

Crohn dient tot het routine-onderzoek te behoren. De laatste jaren is primaire colitis op basis van M. Crohn meer en meer bekend geworden en vooral de colonoscopie is voor de differentiële diagnose met colitis ulcerosa een belangrijke aanvulling gebleken op het röntgenologisch onderzoek. Het onderscheid in deze is belangrijk omdat het beloop en de prognose van beide ziekten verschillend zijn.

Het is duidelijk gebleken dat ook een „normale” conventionele colonfoto, het bestaan van een diffuse colitis van welke aard dan ook, niet uitsluit. Bij onbegrepen klachten, bijvoorbeeld diarree, of bloed- en slijmverlies rectaal, of anemie zal bij negatieve radiologische bevindingen een colonoscopie moeten worden verricht.

Vele lokale complicaties kunnen zich bij de ziekte van Crohn voordoen. De meest frequent voorkomende zijn fistelvorming (interne of externe) al of niet met abcesvorming en obstructies. Het recidief-percentage na operatie is hoog, hetgeen een meer (te) conservatief beleid in de hand heeft gewerkt. Uit onze ervaring menen wij te mogen vaststellen dat frequent absolute operatie-indicaties, zoals bovengenoemde complicaties, onvoldoende zijn aangehouden, waardoor patiënt en arts in grote moeilijkheden zijn gekomen. Gezien het recidiverende karakter bij de ziekte van Crohn en de verhoogde kans op mortaliteit, is levenslange controle van deze patiënten noodzakelijk.

Weterman, I. T. Course and long-term prognosis of Crohn's disease. Proefschrift Leiden, 1976

Weterman, I. T., A. S. Peña & C. C. Booth (editors). The management of Crohn's disease. Proceedings of the Workshop on Crohn's disease, Leiden (1975). Excerpta Medica, Amsterdam, 1976.

Glutengevoelige spruw

P. C. M. ROSEKRANS

Het ziektebeeld, dat door Samuel Gee in 1888 voor het eerst werd beschreven als een chronisch en dikwijls fataal malabsorptiesyndroom bij kinderen, noemde hij coeliakie. Hij besluit zijn artikel in het tijdschrift van het St. Bartholomeus Ziekenhuis met de indertijd wel haast visionaire uitspraak: „But if the patient can be cured at all it must be by means of a diet”.

Historie

Ondanks dat in de eerste helft van de twintigste eeuw dit ziektebeeld door verschillende onderzoekers intensief werd bestudeerd, duurde het tot 1950 voordat het verband met tarwe en deze ziekte duidelijk werd. Dicke wees er in zijn proefschrift op dat tarwe toxisch is en bij coeliakie-patiënten aanleiding geeft tot malabsorptieverschijnselen. Het was hem opgevallen dat tijdens de oorlogsjaren het ziektebeeld veel minder frequent voorkwam, doch dat na de oorlog met de komst van het tarwebrood de frequentie weer toenam.

In 1951 werd ontdekt, wederom door Nederlanders, dat het tarwe-eiwit gluten, de toxische substanties bevatte. Later bleek het eiwit gliadine verantwoordelijk hiervoor. Hiermee was een rationele therapie voor dit ziektebeeld mogelijk geworden. Het heeft dus ruim zestig jaar geduurd voordat de uitspraak van Gee werd bewaarheid. Daarna ging de ontwikkeling snel. Paulley ontdekte in chirurgisch resectiemateriaal de vlokatrofie in het jejunum. Nadat de perorale darmbioptie mogelijk werd, is dit frequent bevestigd. Rubin wees er in 1960 op dat coeliakie bij kinderen precies hetzelfde ziektebeeld is als de niet-tropische spruw bij volwassenen. Ik zal het ziektebeeld, dat onder vele namen bekend is, verder glutengevoelige spruw noemen.

