



KELIAKIA JA LISÄÄNTYMISTERVEYS

Helena Tinkanen
Naistentautien– ja synnytysten vastualue
Dos, ayl

MIKÄ KELIAKIA ON?

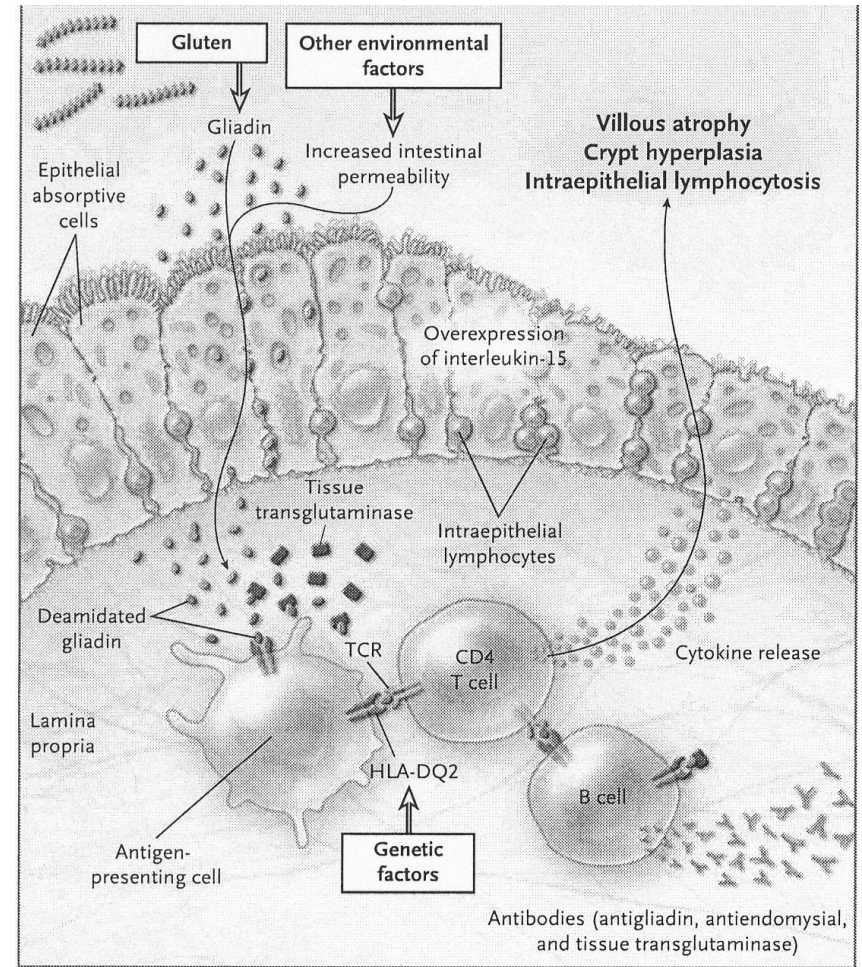
- vehnän, rukiin ja ohran sisältämän valkuaisen, gluteenin aiheuttama tulehdusreaktio ohutsuolen limakalvolla



MITEN KELIAKIA SYNTYY?

-gluteenin hajoamistuote
gliadiini läpäisee
poikkeusolosuhteissa
mucosan

- **HLA** tyypin **DQ2** tai **DQ3**
omaavilla henkilöillä gliadiini
herättää sekä T-solu että B-
solu vasteen



MITÄ TAPAHTUU?

