

Coeliakie: de ijsberg

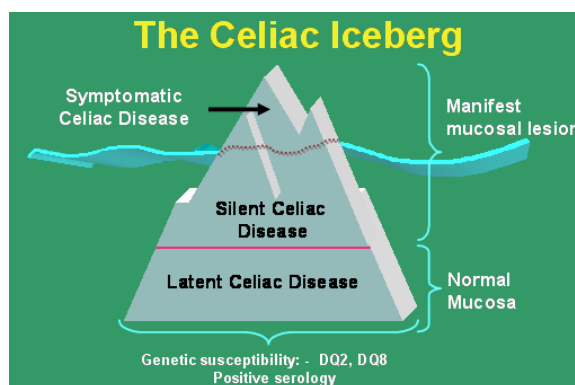
PATHOGENESE

Coeliakie is een intolerantie voor bepaalde eiwitten uit tarwe, gerst en rogge, de zogenaamde gluten (1,2). De ziekte wordt gekenmerkt door een afwijkende immuunrespons op specifieke glutenpeptiden bij mensen die genetisch voorbeschikt zijn om coeliakie te ontwikkelen. Zo vindt men bij meer dan 99% van de coeliakiepatiënten het HLA-DQ2 of -DQ8 type. Omgekeerd is het echter niet zo dat alle patiënten met HLA-DQ2 of -DQ8 coeliakie ontwikkelen want ook bij 40% van de algemene populatie vindt men deze HLA-types terug. (1).

PREVALENTIE & CLASSIFICATIE

De diagnose van coeliakie wordt vnl. gesteld bij patiënten met een duidelijk malabsorptiesyndroom, maar de meeste mensen met coeliakie hebben weinig of geen gastro-intestinale klachten (2). Screening van de algemene populatie in meerdere landen toonde een prevalentie van 1 op 200-300 mensen (2).

Bij de uitleg van het heterogene spectrum van coeliakie, wordt het ijsbergmodel vaak gebruikt (2).



‘Symptomatic celiac disease’: het topje van de ijsberg wordt gevormd door de minderheid van de patiënten met klinisch gediagnosticeerde coeliakie.

‘Silent celiac disease’: onder de waterspiegel bevinden zich mensen met niet-herkende coeliakie. Deze patiënten kunnen asymptomatisch zijn, maar vaak presenteren zij zich met atypische klachten. Deze patiënten vertonen, net als de eerste groep, de typische histologische afwijkingen op een dunne darm biopsie.

‘Latent celiac disease’: de bodem van de ijsberg wordt gevormd door de mensen met een erfelijke predispositie voor coeliakie (HLA-DQ2 of -DQ8) maar met een normaal histologisch onderzoek. Zij kunnen ook antistoffen hebben. Deze personen kunnen in de loop van de tijd wel afwijkingen van de dunne darm ontwikkelen.

KLINIEK

De klinische symptomen van coeliakie variëren sterk volgens de leeftijdsgroep (1-4).

Jonge kinderen presenteren zich meestal met diarree, abdominale distentie en onvoldoende bijkomen in gewicht of gewichtsverlies. Braken, irritabiliteit, anorexia en zelfs constipatie komen echter ook frequent voor.

Oudere kinderen en adolescenten vertonen vaak extra-intestinale symptomen zoals een kleine gestalte, neurologische symptomen of anemie.

Bij volwassenen merkt men dat de ziekte 2 tot 3 keer frequenter voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. In minder dan de helft van de gevallen presenteren volwassenen zich met de klassieke symptomen van diarree. Andere presentatievormen zijn ferriprievie anemie, osteoporose, artritis, abdominale pijn, constipatie, gewichtsverlies, neuro-psychiatrische symptomen, infertiliteit, dermatitis herpetiformis, hypoproteïnemie, hypocalcemie en gestegen leverenzymen. Bij een behoorlijk aantal patiënten werd vroeger reeds de diagnose ‘irritable bowel syndroom’ gesteld. Af en toe wordt de ziekte toevallig gediagnosticeerd bij endoscopisch onderzoek voor andere redenen (bv. gastro-oesophagale reflux).

Soms wordt de diagnose gesteld naar aanleiding van screeningsonderzoek bij familieleden van een coeliakiepatiënt of bij patiënten met een verhoogd risico op de ziekte. Coeliakie is immers geassocieerd met Down syndroom, Williams syndroom, Turner syndroom, selectieve IgA-deficiëntie en verschillende auto-immun aandoeningen zoals diabetes mellitus type 1 en auto-immune schildklierziekten.

Coeliakiepatiënten hebben een verhoogd risico op bepaalde maligniteiten (vnl. non-Hodgkin lymfoom en gastro-intestinale kankers). Eén studie suggereerde dat het verhoogde risico op non-Hodgkin lymfoom bleef bestaan tot 5 jaar na diagnose-stelling, ondanks het volgen van een glutenvrij dieet (4).

