

Matoverfølsomhet og funksjonelle mage-tarmsykdommer: Hvilke punkter er viktige

AV GÜLEN ARSLAN LIED

Rundt 4–10 prosent av konsultasjonene hos allmennpraktikere involverer pasienter med uforklarlige gastrointestinale plager. De fleste kalles funksjonelle mage-tarmsykdommer, enten irriterbar tarm (irritable bowel syndrome – IBS) eller



Gülen Arslan Lied

Dr. med. Gülen Arslan Lied er spesialist i indremedisin og er under subspesialisering i fordøyelsessykdommer (50% stilling) ved Seksjon for Gastroenterologi, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus. I tillegg har hun 50% postdoc-stilling ved Universitetet i Bergen. Hun disputerte for doktorgraden i 2004, emne «Subjektiv matoverfølsomhet: patofysiologi, symptomer og diagnostiske metoder».

funksjonell dyspepsi. Ingen av de to tilstandene har en klar organisk årsak som kan forklare symptomene. Matoverfølsomhet er også en vanlig tilstand og forekomsten har økt betydelig de siste 10 årene. Symptomene kan være like. Mange pasienter med IBS har matoverfølsomhet og de fleste med matoverfølsomhet har IBS. De to tilstander går egentlig hånd i hånd. Likevel kan noen forskjeller fanges opp i en detaljert sykehistorie, og dette kan være viktig med tanke på utredning og håndtering av disse pasientene. Denne artikkelen kan gi en pekepinn til leger om hvordan de skal håndtere disse pasientene og hvilke punkter som er viktig under konsultasjoner på legekontoret.

Matoverfølsomhet

Overfølsomhet er en type reaksjon mot en eller flere typer matvarer som kan forekomme via immunologiske eller ikke-immunologiske mekanismer. Selv om nesten hver fjerde nordmann rapporterer om unormale reaksjoner på en eller flere typer matvarer, så er det bare en til to prosent av voksne som får diagnostisert matallergi. Det er viktig å skille mellom allergi og andre årsaker (funksjonelle og organiske forstyrrelser i tarmen), men både pasientene og legene opplever ofte at dette kan være vanskelig.

Begrepet matoverfølsomhet brukes for alle typer unormale reaksjoner på mat, som for eksempel reaksjoner på tilsetningsstoffer i mat, bivirkninger av medikamenter og psykiske reaksjoner. Matallergi kan være IgE-mediert eller ikke-IgE-mediert (FIGUR 1) (1). IgE-mediert reaksjon er en velkjent, akutt, umiddelbar reaksjon som kommer i løpet av noen minutter (type I-reaksjon). Ikke-IgE-mediert matallergi skal også være en immunologisk reaksjon, men reaksjo-

nen kan komme via celler. Her spiller immunologisk «sensibiliserte» lymfocytter en betydelig rolle (2). Dette er en sein, type IV-reaksjon, og symptomene kan komme etter to til 24 timer. En ikke-immunologisk reaksjon på mat, tidligere kalt matintoleranse, betegnes nå som ikke-allergisk matoverfølsomhet.

Det er de IgE-medierte matreaksjonene som er best kjent og har størst klinisk betydning på grunn av sin potensielt alvorlige, til dels livstruende karakter. IgE-mediert matallergi kan lettere bekreftes med hudpricktest og/eller mat-spesifikk IgE i serum. Problemet hos de fleste av pasientene er å skille mellom ikke-IgE-mediert matallergi og ikke-allergisk matoverfølsomhet (matintoleranse). Ved begge tilstander kan dobbel-blind matvare provokasjonstest være positiv og hudpricktest /mat-spesifikk IgE være negative. Per i dag har vi dessverre ikke gode nok tester som kan skille mellom de to reaksjonene.

ved første konsultasjon?

Vi har også valgt å kalle det «subjektiv matoverfølsomhet» hos noen pasienter fordi det ikke ble påvist objektivt at det er maten som er årsak til de gastrointestinale plagene (3).

Funksjonelle mage-tarmsykdommer

Irritabel tarm (IBS) er den mest vanlige. I den vestlige verden har forekomsten økt til 20 prosent. Symptomene er karakterisert ved oppblåsthet, magesmerter og vekslende avføringsmønster i form av diaré og forstoppelse. Patofysiologiske årsaker er fremdeles ukjent, men de siste forskningsstudiene har fokus på sammenhengen mellom nerve-nettverk og immunologisk nettverk inn i tarmen (4). Dette kan forklares med to begrepsmessige modeller som tarm- og hjernemodeller. Bakteriene i tarmen, mukosal immunologisk aktivering, lavgradig inflammasjon (postinfeksiøs tilstand), visceral sensitivitet og motilitetsforstyrrelse kan spille en rolle på tarmnivå, stress og psykologiske faktorer på hjernenivå.

