
Nevrologisk sykdom assosiert med cøliaki

KLINIKK OG FORSKNING

ELLEN MERETE HAGEN

IVAR OTTO GJERDE

CHRISTIAN VEDELER

Nevrologisk avdeling

NILS HOVDENAK

Medisinsk avdeling
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus har vi i perioden mai 1997 – oktober 1998 behandlet åtte pasienter med cøliaki/dermatitis herpetiformis med nevrologisk sykdom som vi mener er assosiert til deres cøliaki. De hyppigste tilstandene var polynevropati (sju pasienter) og spinocerebellar ataksi (tre pasienter). Andre funn var nedre motonevron-sykdom, myelopati, epilepsi og encefalopati. Pasientene brukte glutenfri diett i vekslende grad da de ble henvist til Nevrologisk avdeling.

Hvorvidt det er en felles patogenese eller de nevrologiske tilstandene er en komplikasjon til cøliaki, er ennå ikke avklart. Både vitaminmangel og immunologiske mekanismer kan være medvirkende faktorer. Nevrologiske symptomer kan opptre før de mer spesifikke gastrointestinale symptomene. Med utgangspunkt i våre åtte pasienter drøfter vi forekomst, klinisk bilde, patogenese, behandling og prognose. Det er viktig at både nevrologer, gastroenterologer og allmennpraktikere er klar over muligheten av cøliaki som årsak til polynevropatier, cerebellare ataksier og encefalopatier.

Cøliaki er en T-cellemediert immunologisk sykdom i tynntarmen, karakterisert ved svinn av tarmtottene, hyperplasi av kryptene og infiltrasjon av lymfoid vev i mucosa.

Nevrologiske tilstander ved cøliaki ble første gang beskrevet i 1966 av Cook & Smith (1). De beskrev 16 pasienter med alvorlige, til dels progredierende nevrologiske lidelser som forårsaket eller medvirket til død hos åtte av pasientene. Mange publiserte kasuistikker har senere beskrevet en rekke nevrologiske symptomer, som regel med et langt mildere forløp. Gode epidemiologiske studier foreligger imidlertid ikke.

Et vidt spekter av nevrologiske sykdommer er rapportert ved cøliaki. Dette inkluderer perifer nevropati (1 – 4), cerebellar/spinocerebellar ataksi med eller uten myoklonus (2, 5 – 11), epilepsi med eller uten cerebrale forkalkninger (12), og kognitiv svikt (13). Det foreligger i tillegg enkelte rapporter som beskriver myopati (4, 14), cerebral vaskulitt (15), og hjernestammeencefalitt (16) ved cøliaki. Oftest foreligger det både sentrale og perifere funn. Det er antatt at pasienter med behandlingsrefraktær cøliaki har en økt risiko for nevrologiske komplikasjoner (4, 14).

Ved Nevrologisk avdeling, Haukeland Sykehus har vi i perioden mai 1997 – oktober 1998 behandlet åtte pasienter med cøliaki/dermatitis herpetiformis som i tillegg hadde polynevropati, nedre motonevron-sykdom, myelopati, spinocerebellar ataksi, epilepsi og encefalopati (tab 1). Nevrologisk sykdom assosiert med cøliaki er ikke tidligere beskrevet i detalj i Tidsskriftet. Vi ønsker å belyse dette med to kasuistikker.

Tabell

Tabell 1 Pasientdata og nevrologiske diagnoser ved innleggelse

Pasient	Kjønn	Født år	Diagnoser	Nevrologiske diagnoser
1	M	1932	Cøliaki	Polynevropati Myelopati Spinocerebellar ataksi
2	M	1925	Dermatitis herpetiformis Cøliaki	Polynevropati
3	M	1935	Cøliaki	Polynevropati Myelopati Spinocerebellar ataksi
4	K	1919	Cøliaki Osteoporose	Polynevropati
5	K	1937	Cøliaki	Polynevropati
6	K	1959	Cøliaki Downs syndrom Hypotyreose	Epilepsi Spinocerebellar ataksi
7	M	1933	Cøliaki	Polynevropati Encefalopati
8	M	1926	Dermatitis herpetiformis Sannsynlig cøliaki Hypotyreose	Nedre motonevron sykdom

Pasient 1. Mann født i 1932. Han fikk påvist jernmangel i 1988, substituert med jern en periode. Han fikk diagnostisert cøliaki i 1995. Han har etterpå holdt streng glutenfri diett, men til tross for dette har tynntarmsbiopsiene vist vedvarende villøs atrofi. Senere samme år fikk han parestesier distalt i underekstremitetene. Han utviklet etter hvert ustø gange og balansevansker som gjorde ham avhengig av krykker. Fra august 1997 ble han behandlet med folat, vitamin B12 og kortikosteroider (Prednison).

