

Coeliakie

Wie van de drie is de echte patiënt met coeliakie?

Joyce Curvers, Ludi Koning, Philip Kuijper, Jeanine Treffert-Verhappen

Disclosure belangen spreker

(Potentiële) belangenverstrengeling

Geen / Zie hieronder

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

Bedrijfsnamen

-
- Sponsoring of onderzoeksgeld
 - Honorarium of andere (financiële) vergoeding
 - Aandeelhouder
 - Andere relatie, namelijk ...

-
-
-
-

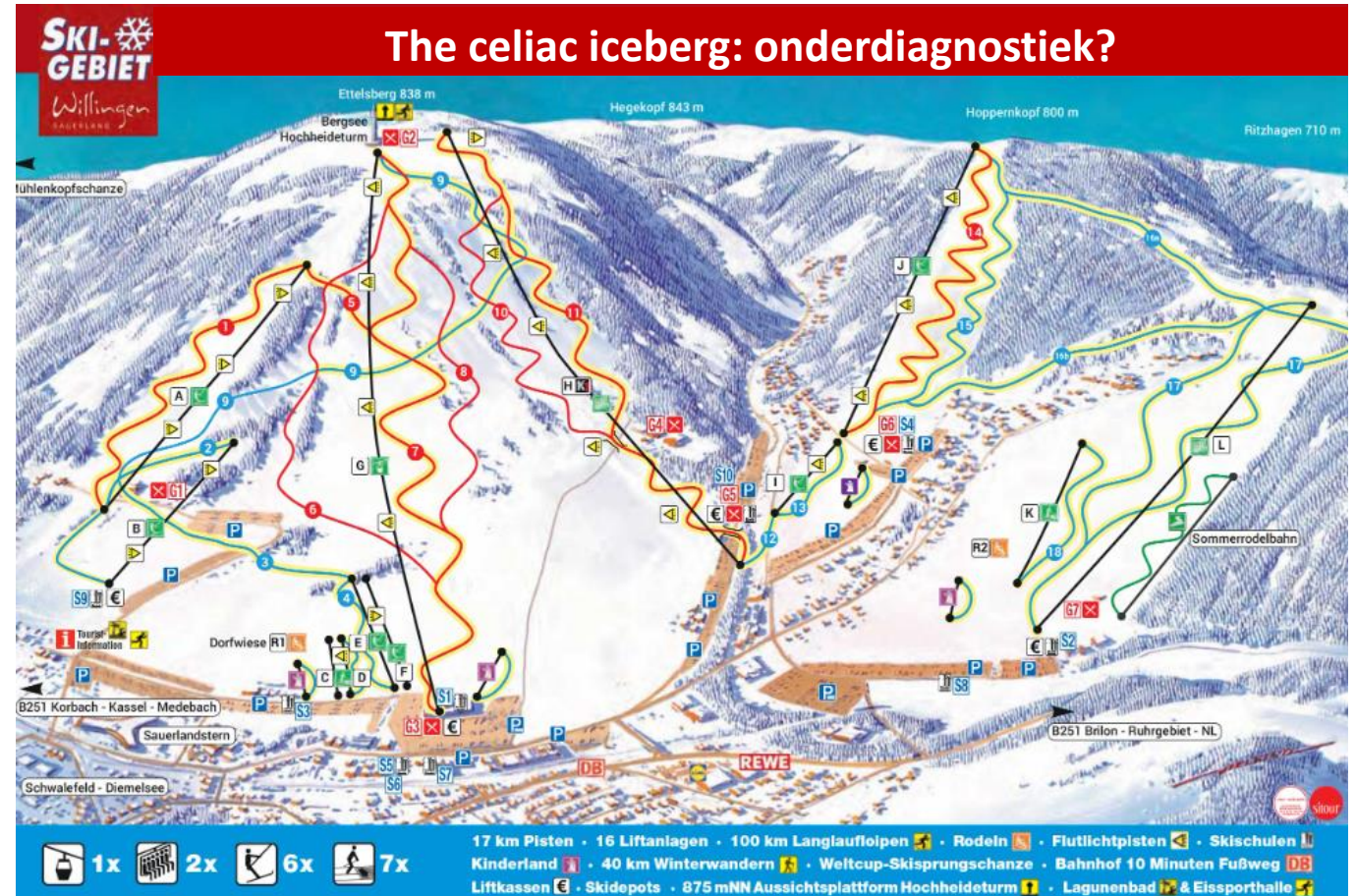
WIE VAN DE DRIE?

Ik ben Helma Glutti en ik heb coeliakie



Prevalentie coeliakie

- 1,4% variërend per land en regio
- Onafhankelijk van socio-economische status
- Op alle leeftijden (meeste gediagnosticeerd <10j)
- Toename: verdubbeling in 2000 tov 1980



Risicofactoren

Genetisch:

- HLA-DQ2/DQ8 haplotype

Omgeving:

- Hoeveelheid glutenconsumptie (hogere consumptie, hoger risico)
- (rotavirus) infectie
- Microbiome (AB-gebruik, PPI-gebruik, H.pylori kolonisatie)

Presentatie/klachten



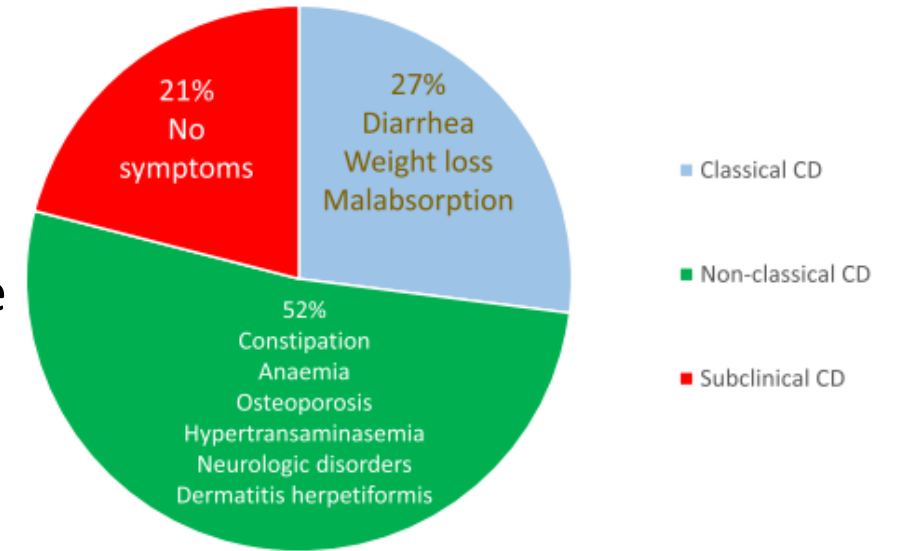
Gemiddeld 5-10 jaar symptomen voor diagnose

