

# Coeliakiediagnostiek bij de huisarts

Jan Damoiseaux, Roger Damoiseaux

## Inleiding

Coeliakie is een chronische darmziekte die geïnduceerd wordt door een overgevoeligheid voor de opslagewitten van graan (gluten). De Nederlandse kinderarts Dicke legde als eerste de link met gluten.<sup>1</sup> Hij observeerde dat kinderen met coeliakie het beter deden tijdens de hongerwinter in de Tweede Wereldoorlog. Toen ze na de oorlog meer granen kregen, ging het weer slechter met deze kinderen. De overgevoeligheid betreft met name het gluten van taxonomisch nauw verwante soorten als tarwe, gerst en rogge, maar niet van haver, rijst of maïs. Coeliakie is altijd beschouwd als een vrij zeldzame aandoening, maar door de ontwikkeling van serologische tests blijkt bij populatieonderzoek een prevalentie tot zelfs 1% te bestaan.<sup>2</sup> Ook een Nederlands populatieonderzoek bij kinderen van 2-4 jaar laat een prevalentie van 0,5% zien.<sup>3</sup> Als er eerstegraads familieleden zijn met coeliakie, dan blijkt de prevalentie zelfs 10% te zijn.<sup>4</sup> Deze personen hebben niet allemaal de duidelijke klinische presentatie van coeliakie, maar toch hebben de meesten verborgen manifestaties van de ziekte zoals anemie, verminderde botdichtheid of uitingen van

## Samenvatting

Damoiseaux JGMC, Damoiseaux RAMJ. Coeliakiediagnostiek bij de huisarts. *Huisarts Wet* 2005;48(1):24-7.

Coeliakie is een chronische darmziekte die geïnduceerd wordt door een overgevoeligheid voor de opslagewitten van graan (gluten). Uit recent onderzoek in de bevolking blijkt dat coeliakie vaker voorkomt dan eerder werd gedacht. In een normpraktijk komen 12 patiënten met coeliakie voor. Bij slechts 1 op de 7 patiënten is deze diagnose gesteld. Niet alle patiënten hebben het klassieke beeld met chronische diarree, gewichtsverlies en buikpijn. Ook anemie, botontkalking en andere uitingen van deficiënties kunnen de eerste manifestaties zijn. Serologische tests hebben een hoge sensitiviteit en specificiteit; bij patiënten met klachten is de positief voorspellende waarde groot genoeg zodat slechts weinig patiënten 'voor niets' naar de maagleverdarmarts worden verwezen. Voor huisartsen is het zeker een optie om deze serologische tests aan te vragen als volgende stap in de diagnostiek bij een anamnese die doet denken aan coeliakie.

## Auteursgegevens

Dr. J.G.M.C. Damoiseaux, medisch immunoloog, Academisch ziekenhuis Maastricht, afdeling Klinische en experimentele immunologie; dr. R.A.M.J. Damoiseaux, huisarts, Huisartsenpraktijk Hof van Blom, Hof van Blom 7, 8051 JT Hattem.

Correspondentie: r.damoiseaux@tiscali.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

andere deficiënties.<sup>4</sup> Een glutenvrij dieet geeft verbetering van deze klachten en manifestaties bij de symptomatische patiënten. Of dit ook zo is voor de asymptomatische patiënten is niet of nauwelijks aangetoond.

Wat eerst als een witte raaf beschouwd werd, komt dus vaker voor en dan komt vanzelf de vraag wat de huisarts hiermee moet en kan. Zijn de serologische tests ook geschikt voor de diagnostiek in een patiëntenpopulatie in de huisartsenpraktijk? Hierover presenteren wij in dit artikel de laatste ontwikkelingen.

## Klinisch beeld

Bij jonge kinderen is de typische presentatie in de vorm van diarree en een opgezet buik. Ook is er achterstand in groei. Braken, anorexia en obstipatie kunnen echter ook de eerste symptomen zijn. Bij volwassenen is het klinisch beeld minder uitgesproken. Bij chronische diarree, flatulentie en gewichtsverlies zal de diagnose coeliakie mogelijk overwogen worden. Maar van de coeliakiepatiënten heeft meer dan 50% geen diarree; mildere symptomen zoals chronische buikpijnklachten kunnen ook een manifestatie zijn. Van de patiënten die geen buikklachten hebben, blijken de meeste anemie te hebben. Andere presentaties zijn: verminderde botdichtheid, onvruchtbaarheid, neurologische symptomen (neuropathie, ataxie of epilepsie) of dermatitis herpetiformis.