Ved nevrologisk undersøkelse i desember 1997 ble det påvist nedsatt sensibilitet distalt for Th8 bilateralt, normal motilitet og uttalt trunkal ataksi. Reflekser var symmetriske; svake i overekstremitetene, normale i underekstremitetene, utslukkede abdominalreflekser og inverterte plantarreflekser.

Laboratorieprøver. HLA-DQ2 positiv, HLA-DR2 negativ, gliadin IgA-antistoffer 2,12 (0,2 – 5,1 OD-enhet), endomysiumantistoffer positiv, E-folat 111 (>150 nmol/l), tiamin i serum 4,9 (4,5 – 11 nmol/l), vitamin E 3,3 (>5 mg/l), vitamin D 27,4 (>30 mg/l). Øvrige laboratorieprøver inklusive vitaminer var normale. Nevronantistoffer (anti-Hu, Yo, Ri) ble ikke påvist, og alle spinalvæskeundersøkelser var normale.

Nevrografi og elektromyografi (EMG) viste aksonal sensorisk og motorisk polynevropati i underekstremitetene. Magnetisk resonanstomografi (MR) av cerebrum og medulla, røntgen thorax, ultralydundersøkelse av abdomen og urografi var alle normale. Biopsi av n. suralis viste aksonal degenerasjon uten tegn til inflammasjon.

Tilstanden ble oppfattet som polynevropati, myelopati og spinocerebellar ataksi hos en pasient med terapiresistent cøliaki. Pasienten ble skrevet ut med kortikosteroider, jern- og vitaminstitusjon. Ved kontroll januar 1999 var det ingen bedring av hans nevrologiske utfall.

Pasient 2. Mann født i 1925. Han fikk diagnostisert dermatitis herpetiformis i 1952, vitamin B12-mangel i 1960, og har etter dette vært behandlet med B12-substitusjon. Han ble behandlet med dapson (Dapson) fra 1975 til ut mai 1997. Fra 1994 ble han plaget med parestesier i fotsålene, i perioder også smerter i leggene. Nevrografi og EMG senere samme år viste aksonal motorisk og sensorisk polynevropati i underekstremitetene, og sensorisk polynevropati i overekstremitetene. Det var tidligere påvist folat- og kobalaminmangel, og han fikk i perioder substitusjonsbehandling. Dapson ble seponert i slutten av mai 1997 på mistanke om

medikamentutløst polyneuropati. Hans hudsykdom forverret seg ikke etter seponeringen. Fra november 1996 ble han substituert med kortikosterioder (Prednison) i avtrappende doser frem til primo desember 1997. Fra primo 1995 fikk han raskt progredierende ustøhet. Smertene i leggene avtok etter dette. Cøliaki ble påvist ved biopsi i februar 1997, og han har siden i varierende grad brukt glutenfri diett.

Ved nevrologisk undersøkelse i desember 1997 var det moderat proksimal parese i underekstremitetene, normal motilitet i overekstremitetene. Det var nedsatt sensibilitet i hanske- og strømpeutbredelse for berøring og stikk, og opphevet vibrasjons- og leddsans distalt i underekstremitetene. Rombergs prøve var positiv. Refleksene var normale i overekstremitetene, utslukket i underekstremitetene, og plantarrefleksene var nedadvendte.

Laboratorieprøver. HLA-DQ2 positiv, HLA-DR2 negativ, gliadin-IgA-antistoffer 0,11 (<0,40 OD-enhet), endomysiumantistoffer ikke undersøkt, s-folat 2,6 (4,5 – 999 nmol/l), homocystein 20,5 (0,0 – 15,0 µ mol/l). Øvrige blodprøver inklusive vitaminer var normale. Spinalvæskeundersøkelser var alle normale og nevronantistoffer ble ikke påvist.