Klassiek:

- Diarree, gewichtsverlies, stagnerende groei

Atypisch/niet klassiek:

- Moeheid
- Anemie (ijzergebrek), osteoporose
- Buikpijn en darmproblematiek (flatulentie, wisselende darmperistaltiek)
- Subfertiliteit, migraine, neuropsychiatrie
- afwijkende leverwaarden (ASAT/ALAT)
- Geassocieerde aandoening (DH, DM1, AI schildklierziekte, Down syndroom)



Fysiologie gluten-graaf afbraak

- Gluten zijn verbindingen van glutamine en proline
- Prolinerijke glutenpeptiden zijn resistent voor degradatie en toxisch voor de darm



ADAM.

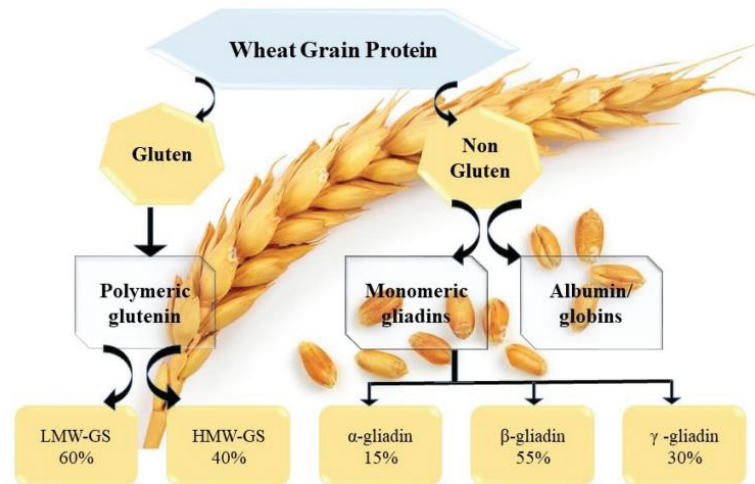
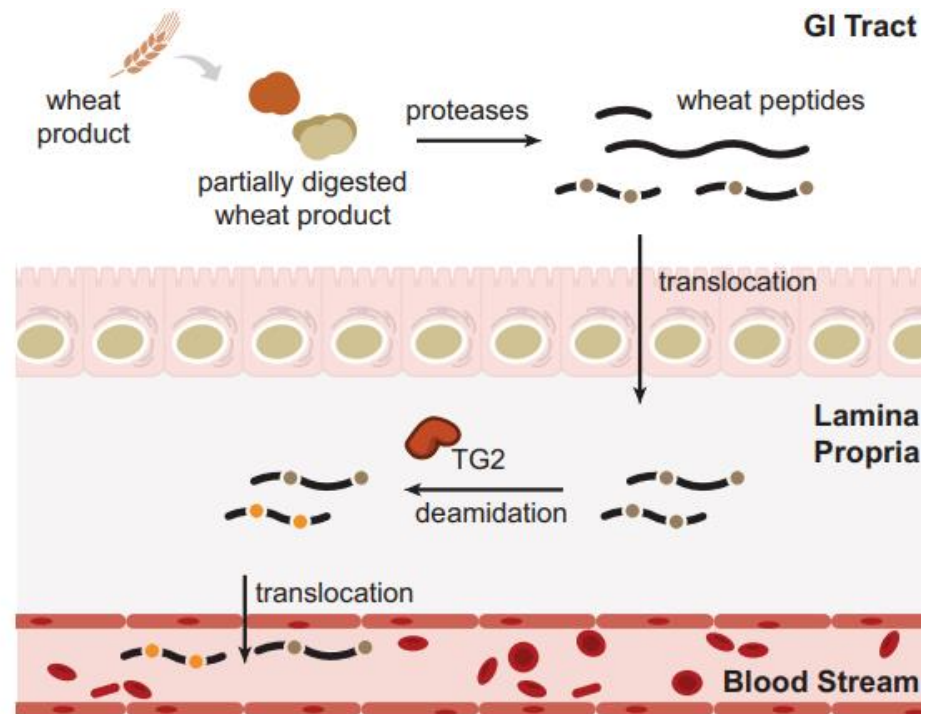


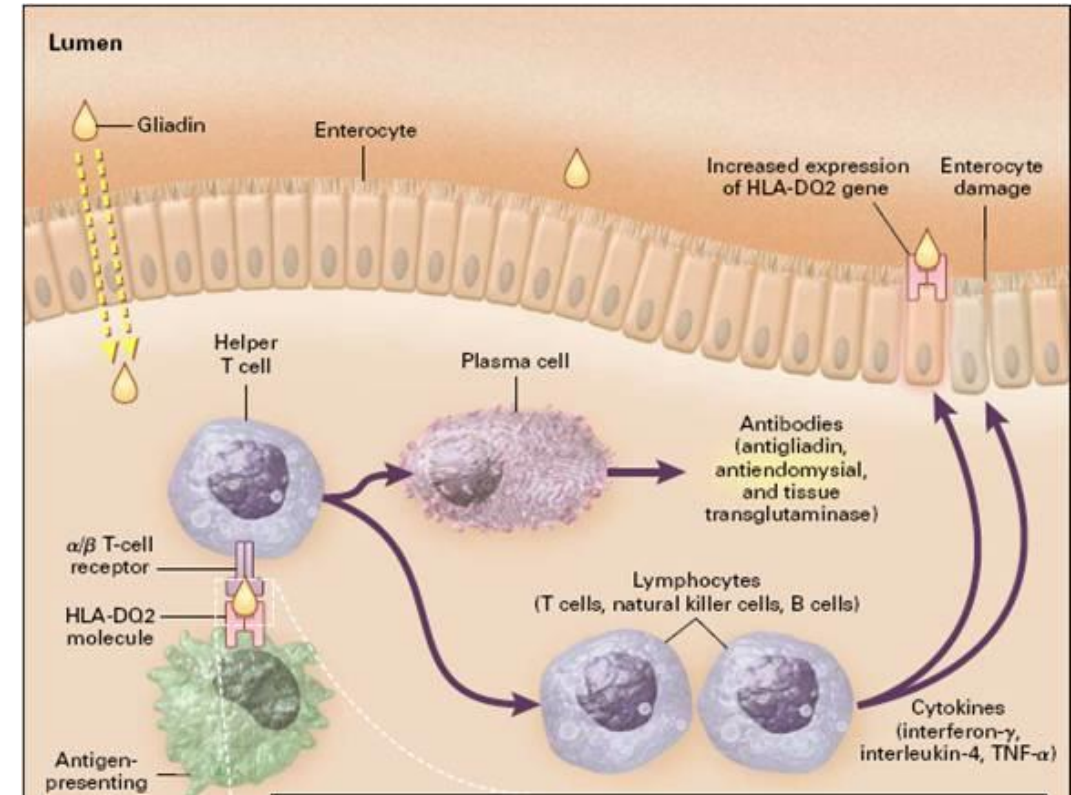
Figure 1. Classification of wheat proteins.

