

Richtlijn Coeliakie: de wijzigingen op een rij

Traditioneel wordt coeliakie vastgesteld aan de hand van bipten van de dunne darm. Dit zijn echter belastende en dure medische ingrepen. Een recente studie van een werkgroep van de European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) heeft uitgewezen dat dunnedarmbipten soms achterwege kunnen blijven.

Deze uitkomst is voor de ESPGHAN reden geweest om de internationale (ook door de NVK geaccrediteerde) evidence-based-richtlijn te wijzigen. Deze wijzigingen zijn inmiddels overgenomen door de sectie MDL van de NVK. Inmiddels is de gewijzigde ESPGHAN-richtlijn gepubliceerd in het januarinum-mer 2012 van het Journal of pediatric gastroenterology and nutrition (4).

Om de Nederlandse kinderartsen goed te informeren heeft Luisa Mearin Manrique, kinderarts MDL in de coeliakiepoli van het LUMC en lid van de genoemde ESPGHAN-werkgroep, samen met een aantal andere leden van de sectie MDL nevenstaand artikel geschreven. Meer informatie treft u aan op de NVK-website, tabblad Kwaliteit, onderdeel Richtlijnen, richtlijn Coeliakie. Daar vindt u tevens de abstracts van het symposium dat tijdens het NVK-Congres van 2011 aan dit onderwerp werd gewijd en een interview met Mearin uit het Congresmagazine 2011.

© Jiri Bursik | Dreamstime.com



De nieuwe ESPGHAN-richtlijnen voor

M. M. S. WESSELS, LUMC | C. M. F. KNEEPKENS, VUMC | R. H. J. HOUWEN, UMCU | M. L. MEARIN

Coeliakie is een chronische aandoening, veroorzaakt door een afwijkende T-celgemedieerde immuunrespons tegen eiwitten in tarwe (gliadines), rogge (secalines) en gerst (hordeines), die tezamen 'gluten' worden genoemd. De ziekte wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van specifieke autoantilichamen en histologische afwijkingen in de mucosa van de dunne darm. Coeliakie wordt behandeld met een glutenvrij dieet (GVD), waarna normalisatie van het klinisch beeld en herstel van de histologische afwijkingen optreedt. Eén op de honderd kinderen krijgt coeliakie. De symptomen van coeliakie kunnen sterk uiteenlopen, van gematigd tot uitermate ernstig. De aandoening kan ook gepaard gaan met andere auto-immuunziekten. Vroege diagnose van coeliakie kan latere complicaties voorkomen en de behandeling met een GVD is zeer effectief.

In de jaren '70 werden door de European society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) richtlijnen opgesteld voor de diagnostiek en behandeling van coeliakie. Deze waren gebaseerd op waarneming van herstel van de karakteristieke histologische afwijkingen na introductie van een GVD en het vervolgens optreden van terugval na herintroductie van gluten (glutenbelasting) (1). Destijds werd het nodig geacht om tenminste driemaal dunnedarmbipten te nemen om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Op basis van een groot Italiaans onderzoek naar de waarde van glutenbelasting (2) stelde de ESPGHAN in de jaren '90 aangepaste richtlijnen op, waarin werd gesteld dat het eenmalig nemen van dunnedarmbipten in de meeste gevallen voldoende was om de diagnose coeliakie te stellen of uit te sluiten (3).

Voortschrijdend inzicht heeft ertoe geleid dat de ESPGHAN in 2012 wederom nieuwe, evidence-basedrichtlijnen opstelde voor de diagnose van coeliakie bij kinderen en adolescenten (4). De rol van histologie bij de diagnostiek van coeliakie staat om meerdere redenen niet meer zo centraal als in het verleden. Allereerst kunnen de laesies zich verspreid door de dunne darm bevinden, waardoor ze gemist kunnen worden bij histologisch onderzoek. Daarnaast is de interpretatie van de histologie afhankelijk van de bewerking van het weefsel en van de interobserver-variabiliteit. Verder zijn de tests voor specifieke coeliakieantilichamen in het bloed gevoeliger geworden en is ook de kennis over de samenhang van coeliakie met HLA-genen gegroeid.

Coeliakiespecifieke antistoffen

Dit zijn antistoffen tegen endomysium (EMA), transglutaminase type 2 (TG2A, voorheen bekend als weefseltransglutaminase) en gedeamineerde gliadinepeptiden (DGPA).

coeliakie bij kinderen

LUMC, LID ESPGHAN WORKING GROUP COELIAC DISEASE

De (oude) antilichamen tegen gewone, niet gedeamioneerde gliadine worden niet beschouwd als coeliakiespecifiek. Voor laboratoria die coeliakiespecifieke antilichamen bepalen, is voortdurende kwaliteitscontrole een vereiste. Het rapport van de ESPGHAN over serologische tests bij coeliakie vermeldt de beste diagnostische odds-ratio voor EMA (5). Hierbij moet de kanttekening worden gemaakt dat EMA een immunofluorescentietest is die microscopische beoordeling vereist en dus kans biedt op interobserver-variatie. In de ESPGHAN-richtlijn wordt dan ook in eerste instantie uitgegaan van de TG2A-titer en wordt aangegeven dat prospectieve studies nodig zijn om meer duidelijkheid te scheppen over het nut van het bepalen van DGPA bij de diagnose van coeliakie.

