

Plaatsbepaling en toegevoegde waarde van serologie, HLA-DQ-typering en immunohistochemie bij de diagnostiek van coeliakie

Position and value of serology, HLA-DQ typing and immunohistology in diagnosing celiac disease

Dr. E. van Lochem¹, dr. P. Wahab², dr. H. Otten⁴, M. Wessels³

SAMENVATTING

Met de relatief hoge prevalentie van circa 1% in de westerse wereld bestaat veel aandacht voor laagdrempelige screening en minder invasieve diagnostiek bij coeliakie. De ESPGHAN-richtlijn uit 2012 voor de diagnose van coeliakie bij kinderen beschrijft algoritmes voor diagnostiek voor risicogroepen en bij het klinisch vermoeden op coeliakie. Deze algoritmes zijn breed in de zorgketen geïmplementeerd. In meerdere opzichten blijken de huidige richtlijnen voor diagnostiek naar coeliakie niet altijd passend voor de beoogde patiëntengroepen zoals die zich bij huisartsen en medisch specialisten presenteren.

Dit artikel bespreekt de plaatsbepaling van de verschillende vormen van diagnostiek, wanneer deze een toegevoegde waarde hebben of juist niet van toepassing zijn voor de diagnose coeliakie.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:138-46)

SUMMARY

The relatively high prevalence (about 1%) of celiac disease in the western world creates attention for screening and non-invasive diagnostics. The 2012 ESPGHAN guideline for diagnosing celiac disease, describes diagnostic algorithms for clinically suspect patients and groups at risk for getting celiac diseases. These algorithms are widely accepted in patient healthcare. The guideline is not in all of its aspects suitable for the various patients of general practitioners or hospitals. This paper discusses the position and value of the various methods for diagnosing celiac disease.

INLEIDING

Het is bijna 50 jaar geleden (1969) dat de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) in Interlaken criteria voor diagnostiek naar

coeliakie bij kinderen voorstelde.¹ Deze criteria waren gebaseerd op het herstel van de histologische afwijkingen in de mucosa van de dunne darm bij onthouding van gluten uit het dieet en de hernieuwde afwijkingen bij herintroduc-

¹medisch immunoloog, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, ²MDL-arts, afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten, ³kinderarts-MDL, afdeling Kindergeneeskunde, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem, ⁴medisch immunoloog, Laboratorium voor Translationele Immunologie, UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E.G. van Lochem, medisch immunoloog, afdeling Medische Microbiologie en Immunologie, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9025, 6800 EG Arnhem, tel: 088 005 54 55, e-mailadres: evanlochem@rijnstate.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: coeliakie, diagnostiek, HLA-DQ, serologie.

Keywords: celiac disease, diagnostics, HLA-DQ, serology.

ONTVANGEN 8 NOVEMBER 2018, GEACCEPTTEERD 13 JUNI 2019.

tie van gluten. Door nieuwe inzichten in de pathofysiologie van coeliakie en de beschikbaarheid van specifieke laboratoriumtesten is de diagnostiek bij zowel kinderen als volwassenen de afgelopen decennia inmiddels meerdere malen aangepast.²⁻⁷ De etiologie van coeliakie is multifactorieel, net als bij andere auto-immuunziekten. Genetische factoren (HLA- en non-HLA-genen), omgevingsfactoren (onder andere voeding en infecties) en het immuunsysteem (zowel het verworven specifieke als het aangeboren niet-specifieke immuunsysteem) beïnvloeden het microbioom in de darm en de darmintegriteit, en leiden tot een immuunrespons op glutenpeptiden en endomysium in de dunne darm.⁸⁻¹¹ Anders dan bij de meeste auto-immuunziekten is bij coeliakie duidelijk welke factor de ziekte initieert: gliadine- (tarwe) en verwante prolamine-peptiden (gerst en rogge) uit het gluten van granen. Deze glutenfragmenten uit de voeding kunnen door een verhoogde darmpermeabiliteit (bijvoorbeeld als gevolg van een infectie of disbalans in het microbioom) worden opgenomen door antigeenpresenterende cellen en, in de context van HLA-DQ2 of HLA-DQ8 op hun membraan, aangeboden worden aan CD4+ T-cellen in de lamina propria. Deze pro-inflammatoire T-celrespons kan leiden tot weefselschade en het vrijkomen van het enzym tissue-transglutaminase (TG2). Dit TG2 kan glutenpeptiden modificeren door deamidatie van glutamine. De negatief geladen glutenpeptiden binden vervolgens met hoge affiniteit aan HLA-DQ2 of HLA-DQ8, waardoor de T-celrespons in de lamina propria wordt versterkt. De geactiveerde T-cellen stimuleren B-cellen met immuunglobulinespecificiteit tegen TG2 of gedeamideerd gluten tot differentiatie en antistofproductie. De B-cellen die TG2/glutencomplexen binden, kunnen op hun beurt als antigeenpresenterende cel weer T-cellen stimuleren.¹¹ Naast deze door gluten gedreven reactie van T-cellen in de lamina propria, draagt een door IL-15 gedreven activatie en proliferatie van intra-epitheliale lymfocyten ook bij aan de pathogenese van de ziekte (zie *Figuur 1*).¹²

Bepaling van specifieke (auto)antistoffen in het serum, HLA-genotypering op loci die geassocieerd zijn met coeliakie en histologische afwijkingen in het biopt van de dunne darm hebben elk een eigen bijdrage bij de diagnostiek van coeliakie.