Nevrografi og EMG viste aksonal motorisk og sensorisk polyneuropati i både over- og underekstremitetene, mest uttalt i underekstremitetene. Røntgen thorax og CT abdomen i februar 1997 var negative. Cerebral MR viste flekkvise høysignalforandringer i hvit substans, oppfattet som kroniske sirkulasjonsforstyrrelser og små infarkter antakelig på aterosklerotisk basis, samt periventrikulær gliose. Biopsi av n. suralis viste aksonal degenerasjon uten tegn til inflammasjon. Pasienten ble utskrevet med vitaminstitusjon. Ved kontroll juni 1998 var tilstanden uendret med hensyn til hans nevrologiske symptomer.

Diskusjon

Forekomst

I Norge har studier vist en prevalens av symptomgivende cøliaki på 1 : 650 (17). En nylig publisert studie har vist en prevalens hos antatt friske blodgivere på 1 : 340 (18).

To av våre pasienter (pasient 2 og 8) hadde dermatitis herpetiformis. Det er en hudsykdom med sterk assosiasjon til cøliaki, og regnes som en selvstendig reaksjonsform på gluten i kosten hos pasienter med latent eller manifest cøliaki (19). Graden av histologiske forandringer i tynntarmen varierer. Prevalensen av dermatitis herpetiformis er 11 – 39 per 100 000 (20, 21). 4,5 – 17 % av pasientene med cøliaki har dermatitis herpetiformis (22, 23).

Nevrologiske symptomer opptrer hos ca. 10 % av voksne pasienter med cøliaki (8). Nylig er det beskrevet et barn med cøliaki og perifer nevropati (24).

Klinisk bilde

Cook & Smith (1) gav i 1966 den første detaljerte oversikten over cøliaki og nevrologiske tilstander i form av gangataksi. Senere er det publisert flere beskrivelser av ataksi med (7 – 10) eller uten (2, 5, 6) myoklonus.

Det vanligste funnet hos våre pasienter var polyneuropati. Begge pasientene som er beskrevet hadde aksonal sensorisk og motorisk polyneuropati. Polyneuropati kan være debutsymptom (4), men er som regel et sent fenomen til ubehandlet cøliaki. Både pasient 1 og 3 hadde myelopati, og begge samt pasient 6 hadde spinocerebellar ataksi, noe som også er hyppig beskrevet av andre (5 – 11). Pasient 6 hadde epilepsi og Downs syndrom. Det er tidligere beskrevet sammenheng mellom epilepsi og cøliaki (12), og assosiasjon mellom Downs syndrom og cøliaki (25). Pasient 8 hadde nedre motonevron-sykdom. Cøliaki og motonevron-sykdom er tidligere rapportert i Tidsskriftet (17).

Enkelte studier har vist forandringer på MR hos pasienter med cøliaki som korresponderer med deres nevrologiske symptomer (24). Hos pasient 1 ble det utført både MR av cerebrum og medulla spinalis, hos pasient 2 ble det utført MR av cerebrum, men det ble ikke funnet forandringer.

Patogenese

Både vitaminmangel og autoimmune mekanismer kan forårsake nevrologiske symptomer ved cøliaki, men også iatrogene årsaker forekommer.

Vitaminmangel . Vitamin D-mangel kan gi proksimal muskelsvakhet, og vitamin E-mangel kan gi opphav til ulike nevrologiske sykdommer både i det perifere og det sentrale nervesystemet, tidligere omtalt i Tidsskriftet (26). Mangel på vitaminene B1, B6, B12 og folat er også beskrevet ved cøliaki, og kan gi ulike nevrologiske symptomer og funn. Mangel på tiamin (B1) gir foruten Wernicke-Korsakoffs syndrom, polyneuropati, parestesier og pareser. Pyridoksinmangel (B6) kan foruten anemi, gi polyneuropati og kramper. Vitamin B12 kan være redusert ved cøliaki. Vitamin B12-mangel kan gi en subakutt kombinert degenerasjon av bakstrenger og sidestrenger i medulla spinalis. Karakteristisk er pareser, parestesier, tap av vibrasjonssans, spastisitet og hyperrefleksi. Pasienter får en spastisk gangataksi, og mentale forandringer og redusert syn kan også forekomme. Folatmangel kan opptre ved cøliaki, og ved samtidig vitamin B12-mangel fører dette til sensorisk og motorisk polyneuropati.

Fire av pasientene våre hadde fått påvist lave folatverdier tidligere (pasient 1, 2, 3 og 7), og fem hadde fått substitusjon (pasient 2, 3, 4, 7 og 8). To pasienter hadde fått påvist lave kobalaminnivå (pasient 2 og 4) og ble behandlet for dette. To pasienter ble substituert med jern og vitamin D etter påvisning av lave verdier (pasient 6 og 7). Pasient 1 fikk ingen behandling initialt til tross for påvisning av lave verdier av folat, tiamin, vitamin E og D. Han fikk substitusjon da han kom i nevrologisk avdeling, men uten at dette hadde effekt på hans nevrologiske symptomer.