De belangrijkste verandering in de nieuwe richtlijnen

De dunnedarmbiopten kunnen in de nieuwe richtlijnen achterwege blijven bij kinderen die aan vier voorwaarden voldoen: bij coeliakie passende klachten, sterk verhoogde titer van TG2A, een positieve EMA-test en een met coeliakie geassocieerd HLA-type.

De erfelijke aanleg voor coeliakie is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan de genen voor de human leukocyte antigen (HLA)-klasse II-heterodimeren DQ2 en DQ8. Ongeveer 95 procent van de patiënten met coeliakie is drager van DQ2 (DQ2DR3 en DQ2DR7). De overige patiënten zijn voor het overgrote deel drager van DQ8. In Europa is namelijk 40 procent van de populatie drager van DQ2 of DQ8. Dit betekent dat HLA-typering niet nuttig is om de diagnose coeliakie te stellen, maar wel om de ziekte te verwerpen: de kans dat iemand zonder DQ2 en DQ8 coeliakie heeft, is verwaarloosbaar.

Hieronder wordt de diagnostische procedure volgens de nieuwe richtlijnen samengevat.

1. Diagnostische procedure bij kinderen met symptomen suggestief voor coeliakie

Voor betrouwbare diagnostiek is het noodzakelijk dat de patiënt normale (glutenbevattende) voeding gebruikt. In eerste instantie worden in het serum IgA-TG2A en totaal IgA bepaald. Als TG2A negatief is bij een normale IgA-concentratie, is het onwaarschijnlijk dat de symptomen van de patiënt worden veroorzaakt door coeliakie. Kinderen met verhoogde coeliakiespecifieke antilichamen moeten worden beoordeeld door een kinderarts MDL of door een ervaren kinderarts met kennis van coeliakie. Indien de TG2A-spiegel meer dan tienmaal de bovengrens van normaal is, is de kans op coeliakie groot en kan men in eerste instantie proberen om verdere steun voor de diagnose te verkrijgen met

aanvullend laboratoriumonderzoek, te weten EMA en HLA-typering. Als in een separaat bloedmonster de sterk verhoogd TG2A-spiegel persisteert en EMA positief is en het kind bovendien drager blijkt te zijn van DQ2 of DQ8, staat de diagnose coeliakie voldoende vast en kan gestart worden met een GVD.

N.B.: Histologische beoordeling van biopten van de dunne darm blijft onmisbaar bij minder sterke stijging van TG2A en bij alle andere klinische situaties dan hierboven beschreven.

2. Diagnostische procedure bij kinderen zonder klachten suggestief voor coeliakie, maar met een verhoogd coeliakierisico

Bij kinderen en adolescenten met coeliakie geassocieerde aandoeningen – zoals diabetes mellitus type 1 en het syndroom van Down – en bij eerstegraadsfamilieleden van coeliakiepatiënten is het coeliakierisico verhoogd. Ook voor hen geldt echter dat de erfelijke aanleg aanwezig moet zijn om coeliakie te kunnen krijgen. Bij afwezigheid van DQ2 en DQ8 is de kans dat coeliakie ontstaat, verwaarloosbaar klein. Bepaling van coeliakiespecifieke antilichamen kan dan achterwege blijven. Vanwege het ontbreken van klachten moeten bij deze patiëntengroepen altijd duodenumbiopten worden genomen ter bevestiging van de diagnose.

Referenties:

1. Meeuwisse G. W.; Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta paediatr scand* 1970; 59: 461-3.
2. Diagnosis of coeliac disease: time for a change?; Guandalini S., Ventura A., Ansaldi N., Giunta A. M., Greco L., Lazzari R., Mastella G., Rubino A. *Arch dis child*. 1989 Sep; 64(9): 1320.
3. Walker-Smith J. A., Guandalini S., Schmitz J., Schmerling D. H., Visakorpi J. K.; Revised criteria for the diagnosis of celiac disease. Report of the working group of the European society for paediatric gastroenterology and nutrition. *Arch dis child*. 1990; 65: 909-11.
4. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. R., Mearin M. L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P.; ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents: An evidence-based approach. *J pediatr gastroenterol nutr*. 2012 Jan; 54(1): 136-160.
5. Giersiepen K., Lelgeman M., Stuhldreher N. et al.; Accuracy of diagnostic antibody-tests for coeliac disease in children: Summary from an evidence report. *J pediatr gastroenterol nutr*. In print.