DIAGNOSTIEK BIJ COELIAKIE: PATIËNTENPRESENTATIE

De aanleiding tot diagnostiek kan gestuurd zijn door een klinische presentatie met klachten die coeliakie doen vermoeden of door een verhoogd risico op coeliakie. De symptomen of klachten waarmee de patiënt zich bij de huisarts of medisch specialist meldt, zijn leidend bij de keuze voor diagnostiek. De klassieke presentatie van coe-

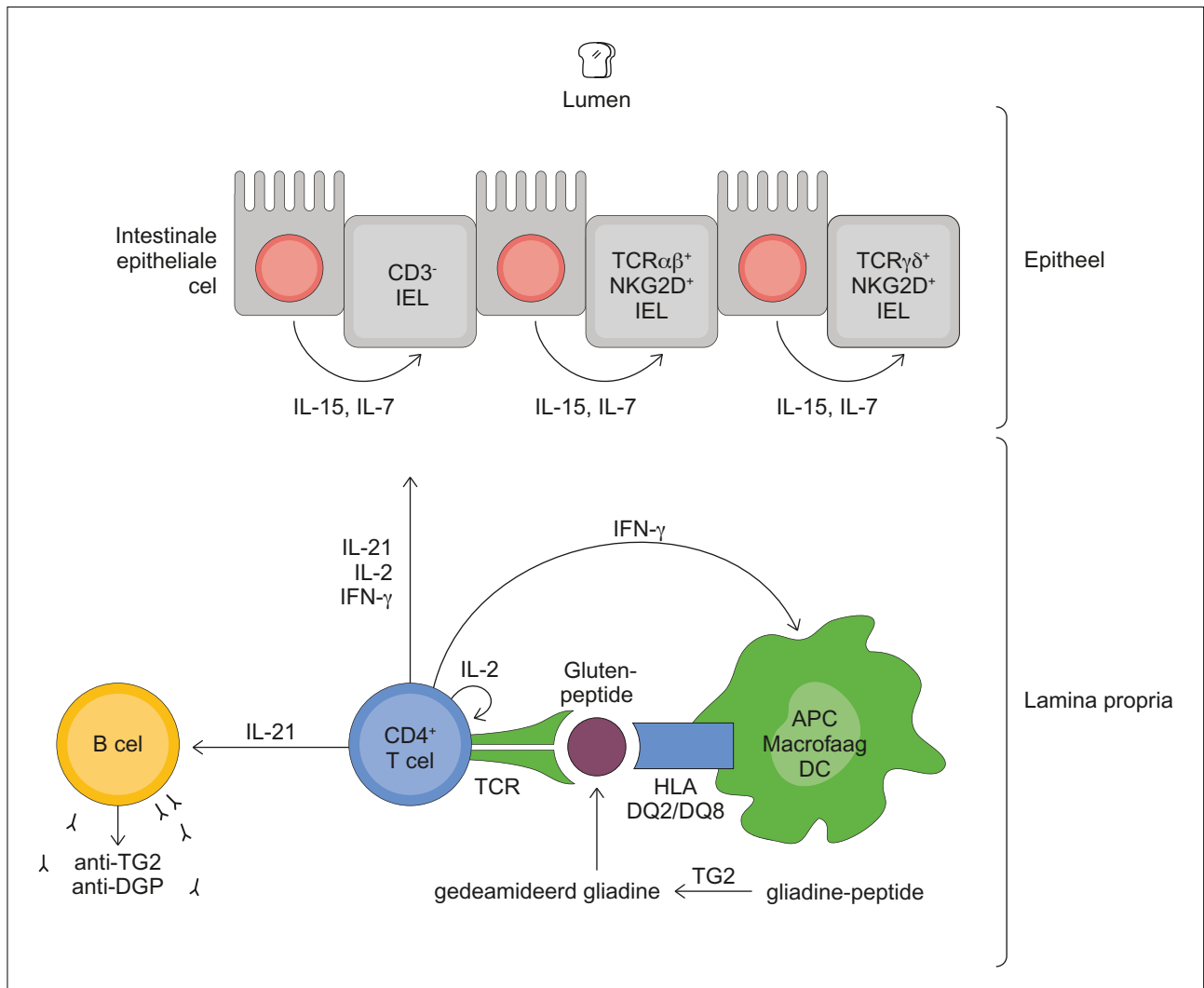
liakie, waarin de gastro-intestinale symptomen met malabsorptie als reactie op inname van gluten bevattend voedsel op de voorgrond staan, wordt maar bij een deel van de patiënten gezien, met name bij jonge kinderen. Tieners en volwassenen presenteren zich vaker met minder evidente klachten (moeheid, prikkelbaredarmsyndroom, artralgie), extra-intestinale manifestaties zoals ijzerebreksanemie, osteoporose en dermatitis herpetiformis. Sommigen van deze patiënten zijn zelfs asymptomatisch.¹³

Daarnaast kan de aanleiding voor diagnostiek liggen in het kader van een verhoogd risico op coeliakie bij een eerstegraadsfamilielid of in het geval van een met coeliakie geassocieerde ziekte of syndroom. Eerstegraadsfamilieliden van coeliakiepatiënten hebben een hoger risico op het ontwikkelen van coeliakie; de prevalentie van coeliakie bij eerstegraadsfamilieliden ligt tussen 5-15%, vergeleken met een prevalentie van circa 1% onder de totale westerse bevolking.^{14,15} Daarnaast bestaat een duidelijke associatie met andere auto-immuunziekten zoals diabetes type I, auto-immuunschildklier- en -leverziekten en Sjögren-syndroom.¹⁶⁻¹⁸ Bij circa 3-10% van de patiënten met diabetes type I wordt coeliakie geconstateerd en coeliakiepatiënten hebben een 2,5 keer hogere kans op het ontwikkelen van diabetes type I.¹⁸ Vergelijkbaar is de associatie met auto-immuunschildklierziekten, waarbij de prevalentie van coeliakie bij auto-immuunhypothyreoïdie significant hoger is dan in controlegroepen en coeliakiepatiënten een 4-40 keer verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van auto-immuunschildklierziekten.¹⁹ Een verhoogde prevalentie van coeliakie wordt ook gevonden bij kinderen en volwassenen met chromosomale aandoeningen zoals het syndroom van Down of het Turner-syndroom en syndroom van Williams.^{20,21}

Vanuit deze tweeledige aanleiding tot diagnostiek is ook het stroomschema voor diagnostiek in de ESPGHAN-richtlijn opgebouwd. Gebaseerd op ervaringen in het laboratorium en de kliniek, en gepubliceerde studies worden hier enkele nuances en aanpassingen gesuggereerd voor deze getrapte diagnostiek. Het voorgestelde vereenvoudigde stroomschema kan daarmee ook bruikbaar zijn bij de coeliakiediagnostiek bij volwassenen. Zie *Figuur 2* op pagina 141 voor patiënten met klachten geassocieerd met coeliakie en *Figuur 3* op pagina 143 voor patiënten met een verhoogd risico op coeliakie zonder symptomen.