Kenmerken

De kenmerken van het ziektebeeld zijn de volgende:

er bestaat een intestinale malabsorptie van bijna alle nutriënten;

er wordt een kenmerkende, zij het niet spe-

cifieke laesie gevonden van de dunnedarmmucosa;

er treedt een verbetering op na onthouding van gluten bevattende tarwebestanddelen in het dieet.

Symptomen

De symptomen bij glutengevoelige spruw ontstaan ten gevolge van de hierbij kenmerkende resorptiestoornis. Deze malabsorptie leidt tot gastro-intestinale verschijnselen en tot afwijkingen, secundair aan de hierbij optredende deficiëntietoestand.

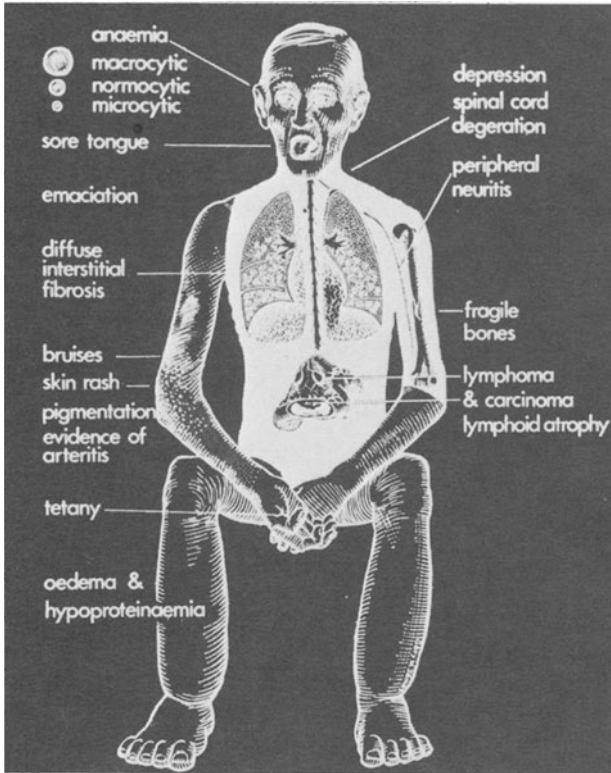
Defaecatiestoornissen en gastro-intestinale verschijnselen

Het komt voor dat er, zoals wij bij familie-onderzoek meemaken, patiënten met ernstige vlokatrofie en malabsorptieverschijnselen worden gevonden, zonder een afwijkend defaecatiepatroon. Bij patiënten met glutengevoelige spruw kan zelfs de klacht van wisselende obstipatie bestaan.

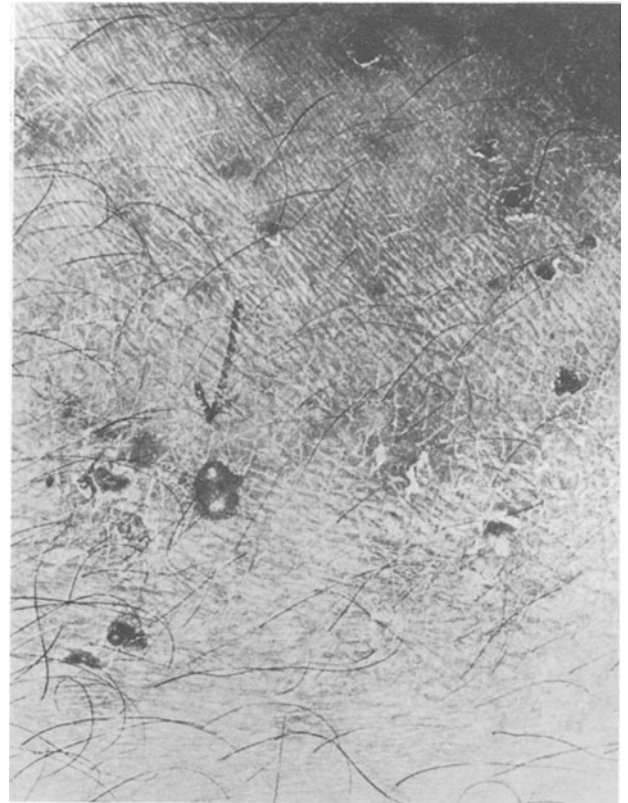
Van belang is de min of meer plotseling ontstane darmcatarre te noemen, waarbij de patiënt klaagt over diarree, gewichtsverlies en vaak ook over anorexie en lusteloosheid. Het mechanisme van deze acute diarree is moeilijk te verklaren. Men moet aannemen dat de dunnedarmafwijkingen optreden vanaf het ogenblik dat de darm met tarwe-eiwit in aanraking komt, dus na de periode van fles- of borstvoeding, als de eerste liga of pap wordt gegeten. Bij deze presentatie van klachten wordt meestal na uitgebreid onderzoek de diagnose toch tamelijk snel gesteld.