<https://doi.org/10.1080/10942912.2023.2169709>



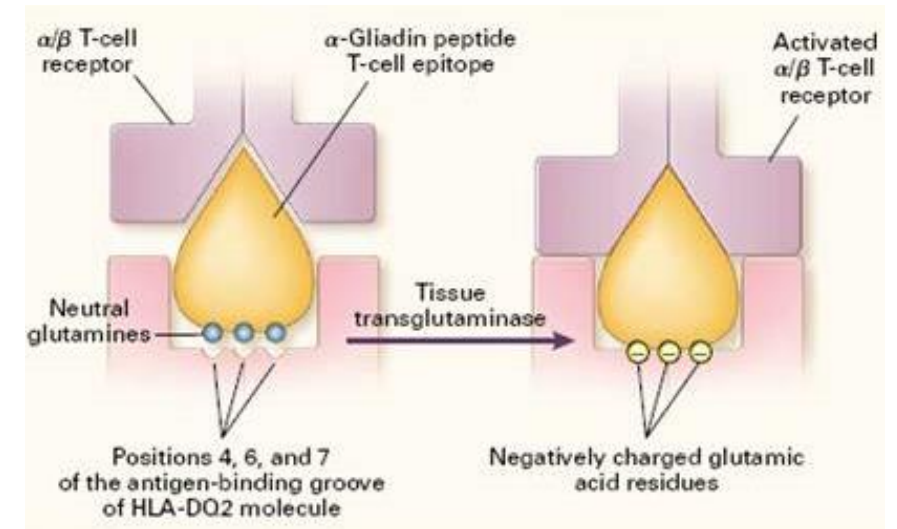
Pathofysiologie

- proline-rijke gluten → darm-permeabiliteit verhoogd
- In submucosa interactie van gliadine en macrofagen
- tTG-enzym deamineert gliadine → vorming glutaminezuur en neo-epitop
- T-cel response en cytokine-productie → enteritis → beschadiging darmvlokken
- B-cel response → inflammatoire response (anti-tTG/anti-DGP) → vlokatrofie

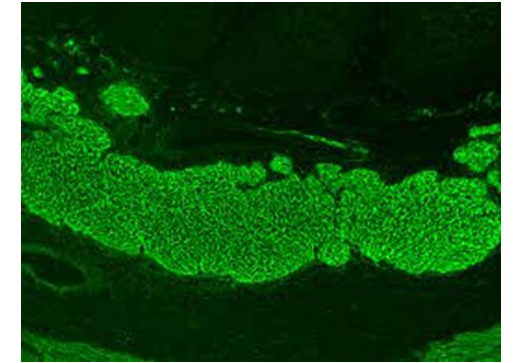


HLA-DQ2/DQ8

- Bindt gliadineresiduen beter → T-cel activatie
- 99% van coeliakie patienten HLA-DQ2/DQ8 positief
- 40% van de bevolking is HLA-DQ2/DQ8 positief, slechts 0.7% heeft coeliakie



Diagnostiek: antistoffen



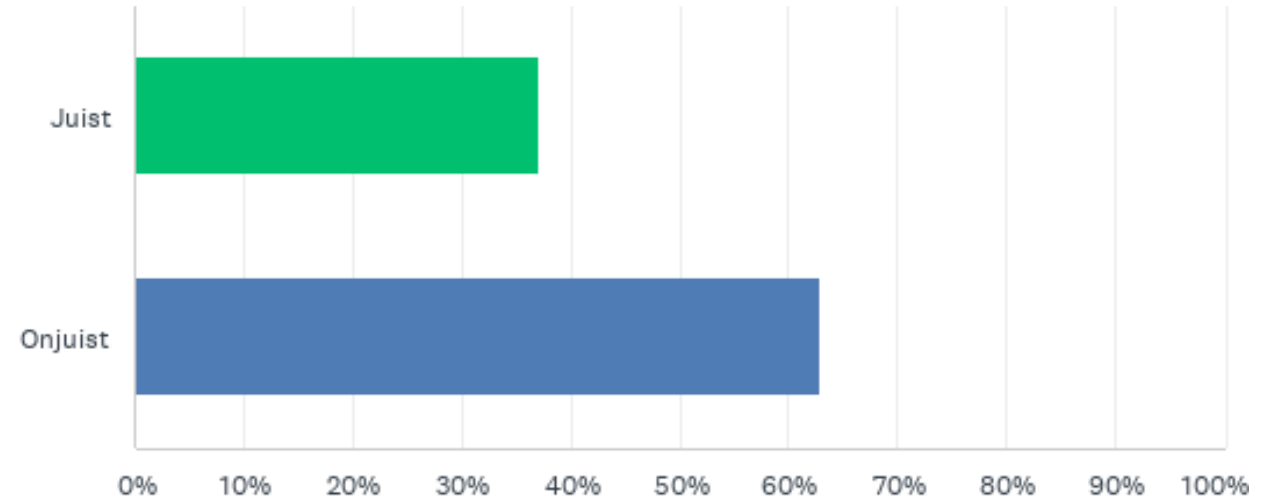
- Bij IgA-deficiënte patiënten heeft IgA-TTG geen diagnostische waarde

Table 2. Sensitivity and specificity of different serological tests.