SEROLOGIE

Serologie staat hoog in het stroomschema voor diagnostiek als snelle, specifieke en relatief goedkope diagnostiek. Serologie is minder belastend voor de patiënt dan een biopt van de dunne darm.



FIGUUR 1. Schematische weergave van de immunoreactie op glutenpeptiden in de mucosa van de dunne darm van patiënten met coeliakie.

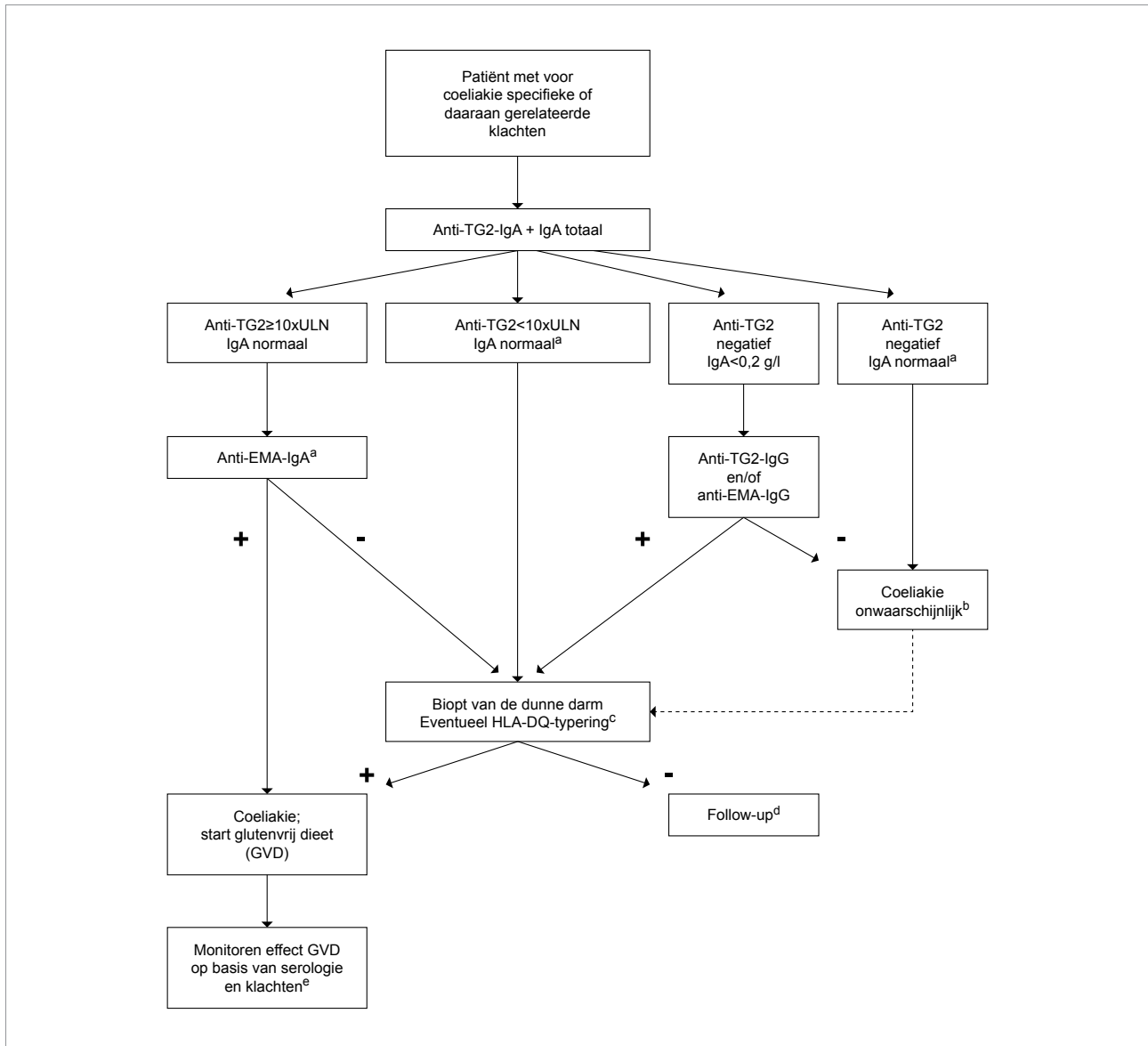
Anti-DGP=anti-gedeamideerde gliadinepeptide-antistof, anti-TG2=anti-tissueglutaminase 2-antistof, APC=antigeen-presenterende cel, DC=dendritische cel, IEL=intra-epitheliale lymfocyt, NKG2D=NKG2 D type II integraal membraaneiwit, TCR=T-celreceptor, TG2=transglutaminase 2.

Bron: Aangepaste versie van Vrieling SL, Schweizer JJ, Koning F. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:527-36.

Het beeld van coeliakie als overgevoeligheid voor gluten werd bevestigd in de jaren 80 van de vorige eeuw door de aanwezigheid van IgG- en IgA-antistoffen tegen gliadine in het serum van coeliakiepatiënten. Hoewel de associatie met coeliakie duidelijk is, zijn de gliadine-antistoftesten (in vergelijking met de onderstaande coeliakiespecifieke antistoffen) niet sensitief en niet specifiek genoeg en is hun rol in de diagnostiek obsoleet geworden.²⁴

In een indirecte immunofluorescentie-assay, waarin het serum van coeliakiepatiënten op oesofagus- en darmweefsel wordt geanalyseerd, onderscheiden IgA-antistoffen tegen endomysium (EMA: het bindweefsel dat de afzonder-

lijke spiervezels omhult) zich als een zeer specifieke marker voor coeliakie. De subjectieve microscopische beoordeling van de immunofluorescentie bemoeilijkt standaardisatie. Toch wordt in externe kwaliteitsrondzendingen een goede concordantie gezien bij deze kwalitatieve test. De sensitiviteit van deze indirecte immunofluorescentietest, die in veel studies iets lager lijkt te liggen dan de nu in gebruik zijnde ELISA's, kan echter niet worden losgekoppeld van de expertise van de microscopist en de plaats in het algoritme voor diagnostiek. Wanneer de test alleen gebruikt wordt ter bevestiging van andere coeliakiespecifieke antistoffen, zou de sensitiviteit voor een



