdomen. Gray's anatomy for students. 2 ed. Churchill Livingstone; 2010.
- (2) Sollid LM, Lundin KE. [Disease mechanisms in coeliac disease]. Tidsskr Nor Laegeforen 2003 Nov 20;123(22):3230-3.
- (3) Stokke O, Hagve T-A. Gastrointestinaltraktus. Klinisk biokjemi og fysiologi. 3 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag; 2009.
- (4) Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. Biomed Pharmacother 2000 Aug;54(7):368-72.
- (5) Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med 2010 Dec;42(8):587-95.
- (6) Karpati S. Dermatitis herpetiformis. Clinics in Dermatology 2012;30(1):56-9.
- (7) Hunskaar S. Fordøyelsesorganer. Allmenntmedisin. 2 ed. Gyldendal; 2003.
- (8) Halstensen TS, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. Scand J Immunol 1993 Dec;38(6):581-90.
- (9) Parham P. Over-reactions of the Immune System. The immune system. 3 ed. Garland Science; 2009.
- (10) Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. The Oral Cavity and the Gastrointestinal Tract. Robbins Basic Pathology. 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
- (11) Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. Am J Clin Nutr 2002 May;75(5):914-21.
- (12) Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood-epidemiological evidence. Adv Exp Med Biol 2002;503:115-23.
- (13) Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. J Epidemiol Community Health 2003 Jan;57(1):36-9.
- (14) Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, Persson LA, Hernell O. Screening for adult coeliac disease - which serological marker(s) to use? J Intern Med 2001 Sep;250(3):241-8.
- (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 Feb;35(2):181-3.
- (16) Lundin KE, Farstad IN, Sollid LM. [Coeliac disease--new clinical findings and diagnostic tools]. Tidsskr Nor Laegeforen 2003 Nov 20;123(22):3226-9.

- (17) Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002 Sep;118(3):459-63.
- (18) Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 Oct;11(10):1185-94.
- (19) Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005 Jun;58(6):573-4.
- (20) Kempainen T, Uusitupa M, Janatuinen E, Jarvinen R, Julkunen R, Pikkarainen P. Intakes of nutrients and nutritional status in coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1995 Jun;30(6):575-9.
- (21) Markestad T. Fordøyelsesorganene. *Klinisk pediatri*. 2 ed. Fagbokforlaget; 2009.
- (22) Woodward J. The management of refractory coeliac disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2013 Mar;4(2):77-90.
- (23) Elli L, Roncoroni L, Hils M, Pasternack R, Barisani D, Terrani C, et al. Immunological effects of transglutaminase-treated gluten in coeliac disease. *Hum Immunol* 2012 Oct;73(10):992-7.
- (24) Rubin E, Farber JL. *The skin. Pathology*. 2 ed. J. B. Lippincott Company; 1994.
- (25) Weedon D. The vesiculobullous reaction pattern. *Weedon's skin pathology*. 3 ed. Churchill Livingstone; 2010.
- (26) Moi H. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a country in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984;64(2):144-50.
- (27) Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011 Aug;165(2):354-9.
- (28) Gjersvik PJ, Ronnevig JR. [Dermatitis herpetiformis]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003 Nov 20;123(22):3234-6.
- (29) Salmi TT, Hervonen K, Kautiainen H, Collin P, Reunala T. Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: a 40-year prospective study from Finland. *Br J Dermatol* 2011 Aug;165(2):354-9.
- (30) *Felleskatalogen*. 48 ed. Fagbokforlaget; 2006.
- (31) Garioch JJ, Lewis HM, Sargent SA, Leonard JN, Fry L. 25 years' experience of a gluten-free diet in the treatment of dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1994 Oct;131(4):541-5.
- (32) Cardones AR, Hall RP, III. Management of dermatitis herpetiformis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012 May;32(2):275-vii.
- (33) Collin P, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(1):13-20.

- (34) Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Szalai Z, Maki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 Feb;50(2):140-6.
- (35) 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 Feb;35(2):181-3.
- (36) Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998 Dec;115(6):1322-8.