Geheel anders is de meer chronische verschijningsvorm, waarbij malabsorptieverschijnselen op de voorgrond staan. De defaecatiestoornis, die hierbij meestal reeds vanaf de vroege jeugd bestaat en gekenmerkt wordt door frequente defaecatie,

Figuur 1. Complicaties bij glutengevoelige spruw. J. M. Naith & A. E. Read, *Basic gastroenterology*, Bristol.



Figuur 2. *Dermatitis herpetiformis*.



soms met een vettig aspect, is voor de patiënt op de duur zo gewoon geworden dat hij het als normaal is gaan ervaren. Een nauwkeurige anamnese is dan noodzakelijk, omdat de patiënt niet spontaan met deze klacht bij de arts komt. Gill liet dit duidelijk zien in zijn inleiding. Van de patiënten die hun defaecatiepatroon normaal noemden had 1 procent viermaal of meermalen daags ontlasting. De diagnose wordt in deze gevallen pas laat gesteld, vaak nadat de patiënt reeds door menig specialist zoals hematoloog, neuroloog of huidarts is gezien. De oorzaak van deze chronische vorm van diarree is

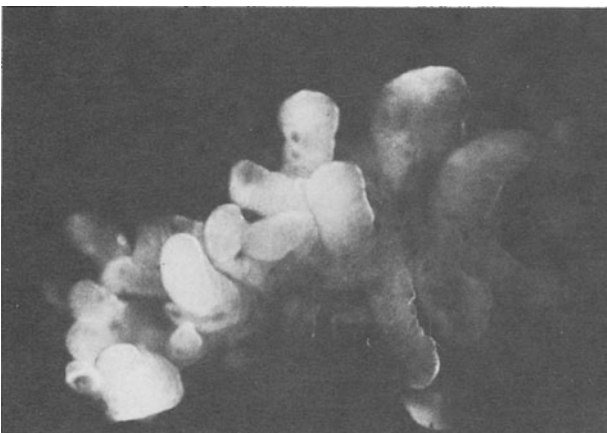
malabsorptie, de centraal staande afwijking bij dit ziektebeeld.

Malabsorptie leidt tot steatorrhea, een toegenomen hoeveelheid vet in de faeces. De faeces is brijig, volumineus, vettig van aspect en zeer onwelriekend, ten gevolge van afbraak van vetzuren door de darmflora. Deze vetzuren hebben een laxerend effect (zoals Haarlemmerolie). Malabsorptie geeft ook aanleiding tot een verminderde suikeropname door de darm. De brushborder saccharidase-activiteit is sterk verminderd. Dit leidt tot gisting in het darmlumen, hetgeen ook voor een deel de diarree verklaart. De