DIAGNOSE

Welke testen moeten we uitvoeren bij welke patiënten ? (5)

Indien de patiënt een hoge voorafbestaande kans heeft op coeliakie (>2-5%):
steeds biopsie **en** antistofbepaling (tTG of endomysium antistoffen)

Indien de patiënt een lage voorafbestaande kans heeft op coeliakie (<2-5%):
starten met antistofbepaling:

- indien deze negatief is, is de diagnose van coeliakie voldoende uitgesloten,
- bij een positief resultaat is een biopsie de volgende stap.

Momenteel wordt er niet aanbevolen om de algemene populatie te screenen op coeliakie.

Histologie van een dunne darm biopsie

De typische afwijkingen bij coeliakie zijn villusatrofie, crypthyperplasie en intra-epitheliale lymfocytosis (1). Deze afwijkingen zijn echter niet pathognomonisch voor coeliakie. Villusatrofie kan bv. ook voorkomen bij bacteriële overgroei, ziekte van Crohn, koemelkallergie, giardiasis, ... (5).

Serologie

De testen met de hoogste sensitiviteit en specificiteit zijn de testen voor het opsporen van enerzijds IgA anti-endomysium antistoffen (d.m.v. immunofluorescentie) en anderzijds IgA anti-tissue transglutaminase (tTG) antistoffen (d.m.v. ELISA). Beide testen hebben een vergelijkbare accuraatheid maar de endomysium-test heeft als nadeel dat het aflezen van de test subjectief is en veel ervaring vereist (5, 6).

Het bepalen van anti-gliadine antistoffen daarentegen wordt niet meer routinematig gebruikt (tenzij bij zeer jonge kinderen) wegens de lagere sensitiviteit en specificiteit van de test (1). Recent kwam er wel een tweede generatie anti-gliadine test op de markt die gebruik maakt van synthetisch gedeammineerde gliadine-peptiden. Deze test zou een hogere diagnostische accuraatheid hebben dan de eerste generatie gliadine-test maar moet nog verder geëvalueerd worden (5).

Antistofbepaling kan ook gebruikt worden voor follow-up (5,6). Na het opstarten van een glutenvrij dieet, ziet men een graduele daling van de IgA tTG antistoffen (half leven van 6 tot 8 weken). Een normale waarde wordt meestal bereikt na 3 tot 12 maanden (afhankelijk van de waarde vóór het opstarten van het dieet). Een normalisatie van de levels van de tTG antistoffen betekent echter niet dat ook de darmmucosa volledig genormaliseerd is. Dit kan men enkel aantonen door middel van histologisch onderzoek (5,6).

Selectieve IgA-deficiëntie komt meer voor bij coeliakie-patiënten dan in de algemene populatie (1/40 in vergelijking met 1/400) (1). Bij deze patiënten is het opsporen van IgA antistoffen zinloos en moet met een IgG gebaseerde test gebruiken (3).

Bij passende histologische afwijkingen en als het glutenvrije dieet de klachten doet verdwijnen, terwijl de serologie normaliseert, staat de diagnose coeliakie vast (2).

Koemelkallergie bij zeer jonge kinderen kan vergelijkbare histologische afwijkingen geven. Hierbij staat de diagnose vast als, naast de verbetering van de klachten na een glutenvrij dieet, een controlebiopsie sterk verbeterd is en als de dunne darmmucosa na glutenbelasting opnieuw histologische afwijkingen vertoont (=challenge-test) (2).

HLA-typering

Het HLA-DQ2 type is aanwezig bij 90 tot 95% van de coeliakie-patiënten en het HLA-DQ8 type bij de meeste andere coeliakie-patiënten. Deze HLA types zijn echter ook aanwezig bij 30-40% van de algemene populatie. HLA-typering kan dus enkel gebruikt worden om coeliakie uit te sluiten bij bv. patiënten die reeds op een glutenvrij dieet staan of bij twijfelgevallen (2).

THERAPIE

De behandeling van coeliakie bestaat uit een strikt glutenvrij dieet (2).

Momenteel wordt in het MCH een test geëvalueerd voor de detectie van IgA tTG antistoffen. Indien we deze test in routine gaan uitvoeren, zal er steeds gestart worden met een bepaling van totaal [IgA]. Stalen van IgA-deficiënte patiënten zullen worden doorgestuurd voor een IgG gebaseerde test.

Referenties:

1. Green PHR, Cellier C. 2007. Celiac Disease. NEJM 357: 1731-43.
2. Mearin ML, Koning F. Coeliakie. 2005. Nederlands tijdschrift voor allergie 5: 42-51.
3. Uptodate versie 16.3. www.uptodate.com. Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children.
4. Uptodate versie 16.3. www.uptodate.com. Pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of celiac disease in adults.
5. Uptodate versie 16.3. www.uptodate.com. Diagnosis of celiac disease.
6. Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, Bossuyt X. 2004. Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. Clin Chem 50:2125-35.

B. Van Meensel, M. Lontie, J. Vunckx

De labomailings kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'labomailing')