Antigen	Antibody type	Sensitivity, % (range)	Specificity, % (range)
Gliadin Ruwe substraat waartegen as	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomysium Plaats van TG2	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Tissue transglutaminase Enzym waartegen as	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamidated gliadin peptide Epitooop waartegen as	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

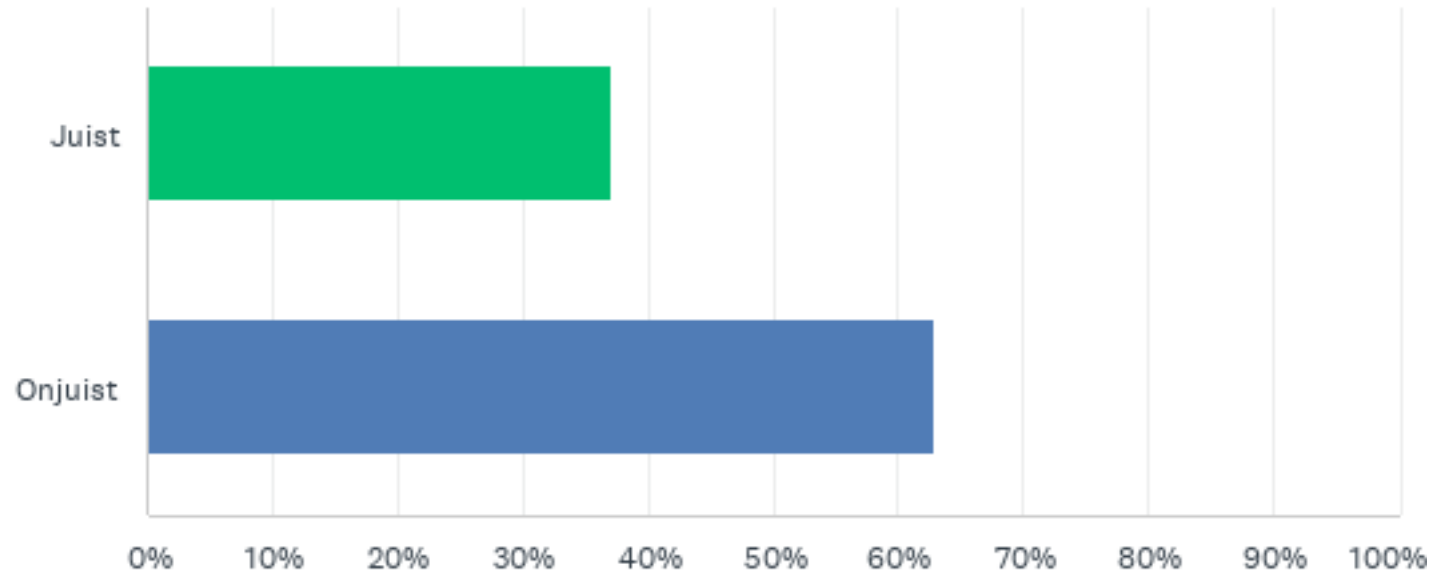
Een onmeetbaar lage anti-TTG sluit coeliakie uit

- N=54: ~~38%~~ juist, 62% onjuist
- Bij IgA-deficientie geen IgA-TTG antistoffen
- Bij lage glutenintake (denk aan familie met CD), geen exposure, geen antistoffen

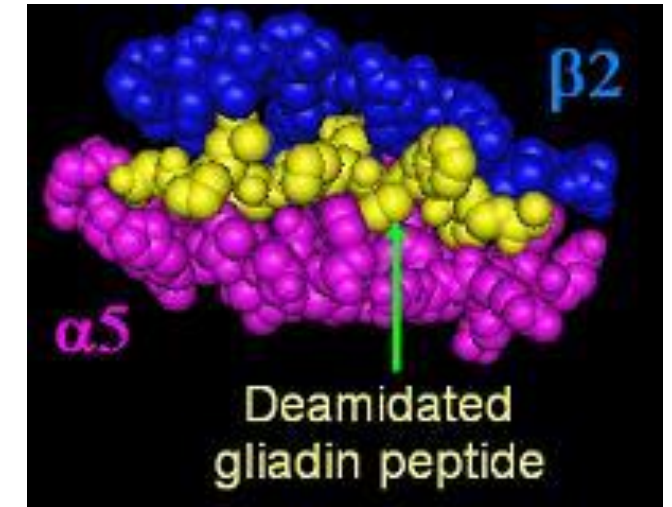


Een verhoogd IgA is reden voor verwijzing naar de MDL-arts

- Onjuist, niet naar MDL
- Een verhoogd IgA met klachten is wel reden voor verdere diagnostiek, mgl monoklonale gammopathie (MGUS).
- Verlaagde IgA: denk aan immuundeficiënties



Diagnostiek: HLA-DQ2/DQ8



Voordeel: niet afhankelijk van glutengebruik

Nadeel: kosten (1x HLA = 6 x serologie) en frequentie HLA-DQ2/DQ8

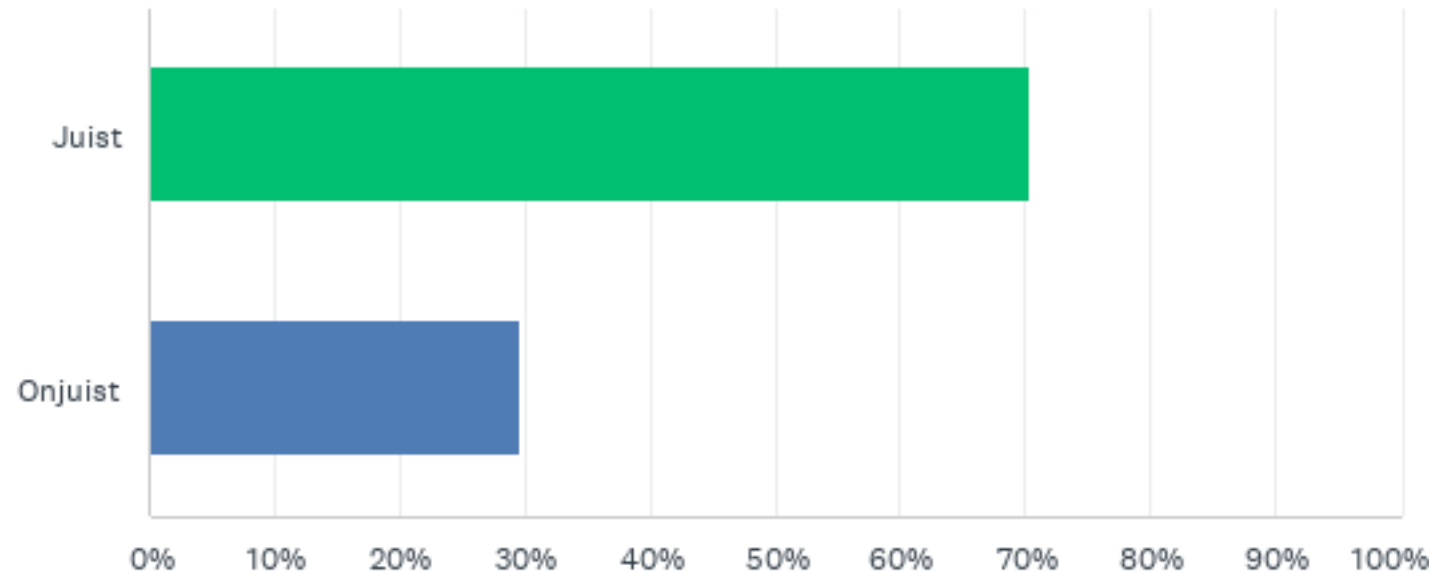
Dus:

