

Zinnige Diagnostiek

Overwegingen bij screenend bloedonderzoek naar coeliakie

Coeliakie is een overgevoeligheids reactie van het lichaam tegen gluten (gluten bevinden zich in nagenoeg alle graanproducten). Hierbij produceert het lichaam antistoffen. Deze antistoffen en auto-reactieve T-cellen vernietigen de intestinale darmvilli (zgn vlokatrofie), waardoor voedingsstoffen slechter worden opgenomen. Bij het volgen van een glutenvrij dieet herstelt de darm zich volledig en verdwijnen de antistoffen. De antistoffen (o.a IgA antistoffen tegen tissue transglutaminase (anti-TTG IgA), gedeamideerd gliadine peptide en endomysium) kunnen worden gebruikt bij het stellen van de diagnose.

1. Vraag voor screening naar coeliakie een anti-TTG IgA en totaal IgA aan.

Voor de screening naar coeliakie wordt er gekeken naar de aanwezigheid van IgA antistoffen tegen tissue transglutaminase. De antistoffen die in het maag-darmstelsel gemaakt worden zijn doorgaans van de IgA klasse. Echter 1 op de 700 individuen is (symptoomloos) IgA-deficiënt en coeliakie-patiënten zijn vaker IgA deficiënt . Bij een negatieve uitslag van de anti-TTG (onder de referentiewaarden van het laboratorium), moet een vals negatieve uitslag daarom worden uitgesloten. Daarom wordt ook het IgA gehalte bepaald. IgA-deficiëntie wordt gedefinieerd als $IgA < 0.07 \text{ g/L}$. Bij een $IgA < 0.07 \text{ g/L}$ is het gangbaar om aanvullend IgG antistoffen tegen TTG te bepalen. Het bepalen van IgG antistoffen (tegen tissuetransglutaminase en endomysium) is alleen zinvol bij deze patiënten met een IgA deficiëntie.

2. Vraag bij verdenking op coeliakie niet de anti-endomysium IgA of anti-gedeamideerd gliadine peptide aan.

De anti-TTG IgA is de aangewezen antistof voor diagnose en follow-up. De hoogte van de titer correleert met de ernst van de vlokatrofie. Alleen bij kinderen onder de 2 jaar kan de anti-TTG (vals-) verlaagd of negatief zijn. Bij sterke verdenking op coeliakie is het dan zinvol om antistoffen tegen gedeamideerd gliadine peptide aan te vragen.

IgA antistoffen tegen endomysium worden alleen als bevestigingstest uitgevoerd bij de aanwezigheid van anti-TTG antistoffen. Deze hoeven dus niet direct bij eerste screening te worden aangevraagd. De test voor antistoffen tegen endomysium detecteert dezelfde antistoffen als de anti-TTG-test, maar met behulp van een andere (indirecte immunofluorescentie) techniek.

3. Vraag geen anti-TTG IgA aan voor screening op coeliakie wanneer de patiënt reeds een glutenarm dieet volgt.

Wanneer er verdenking op coeliakie bestaat en de patiënt in kwestie reeds gluten in het dieet vermijdt, wordt het lichaam onvoldoende blootgesteld aan gluten en is de kans op antistofvorming verlaagd. Voor de bevestiging van de diagnose is het van belang dat patiënt blootgesteld blijft aan gluten. Afhankelijk van de antistofvorming kan doorgaans 3 weken na glutengebruik weer positiviteit voor antistoffen gevonden worden (zgn glutenchallenge).

Bij het vervolgen van patiënten waarbij de diagnose coeliakie is gesteld, kan tijdens het volgen van een glutenarm dieet de respons op het dieet wel worden gemonitord met behulp van de anti-TTG IgA. De concentratie van antistoffen zal afnemen indien er vastgehouden wordt aan het glutenvrije dieet

4. Vraag geen DNA-onderzoek naar HLA-DQ2 en DQ8 bij verdenking op coeliakie.

Van de patiënten met coeliakie heeft 98% het HLA-DQ2 en/of HLA-DQ8 genotype. Afwezigheid van dit genotype sluit gevoeligheid voor gluten nagenoeg uit. Echter 40% van de bevolking is positief voor HLA-DQ2/8. Daarom heeft dit onderzoek als screeningstest bij verdenking op coeliakie geen toegevoegde waarde.

Bij groepen die een verhoogd risico hebben op coeliakie (downsyndroom, positieve familie anamnese, Diabetes Mellitus type I, auto-immuunschildklierziekte) kan frequent serologisch testen worden voorkomen wanneer het HLA-DQ2.2 en HLA-DQ2.5 en HLA-DQ8 genotype afwezig is. Alleen bij de groepen met hoog risico wordt screening met behulp van genotypering aangeraden ter vervanging van herhaaldelijk serologisch testen.

Bij kinderen met een hoge anti-TTG IgA (minimaal 10x boven de afkapwaarde) en een positieve endomysiumtest kan een biopsie voorkomen worden voor de definitieve diagnose coeliakie als zij het genotype HLA-DQ2 en/of HLA-DQ 8 hebben. Bij volwassenen is een dunne darmbiopsie vooralsnog de gouden standaard.

Referenties:

CBO/MDL richtlijn 2008: Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis

Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. R., et al.; ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of coeliac disease in children and adolescents: An evidencebased approach. *J pediatr Gastroenterol nutr.* 2012 Jan; 54(1): 136-160.

Dahlbom I¹, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50(2):140-6.

C Lagerqvist, I Dahlbom, T Hansson, et al. Anti-gliadin Immunoglobulin A Best in Finding Celiac Disease in Children Younger Than 18 Months of Age. *JPGN* 47:428–435, 2008.

P. Hill & G Holmes. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 572-577

PG Hill and SA McMillan. Anti-tissue transglutaminase antibodies and their role in the investigation of coeliac disease. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 105–117

P.H.R. Green and C. Cellier. Celiac Disease *N Engl J Med* 2007;357:1731-43.

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