Coeliakie is geassocieerd met aandoeningen als diabetes mellitus type 1, het Down-syndroom, IgA-deficiëntie en schildklier-aandoeningen. Uit recent onderzoek bleek dat coeliakiepatiënten een licht verhoogd risico op maligniteiten hebben (hazard ratio (HR) 1,29; 95%-BI 1,06-1,55).<sup>5</sup> Zij hebben met name een groter risico op gastro-intestinale maligniteiten (HR 1,85; 95%-BI 1,22-2,81) en lymfoproliferatieve ziekten (HR 4,80; 95%-BI 2,71-8,50). De kans op borstkanker (HR 0,35; 95%-BI 0,17-0,72) en longkanker (HR 0,34; 95%-BI 0,13-0,95) bleek beduidend lager te zijn dan in de controlegroep.

## Immunologische principes

Hoewel coeliakie door velen als een auto-immuunziekte gezien wordt, is dit in strikte zin niet juist. Wel is er een duidelijke bijdrage van het immuunsysteem aan het ziekteproces. Het zijn immers T-helperlymfocyten die door uitscheiding van cytokines de voor coeliakie typische darmschade veroorzaken en daarnaast B-lymfocyten aanzetten tot de productie van antiglutenantistoffen. De T-helperlymfocyten moeten hiertoe eerst geactiveerd worden in een proces dat antigeenpresentatie genoemd wordt. Het antigeen – bij coeliakie is dit een glutenfragment – wordt met behulp van speciale receptoren op het oppervlak van antigeen presenterende cellen ter herkenning aangeboden aan de T-helperlymfocyten. Deze speciale receptoren zijn de zogeheten HLA-moleculen; een kenmerk van deze moleculen is dat ze in de po-

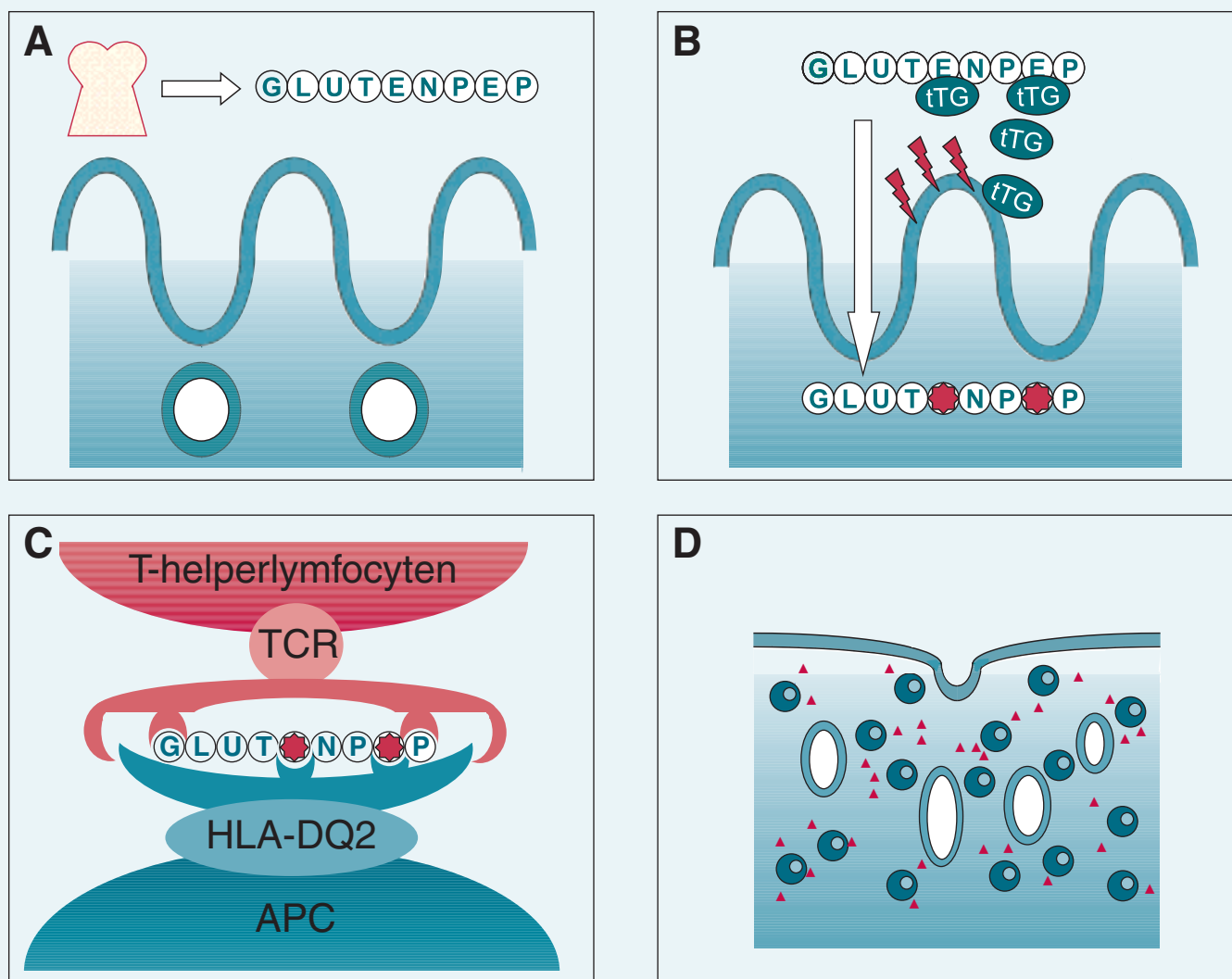
pulatie zeer polymorf zijn. In geval van coeliakie is gebleken dat alleen individuen met de HLA-varianten DQ2 en DQ8 gevoelig zijn voor de ziekte.<sup>6</sup> Voor goede binding aan genoemde HLA-DQ-moleculen dient het antigene peptide ten minste twee glutaminezuurresiduen te bevatten. Dit lijkt een tegenstrijdigheid omdat het aminozuur glutaminezuur in gluten niet voorkomt. Gluteneiwitten bevatten wel een hoog gehalte aan glutamine en dit aminozuur kan in glutaminezuur omgezet worden door het enzymweefsel (*tissue*) transglutaminase (tTG).<sup>7</sup> Dit enzym is aanwezig in vrijwel alle cellen en komt vrij bij weefselbeschadiging ten gevolge van bijvoorbeeld een darminfectie. In het kort verloopt de pathogenetische cascade zoals weergegeven in *figuur 1*. In voedsel aanwezig gluten wordt in peptiden omgezet in de maag en in geval van kleine weefselbeschadiging kan het tTG deze peptiden