Psykologiske faktorer:

Assosiasjon mellom fysisk og/eller seksuelt traume i barndommen (posttraumatisk stressyndrom) og senere utvikling av IBS er kjent. I tillegg er andre psykiske forstyrrelser som depresjon, angst, panikk og fobiske tilstander, somatisering og mestringsproblemer hos pasienter med IBS vel beskrevet i litteraturen (5). Alle typer stress (fysisk, psykisk og immunologisk) kan aktivere hypothalamus-hypofyse-binyrebarksystemet og sympatikus-binyremargsystemet. Det som skjer i hjernen påvirker resten av kroppen. En akutt stressituasjon kan skape problemer i mage-tarm-systemet hos de fleste. Dette viser tilstedeværelsen av rask kommunikasjon mellom hjernen og fordøyelsessystemet. Økt kortikotropin releasing faktor (CRF) demper vagal aktivitet på nukleus motor posterior (fjerde ventrikkel). Denne dempingen fører til gastroparese i form av svekket ventrikkellakkomodasjon, sen ventrikkeltømming og symptomer fra epigastriet i form av ubehag og tidlig metthet.

I tidligere studier er det ved MRI (magnetic resonance imaging) og PET (proton emission tomography) påvist aktivering i insula, prefrontal cortex og thalamus i hjernen etter

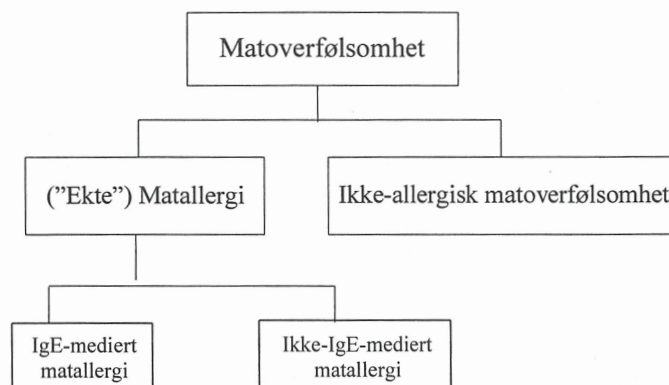
visceral stimulering med rektal distensjon (5, 6). Det er dessuten påvist forskjeller i aktiveringsområdene i hjernen mellom IBS subgrupper (diaré- eller forstoppelsesdominert IBS), og mellom kvinner og menn. I litteraturen brukes ofte rektosigmoidballongdistensjon for å undersøke på visceral hypersensitivitet. Visceral smerteterskel under fysisk eller psykisk stress er lavere hos IBS-pasienter enn hos friske kontroller. Dessverre påvirker flere faktorer, som alder, kjønn, intensitet av symptomer, nivå av angst og stress og sensibilisering mot gjentatte distensjoner og reproduserbarheten av rektosigmoiddistensjonstester (5).

Immunologisk aktivering:

Gastrointestinale infeksjoner (lavgradig inflammasjon), bakteriell flora i tarmen og matantigener kan aktivere det mukosale immunsystemet i mage-tarmkanalen hos IBS pasienter, særlig diarédominert subgruppe. Økt antall av mastceller kan være sammenhengende mellom stress, infeksjon i tarmen, matallergi og tarmhypersensitivitet hos IBS-pasienter. Det er påvist økt antall av T-celler, intestinal CD3+-lymfocytter, makrofager og mastceller i tarmmukosa (4, 7).

De siste studiene indikerer at det er en sammenheng mellom psykiske tilstander (angst og depresjon), og funksjonelle mage-tarmsykdommer. Det er en forbindelse mellom kognitiv-emosjonelle sentre i hjernen, og nevro-

FIGUR 1. Definisjon av matoverfølsomhet.



endokrine sentre i tarm (det enteriske nervesystem og immunsystem), som kan utløses via enkelte neuropeptider. En kinesisk studie har funnet lave serotonin-verdier i biopsier fra slimhinnen hos pasienter med IBS (8), mens en studie tyder på at pasienter med funksjonelle plager kan ha betennelse i gangliene i tarmen («ganglionitt») (9). Serotonin er viktig for motorikken i tarmen (peristaltikken), og mangel på dette hormonet kan være en årsak til magesmerter, diaré og oppblåsthet, som er kardinalsymptomene ved IBS. Store mengder serotonin (80–90 prosent av kroppens serotonin) er lokalisert i fordøyelsessystemet. Lave serotoninverdier kan forklare både motilitetsforstyrrelsene i tarmen og de assosierte psykologiske faktorer (sentral serotoninmangel), som høy forekomst av angst og depresjon og kanskje flere andre ekstraintestinale problemer (10, 11).