FIGUUR 2. Stroomschema voor diagnostiek bij patiënten met coeliakie-specifieke of -gerelateerde klachten. ^aBij zwakke of negatieve anti-TG2 en sterke verdenking op coeliakie op basis van klachten, overweeg anti-EMA-IgA dan wel een biopt. Afhankelijk van de beschikbare expertise en logistiek kan het laboratorium ervoor kiezen anti-TG2- en anti-EMA-IgA tegelijkertijd als screening in te zetten. ^bVoor volwassenen (en eventueel kinderen) kunnen in geval van lagere concentraties antistoffen of negatieve coeliakieserologie toch histologische afwijkingen in het darmbiopt worden gevonden. Bij blijvende of duidelijk aan coeliakie gerelateerde klachten dient dan een biopt te worden overwogen. ^cIn geval van discrepantie in serologie of zwak positieve serologie kan HLA-DQ-typing worden overwogen. Een niet met coeliakie geassocieerd HLA-genotype kan de diagnose coeliakie uitsluiten en verder onderzoek beperken. ^dWees alert op specifieke klachten/symptomen en vervolg van serologisch onderzoek. ^eIndien onvoldoende effect: overleg met een expertisecentrum. EMA=endomysium, GVD=glutenvrij dieet, TG2=transglutaminase 2, ULN='upper limit of normal'.

zwakke immunofluorescentietest kunnen afnemen. Eind jaren 90 van de vorige eeuw werd duidelijk dat TG2 het autoantigeen is dat door de endomysiumspecifieke antistoffen wordt herkend. Dit heeft in enkele jaren geleid tot de ontwikkeling van anti-TG2-IgA-testen.²² Inmiddels hebben fabrikanten van vrijwel alle serologieplatformen

en immunoassays anti-TG2-IgA-testen ontwikkeld, gebaseerd op recombinant humaan TG2, waardoor hoge sensitiviteit en specificiteit worden bereikt (beide >95%).^{23,24} Anti-TG2-IgA-analyses worden momenteel laagdrempelig ingezet voor een eerste screening op coeliakie en sneltesten ('point-of-care': POC-testen) op een vingerprik zijn in

gebruik in laagbevolkte gebieden met een minder goede infrastructuur. Zelftesten voor anti-TG2 zijn ook in Nederland verkrijgbaar, maar omdat zij in sensitiviteit en specificiteit vaak nog onderdoen voor de laboratoriumtesten en geen kwantitatieve uitslag leveren, worden deze nauwelijks gebruikt in de reguliere zorg.^{23,25,26}

Het TG2, dat vrijkomt bij weefselbeschadiging, deamideert glutenpeptiden, waardoor zij beter binden aan de HLA-DQ-moleculen die met coeliakie geassocieerd zijn en de immuunrespons wordt versterkt. De nieuwe generatie anti-gliadinetesten is dan ook gebaseerd op synthetische gedeamideerde gliadinepeptiden (DGP) als substraat. In tegenstelling tot de eerste anti-gliadinetesten, zijn de nieuwe testen vele malen specifiek en sensitiever. Tevens benaderen zij de prestatiekenmerken van anti-TG2-IgA- en EMA-IgA-testen. Dit geldt voornamelijk voor anti-DGP-IgG-antistoffen en in mindere mate voor anti-DGP-IgA.^{27,28}

INTERPRETATIE VAN UITSLAGEN

Voor een betrouwbare interpretatie van negatieve serologie dient een selectieve IgA-deficiëntie (<0,06 g/l) te worden uitgesloten. Deze deficiëntie komt onder de gezonde bevolking al relatief frequent voor (1-10 per 1.000), maar binnen de populatie coeliakiepatiënten wordt een frequentie van circa 2% waargenomen.²⁹ Evenzo wordt bij individuen met een selectieve IgA-deficiëntie vaker coeliakie gediagnosticeerd. Als sprake is van een IgA-deficiëntie, dienen EMA- en TG2-antistoffen van de IgG-klasse te worden bepaald. Ook in het geval van een lage IgA-concentratie (<0,2 g/l) is het aanbevolen om TG2- en EMA-antistoffen van de IgG-klasse te bepalen om fout-negatieve uitslagen door een lage IgA-concentratie uit te sluiten.

Omdat alle (auto)antistoffen verdwijnen bij het volgen van een glutenvrij dieet, is gluten-inname een vereiste voor een betrouwbare interpretatie van de serologie. De CBO-richtlijn Coeliakie adviseert ten aanzien van de glutenbelasting glutenpoeder (verkrijgbaar bij een bakker of apotheek) in een dosering van 0,375-0,75 g/kg met een maximale dagelijkse dosering van 10-20 g. De keuze kan echter ook vallen op glutenbelasting met (glutenbevattende) voeding. Ter vergelijking: een boterham bevat gemiddeld 2,5 g gluten. Een dosis van 4-14 g gluten per dag voor een periode van 1-3 maanden (gemiddeld 6 weken) leidt bij 70-100% van de coeliakiepatiënten tot een specifieke anti-TG2- en anti-EMA-antistofrespons.³⁰

Door de concentratie van de kwantitatief bepaalde anti-TG2-IgA- en anti-DGP-IgG-antistoffen mee te wegen bij de interpretatie van de serologie nemen specificiteit, en positief en negatief voorspellende waarde toe. De concentratie antistoffen kan, in vergelijking met andere testen,

worden weergegeven als factor ten opzichte van de afkapwaarde ('upper limit of normal' [ULN]-waarde, waarboven de test als positief wordt uitgeslagen). Hoge concentraties van anti-TG2-antistoffen, gedefinieerd als 10-maal of meer ULN zijn zeer sterk geassocieerd met uitgesproken glutengevoelige enteropathie, (intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en vlokatrofie) en een ernstiger klinisch beeld.^{3,31-33} Hoge concentraties anti-tTG-IgA en DGP-IgG van 10-maal ULN of meer hebben dan ook ieder een zeer hoge positief (>0,95) voorspellende waarde voor coeliakie.³⁴⁻³⁶ De klinische interpretatie van de serologische diagnostiek neemt toe als voor de betreffende test de zogeheten 'likelihood ratio' van de betreffende test is vastgesteld. Dit is de ratio tussen de waarschijnlijkheid dat een patiënt met coeliakie een bepaald testresultaat heeft boven de waarschijnlijkheid dat een patiënt zonder betreffende ziekte hetzelfde testresultaat heeft.^{35,37}