### De kern

- ▶ Coeliakie komt vaker voor dan tot nu toe gedacht. In een normpraktijk hebben gemiddeld 12 patiënten coeliakie.
- ▶ Meer dan de helft van de coeliakiepatiënten komt niet met het klassieke beeld van diarree bij de huisarts. Anemie, verminderde botdichtheid en uitingen van andere deficiënties moeten ook aan coeliakie doen denken.
- ▶ De positief voorspellende waarde van de antistof (IgA) bepaling met humaan recombinant tissue-transglutaminase is dermate hoog bij mensen met klachten dat onnodige verwijzingen naar de maagleverdarmarts beperkt blijven.

geschikt maken voor binding aan HLA-DQ2 en HLA-DQ8. Dit resulteert uiteindelijk in T-lymfocyt gemedieerde vlokatrofie in

**Figuur 1** Het achterliggende mechanisme bij coeliakie



Graanproducten worden in de tractus digestivus afgebroken en hierbij komen glutenpeptiden vrij in het darmlumen (A). De glutaminezuurresiduen in de glutenpeptiden kunnen vervolgens worden omgezet in glutaminezuurresiduen (B). Dit gebeurt door het enzymweefsel transglutaminase dat vrijkomt bij kleine weefselbeschadigingen zoals virale infecties. De gemodificeerde glutenpeptiden passen door de verandering goed in HLA-klasse-2-moleculen die met coeliakie geassocieerd zijn (HLA-DQ2/DQ8) en dit stelt antigeen presenterende cellen (APC) in staat de peptiden aan te bieden aan het immuunsysteem, met name aan T-helperlymfocyten die het antigeen, tezamen met het HLA-klasse-2-molecuul, door middel van hun T-cel-receptor (TCR) herkennen (C). De geactiveerde T-helperlymfocyten produceren ten slotte allerlei cytokines die zorgen voor de karakteristieke darmpathologie: vlokatrofie en crypthyperplasie (D).

het duodenum en het proximale deel van de dunne darm. Daarnaast worden er antistoffen gevormd tegen gliadine, de ethanol-extracteerbare fractie van gluten, maar als bijproduct ook tegen het lichaamseigen tTG. Deze antistoffen kunnen vervolgens als diagnostische bepaling gebruikt worden voor het aantonen van (sub)klinische vormen van coeliakie.