Immunologiske mekanismer . Pasientene 1, 2 og 5 var HLA-DQ2-positive og HLA-DR2-negative (tab 2). Cøliaki er assosiert med HLA-klasse 2-antigener, spesielt haplotypene DQ2, DR2 og DR 5/7. DQ2 forekommer hos ca. 90 % av pasienter med cøliaki, og hos ca. 20 % av normalbefolkningen (19). Det er derfor sannsynlig at det er flere gener enn HLA-regionen som er involvert ved cøliaki. Flere andre autoimmune sykdommer er også assosiert med denne haplotypen; insulinavhengig diabetes, dermatitis herpetiformis, Sjögrens syndrom, Graves" sykdom og andre thyreoideasykdommer, Addisons sykdom og andre endokrine sykdommer, samt selektiv IgA-mangel (27).

Tabell

Tabell 2 Cøliaki – funn og behandling

Pasient	Biopsier år, svar	Histologisk bedring av diett	Gliadin IgA (<0,40)	Endomysium-antistoffer ¹	HLA-type	Gastrointestinale symptomer ²	Diett ³	Annen behandling
1	1993 Totalt	Ingen bedring	2,12	Svakt positiv	DQ2 positiv DR2 negativ	Diaré	Strikt glutenfri	Vitaminer, steroider
2	1997 Partiell	Histologisk prøve ikke tatt	0,11	Ikke tatt	DQ2 positiv DR2 negativ	Lett diaré	Delvis glutenfri	Vitaminer
3	1992 Totalt	Ja	Ikke tatt	Ikke tatt	Ikke tatt	Nei	Strikt glutenfri	Folattilskudd tidligere
4	1987 Totalt	Ja	0,16	Ikke tatt	Ikke tatt	Diaré	Strikt glutenfri	Vitaminer, steroider
5	1988 Partiell	Ingen bedring	0,22	Negativ	DQ2 positiv DR2 ikke tatt	Vekslende avføring	Strikt glutenfri	Vitaminer
6	1996 Totalt	Histologisk prøve ikke tatt	1,73	Svakt positiv	Ikke tatt	Vekslende avføring	Delvis glutenfri	Vitaminer, antiepileptika
7	1997 Partiell	Histologisk prøve ikke tatt	0,62	Positiv	Ikke tatt	Lett diaré	Delvis glutenfri	Vitaminer
8	Biopsi ikke tatt	Histologisk prøve ikke tatt	0,35	Negativ	Ikke tatt	Abdominale smerter	Strikt glutenfri	Vitaminer, tyroksin

¹ Endomysiumtest utføres kun ved forhøyede konsentrasjoner av gliadin-IgA-antistoffer

² Gastrointestinale symptomer ved tidspunkt for nevrologisk diagnose

Pasient	Biopsier år, svar	Histologisk bedring av diett	Gliadin IgA ($<0,40$)	Endomysium- antistoffer ¹	HLA-type	Gastrointesti- nale sym- ptomer ²	Diett ³	Annen behandling
³ Grad av glutenfri diett etter diagnostisert cøliaki								

Man har ment at antistoffer mot gliadin og endomysium kan virke nevrotoksisk (3, 9, 13). Vi fant forhøyede gliadin- og endomysiumantistoffer hos tre av sju pasienter (tab 2). Av våre åtte pasienter holdt kun fem av dem strikt glutenfri diett etter at diagnosen var stilt. Pasient 6 og 7 brukte delvis glutenfri diett, noe som kan forklare at gliadin- og endomysiumantistoffer var positive. Pasient 1 hadde også tilstedeværelse av høye titre av gliadin- og endomysiumantistoffer. Han hadde fra diagnosetidspunkt holdt strikt glutenfri kost, og ble derfor vurdert å ha en behandlingsrefraktær cøliaki.

Det var ingen sammenheng mellom påvisning av gliadin- og endomysiumantistoffer og grad av neurologiske symptomer og funn hos våre pasienter. IgA- og IgG-gliadinantistoffer kan sees som uspesifikt funn ved andre immunologiske sykdommer, som ved systemisk lupus erythematosus, Sjögrens syndrom og reumatoid artritt. Derfor er påvisning av endomysiumantistoffer, som har en spesifisitet på opp mot 100 %, langt mer spesifikk for cøliaki (28).