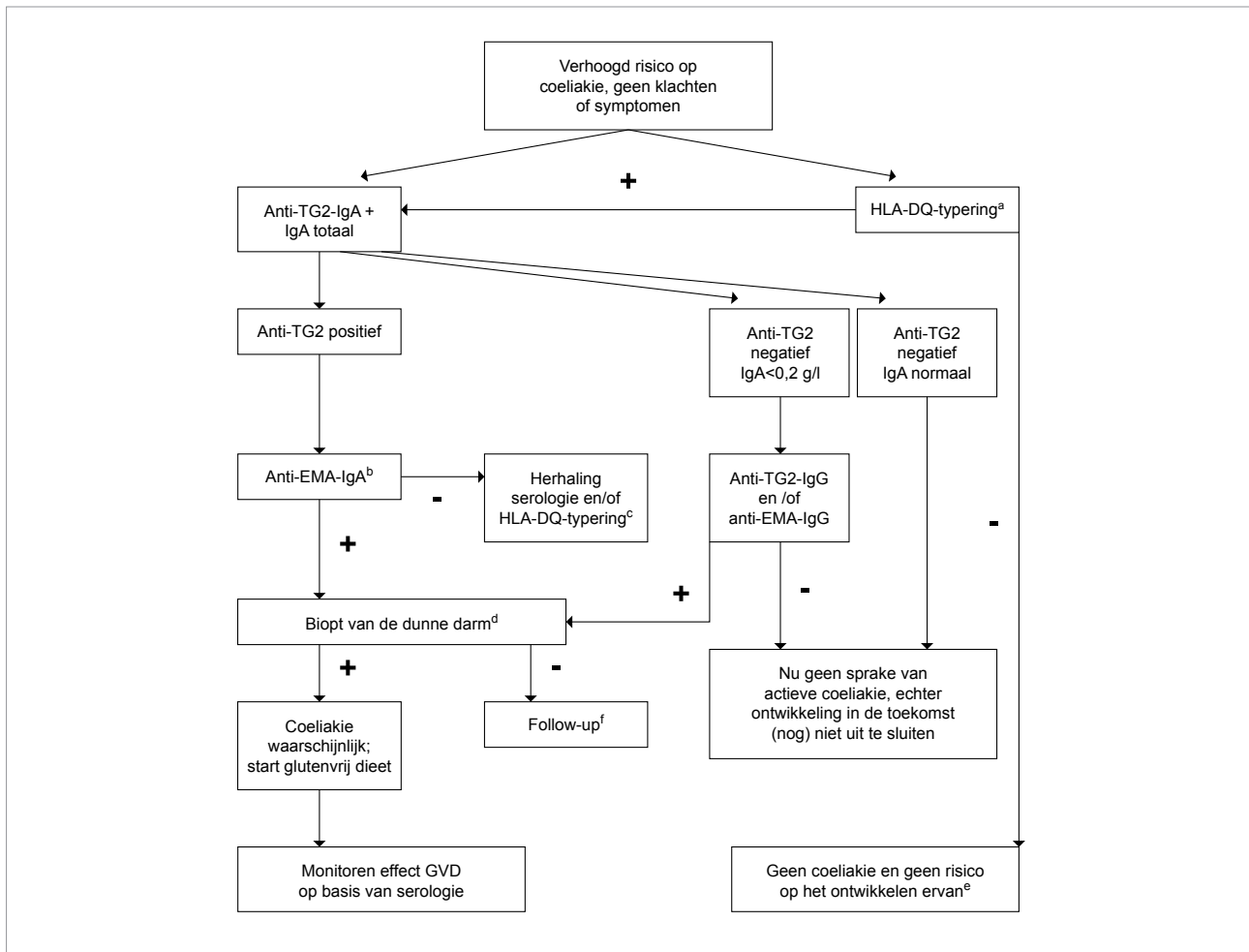
Endomysium-antistoffen correleren goed met (sub)totale vlokatrofie, maar bij een partiële vlokatrofie is de sensitiviteit van deze bepaling beduidend lager.³⁸ In enkele publicaties wordt een voorspellende waarde van endomysium-antistoffen beschreven bij individuen die nog niet aan de histologiecriteria voor coeliakie voldoen. De aanwezigheid van endomysium-antistoffen is in dat geval geassocieerd met een later ontwikkelende vlokatrofie.^{39,40}

Mensen met een mildere enteropathie, die toch binnen het spectrum passen (Marsh 3A), hoeven geen antistoffen te hebben (seronegatief).⁴¹

PLAATSBEPALING IN DIAGNOSTIEK

Over de optimale combinatie of volgorde van serologietesten is veel gepubliceerd. Het betreffen echter vaak retrospectieve studies. Daarbij zijn de coeliakiepatiëntengroepen waarop sensitiviteit is vastgesteld (met histologische afwijkingen \geq MARSH III) niet altijd representatief voor de patiënt zoals die zich bij de huisarts of medisch specialist presenteert. Daarnaast worden verschillende afkapwaarden gehanteerd om specificiteit (bij hogere afkapwaarde) of sensitiviteit (bij verlagen van afkapwaarde) ten goede te komen. Dit bemoeilijkt een vergelijking tussen serologietesten, waardoor de juiste inzetbaarheid van de testen moeilijk kan worden bepaald.

Rekening houdend met een hogere frequentie van IgA-deficiëntie bij coeliakie is de combinatie van een bepaling van de totale concentratie IgA- en anti-TG2-antistoffen de meest geadviseerde eerste screening voor patiënten met klachten die wijzen op coeliakie. Een toevoeging van DGP-IgG aan deze combinatie leidt niet tot een hogere positief voorspellende waarde.⁴² In de Amerikaanse richtlijn voor coeliakie (2013) wordt bepaling van DGP-IgG-anti-



FIGUUR 3. Stroomschema voor diagnostiek bij patiënten met een verhoogd risico op coeliakie zonder klachten of symptomen.

^aVoor eerstegraadsfamilielieden jonger dan 10 jaar is een HLA-DQ-typering aan te bevelen omdat de HLA-DQ2/8-positieve groep baat heeft bij een regelmatige serologiescreening op coeliakie. Evenzo kan voor individuen met een verhoogd risico op coeliakie als gevolg van een niet HLA-geassocieerde ziekte HLA-typering coeliakie uitsluiten en regelmatig serologisch onderzoek beperken.