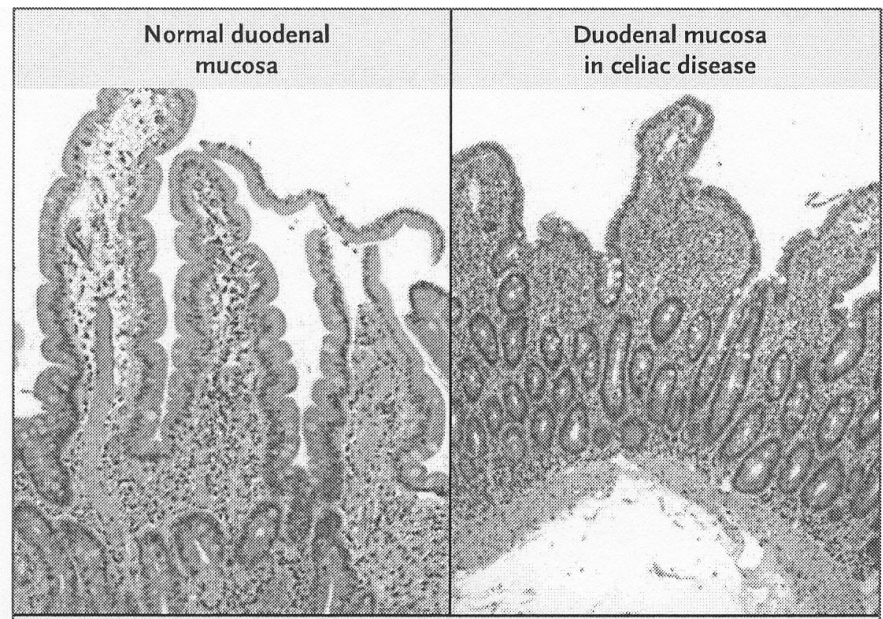
Tulehduskaskadi

käynnistyy

sekä lamina propriassa että
mucosassa

Muodostuu **vasta-aineita**
kudostransglutaminaasia,
retikuliinia ja endomysiiniä
kohtaan

Suolinukka madaltuu ja
kryptiin ilmaantuu
hyperplasiaa



KUKA SAIRASTUU KELIAKIAAN?

- **perimän osuus 40-50%**
- aikuisista keliakiapotilaista **70% on naisia**
- liittyy useisiin **autoimmuunisairauksiin**:
 - Tyypin 1 diabetes (4-10%), autoimmuunityreoidiitti (4-5%), autoimmuunihepatiitti (3-6%), Sjögrenin syndrooma (4-12%), Addisonin tauti (5%), usea endokrinopatia samanaikaisesti (10%)
- normaalia suurempi esiintyvyys **Turnerin** ja **Downin** syndrooma potilailla (5-10%)

YLEISYYS

- **esiintyvyys lisääntynyt** Suomessa ja myös muualla
 - V. 1978 1.05%
 - V. 2001 1.99%
 - Lapsilla 1.5%, aikuisilla 2.0%, vanhuksilla 2.7%
- **syyt:** sosioekonomiset, geneettiset, ympäristövaikutukset
- rintaruokinta samanaikaisesti viljatuotteiden aloittamisen kanssa on suojaava tekijä
- viljatuotteiden aloittamisajankohta ja viljan määrä
- samanaikainen gastroenteriitti (rota) altistava tekijä

OIREET

Ripuli, vatsakivut,
laihtuminen
Lapsilla kasvun
pysähtyminen/viivästyminen
Puberteetin viivästyminen
Laktoosi-intoleranssi
Anemia (raudan puute,
foolihapon puute)
Osteopenia/osteoporoosi

Väsymys
Lihasvoiman aleneminen
Nivelkivut
Neurologiset oireet (ataxia,
myelopatia)
Hampaiden kiilleauriot
Kohonneet
maksaentsyymiarvot
Dermatitis herpetiformis



DIAGNOOSI

-seerumin vasta-ainetutkimukset

- IgA-luokan kudostransglutaminaasi-vasta-aineet (tTGA)
 - *Myös pikatesti*
- Endomysium vasta-aineet (EMA)
- IgA puutos potilailla IgG-luokan tTGvasta-aineet
 - ovat luotettavia ja herkkiä, joko yksin tai yhdessä
 - **Diagnoosi varmistetaan aina suolibiopsialla**
 - **6-8 biopsiaa**

MUISTA!

Geneettisesti alttiilla henkilöllä kerran otettu **negatiivinen vasta-ainetutkimus ei sulje pois myöhemmin puhkeavaa tautia.**

Keliakia voi olla oireeton, vaikka serologia ja/tai suolibiopsia on positiivinen.

Joskus tarvitaan erityistutkimuksia biopsioista.



Tays

HOITO JA SEN TEHO

- loppuiän kestävä gluteenin välttäminen
- oireet häviävät muutaman kuukauden sisällä
- tTGA ja EMA tasot normalistuvat
- suolinukka normalistuu vuoden sisällä
- **5 prosentilla aikuisista suoli ei normalistu=**

Refraktaarikeliakia

- Tyyppe 1: normaali fenotyyppi intraepiteliaalisilla lymfosyyteillä
- Tyyppe 2: poikkeava lymfosyyttien fenotyyppi – suuri T-solulymfooman riski

HOITAMATON KELIAKIA JA LISÄÄNTYMISTERVEYS

**Lapsilla kasvun hidastumiseen liittyvä
puberteetin käynnistymisen viivästyminen
Vaihdevuosien aikaistuminen n. kahdella
vuodella**

Alentunut riski hormoniriippuvaisten syöpien
suhteen (Ludvigsson JF IJC 2011)

- Rintasyöpä HR 0.82 (95% CI 0.68-0.99)
- Endometriumsyöpä HR 0.58 (95% CI 0.39- 0.87)
- Munasarjasyöpä HR 0.72 (95% CI 0.45-1.15)

Paradigma (oikeana pidettyä, yleisesti hyväksytty ja auktoriteetin asemassa oleva teoriaa tai viitekehys)

Keliakian suolistonulkoisia ilmentymiä:

Hedelmättömyys

Selittämätön hedelmättömyys

Toistuvat keskenmenot

Lasten pieni syntymäpaino

Onko näin?