Matoverfølsomhet og irritabel tarm: Hvordan likner de hverandre?

På mange måter deler pasienter med IBS og matoverfølsomhet samme symptomer og samme psykopatofysiologiske mekanismer. IBS er karakterisert ved vekslende avføringsmønster i form av diaré og forstoppelse, magesmerter, mye gass i abdomen og følelse av ufullstendig tømming. Pasientene føler ofte betydelig lette ved fullstendig tømming, og mange har forsterket gastrokolisk refleks slik at de må på do under eller like etter måltid. Tre av fire pasienter med selvrapportert matoverfølsomhet har symptomer forenelig med IBS (85 prosent i våre studier) (3). Matoverfølsomhet med intoleranse for hvetemel, melk, forskjellige frukter og grønnsaker, og fiberprodukter er vanlig.

Hvordan likner de hverandre?

- Forekomsten av matoverfølsomhet og IBS er sammenlignbar. Det rapporteres hos 15–20 prosent av befolkningen i den vestlige verden. Kvinner rammes oftere enn menn av begge tilstander.
- Symptomer ved de to tilstandene er ganske like: Oppblåsthet, magesmerter, abdominal distensjon, vekslende avføringsmønster og kvalme. Pasienter med IBS og matoverfølsomhet rapporterer ikke nattlige plager, og oppblåsthet er oftest et symptom. Derimot har pasienter med kroniske inflammatoriske tarmsykdommer (Crohn's sykdom og ulcerøs kolitt) ofte nattlige plager på grunn av sekretorisk diaré.
- En studie i 2004 fra Brasil viser at 20 prosent av pasienter med IBS har positiv hudpricktest mot matvarer (13). Det var hyppigere enn hos både pasienter med funksjonell dyspepsi (2,3 prosent) og kontrollgruppe (4 prosent) og indikerer at pasienter med IBS egentlig har immunmedierte problemer med mat (12).
- Mange pasienter med IBS rapporterer at de reagerer på en eller flere type matvarer, og eliminasjonsdiett (ca. 12

ukers) gir bedring hos de fleste. Pasienter med diare-dominert IBS hadde høyere positiv response ratio enn andre subgrupper (5). En norsk studie viser at 70 prosent av IBS-pasientene rapporterer overfølsomhet mot noen matvarer (median tall for matvarer var 2), og 63 prosent av dem unngår bestemte matvarer (13). Noen forskere setter matoverfølsomhet inn i patofysiologiske mekanismer ved IBS. I tillegg til positiv respons på eliminasjonsdiett viste noen studier også positiv respons på disodium cromoglycate (DSCG). IBS-pasienter med atopisk bakgrunn har høyere total serum-IgE og positiv hudpricktest enn ikke-atopiske, og symptomene ble reproduisert ved provokasjonstest (5). Dette kan indikere at symptomene kan være ledsaget av IgE-mediert matoverfølsomhet hos en gruppe av IBS-pasienter («Atopisk tarm»). Dessuten er atopiske tilstander hyppigere hos pasienter med diare-dominert IBS, og pasienter med bronkial astma har høyere prevalens av IBS når man sammenligner med pasienter med andre lungesykdommer og friske kontrollerte (14, 15).

- Inflammatoriske celler, særlig mastceller, er involvert i patogenesen ved begge tilstander. Det ble påvist økning av mastceller i kolons mukosa og muscularis propria ved IBS (4, 7). I tillegg var verdiene av histamin og tryptase, som frigjøres fra mastceller, økt. Begge sykdommer har økt serumhistamin og tryptasenivå, og påvist histaminsamling i vev.
- I tillegg spiller psykologiske faktorer en viktig rolle i patogenesen ved begge tilstander. Mangel på serotonin i både tarm- og sentralnervesystemet kan forklare sammenhengen mellom funksjonelle mage-tarmsykdommer og psykiatriske tilstander som angst og depresjon.
- Ved begge tilstander må organiske mage-tarmsykdommer først utelukkes. Symptomer fra flere organsystemer uten organisk grunnlag kalles somatisering, og tidligere studier har påvist at somatisering er typisk ved funksjonelle mage-tarmforstyrrelser (16).