^bAfhankelijk van de beschikbare expertise en logistiek kan het laboratorium ervoor kiezen anti-TG2- en anti-EMA-IgA tegelijkertijd als screening in te zetten.

^cIn geval van discrepante of zwakke serologie kan bij het ontbreken van klachten overwogen worden de serologie later nog eens te herhalen of een HLA-typering in te zetten om coeliakie te kunnen uitsluiten.

^dPositieve serologie (anti-TG2-IgA, -IgG en/of anti-EMA-IgA of -IgG) zal bij individuen met een verhoogd risico leiden tot het nemen van biopt van de dunne darm.

^eEen niet met coeliakie geassocieerd HLA-genotype kan de diagnose coeliakie uitsluiten en verder onderzoek beperken.

^fWees alert op specifieke klachten/symptomen en vervolg van serologisch onderzoek.

EMA=endomysium, GVD=glutenvrij dieet, TG2=transglutaminase 2, ULN='upper limit of normal'.

stoffen geadviseerd toe te voegen aan een TG2-IgA-bepaling bij screening van kinderen jonger dan 2 jaar (advies, gemiddeld niveau bewijs).⁴³ Hoewel een eerdere populatiestudie van Lagerqvist aantoonde dat anti-gliadine-IgA-antistoffen bij kinderen jonger dan 18 maanden sensitiever zijn voor coeliakie dan TG2- en EMA-IgA, is dit bij DGP-IgG-antistoffen niet het geval.⁴⁴ Zij zijn weliswaar frequenter en in een hogere titer aanwezig bij jonge kinderen, maar slechts in een deel van de gevallen wordt coeliakie vastgesteld na follow-up of histologie van het biopt. De

antistoffen verdwijnen soms ook zonder glutenvrij dieet.⁴⁵ Ook bij volwassenen brengt een toevoeging van anti-DGP-IgG aan anti-tTG-IgA extra vermeende coeliakiepatiënten aan het licht (sensitiviteit), maar leidt het tegelijkertijd tot meer onnodige scopieën (fout-positief).³⁴ Hieruit blijkt dat afhankelijk van de gebruikte assays en afkapwaarden, de anti-DGP-IgG-antistoffen over het algemeen iets sensitiever en iets minder specifiek zijn voor coeliakie. Een standaardbepaling van anti-DGP-IgG kan worden overwogen naast anti-TG2-IgA in plaats van IgA totaal. Bij positieve

TABEL 1. HLA-moleculen en –genotypen geassocieerd met coeliakie.

HLA-molecuul	Genotype
HLA-DQ2.5	HLA-DQA1*05:01 - DQB1* 02:01 of HLA-DQA1*05:05, -DQB1*02:02
HLA-DQ8	HLA-DQA1*03:01 - DQB1*03:02
HLA-DQ2.2	HLA-DQA1*02:01 - DQB1*02:02 of HLA-DQA1*02:01, -DQB1*02:01
HLA-DQ7.5	HLA-DQA1*05:xx – DQB1*0301

DGP-IgG en negatieve TG2-IgA zal dan echter een IgA-deficiëntie alsnog moeten worden uitgesloten en EMA-IgA (of TG2/EMA-IgG) de DGP-IgG moeten bevestigen.

Ook bij diagnostiek in het kader van een verhoogd risico op coeliakie, zoals bij volwassen eerstegraadsfamilieleden en bij HLA-geassocieerde auto-immuunziekten, kan anti-TG2-IgA (in combinatie met IgA totaal) de aangewezen bepaling zijn om te screenen voor coeliakie.

Alle overwegingen rond sensitiviteit, specificiteit van anti-TG2, -EMA, -DGP-IgG en eventuele IgA-deficiëntie zijn meegenomen in *Figuren 2 en 3*.

HLA-TYPERING

Coeliakie is sterk geassocieerd met HLA-DQ. Meer dan 98% van de patiënten met coeliakie heeft met coeliakie geassocieerde HLA-DQ-moleculen.^{3,47-51} Het gegeven dat 25-40% van de algemene populatie deze moleculen ook heeft, waarbij slechts een kleine minderheid van de populatie coeliakie ontwikkelt, geeft echter aan dat HLA-DQ op zichzelf een beperkte specificiteit heeft voor coeliakie, tenzij de ziekte is terug te vinden in de familiegeschiedenis. Vanwege de sterke associatie kan een negatieve test voor HLA-DQ niettemin worden gebruikt ter uitsluiting van coeliakie.³ Het HLA-DQ-molecuul is een heterodimeer bestaande uit een α - en een β -keten die zich bevindt op het oppervlak van antigeenpresenterende cellen. De DQ- α - en - β -ketens worden gecodeerd door respectievelijk de *HLA-DQA1*- en *-DQB1*-genen. In *Tabel 1* staat een overzicht van de HLA-DQ-moleculen en genotypen die zijn geassocieerd met coeliakie. Ongeveer 90% van de coeliakiepatiënten heeft *HLA-DQ2.5*, 4-5% van de patiënten heeft *DQ8* dat gecodeerd wordt door *HLA-DQB1*03:02* en nog een aantal zeldzame *DQB1*03* allelen, en tot slot heeft 3-6% van de patiënten *DQ2.2* en een klein deel *DQ7.5*.⁴⁷⁻⁵¹

INTERPRETATIE VAN UITSLAGEN

De interpretatie van deze moleculaire uitslagen lijkt in eerste instantie eenvoudig. Volgens de ESPHAN-criteria kan een HLA-DQ-typing worden ingezet ter uitsluiting van coeliakie. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat

van zeldzaam voorkomende *HLA-DQA1*- en *-DQB1*-combinaties niet is vastgesteld of deze gebruikt kunnen worden ter uitsluiting van coeliakie. Onvoldoende bewustzijn hiervan kan leiden tot het onterecht uitsluiten van coeliakie. Daarnaast kan het *HLA-DQ2.5*-fenotype worden gecodeerd in cis (door 1 haplotype) door *-DQA1*05:01-DQB1*02:01* of in trans (α -keten van een haplotype met de β -keten uit een ander haplotype) door de *-DQA1*02:01-DQB1*02:02* + *-DQA1*05:05-DQB1*03:01* haplotypes. Onbekendheid met dit fenomeen kan leiden tot de onterechte mening dat het *DQB1*03:01-DQA1*05:05*-haplotype (een *HLA-DQ7*-variant) niet geassocieerd is met coeliakie. Uit ervaring blijkt dat bijsluiters van leveranciers van HLA-DQ-typeerreagentia niet consequent de volledige informatie voor uitslagverwerking bevatten, waardoor een interpretatie niet altijd eenduidig is af te geven. HLA-laboratoria participeren vaak in rondzendingen die HLA-DQ-typeringsuitslagen inclusief de interpretatie beoordelen. Op deze manier wordt voorkomen dat de resultaten van de typing verkeerd worden uitgelegd.