Diagnosoimattoman keliakian esiintyvyys infertiliteettipotilailla

	infertiliteettipotilaat	väestöinsidenssi	menetelmät
Choi, 2011, USA	188/4 (2%)	0.8%	tTGA, EMA
Collin, 1996, Suomi	150/4 (2,7%)	2.0%	retikuliini- ja gliadiini va
Jackson 2008,USA	121/1 (0.8%)	1.0%	tTGA, EMA
Kolho 1999, Suomi	129/1 (0.8%)	2.0%	EMA
Kumar 2010, Intia	230/13 (5.6%)	1.3%	tTGA
Meloni, 1990,Italia	99/3 (3%)	1.06%	gliadiini-va, EMA
Pellas, 2011 Suomi	689/7 (1%)	2.0%	tTGA

Diagnosoimattoman keliakian esiintyvyys NUD- infertiliteettipotilailla

	NUD infertil.	väestöinsidenssi	menetelmät
Choi, 2011, USA	51/3 (5.9%)	0.8%	tTGA, EMA
Collin, 1996, Suomi	98/4 (4.1%)	2.0%	retikuliini- ja gliadiini va
Jackson 2008,USA	121/1 (0.8%)	1.0%	tTGA, EMA
Kolho 1999, Suomi	47/1 (2.1%)	2.0%	EMA
Kumar 2010, Intia	230/13 (5.6%)	1.3%	tTGA
Meloni, 1990,Italia	25/2 (8%)	1.06%	gliadiini-va, EMA
Pellas, 2011 Suomi	201/1 (0.5%)	2.0%	tTGA

Yhteenveto tutkimuksista

	Insidenssi suurempi	Insidenssi ei ole suurempi
infertiliteettipotilaat	667 potilasta/24 keliakiaa 3.6%	939 potilasta/9 keliakiaa 1%
NUD-infertiliteettipotilaat	404 potilasta/22 keliakiaa 5.5%	369 potilasta/3 keliakiaa 0.8%

Tutkimukset koskien toistuvia keskenmenoja

	potilasmäärä	keliakia	esiintyvyys
Kumar A, Intia 2011	104	7	6.7%
Gasbarrini, Italia, 2000	44	3	6.8%
Kolho, Suomi,1999	63	1	1.6%
Collin,Suomi,1996	50	0	0 %
Tinkanen, Suomi,2012	56	0	0 %
suomalaiset tutkimukset	169	1	0.6%
muut tutkimukset	148	10	6.8%

Keliakia ja vastasyntyneen pienipainoisuus

Salvatore S , Italia 2007:

- 868 naista, joilla SGA lapsi (<10 persentiiliä), keliakia insidenssi 1.65%. Väestötason insidenssi 0.71%

Sheiner E, Israel 2005:

- 48 keliakia äitiä, IUGR 6,3%lla, verrokit 143663 äitiä, IUGR 2.1% (p 0.042 (95%CI 1.01-10.2))

McCarthy FP, Irlanti 2009

- 118 äitiä, joilla diagnosoimaton keliakia, verrokkeja 152. Keliakiaryhmässä lapset 151gr pienempiä, OR 2.19 (95%CI 1.04-4.57) synnyttää <10 persentiilin painonen lapsi

Keliakia ja vastasyntyneen pienipainaisuus

Khashan AS. Tanska 2010:

- Väestörekisteritutkimus:
- 1,5 miljoonaa lasta, 830 00 äitiä
- 1105 lasta syntynyt äideille, joilla keliakia diagnosoitu
- 346 lasta syntynyt äideille, joilla diagnosoimaton keliakia
- Diagnosoimaton keliakia:
 - *vastasyntyneet 98gr pienempiä kuin verrokeilla*
 - *vastasyntyneen paino <10 persentiiliä tai vastasyntyneen paino <5persentiiliä OR 1.33*
- Hoidettu keliakia – ei eroa terveisiin

