

# Coeliakie komt vaker voor dan u denkt!

Olwen van der Voort-van der Kleij, Arie Knuistingh Neven, Luisa Méarin Manrique

## Inleiding

Coeliakie is een ziekte die in Nederland relatief vaak voorkomt. Toch worden veel patiënten niet of pas laat gediagnosticeerd, want de klinische kenmerken zijn niet zo uitgesproken als algemeen wordt aangenomen. Ook bij atypische presentaties kan coeliakie complicaties geven. In deze klinische les zullen wij zien dat de huisarts ook bij minder specifieke symptomen, zoals een anemie, alert moet blijven op de diagnose coeliakie.

## Coeliakie

### Epidemiologie

Coeliakie is een sterk ondergediagnosticeerde ziekte. De ziekte komt voor in gebieden waar tarwe een belangrijk onderdeel is van het dieet, en met name bij personen van het Kaukasische ras. Serologische screening laat een prevalentie van 0,5 tot 1% zien onder blanke West-Europeanen. In een huisartsenpraktijk van 2500 patiënten zijn dit dus tussen de 12 tot 25 personen. De meerderheid, naar schatting 85%, is niet gediagnosticeerd en wordt dus niet behandeld. De ziekte komt bij vrouwen twee- tot driemaal zo vaak voor als bij mannen. Eerstegraads familieleden van een patiënt met coeliakie hebben een verhoogd risico op het krijgen van de ziekte, namelijk 5 tot 10%.<sup>1</sup>

## Samenvatting

Van der Voort-van der Kleij O, Knuistingh Neven A, Méarin Manrique ML. Coeliakie komt vaker voor dan u denkt! *Huisarts Wet* 2010;53(3):167-9.

Coeliakie is een ziekte die in Nederland relatief vaak voorkomt, maar die vaak niet of pas laat herkend wordt. Dit komt doordat de klinische verschijnselen sterk variëren en niet altijd erg specifiek zijn. Bijvoorbeeld een anemie zonder klachten kan berusten op coeliakie. Op termijn kan de aandoening echter, ook als de klachten mild zijn, wel degelijk vervelende complicaties hebben. De huisarts moet daarom steeds bedacht zijn op de mogelijkheid dat een patiënt met vage klachten coeliakie heeft. Een IgA-antistoffentest is de hoeksteen voor het opsporen van de aandoening.

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijngeneeskunde, Postbus 9600, 2301 CB Leiden: O. van der Voort-van der Kleij, voormalig aios; dr. A. Knuistingh Neven, huisarts-epidemioloog, LUMC, afdeling Kindergeneeskunde; dr. M.L. Méarin Manrique, kinderarts-gastro-enteroloog.

Correspondentie: a.knuistingh\_neven@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

## Casus

Een 28-jarige vrouw komt op het spreekuur voor een kennismakingsgesprek. Zij is recent van huisarts gewisseld. Zij is halverwege haar eerste zwangerschap en heeft een laag-normaal Hb (6,5). Dit is onlangs door de verloskundige gecontroleerd. De voorgeschiedenis van de patiënte vermeldt prematuritas, huilbaby (en voedingsproblemen) en recidiverende bronchitis op de kindereleeftijd. Verder had zij een ijzergebreksanemie op 13- en 15-jarige leeftijd waarvoor suppletie. Ten slotte heeft de patiënte op 18-jarige leeftijd de ziekte van Pfeiffer gehad, met een matig-ernstige anemie waarvoor verwijzing naar de internist plaatsvond. Analyse van de internist wees op ijzergebreksanemie, mogelijk op basis van het menstruatiepatroon.

De patiënte heeft nu geen klachten, behalve dan enige moeheid. Ze wijt dit aan de zwangerschap en aan een druk leven met relatief korte nachten. Ze heeft altijd al een lichte neiging tot obstipatie, wat ze niet als hinderlijk ervaart. Ze heeft nooit klachten van overmatig menstrueel bloedverlies gehad. De patiënte vertelt dat haar moeder (op jongere leeftijd) en tweelingzus ook een lichte bloedarmoede hebben. Ze slikt al vier maanden ferrofumaraat en heeft maandelijks vitamine-B<sub>12</sub>-injecties. Zelf denkt ze dat het wel iets erfelijks zal zijn, maar dat daar vast niet achter te komen valt. Eerder laboratoriumonderzoek door de vorige huisarts, aan het begin van de zwangerschap, liet een milde normocytair anemie zien (Hb 6,7) met vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie en ijzergebrek. Het foliumzuurgehalte was normaal (patiënte slikte al enkele maanden foliumzuur). Er was toen gestart met ferrofumaraatsuppletie en vitamine-B<sub>12</sub>-injecties (de eerste zes weken wekelijks, daarna maandelijks). De vorige huisarts vond niet dat er reden was tot verdere analyse.