PLAATSBEPALING IN DE DIAGNOSTIEK

In het door de ESPGHAN voorgestelde stroomschema wordt een HLA-DQ-typing geadviseerd voor asymptomatische kinderen met een verhoogd risico op coeliakie om de diagnose coeliakie uit te sluiten en daarmee frequente bloedafnames voor serologiescreening te beperken. In de wetenschap dat diabetes type I, auto-immuunschildklierziekten en coeliakie echter allemaal geassocieerd zijn met *HLA-DQ2* en *DQ8* en dat ongeveer 25-40% van de westerse populatie drager is van deze allelen, zal slechts bij een relatief klein deel coeliakie kunnen worden uitgesloten. Bijvoorbeeld bij het syndroom van Down, het Turner-syndroom en syndroom van Williams en bij niet-*HLA-DQ2/DQ8* geassocieerde auto-immuunziekten zoals Sjögren-syndroom en auto-immuunleverziekten. Een HLA-DQ-typing bij eerstegraads familieleden van coeliakiepatiënten kan in een beperkt deel van de gevallen (13%) coeliakie uitsluiten nog voor het optreden van aan coeliakie gerelateerde klachten. Tevens geeft deze typing

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Coeliakie is een veelvoorkomende ziekte met een grote diversiteit in de presentatie. Een (levenslang) strikt glutenvrij dieet doet de afwijkingen in de dunne darm herstellen en daarmee de klachten verdwijnen.
- 2** Hoge titers van anti-endomysium en anti-TG2 zijn zeer specifiek voor de diagnose coeliakie.
- 3** Laagdrempelige serologische screening op coeliakie bij patiënten die zich presenteren met duidelijke met coeliakie geassocieerde klachten, maakt dat de diagnose snel en vaak zonder invasieve ingrepen kan worden gesteld.
- 4** Glutenbeperking kan de diagnostiek vertroebelen. Om serologiediagnostiek voor coeliakie betrouwbaar te kunnen interpreteren, moet duidelijk zijn dat geen sprake is van een glutenbeperkt/glutenvrij dieet.
- 5** Bij de screening van risicogroepen of patiënten met vage klachten is een combinatie nodig van verschillende methoden qua diagnostiek om coeliakie uit te sluiten dan wel te bevestigen.
- 6** HLA-typering van risicogroepen levert in beperkte mate uitsluiting op van de diagnose coeliakie.

bij een positieve bevinding (bijvoorbeeld in het geval van homozygotie van *HLA-DQ2*) informatie over een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van coeliakie.¹⁴ De toegevoegde waarde van een HLA-typering in de diagnose van symptomatische kinderen is beperkt, aangezien vrijwel alle patiënten hoge waarden hebben aan IgA/IgG-anti-tTG- of -DGP.^{52,53} Asymptomatische kinderen met een histologisch bewezen diagnose hebben ook veelal een IgA-anti-tTG $\geq 10 \times \text{ULN}$.⁵⁴ Bij persisterende klachten en discrepante of dubieuze serologische uitslagen kan echter via een HLA-typering soms onnodige endoscopie worden voorkomen. Bij volwassenen bij wie serologie bij een milde enteropathie minder sensitief is, kan HLA-DQ-typering worden overwogen ter uitsluiting van coeliakie. Daarnaast is een HLA-typering van toegevoegde waarde indien een glutenvrij dieet niet leidt tot verbetering of wanneer op onjuiste gronden onterecht een glutenvrij dieet wordt gevolgd; in dit geval kan een incorrecte diagnose worden bijgesteld.⁵⁵

HISTOLOGISCHE ANALYSE VAN DUNNEDARMBIOPT

De histologische beoordeling van een biopt van de dunne darm is lang de gouden standaard geweest voor het onomstotelijk vaststellen en uitsluiten van coeliakie. De mate van het lymfocytair infiltraat in de mucosa, van de crypte hyperplasie en de vlokatrofie worden gevat in de classificaties I-IV van Marsh-Oberhuber, met Marsh 0 als normale mucosa van de dunne darm; later aangepast naar een verdere onderverdeling van Marsh III.^{56,57} Nog steeds heeft endoscopie met histologische beoordeling van het biopt

een belangrijke, zo niet cruciale rol in de Amerikaanse, Britse en Nederlandse CBO-richtlijn voor volwassen coeliakiepatiënten.^{43,58,59}

Standaardisatie van dit diagnosticum is moeilijker. Enerzijds is dat direct gerelateerd aan de ziektemanifestatie. Laesies kunnen verspreid voorkomen en vaak zijn de afwijkingen meer geprononceerd in het proximale deel van de dunne darm. Locatie, aantal, grootte en oriëntatie van de genomen biopten zijn van invloed op de beoordeling in de diagnostiek. Daarnaast is sprake van een relatief grote 'inter-observer'-variabiliteit. Voorstellen tot aanpassing en simplificatie van de classificatiecriteria door Corazza-Villanacci hebben slechts een beperkte verbetering opgeleverd.⁶⁰ Het aantal te beoordelen biopten (minimaal 4) lijkt tot meer overeenstemming in de beoordeling te leiden en ook een kwantitatieve benadering van histologische bevindingen komt standaardisatie ten goede.^{61,62}

Histologische afwijkingen, zoals een toename van intra-epitheliale lymfocyten en vlokatrofie, zijn niet specifiek voor coeliakie en de positief voorspellende waarde van minder ernstige afwijkingen (Marsh I) is beperkt. De plaatsbepaling van het histologisch biopt in de diagnostiek van coeliakie behoeft dan ook nuance.