Nyere forskning viser at enzymet vevstransglutaminase har en sentral plass i patogenesen ved cøliaki (29). Enzymet kan muligens modifisere gluten slik at det initierer en immunologisk respons hos genetisk disponerte individer (30). Det er vist at gluten induserer cytokinrespons i tarmen som domineres av gammainterferon (31). Hvorvidt proinflammatoriske cytokiner også deltar i patogenesen ved neurologiske sykdommer ved cøliaki gjenstår å se. Immunmediert neurologisk affeksjon er også påvist ved autopsi med lymfocytt- og makrofaginfiltrasjon i det sentrale og perifere nervesystemet, gliose og tap av purkinjeceller og granulære celler i cerebellum (1, 6, 10, 11).

Iatrogene årsaker. Dermatitis herpetiformis behandles med dapson (som er et sulfonderivert kjemoterapeutikum). Dette kan forårsake motorisk polyneuropati. Ved seponering vil nevropatien kunne bedres. Begge våre pasienter med dermatitis herpetiformis ble primært henvist til Nevrologisk avdeling for utredning av mulig dapsonpolyneuropati. Pasient 2 brukte dapson fra 1975 til 1997. Hans polyneuropati fortsatte imidlertid å progrediere etter seponering, noe som indikerer at dapson ikke var årsak til hans polyneuropati. Pasient 8 var behandlet med dapson fra 1969. Han hadde abdominalsmerter som forsvant etter at han begynte med glutenfri diett i 1994. Selv om det ikke ble tatt biopsi, anser vi diagnosen cøliaki som svært sannsynlig. Dapson ble seponert i 1998.

Behandling og prognose

Den primære behandlingen er glutenfri diett. I enkelte artikler er det beskrevet bedring av neurologiske funn som ataksi og polyneuropati ved start av glutenfri kost (7). Det er usikkert hvorvidt en tidlig behandling kan stanse eller reversere de neurologiske symptomene. Det er påvist at selv en streng glutenfri diett kan inneholde en viss mengde gliadin (19). Det kan være tilstrekkelig til å vedlikeholde en immunologisk reaksjon i tarmen (4). I flere kasuistiske rapporter (1, 7, 11) har symptomene progrediert til tross for streng glutenfri diett.

Vitaminmangel må korrigeres. Flere forfattere har diskutert om vitamin E-mangel er medvirkende årsak til ataksi hos pasienter med cøliaki (5, 7). Hos noen pasienter har vitamintilskudd bedret funksjonen (7). Det er sannsynligvis viktig med langvarig substitusjonsbehandling.

Immunsupprimerende behandling kan forsøkes. Vi fant antistoffer hos tre av våre pasienter på tross av angivelig glutenfri diett. Det er mulig at den immunologiske reaksjonen er kronisk hos enkelte pasienter. Tarmmucosa kan være så ødelagt at det forblir en kronisk malabsorpsjon. Dessuten kan lekkasje av potensielle antigener og toksiner vedlikeholde inflammasjonen. Ulike behandlingsforsøk med både multivitamin-tilskudd, kortikosteroider og annen immunsuppressiv behandling har vært forsøkt uten bedring av symptomene (5, 7). Behandlingen kan imidlertid ha en sykdomsbegrensende effekt. Det er nylig publisert en kasuistikk der steroider ikke hadde effekt, men hvor ciklosporin gav en markert bedring (32). Denne pasienten hadde imidlertid ingen neurologiske symptomer.

Hos de to beskrevne pasientene progredierte de neurologiske symptomene til tross for streng glutenfri kost hos pasient 1 og delvis glutenfri kost hos pasient 2. Det ble også gitt multivitaminsubstitusjon uten at dette gav overbevisende resultater. Hos begge pasientene var det gitt kortikosteroider over lengre tid uten effekt.

Konklusjon

Vårt materiale viser at ulike neurologiske tilstander kan forekomme ved cøliaki. En tilfeldig sammenheng kan ikke utelukkes, men det synes å være en felles patogenese, eller de neurologiske symptomene er en komplikasjon.

Nevrologer bør ha cøliaki i tankene ved utredning av spesielt polyneuropatier, cerebellare ataksier og encefalopatier. Neurologiske symptomer kan også opptre før de mer spesifikke tarmsymptomene. Det er derfor viktig at både nevrologer, gastroenterologer og allmennpraktikere kjenner til denne assosiasjonen.