Alleen afwezigheid sluit coeliakie uit

- Alleen toepassen bij screening en
- bij vermijden herhaaldelijke serologie (syndromen/DM1)

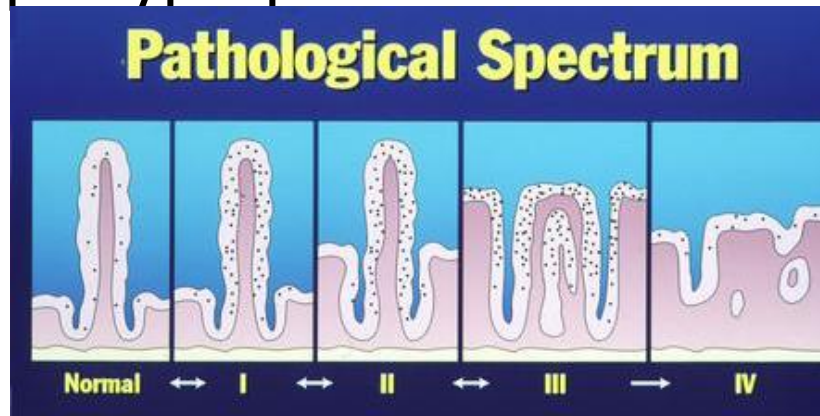
Een patiënt die drager is van een met coeliakie geassocieerd HLA-DQ genotype heeft een grote kans op het ontwikkelen van coeliakie.

- Onjuist
- De absolute kans is nog steeds laag



Diagnostiek: darmbiopt

- Darmbiopt is gouden standaard
- Proximaal meest uitgesproken afwijking
- Villus crypt verhouding wordt lager tot totaal vlakke mucosa (vlokatrofie)
- Lymfocyteninfiltraat
- Crypt-hyperplasie



Coeliakie kan o.b.v. alleen serologie gediagnosticeerd worden.

- Juist, mits is voldaan aan een aantal voorwaarden.
- FMS richtlijn coeliakie:

Serologische diagnostiek bij volwassenen

Beoordeeld: 19-02-2023

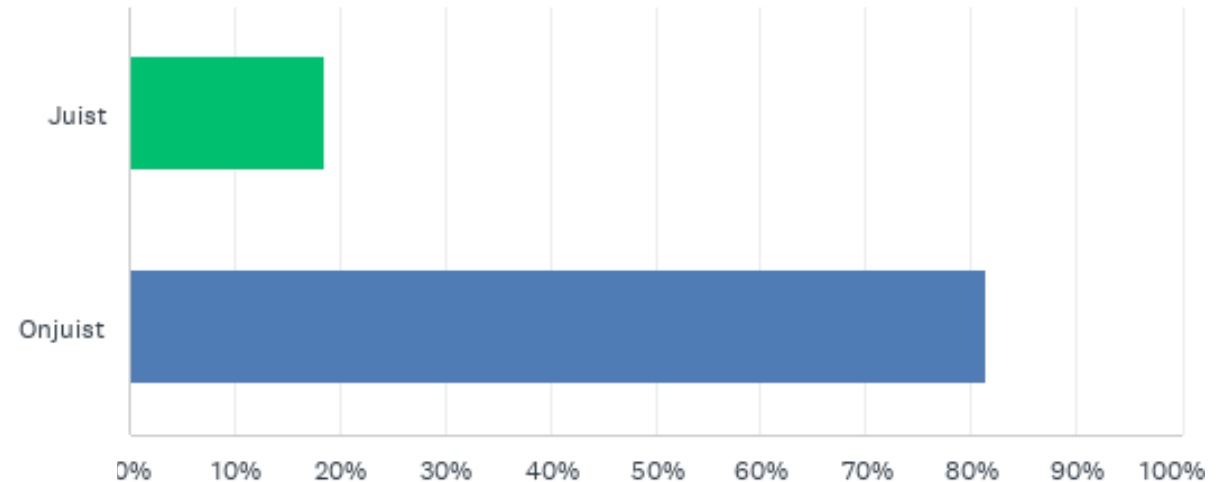
Uitgangsvraag

Is, overeenkomstig met de richtlijn voor kinderen, de diagnose coeliakie bij volwassenen te stellen op basis van serologie, zonder histologisch beeld van glutengevoelige enteropathie?

Aanbeveling

Stel de diagnose coeliakie bij volwassenen die een glutenbevattend dieet nuttigen op basis van tTG-IgA $\geq 10 \times$ ULN. Bevestig deze uitkomst door een positieve EMA-IgA in een separaat bloedonderzoek.

Gebruik alleen antilichaamtests, waarbij $10 \times$ ULN binnen het meetbereik van de test valt. Een histologische bevestiging is in deze specifieke situatie niet nodig.