Matoverfølsomhet og funksjonell dyspepsi: Hvordan skilles de fra hverandre?

Funksjonell dyspepsi beskrives som vedvarende eller tilbakevendende øvre gastrointestinale symptomer, særlig smerter og ubehag som ofte er lokalisert i epigastriet. Symptomer kan være, for eksempel, at pasientene ikke kan greie å spise ferdig normal mengde av mat, epigastrisk oppfyllthet, smerter og ubehag. Genetisk predisposisjon, psykologiske faktorer, inflammasjon og *Helicobacter pylori*-infeksjon kan bidra til utviklingen av funksjonell dyspepsi, men årsaken er fremdeles ukjent. Det foreligger ingen kontrollerte studier hvor assosiasjon mellom matallergi og funksjonell dyspepsi er undersøkt. En studie fra Italia rapporterte at prevalensen av funksjonell dyspepsi var 2–4 prosent hos pasienter med matoverfølsomhet (17). Likevel

kan funksjonell dyspepsi vanligvis skilles fra matoverfølsomhet ved hjelp av en detaljert sykehistorie.

Hvordan skilles de fra hverandre?

- Symptomer ved funksjonell dyspepsi er forskjellig fra symptomer ved matoverfølsomhet. Magesmerter i epigastriet (lokalisert), tidlig metthet og oppfylthet ved inntak av mat, ofte ledsaget av en utvidelse av magesekkens antrum på grunn av svekket ventrikelakkommodasjon, er symptomer ved funksjonell dyspepsi. Ved matoverfølsomhet er magesmertene oftest diffuse i hele abdomen (ikke lokalisert), særlig i nedre del av abdomen, og har krampeliknende karakter.
- Pasienter med matoverfølsomhet reagerer mot en eller flere bestemte typer matvarer slik som melk, hvetemel, peanøtter osv. Pasienter med funksjonell dyspepsi rapporterer symptomene særlig etter at de har spist et tungt måltid (fet mat). Tidlig metthet er ikke et vanlig symptom ved matoverfølsomhet.
- Pasienter med matoverfølsomhet har vanligvis familiehistorie og atopisk bakgrunn som allergisk astma, rhinokonjunktivitt og dermatitt, men dette finnes ikke hos funksjonell dyspepsi pasienter.
- Hudpricktest med mistenkte matvarer kan være positiv, og total- og matspesifikk IgE i serum mot samme matvarer kan være høye hos pasienter med matoverfølsomhet.

Praksis på legekontor

Opp til 10 prosent av konsultasjoner hos allmennpraktikere gjelder uforklarlige mage-tarmplager. Av og til er dette frustrerende for både leger og pasienter, fordi symptomene kan involvere flere organer i kroppen slik at plagene overlapper hverandre. I tillegg kan symptomsforløpet være varierende og komorbiditet er også et problem. Det er ikke alltid enkelt å skille mellom funksjonelle og organiske forstyrrelser i mage-tarmkanalen.

FIGUR 2 viser et flytskjema (en systematisk fremgangsmåte) som kan være en veileder når man undersøker en pasient med komplekse mage-tarmsymptomer. IBS-pasienter skylder oftest ikke på maten. Matoverfølsomhetspasienter kommer til legen med bestemte matvarer som gir plagene. Dette er en viktig forskjell mellom pasienter med matoverfølsomhet og pasienter med IBS. Derfor er detaljert anamnese meget viktig for å fange opp punkter som viser oss i hvilken retning utredningen bør begynne, og om pasienten eventuelt bør henvises til spesialisttjenesten.

Fra sykehistorien kan man gå i tre forskjellige retninger: Hvis pasienten har akutt/subakutt symptomdebut, blodmucus-slim i avføringen, vekttap, diaré, nattlige plager (sekretorisk diaré), eller andre objektive symptomer, bør det