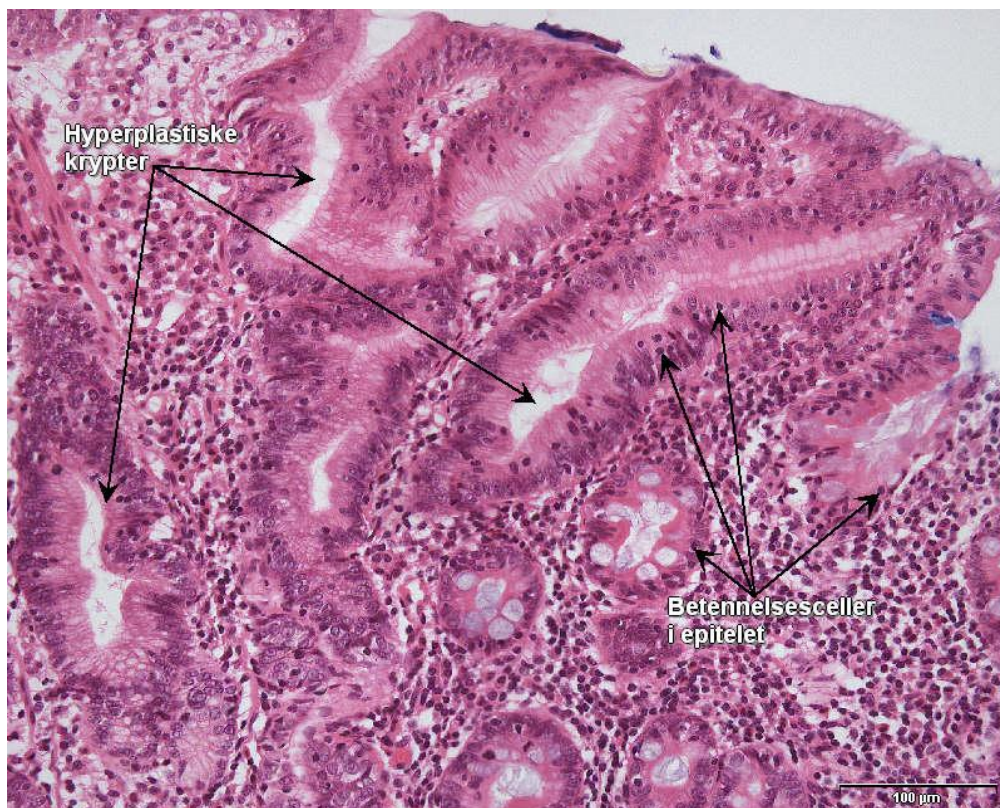
## Vedlegg 1

### Marsh 2



**Figur 4: Marsh grad 2. 10x, 20x og 40x forstørrelse (sett fra venstre).**

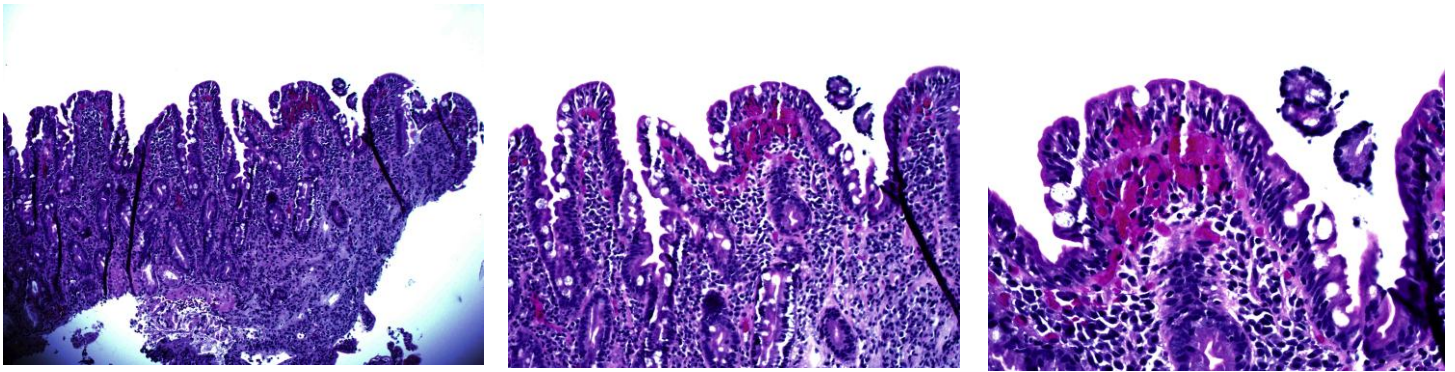
Ved Marsh score grad 2 vil man, i mikroskop, se en infiltrasjon av lymfocytter i tarmepitelet og krypthyperplasi. På bildene overfor ser man tydelig at tarmtottene fortsatt er tilstedeværende. På 40x forstørrelsen, ser man infiltrasjon av lymfocytter. Bildet nedenfor viser tydelig krypthyperplasi og betennelsescellene i epitelet.