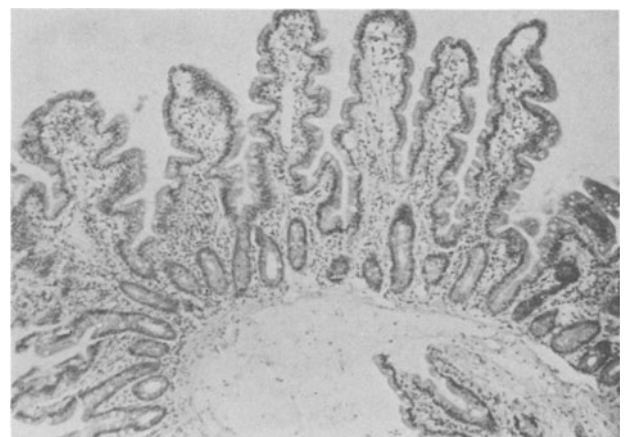
verminderde resorptie van water en mineralen kan bijdragen tot de diarree.

Tenslotte, als ook de resorptie in het ileum, waar de galzuren worden geresorbeerd, is gestoord, kunnen deze galzuren het colon dusdanig prikkelen dat daardoor ook een versnelde darmassage optreedt. Dat deze resorptiestoornissen, en dan vooral de gisting die hiervan het gevolg is, klachten als meteorisme, borborygmi en flatulentie kunnen veroorzaken, is begrijpelijk. Opvallend is echter dat zoveel patiënten over buikpijn klagen, waarvoor geen duidelijke verklaring kan worden gevonden.

Figuur 3. Normaal dunnedarmbipt (vingervormige villi).



Figuur 4. Histologisch beeld van normale dunnedarm.



Het stellen van de diagnose glutengevoelige spruw is in een klassiek geval met symptomen zoals steatorrhoe, diarree, gewichtsverlies of ondervoeding en groeiachterstand bij kinderen niet moeilijk, doch een groot aantal patiënten komt met andere klachten die meer een gevolg zijn van malabsorptie (figuur 1).

Malabsorptieverschijnselen

Anemie als gevolg van malabsorptie is een van de meest voorkomende verschijnselen. De oorzaak hiervan is in vele gevallen een ijzergebrek, aanleiding gevend tot een microcytaire anemie. Ook het foliumzuurgehalte van het serum is vaak verlaagd, hetgeen kan leiden tot een macrocytaire anemie. In een klein aantal gevallen bestaat er een manifeste vitamine B₁₂-deficiëntie, hetgeen ook tot een macrocytaire anemie aanleiding kan geven.

Door malabsorptie kunnen ook stollings- en bloedingsstoornissen optreden, aanleiding gevend tot een versterkte hemorragische diathese. Vitamine K, een vetoplosbaar vitamine, wordt bij steatorrhoea slecht gereorbeerd en geeft daardoor aanleiding tot verminderde stollingsfactorvorming. De voornoemde weinig voorkomende vitamine B₁₂-deficiëntie kan leiden tot trombocytopenie.

Vitamine D-resorptiestoornis heeft een mineralisatiekort van het bot tot gevolg, waardoor osteomalacie ontstaat, hetgeen aanleiding kan geven tot skeletmisvorming, spontane fracturen of vertraagde botgenezing. Osteoporose en secundaire hyperparathyreoidie zijn het gevolg van de hypocalciëmie, die eveneens samenhangt met de steatorrhoea. Een deel van de patiënten heeft hierdoor klachten van botpijn.

Neurologische stoornissen, zoals polyneuropathie, kunnen ontstaan door vitamine B₁₂-deficiëntie. Voorts kan tetanie optreden

ten gevolge van een verminderde hoeveelheid geïoniseerd calcium in het serum. Tenslotte kan malabsorptie nog tot andere verschijnselen aanleiding geven zoals haaruitval, oedeem, amenorroe en infertiliteit.