Diagnostiek: IgA-Tissue transglutaminase antistoffen

Correlatie met ernst coeliakie én vlokatrofie

JPGN • Volume 50, Number 2, February 2010

IgA-tTG and IgG-tTG for Prediction of Mucosal Villous Atrophy

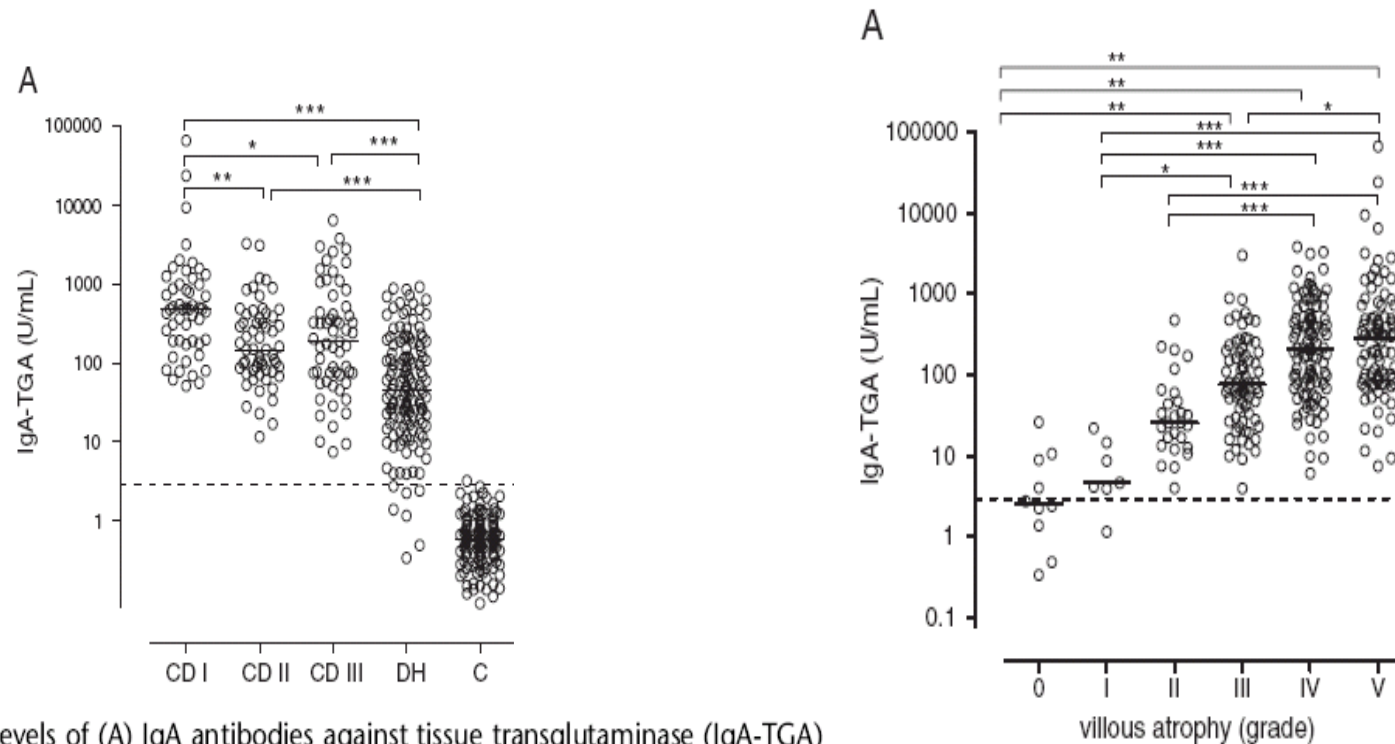


FIGURE 1. Serum levels of (A) IgA antibodies against tissue transglutaminase (IgA-TGA) transglutaminase (IgG-TGA) in coeliac disease (CD), children with severe early onset (CD I), children with moderate CD symptoms (CD II), adult patients with CD (CD III), patients with dermatitis herpetiformis (DH), and control subjects (C). The

Diagnostische mogelijkheden zijn prima, maar

Screening in de 0e/1^e lijn?



GLUTENSCREEN: Vroege opsporing in de JGZ?

- JGZ regio Kennemerland, LUMC, NCV, ZonMw
- Bereik: Alle kinderen die op het CB komen.
- Active case-finding
- Kinderen tussen 12 mnd en 4 jaar op het CB
- 10 vragen over coeliakie-gerelateerde klachten/symptomen (Questionnaire voor ouders)
- Bij 1 vraag +: POCT-TTG test (vingerprik)
- Indien pos: verwijzing 2^e lijn.

Questions Coeliac Disease (to fill in by the parent(s))

- | | |
|--|----------|
| 1. Does your child suffer from abdominal pain longer than 3 weeks (at least twice a week)? | Yes / No |
| 2. Does your child have a distended abdomen? | Yes / No |
| 3. Is your child regularly constipated and not responding to laxation? | Yes / No |
| 4. Does your child have diarrhoea longer than 2 weeks? | Yes / No |
| 5. Does your child suffer from vomiting longer than 3 weeks (at least twice a week)? | Yes / No |
| 6. Is your child easily tired in a way he/she is limited in daily activities? | Yes / No |
| 7. Does your child have regularly aphthous stomatitis? | Yes/ No |
| 8. Is your child regularly irritated (longer than 3 weeks, at least twice a week)? | Yes / No |
| 9. Does your child eat gluten? | Yes / No |
| 10. Has your child been diagnosed with Coeliac Disease? | Yes / No |