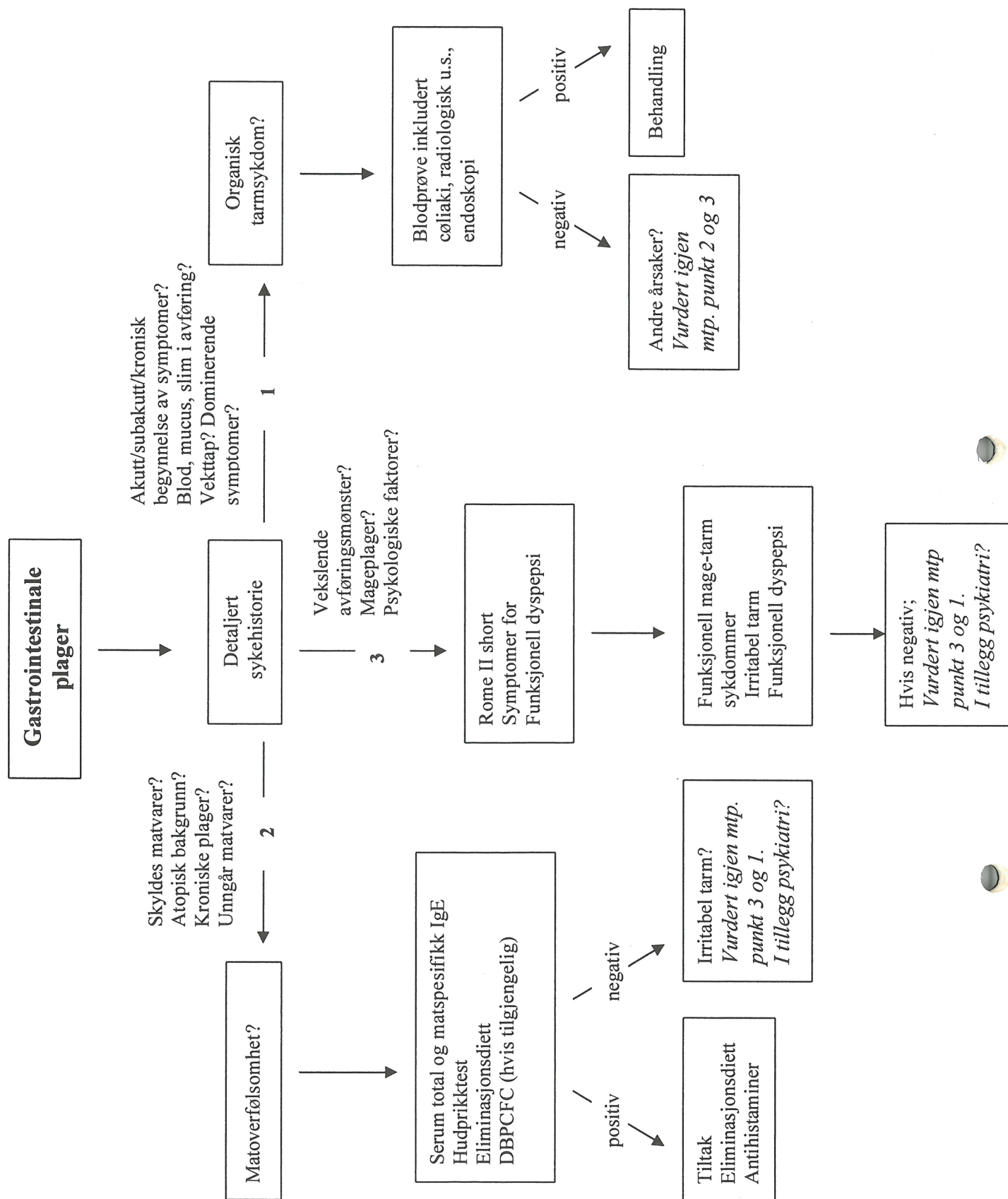


ILLUSTRASJONSFOTO: RICHARD NELSON

først utredes i retning 1 på FIGUR 1, med tanke på organiske mage-tarmsykdommer.

Hvis pasienten har kroniske plager, får magesmerter, oppblåsthet, oppfylthet, kvalme og diaré etter at hun eller han har spist, hvis hun eller han unngår matvarer fordi hun/han tror maten gir alle disse plagene, eller hvis hun har atopisk bagrunn med andre allergiske tilstander (allergisk astma, rhinokonjunktivitt, eksem og anafylaktiske reaksjoner), og atopisk bagrunn hos familie, gir sykehistorien holdepunkt for matoverfølsomhet, og pasienten bør utredes i retning 2 med forskjellige tester. I tillegg må en spørre om varighet og alvorlighetsgrad av symptomer, tidsrelasjon mellom matinntak og symptomstart, og mengde av matvaren som kan være nok til å utløse symptomene.