Dermatitis herpetiformis is een door Dühring beschreven huidafwijking, gekenmerkt door op herpes-blaasjes gelijkende vesikels, die na verloop van tijd kapot gaan en aanleiding geven tot erosies en later crustae (figuur 2). Deze jeukende huidaandoening, voornamelijk voorkomend aan bovenarmen, bovenbenen, schouder en bekkengordel, gaat in een hoog percentage (80) gepaard met een op glutengevoelige spruw gelijkende resorptiestoornis. De darmafwijking reageert in het algemeen goed op glutenonthouding, doch het effect op de huid is wisselvallig. Dapsone of DDS, een sulfonamide ook gebruikt voor leprabehandeling, heeft op de huid een gunstig effect. Bij patiënten met dermatitis herpetiformis moet altijd onderzoek worden verricht om resorptiestoornissen uit te sluiten.

Diagnose

Voor het stellen van de diagnose is een dunnedarmbiopsie noodzakelijk. Zoals reeds opgemerkt, is behalve malabsorptie, de kenmerkende laesie proximaal in de dunnedarm hiervoor noodzakelijk. Er wordt een vlokatrofie gezien, tezamen met een lymfocytair-plasmocytair infiltraat. Na strikte onthouding van gluten gaan deze afwijkingen in ernst terug.

Normaal jejunumslijmvlies vertoont vingervormige villi (figuur 3). Het histologisch beeld laat lange vlokken zien (figuur 4). De vlok-crypte verhouding is ongeveer 3 : 1.

Bij glutengevoelige spruw wordt vaak het beeld van de partiële vlokatrofie met blad- tot richelvormige villi gezien, waarbij het resor-

berend oppervlak sterk verkleind is (figuur 5). Het microscopisch beeld laat plumpe villi zien met een vlok-crypte verhouding van 1¹/₂ : 1 (figuur 6).

Figuur 7 toont het beeld van de totale vlokatrofie. Het biopsie ziet eruit als een Edammer kaasbol, zonder duidelijke villi. Microscopisch is hier geen vlok meer te zien (figuur 8). Het slijmvlies is geheel glad. Er is een sterk toegenomen infiltraat aanwezig.

Wij hebben, ondanks dat het verrichten van een dunnedarmbiopsie bij volwassenen geen belastende ingreep behoeft te zijn, behoefte aan oriënterend laboratoriumonderzoek. Behalve het resorptieonderzoek hebben wij de beschikking over twee andere mogelijkheden.

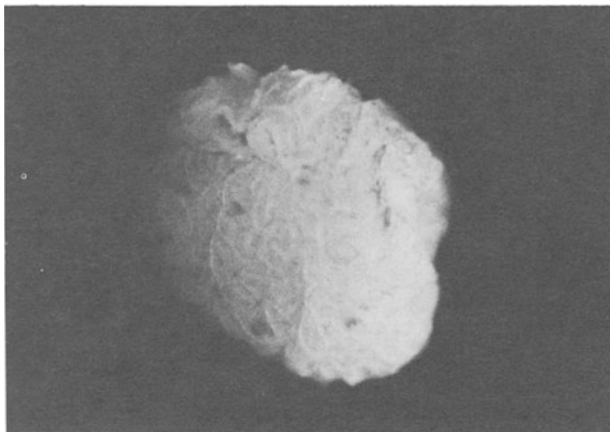
De HLA bepaling. Er bestaat een duidelijk verband tussen het histocompatibiliteitsantigeen HLA-B8 en het voorkomen van glutengevoelige spruw. In Nederland blijkt ongeveer 85 procent van de glutengevoelige spruwpatiënten HLA-B8 positief te zijn, terwijl in de gehele populatie in 12 tot 18 procent HLA-B8 voorkomt. Het HLA-B8 antigeen kan zodoende worden gebruikt als een „marker” voor de glutengevoelige spruw.

Hetzelfde geldt voor de *antigliadine-titerbepaling* van het serum. Wij gebruiken de antigliadine-bepaling volgens de ELIZA techniek. Bij onbehandelde glutengevoelige spruwpatiënten vinden wij een verhoogde antigliadine-titer in het serum. Na behandeling daalt deze titer tot normale waarden als de patiënt niet meer aan gliadine wordt blootgesteld.