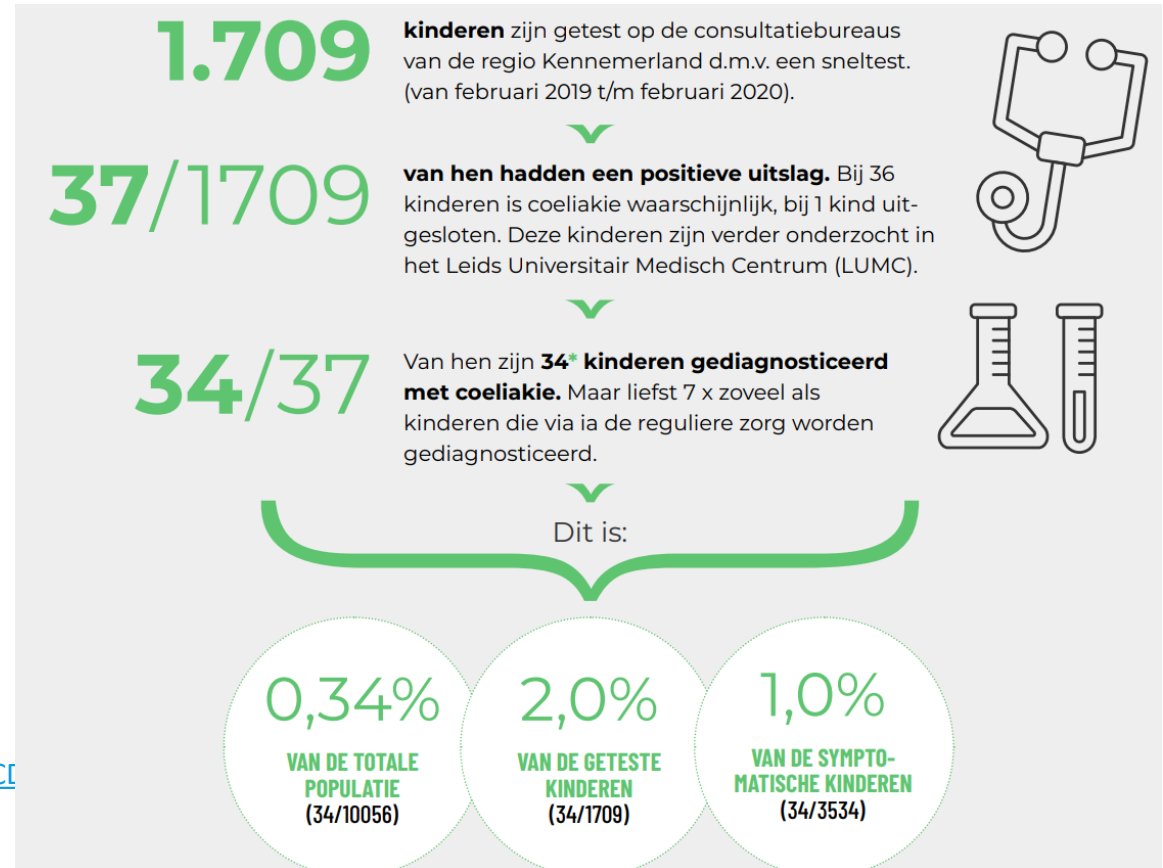
To fill in by paediatrician / nurse

- | | |
|--|----------|
| 11. Growth restrictions (height and /or weight)? | Yes / No |
| 12. Does the parents give consent to participate in the study? | Yes / No |
| 13. Is written informed consent available? | Yes / No |

Opbrengst GLUTENSCREEN

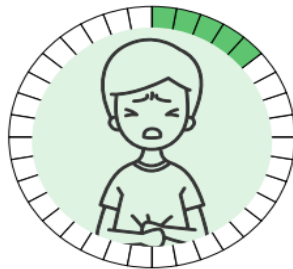
- 10.635 kinderen gezien
- 3896 komen in aanmerking voor POCT
- 1923 gaven informed consent
- 41 POCT-TTG +
- 38 bevestigd in 2^e lijn (TTG/EMA)

[The Young Coeliacs of the PreventCD Study A Prospective Cohort at High-Risk for CD](#)

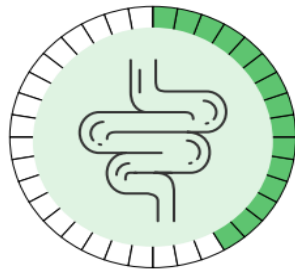


Symptomen bij vastgestelde CD

Gemiddelde leeftijd gediagnosticeerde kinderen: **2 jaar en 7 maanden**
(range 13-47 maanden)
Geslacht: **8 jongens, 26 meisjes**



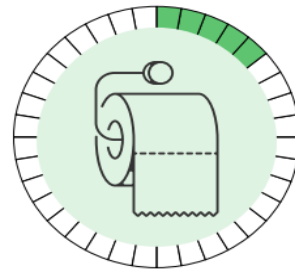
BUIKPIJN: 5



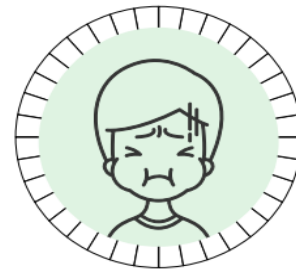
OPGEZETTE BUIK: 15



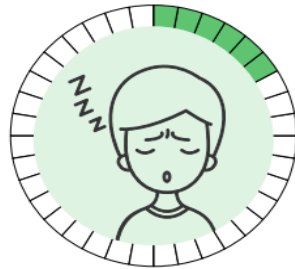
OBSTIPATIE: 2



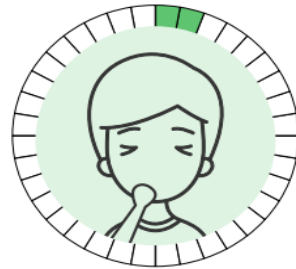
DIARREE: 5



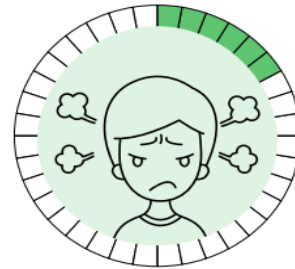
SPUGEN: 0



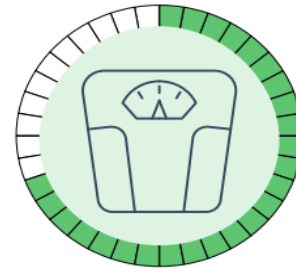
VERMOEIDHEID: 6



AFTEN: 2



GEIRRITEERDHEID: 6



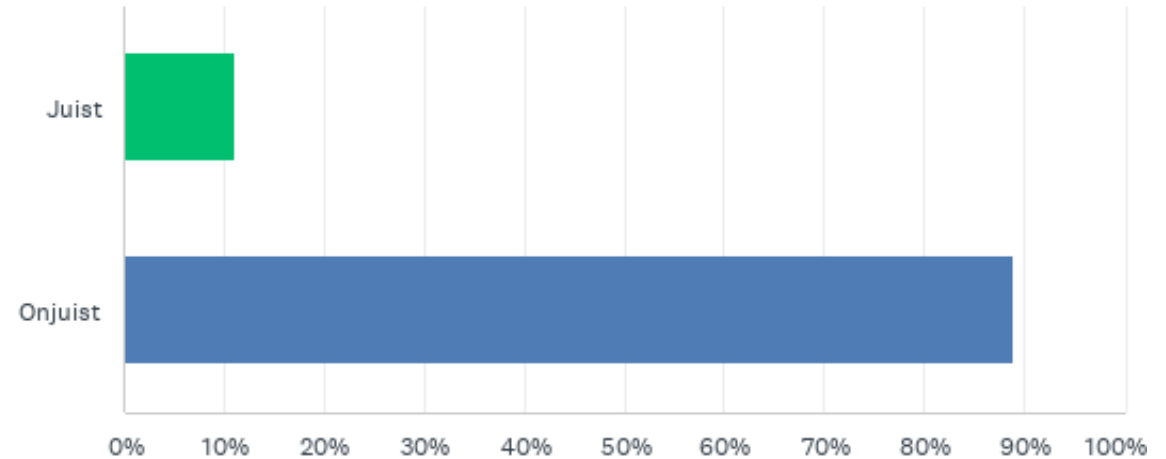
**AFBUIGENDE LENGTE/
GEWICHTSCURVE: 25**

Op duurzame manier in te voeren in regio EHV?