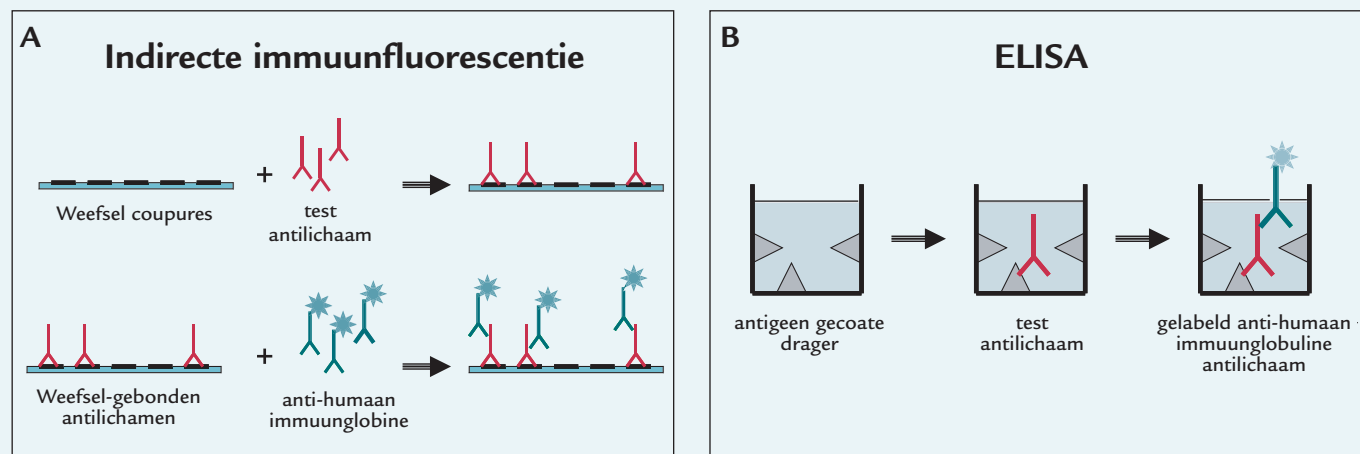
### Antistofbepalingen voor de diagnostiek van coeliakie

Bij actieve coeliakie zijn er meerdere circulerende (auto)antilichamen aantoonbaar. Het gaat dan om antistoffen gericht tegen gliadine, endomysium en tTG. Omdat coeliakie een ziekte van de slijmvliezen is, worden voornamelijk antistoffen van het IgA-isotype gevormd. Als diagnostische bepaling voor coeliakie zijn de IgA-anti-endomysium- en anti-tTG-antistoffen het belangrijkste. Echter, omdat mensen met een selectieve IgA-deficiëntie – de prevalentie is ongeveer 1 op 800 – een zestienmaal verhoogde kans op coeliakie hebben, kunnen bij hen alle bovengenoemde tests fout-negatief zijn. Dit kan ondervangen worden door standaard een totaal-serum-IgA-bepaling toe te voegen aan de bepaling van de IgA-anti-endomysium- en/of anti-tTG-antistoffen. Indien er dan sprake is van een IgA-deficiëntie, kunnen de betreffende antistoffen van het IgG-isotype bepaald worden, maar deze tests zijn in de regel minder specifiek.

Historisch heeft de ontdekking van agglutinerende antistoffen gericht tegen het gluten van tarwe uiteindelijk geleid tot de ontwikkeling van methoden voor het meten van IgA- en IgG-anti-gliadine-antistoffen. Deze antistoffen hebben echter een relatief beperkte sensitiviteit (78-92%) en specificiteit (88-98%).<sup>8</sup> Met name bij patiënten met het Down-syndroom, die op zich een verhoogde kans op coeliakie hebben, is de IgG-anti-gliadine-antistof-