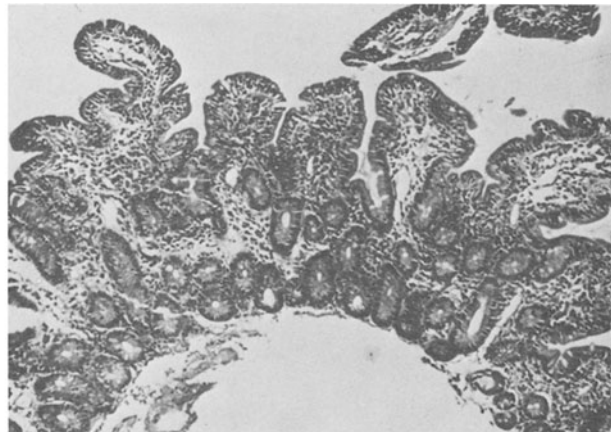
Frequentie

De frequentie van glutengevoelige spruw in Nederland is niet nauwkeurig bekend. Het voorkomen van deze aandoening in andere Westeuropese landen varieert van 1 : 300

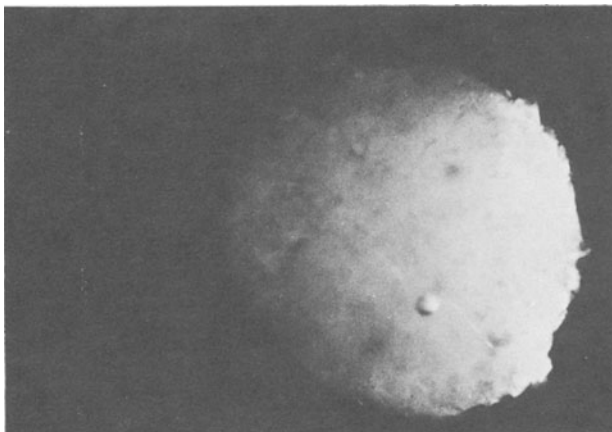
Figuur 5. Dunnedarmbiopsie met richelvormige villi.



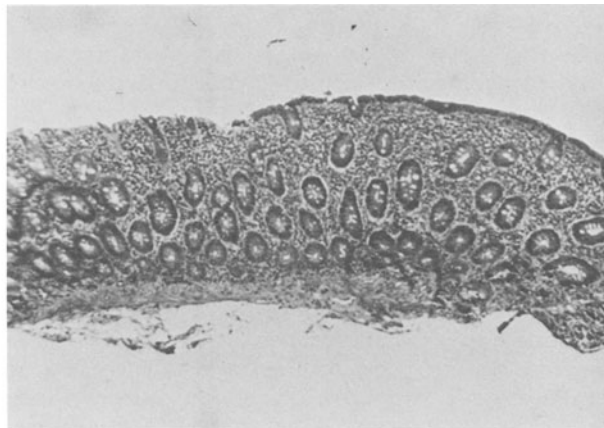
Figuur 6. Histologisch beeld van partiële vlokatrofie.



Figuur 7. Dunnedarmbiopt met totale vlokatrofie.



Figuur 8. Histologisch beeld van totale vlokatrofie.



(W. Ierland) tot 1 : 6500 (Zweden). Uitgaande van bovengenoemde frequenties en het in Nederland relatief veel voorkomend HLA-B8 antigeen, zullen er waarschijnlijk in Nederland nog veel niet gediagnostiseerde

glutengevoelige spruwpatiënten zijn. Een zo vroeg mogelijke diagnose is van belang om malabsorptieverschijnselen te vermijden en de mogelijk verhoogde frequentie van kwaadaardig dunnedarmlymphoma bij glu-

tengevoelige spruw te doen verminderen. Zoals ook voor vele andere aandoeningen geldt, wordt deze diagnose niet of pas laat gesteld als er niet aan glutengevoelige spruw wordt gedacht.