- 5 november 2024 heeft de tweede kamer een ingediende motie aangenomen.
- De oproep was: “onderzoek of het mogelijk is om glutenscreening op een kosteneffectieve wijze onderdeel uit te laten maken van de Jeugdgezondheidszorg (protocollen)”
- Het gaat om het vrijmaken van geld om de sneltests en de extra inzet op de CB's mogelijk te maken.
- De verwachting: vanaf zomer 2026 start van de landelijke uitrol van Glutenscreen. In 2027 in heel Nederland de Standaard!?

De 40-jarige klachtenvrije oom van een patiënt met coeliakie komt in aanmerking voor screening.

- Juist
- Deze oom is geen eerstegraads familielid, maar wel tweedegraads. Overwogen kan worden om hem te screenen met HLA typering.



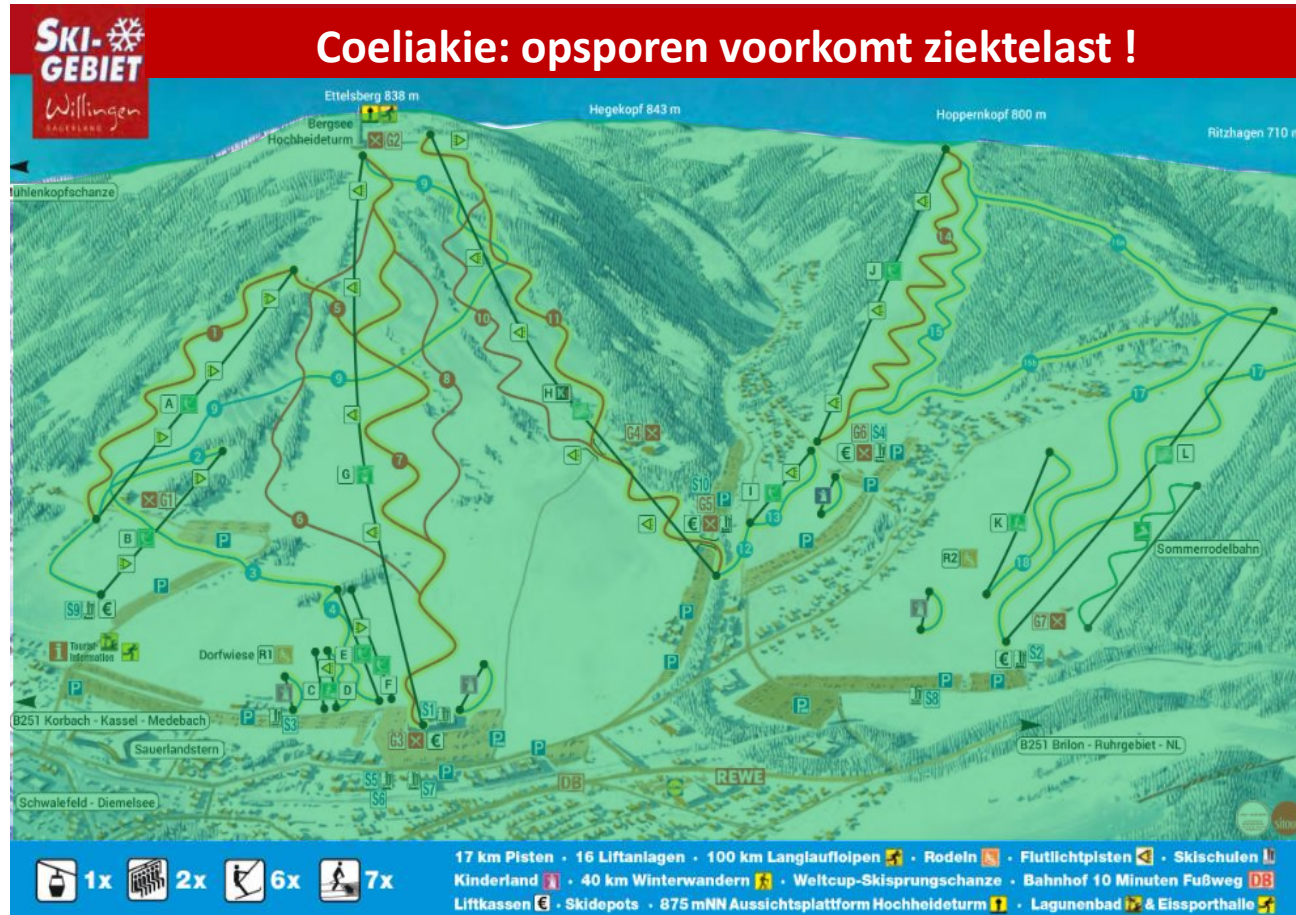
Ter uitsluiting van het risico op het ontwikkelen van coeliakie:

Bij mensen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van coeliakie sluit de negatieve HLA-DQ typering eenmalig coeliakie uit en hoeft de persoon zonder coeliakie-geassocieerde HLA-DQ antigenen niet periodiek gescreend te worden op het ontwikkelen van coeliakie:

- eerstegraads en tweedegraads familieleden van patiënten met coeliakie;
- patiënten met het syndroom van Turner, het syndroom van Down, het syndroom van Williams, de ziekte van Addison, auto-immuun schildklierziekten, type I diabetes mellitus.

Op naar een ziektelastvrije iceberg

- Behoeft aan eerdere screening in de regio (groot) Eindhoven?



Leerpunten

- Klachten heel variabel
- PDS diagnose, coeliakie uitsluiten
- IgA meenemen in de interpretatie
- Alleen diagnostiek bij voldoende glutenexposure
- Afwezigheid HLA-DQ2/DQ8 sluit CD uit (down/schildklier/DM/fam)
- 1^e/2^e graads familie kun je overwegen, indien niet glutenvrij
- Niet testen op voedselintolerantie

Bronnen

- Diverse voor mooie plaatjes
- FMS richtlijn coeliakie en gluten gerelateerde aandoeningen (2023)
- www.glutenscreen.nl