Har pasienten vekslende avføringsmønster, som diaré og forstoppelse, magesmerter, oppblåsthet, og så videre, med



FIGUR 1. Flytskjema for utredning av gastrointestinale plager (DBPCFC: Double-blind placebo-controlled food challenge).

tendens til kronisk sykehistorie? Begynte symptomene etter at pasienten hadde hatt infeksjon? Påvirkes han av psykologiske faktorer som stress, bekymringer, angst, depresjon, dårlig livskvalitet og livsstil, manglende mestringsevne, misbruk i barndommen, eller komorbiditet med psykologiske tilstander og magesykdommer? I tillegg bør det spørres om symptomer som kommer etter inntak av fet mat, tidlig metthet, ubehag og lokalisasjon av smerter i magen. Positivt svar på disse spørsmålene vil føre oss videre i retning 3, med tanke på IBS, eller funksjonell dyspepsi.

Hvis utredningen er negativ i retningen som man har fulgt opp, kan man vurdere på nytt med tanke på andre årsaker (FIGUR 2). Hvis utredningen er positiv, kan pasienten behandles og følges opp videre av allmenlegen eller henvises videre til allergolog eller gastroenterolog etter årsak. På denne måten kan både legen og pasienten spare tid og ressurser.

Dette er bare en veiledning for hvordan disse pasientene kan håndteres på legekontoret. Selvfølgelig er legens vurderingsskjønn viktig for å avgjøre første steg i henhold til pasientens allmenntilstand og symptomer.

Konklusjon

Funksjonelle mage-tarmsykdommer og matoverfølsomhet går egentlig hånd i hånd og er ikke alltid lett å skille fra hverandre. De deler samme patofysiologiske mekanismer og har liknende symptomer. Denne artikkelen fokuserer på hvordan matoverfølsomhet og funksjonelle mage-tarmsykdommer likner hverandre, hvordan de kan skilles fra hverandre, og hvilke punkter som er viktige ved første konsultasjonen. Flytskjemaet som er nevnt ovenfor kan veilede i utredning og håndtering av disse pasientene.

Referanser

- Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, Van Cauwenberge P, Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813–24.
- O'Leary PF, Shanahan F. Food allergies. *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 373–82.
- Arslan G, Kahrs GE, Lind R, Froyland L, Florvaag E, Berstad A. Patients with subjective food hypersensitivity: the value of analyzing intestinal permeability and inflammation markers in gut lavage fluid. *Digestion* 2004; 70: 26–35.
- Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (Suppl 2): II43–II47.
- Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A, Kamm M. Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome – an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 830–840.
- Park MI, Camilleri M. Is there a role of food allergy in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? A systematic review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 595–607.
- Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693–702.
- Wang SH, Dong L, Luo JY et al. Decreased expression of serotonin in the jejunum and increased numbers of mast cells in the terminal ileum in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (45): 6041–7.
- Tornblom H, Abrahamsson H, Barbara G et al. Inflammation as a cause of functional bowel disorders. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40 (10): 1140–8.
- Fitzgerald P, Cassidy Eugene M, Clarke G, Scully P, Barry S, Quigley Eamonn MM, Shanahan F, Cryan J, Dinan Timothy G. Tryptophan catabolism in females with irritable bowel syndrome: relationship to interferon-gamma, severity of symptoms and psychiatric co-morbidity. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1291–1297.
- Van Oudenhove L. The link between affective and functional gastrointestinal disorders: are we solving the psychobiological puzzle? *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1265–1267.
- Soares RL, Figueiredo HN, Maneschy CP, Rocha VR, Santos JM. Correlation between symptoms of the irritable bowel syndrome and the response to the food extract skin prick test. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 659–662.
- Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. The value of a general therapeutic approach in subjects with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 21–27.
- Stefanini GF, Prati E, Albini MC, Piccinini G, Capelli S, Castelli E, Mazzetti M, Gasbarrini G. Oral disodium cromoglycate treatment on irritable bowel syndrome: an open study on 101 subjects with diarrheic type. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 55–57.
- Roussos A, Koursarakos P, Patsopoulos D, Gerogianni I, Philippou N. Increased prevalence of irritable bowel syndrome in patients with bronchial asthma. *Respir Med* 2003; 97: 75–79.
- Monsbakken KW, Vandvik PO, Farup PG. Any relation between food intolerance and fibromyalgia or mood disorders in persons with irritable bowel syndrome? *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: P40.
- Ciprandi G, Canonica GW. Incidence of digestive diseases in patients with adverse reactions to foods. *Ann Allergy* 1988; 61: 334–336.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til: Gulen.Arslan@med.uib.no