Bij de groep van symptomatische patiënten kan een biopt worden overgeslagen als de specifieke anti-TG2-IgA (of anti-DGP-IgG in geval van IgA-deficiëntie) en anti-endomysium-antistoffen in herhaalde monsters in hoge concentratie worden aangetoond bij een patiënt met een hoog-risico HLA-DQ. Indien antistoffen echter slechts in lage titer aanwezig zijn, sprake is van een discrepantie (bijvoor-

beeld anti-TG2 positief, anti-EMA negatief) of bij positieve serologie bij niet-symptomatische mensen met een verhoogd risico op coeliakie, dan zal een biopt doorslaggevend zijn bij de groep symptomatische patiënten.

PLAATSBEPALING IN DE DIAGNOSTIEK

Histologische analyse van een biopt van de dunne darm heeft tegenwoordig vooral een rol bij de bevestiging of uitsluiting van coeliakie in het geval van niet-sluitende serologie of bij discrepantie tussen symptomen of klachten en serologie. Ook bij positieve serologie bij patiënten met diabetes type 1 of auto-immuunschildklierziekten heeft het biopt een doorslaggevende waarde, omdat TG2- en EMA-IgA-antistoffen aanwezig kunnen zijn zonder aanwijzingen voor coeliakie^{63,64}

CONCLUSIE

De kracht van serologie, HLA-DQ-typering en histologie bij de diagnostiek voor coeliakie wordt (zoals bij de meeste laboratoriumbepalingen) bepaald door de juiste toepassing bij de juiste patiënt. Als sprake is van klachten of symptomen die coeliakie doen vermoeden, zal de diagnostiek eerder als worden ingezet ter bevestiging en vaker duidelijk positief zijn. Bij vage klachten of screening van risicogroepen zal 1 test echter zelden meteen doorslaggevend zijn en zal een combinatie van uitslagen tot een meer of minder waarschijnlijke diagnose leiden. Verdere bijstelling van het in 2012 voorgestelde stroomdiagram voor coeliakiediagnostiek en een kritisch aanvraagbeleid vanuit huisartsen en medisch specialisten kan tot een besparing in de diagnostiek leiden en onnodige onrust over fout-positieve serologie voorkomen.³

REFERENTIES

- Meeuwisse GW. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
- Lebwohl B, et al. *Lancet* 2018;391:70-81.
- Husby S, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136-60. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012.
- Bai JC, et al. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.
- Bai JC, et al. *J Clin Gastroenterol* 2017;5:755-68.
- Kelly CP, et al. *Gastroenterology* 2015;148:1175-86.
- Schweizer JJ, et al. *Scan J Gastroenterol* 2004;39:359-64.
- Meresse B, et al. *Immunity* 2012;36:907-19.
- Sollid LM, et al. *Nat Rev Immunol* 2013;13:294-302.
- Di Sabatino A, et al. *Lancet* 2009;373:1480-93.
- Koning F. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:S1-4.
- Meresse B, et al. *Immunity* 2004;21:357-66.
- Tack GJ, et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:1-10.
- Wessels MM, et al. *Eur J Pediatr* 2018;177:1585-92.
- Dogan Y, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:205-8.
- Sun X, et al. *PLoS One* 2016;11:e0168708.
- Counsell CE, et al. *Gut* 1994;35:844-6.
- Elfström P, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1123-32.
- Roy A, et al. *Thyroid* 2016;26:880-90.
- Mortensen KH, et al. *Clin Exp Immunol* 2009;156:205-10.
- Giannotti A, et al. *J Med Genet* 2001;38:767-8.
- Dieterich W, et al. *Nat Med* 1997;3:797-801.
- Giersiepen K, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:229-41.
- Reeves GE, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:493-501.
- Mooney PD, et al. *Gastrointest Endosc* 2014;80:456-62.
- Singh P, et al. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:535-42.
- Volta U, et al. *Dig Dis Sci* 2008;53:1582-8.
- Mozo L, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:50-5.
- Chow MA, et al. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:850-4.
- Bruins MJ. *Nutrients* 2013;5:4616-41.
- Vivas S, et al. *World J Gastroenterol* 2009;15:4775-80.
- Dahlbom I, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140-6.
- Aziz I, et al. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:477-82.
- Wolf J, et al. *Gastroenterology* 2017;153:410-19.
- Vermeersch P, et al. *Clin Chim Acta* 2012;413:1761-7.
- Amarri S, et al. *J Clin Immunol* 2013;33:1027-30.
- Vermeersch P, et al. *Clin Biochem* 2011;44:248-50.
- Rostami K, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:439-42.
- Kurppa K, et al. *Gastroenterology* 2009;136:816-23.
- Kurppa K, et al. *J Pediatr* 2010;157:373-80.
- Biagi F, et al. *Ann Med* 2010;42:557-61.
- Zucchini L, et al. *Autoimmunity* 2016;49:6, 414-20.
- Rubio-Tapia A, et al. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
- Lagerqvist C, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47(4):428-35.
- Parizade M, et al. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:884-6.
- Fruilo G, et al. *Clin Chim Acta* 2015;446:237-40.
- Karell K, et al. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.
- Mubarak A, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:428-30.
- Monsuur AJ, et al. *PLoS One* 2008 28;3:e2270.
- Alshiekh S, et al. *HLA* 2017;90:95-101.
- Vijelaar R, et al. *Genet Test Mol Biomarkers* 2016;20:158-61.
- Werkstetter KJ, et al. *Gastroenterology* 2017;153:924-35.
- Trovato CM, et al. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1485-9.
- Paul SP, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:641-4.
- Tye-Din JA, et al. *Intern Med J* 2015;45:441-50.
- Oberhuber G, et al. *Eur J Gastro Hepatol* 1999;11:1185-94.
- Wahab PJ, et al. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63.
- Hill P, et al. *Gut* 2015;64:691-2.
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. CBO-richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis 2008. Te raadplegen via: https://www.mdl.nl/sites/www.mdl.nl/files/richtlijnen/richtlijn_Coeliakie_definitief.pdf.
- Corazza GR, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838-43.
- Villanacci V, et al. *APMIS* 2018;126:208-14.
- Adelman DC, et al. *Am J Gastroenterol* 2018;113(3):339-47.
- Castellaneta S, et al. *Diabetes Care*. 2015;38:760-6.
- Popp A, et al. *Acta Paediatr* 2013;102:e102-6.