**Figur 5: Krypthyperplasi og infiltrasjon av lymfocytter<sup>4</sup>.**

<sup>4</sup> <http://www.med-utv.uio.no/dloph5/mikro/index.php?articleID=2248> [cited 2013-05-07]

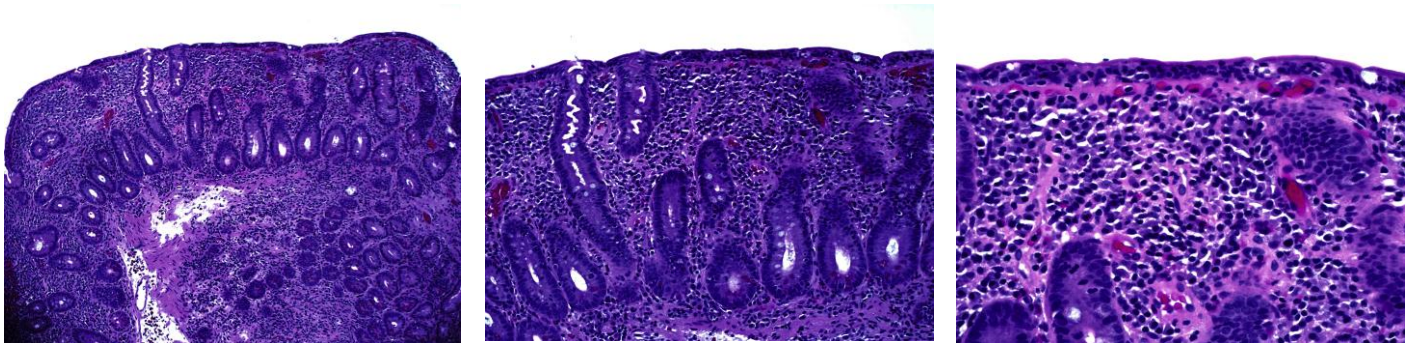
### Marsh 3a



Figur 6: Marsh 3a. 10x, 20x og 40x forstørrelse (sett fra venstre).

Ved Marsh score 3a vil man fortsatt se økt infiltrasjon av lymfocytter og krypthyperplasi. Forskjellen fra de forrige bildene er atrofien på tarmtottene. Ved Marsh grad 3a vil man se en partiell villus atrofi.

### Marsh 3b

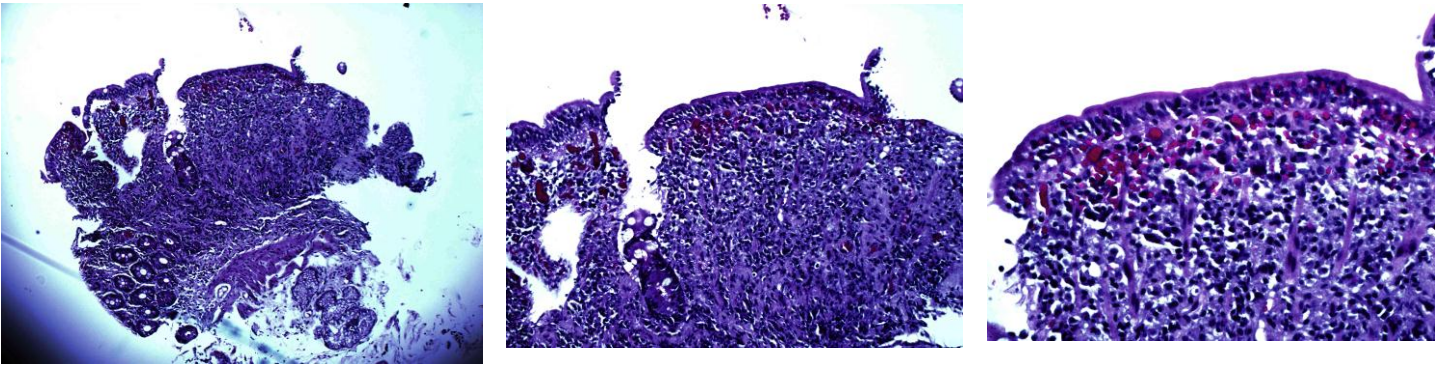


Figur 7: Marsh 3b. 10x, 20x og 40 x forstørrelse (sett fra venstre).

Ved Marsh grad 3b vil man fortsatt ha krypthyperplasi og lymfocytose. Nå har man i tillegg en subtotal villus atrofi (atrofisk villus, men som fortsatt gjenkjennes som villus).



## Marsh 3c



**Figur 8: Marsh 3c. 10x, 20x og 40x forstørrelse (sett fra venstre).**

Ved Marsh 3c er det lymfocytose, krypthyperplasi og en total villus atrofi. Total villusatrofi betyr at villus er ikke lengre er til stede.