LITTERATUR

1. Cook WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966; 89: 683 – 722.
2. Morris JS, Ajdukiewicz AB, Read AE. Neurological disorders and coeliac disease. *Gut* 1970; 11: 549 – 54.
3. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369 – 71.
4. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, Gibson A, Grünewald A, Lobo AJ. Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 770 – 5.
5. Harding AE, Muller DPR, Thomas PK, Willison HJ. Spinocerebellar degeneration secondary to chronic intestinal malabsorption: a Vitamin E deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1982; 12: 419 – 24.
6. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, Gibson A, Jarratt JA et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352: 1582 – 5.
7. Lu CS, Thompson PD, Quinn NP, Parkes JD, Marsden CD. Ramsay Hunt syndrome and coeliac disease: a new association? *Mov Disord* 1986; 1: 209 – 19.
8. Bhatia KP, Brown P, Gregory R, Lennox GG, Manji H, Thompson PD et al. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. The myoclonus is of cortical origin, but the pathology is in the cerebellum. *Brain* 1995; 118: 1087 – 93.
9. Chinnery PF, Reading P, Milne D, Gardner-Medwin D, Turnbull DM. CSF antigliadin antibodies, celiac disease and the Ramsay Hunt syndrome. *Neurology* 1997; 49: 1131 – 3.
10. Pellecchia MT, Scala R, Filla A, De Michele G, Ciacci C, Barone P. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 32 – 5.
11. Muller AF, Donnelly MT, Smith CML, Grundman MJ, Holmes GKT, Toghil PJ. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1430 – 5.
12. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439 – 43.
13. Collin P, Pirttilä T, Nurmikko T, Somer H, Eirilä T, Keyriläinen O. Celiac disease, brain atrophy, and dementia. *Neurology* 1991; 41: 372 – 5.

14. Henriksson KG, Hallert C, Norrby K, Walan A. Polymyositis and adult coeliac disease. *Acta Neurol Scand* 1982; 65: 301 – 19.
15. Rush PJ, Inman R, Bernstein M, Carlen P, Resch L. Isolated vasculitis of the central nervous system in a patient with celiac disease. *Am J Med* 1986; 81: 1092 – 4.
16. Brücke T, Kollegger H, Schmidbauer M, Müller C, Podreka I, Deecke L. Adult coeliac disease and brainstem encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 456 – 7.
17. Hovdenak N. Cøliaki hos eldre. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 1491 – 3.
18. Hovdenak N, Hovlid E, Aksnes L, Fluge G, Erichsen MM, Eide J. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 185 – 7.
19. Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997; 349: 1755 – 9.
20. Gawkrögder DJ, Blackwell JN, Gilmour HM, Rifkind EA, Heading RC, Barnetson RS. Dermatitis herpetiformis: diagnosis, diet and demography. *Gut* 1984; 25: 151 – 7.
21. Moi H. Incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in a county in central Sweden, with comments on the course of the disease and IgA deposits as diagnostic criterion. *Acta Derm Venereol* 1984; 64: 144 – 50.
22. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease – associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215 – 8.
23. Hovdenak N. Cøliakiassosierte sykdommer. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1986; 106: 2143 – 5.
24. Simonati A, Battistella PA, Guariso G, Clementi M, Rizzuto N. Coeliac disease associated with peripheral neuropathy in a child: a case report. *Neuropediatrics* 1998; 29: 155 – 8.
25. Gale L, Wimalaranta H, Brotodiharjo A, Duggan JM. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. *Gut* 1997; 41: 724 – 5.
26. Gjerde IO, Storstein A, Skeie OG, Wester K, Hegrestad S, Houge G. Ataksi på grunn av vitamin E-mangel. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3126 – 8.
27. Collin P, Mäki M. Review – Associated disorders in coeliac disease: clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 769 – 75.
28. Hovdenak N. Screening for cøliaki hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 1885 – 7.
29. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Tiecken EO et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797 – 801.
30. Molberg Ø, 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: 73 – 7.
31. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon gamma in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 551 – 63.
32. Rolny P, Sigurjonsdottir HA, Remotti H, Nilsson LA, Ascher H, Tlaskalova-Hogenova H et al. Role of immunosuppressive therapy in refractory sprue-like disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 219 – 25.

Publisert: 20. februar 2000. *Tidsskr Nor Legeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 1. juli 2026.