test opvallend vaak vals-positief. Ook een tweede categorie antistoffen blijkt sterk geassocieerd met coeliakie, de zogeheten anti-endomysiumantistoffen. Deze antistoffen zijn aantoonbaar met indirecte immunofluorescentietests (figuur 2a) waarbij gebruikgemaakt wordt van oesophagus- of navelstrengpreparaten. Een dergelijke test combineert een hoge sensitiviteit (92-100%) en specificiteit (97-100%).<sup>9</sup> Doordat is ontdekt dat het bij het antigeen dat in endomysium is herkend, om tTg gaat en doordat humaan recombinant-tTG beschikbaar is gekomen, kunnen deze autoantistoffen met behulp van ELISA-technieken (figuur 2b) beter worden opgespoord (sensitiviteit 95-100%; specificiteit 98-100%).<sup>4,10</sup> De hoge sensitiviteit van de anti-endomysium- en anti-tTG-antistoffen is deels te herleiden tot de selectie van patiënten. Voor deze onderzoeken worden vaak patiënten geïncludeerd die volledige vlokatrofie hebben. Met name de patiënten met beperkte histologische darmafwijkingen blijken deze autoantistoffen nog niet te maken, maar al wel anti-gliadine-antistoffen. Dit past in bovenbeschreven gedachte dat de immunrespons primair gericht is tegen gliadine en dat de anti-tTG-antistoffen pas later als bijproduct ontstaan. Vooral bij kinderen jonger dan twee jaar zou er een toegevoegde waarde zijn voor het meten van anti-gliadine-antistoffen. Omdat in Nederland aan ouders wordt geadviseerd om kinderen pas vanaf acht maanden glutenhoudend voedsel te geven, gaat het hier slechts om een kleine populatie en is de meerwaarde van de anti-gliadine-antistofbepaling in de huisartsenpraktijk vrij beperkt. Daarnaast ziet de huisarts deze kleine kinderen vaak als zij fulminante klachten hebben die gerelateerd zijn aan ondervoeding zodat ze waarschijnlijk op basis hiervan al doorgestuurd worden naar de kinderarts.

**Figuur 2** Testprincipes voor (auto)antilichamen



A: Indirecte immunofluorescentie: dunne weefselplakjes, bijvoorbeeld van apenslokdarm, worden op een objectglaasje geplakt en geïncubeerd met serum van de patiënt. Na het wegwassen van niet-gebonden eiwitten worden antistoffen toegevoegd die gericht zijn tegen humaan immunoglobuline (bijvoorbeeld IgA-specifiek) en die gekoppeld zijn aan een fluorochroom. Lokalisatie van het fluorochroom – en dus indirect van de (auto)antistoffen – kan ten slotte waargenomen worden met behulp van een fluorescentiemicroscopie na excitatie van het fluorochroom met licht van de juiste golflengte.

B: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): het antigeen, bijvoorbeeld humaan recombinant weefsel (tissue) transglutaminase (tTG), is gebonden aan een vaste drager en wordt geïncubeerd met serum van de patiënt. Na het wegwassen van niet-gebonden eiwitten worden antistoffen toegevoegd die gericht zijn tegen humaan immunoglobuline (bijvoorbeeld IgA-specifiek) en die gekoppeld zijn aan een enzym. De aanwezigheid van enzym wordt zichtbaar gemaakt door toevoeging van een substraat dat van kleur verandert na enzymatische omzetting.

## Diagnostiek bij de huisarts

Op basis van de prevalentie in populatieonderzoek is de verwachting dat er in Nederland ongeveer 80.000 coeliakiepatiënten zijn. In een doorsnee huisartsenpraktijk van 2300 patiënten zijn dit er dus 12. Vooral nog wordt slechts 1 op de 7 patiënten gediagnosticeerd. Gegeven de hoge sensitiviteit en specificiteit van de test voor humaan recombinant-tTG lijkt er een goede antistofbepaling beschikbaar voor onderzoek bij patiënten die bij de huisarts komen met klachten die op coeliakie kunnen wijzen. Maar de eerder in dit artikel genoemde klachten zijn zeker niet specifiek voor coeliakie. Als er vooral sprake is van buikpijn en een opgeblazen gevoel, kan er verwarring ontstaan met het prikkelbaredarmsyndroom (PDS). Bij patiënten met dit ziektebeeld die verwezen waren, bleek in een onderzoek in een tweedelijns populatie coeliakie veel vaker (5%) voor te komen dan bij een controlegroep (OR 7,0; 95%-BI 1,7-28).<sup>11</sup>