Väestörekisteritutkimuksia

Tata Englanti 2005:

- 1521 keliakiaa sairastavaa naista , 7732 verrokkia
- Hedelmällisyydessä ei ollut eroja ryhmien välillä.
- Keliakikot saivat lapsensa iäkkäämpinä (sekä hoidetut että hoitamattomat)

Zugna D Ruotsi 2010:

- 11495 keliakiaa sairastavaa naista (16309 synnytystä) ja 51109 verrokkia (69245 synnytystä)
- Keliakiaa sairastavilla oli alentunut hedelmällisyys 2 vuoden ajan ennen keliakia diagnoosia, mutta sen jälkeen sama ja jopa suurempi kuin kontroleilla (HR 1.12)

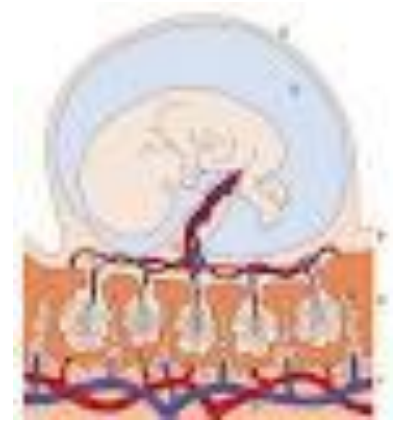
Päinvastaistakin on todettu

Greco L Italia 2004:

- 5055 raskaana olevaa naista
- Todettiin 51 uutta keliakiaa
- Heistä 7.8%lla IUGR
- Kontrolleilla (4997) IUGR 5.04%lla
- Ei tilastollista eroa IUGR insidenssissä
- Diagnosoimattomilla lasten keskisyntymäpaino oli 2800 (SD 517), kontrolleilla 3220 (SD550), ei tilastollista eroa
- Anemiaa enemmän diagnosoimattomilla äideillä

Miten keliakia voisi vaikuttaa asiaan?

Lisääntynyt apoptoosi trofoblastisoluissa
Istukan kudostransglutaminaasi aktiivisuutta
estävä vasta-aine sitoutunut
synsytiotrofoblasteihin
Useammin 4G variantti plasminogeenin
aktivaattorin inhibiittori 1 geenissä



Hoidettu keliakia

- **hoidettu keliakia – ei eroa kontroleihin**
(Greco, Tata, Zugna, Khashan)
- **isän keliakia** ei vaikuta pariskunnan hedelmällisyyteen (Khashan et al 2010)



Tunnistatko keliakian?

Keliakia ja endometrioosi

Stephansson O. Ruotsi 2011

- 11000 keliakianaista, 54992 kontrollia
- Keliakianaisilla kohonnut riski endometrioosin kehittymiselle (HR 1.39, 95%CI 1.14-1.70).
- Riski suurin ensimmäisen vuoden aikana keliakia diagnoosista (HR 1.499, pieneni ajan mukana
- oli vielä 1.33 viiden vuoden kuluttua



Keliakia ja endometrioosi

Aguiar FM. Brasilia 2009

- 120 naista. Joilla laparoskooppisesti vahvistettu endometrioosi
- 9 naisella positiivinen tTGA (7.5%), neljälle biopsiat, kolmen keliakia varmistui
- Insidenssi 2.5%, kontrolleilla 0.66%

Pellas E, Tinkanen H. Suomi 2012

- 34 endometrioosiperäisestä infertiliteetistä kärsivää naista
- Kahdella todettiin keliakia , insidenssi 5.88% 95 %CI 1.6-19.1)

Endometrioosipotilas ja vatsakivut

Endometrioosipotilailla

- on todettu suurentunut **autoimmuunisairauksien** riski: SLE, Sjögrenin syndrooma, hypotyreoosi
- Ja myös suurentunut **tulehduksellisten suolistosairauksien** (MbCrohn, colitis ulcerosa) riski
- muista myös mahdollinen **keliakia** endometrioosipotilaan vatsakipujen syynä

Pitäisikö keliakiaa siis seuloa?

Seulonnan kohdistaminen riskiryhmiin

- Vatsa-oireiset
- Positiivinen sukuanamneesi keliakian suhteen
- Positiivinen sukuanamneesi muiden autoimmuunitautien suhteen
- Anemia, osteoporoosi/penia, kohonneet maksa-arvot
- SGA sikiö ?Toistuvat keskenmenot??Infertiliteetti ???
 - kyllä jos yllä mainittuja riskitekijöitä

KIITOS!



Oulu marraskuussa