In een onderzoek in de huisartsenpraktijk werden 1000 mensen getest voor coeliakie. Deze mensen kwamen met klachten die eerder waren toegeschreven aan het PDS, met anemie, een familieanamnese met coeliakie, malabsorptiesymptomen of diarree, (permanente) vermoeidheidsklachten, schildklierziekte of diabetes, gewichtsverlies, groeiachterstand of -stilstand, epilepsie, infertiliteit, artralgie, of eczeem. Van de PDS-groep (132) had niemand coeliakie. Echter van de hele groep (1000) had wel 3% coeliakie.<sup>12</sup> Uitgaande van de prevalentie gevonden in een Nederlands bevolkingsonderzoek (0,5%),<sup>3</sup> de gevonden prevalentie in de Engelse huisartsenpraktijk bij patiënten met klachten (3%)<sup>12</sup> en de geschatte prevalentie in risicogroepen, zoals familieleden van coeliakiepatiënten (10%)<sup>4</sup> zijn de positief en negatief voorspellende waarden berekend en weergegeven in de tabel. Dit kan ook uitgedrukt worden in zogeheten likelihood-ratio, die overigens onafhankelijk is van prevalentie: de positieve likelihood-ratio is 48,5. Voor de waarde van de sensitiviteit en de specificiteit van de IgA-anti-tTG (humaan recombinant) antistoftest is hierbij uitgegaan van respectievelijk 97% en 98%. Het is duidelijk dat de negatief voorspellende waarde in al deze situaties uitstekend is. Op basis van de positief voorspellende waarde gevonden bij een prevalentie van patiënten met klachten relevant voor de huisartsenpraktijk van 3%, kan redelijk goed worden ingeschat welke patiënten naar een maagleverdarmarts moeten worden ver-

wezen. De definitieve diagnose moet immers altijd door middel van een biopsie van de dunne darm gesteld worden. De behandeling met een glutenvrij dieet moet ook niet eerder gestart worden dan na bevestiging van de diagnose door de specialist. Het is voor een patiënt geen gemakkelijke opgave zich aan een glutenvrij dieet te houden, maar ook bij geringe klachten ervaren patiënten verbetering en ook lopen zij minder risico om deficiënties en maligniteiten te ontwikkelen.<sup>4</sup>

## Tot slot

Met de hier gepresenteerde gegevens valt er wat voor te zeggen om als huisarts een liberaler testbeleid op coeliakie toe te passen bij mensen met klachten als beschreven in het onderzoek van Hin et al.<sup>12</sup> Bij een prevalentie van 3% heeft de helft van de patiënten met een positieve test daadwerkelijk coeliakie. Bij dit liberalere testbeleid wordt geen onevenredig groot aantal patiënten ten onrechte naar de maagleverdarmarts verwezen. Het is niet mogelijk om specifiek aan te geven welke mensen huisartsen nu wel of niet moeten testen. Het klinisch beeld van coeliakie is hiervoor te gevarieerd. Maar bij langdurig bestaande klachten die kunnen passen bij coeliakie en niet anders verklaard kunnen worden is het legitiem om ook antistoffen tegen humaan tTG te bepalen.

## Literatuur

- 1 Dicke WK. Coeliakie: een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie. Utrecht: Universiteit van Utrecht, 1950.
- 2 Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
- 3 Csizmadia CGDS, Mearin ML, Von Blomberg BME, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-4.
- 4 Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
- 5 West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38169.486701.7C (published 21 July 2004)
- 6 Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
- 7 Vader LW, De Ru A, Van der Wal, Kooy YM, Benckhuijsen W, Mearin ML, et al. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease. *J Exp Med* 2002;195:643-9.
- 8 Horvath K, Hill I. Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: Good-bye anti-gliadin tests? *Am J Gastroenterol* 2002;97:2702-4.
- 9 Chan KN, Phillips AD, Mirakian R, Walker-Smith JA. Endomysial antibody screening in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:316-20.
- 10 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801.
- 11 Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-8.
- 12 Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318:164-7.

**Tabel** Voorspellende waarde IgA-anti-tTG-antistoftest

	Prevalentie 0,5%	Prevalentie 3%	Prevalentie 10%
PPV	19,6	60,0	84,4
NPV	100	99,9	99,7

PPV (positief voorspellende waarde) en NPV (negatief voorspellende waarde) zijn berekend op basis van 97% sensitiviteit en 98% specificiteit van de IgA anti-(humaan recombinant)tTG antistoftest.