Bij lichamelijk onderzoek zijn er, behalve een tengere bouw (vóór de zwangerschap BMI 19) en een relatief hoge rusthartslag van 90 per minuut, geen bijzonderheden. De patiënte vertelt dat zij altijd al een snelle hartslag gehad heeft. Aanvullend laboratoriumonderzoek laat een milde ferriprive normocytair anemie zien; het vitamine-B<sub>12</sub>-gehalte is hoog (bij maandelijks vitamine-B<sub>12</sub>-injecties); de schildklierfunctie is normaal. Ook laboratoriumonderzoek naar een eventuele thalassemie, gezien de positieve familieanamnese (hoewel het ferritine sterk verlaagd is), laat geen afwijkingen zien.

De huisarts verwijst de patiënte door naar de internist. Deze ziet de patiënte eenmalig in het derde trimester van de zwangerschap en besluit de anemie pas te analyseren een maand nadat ze bevallen is. De internist ziet haar terug een maand na de bevalling. Zij heeft een Hb van 5,4 (ruim bloedverlies durante partu, post partum Hb 5,1 met Ht 0,24) en heeft sinds de bevalling duidelijk klachten van vermoeidheid, die niet opknappen. Laboratoriumonderzoek laat positieve antistoffen zien tegen tissue transglutaminase (tTG) en gliadinen. Ook blijkt er een secundaire hyperparathyreoïdie te bestaan, passend bij malabsorptie door coeliakie. Deze diagnose (volledige vlokatrofie) wordt een maand nadien bevestigd door een dunnedarmbiopsie. Een DEXA-botmeting toont osteopenie aan. De patiënte start drie maanden post partum met een glutenvrij dieet. Enkele maanden later is het Hb genormaliseerd en is de vermoeidheid verdwenen.

### De kern

- ▶ Coeliakie is een relatief vaak voorkomende ziekte, die te weinig gediagnosticeerd wordt omdat de klinische verschijnselen weinig specifiek zijn en sterk kunnen variëren. Met name een milde anemie zonder klachten kan lange tijd onopgemerkt blijven.
- ▶ De malabsorptie en de chronische ontsteking vergroten bij coeliakiepatiënten de kans op complicaties zoals osteoporose. Het is daarom zaak de ziekte toch zo vroeg mogelijk op te sporen en te behandelen.
- ▶ Een serologische test op IgA-antistoffen tegen tTG is de beste methode om personen met een eventuele coeliakie op te sporen; een dunnedarmbiopsie is noodzakelijk om de diagnose te bevestigen.
- ▶ Eerstegraads familieleden van coeliakiepatiënten hebben een kans van 5 à 10% op de aandoening. Het is dus zaak ook deze personen te screenen met een IgA-test.

### Pathofysiologie

Coeliakie is sterk HLA-geassocieerd: alleen individuen met de HLA-varianten DQ2 en DQ8 zijn gevoelig voor de ziekte. Deze twee allelen komen voor bij circa 30% van de Kaukasische bevolking, maar slechts een klein deel van die populatie krijgt coeliakie. Derhalve spelen omgevingsfactoren, zoals maag-darminfecties en voedinggewoontes bij zuigelingen, en mogelijk ook andere genen een rol in het ontstaan van coeliakie. Verder onderzoek zal deze rol duidelijk moeten maken.

Coeliakie ontstaat door een T-celgemedieerde immuunrespons die het slijmvlies van de dunne darm aantast en leidt tot duodenale vlokatrofie. Strikt gezien is coeliakie geen auto-immuunziekte, want om de immuunrespons op gang te brengen is een trigger nodig in de vorm van gluten, de eiwitbestanddelen van granen zoals tarwe, rogge of gerst.

Als coeliakiepatiënten gluten binnenkrijgen, bieden antigeenpre presenterende cellen de peptiden van die gluten aan aan T-helpercellen. Zij doen dat met behulp van HLA-DQ2- of HLA-DQ8-receptoren. De peptiden kunnen zich alleen aan DQ2 of DQ8 binden met behulp van een intracellulair enzym, humaan weefseltransglutaminase (tTG), dat glutamine omzet in glutaminezuur. Dit tTG komt vrij bij weefselschade, bijvoorbeeld na een darminfectie. De activatie van de T-helpercellen brengt een verdere ontstekingsreactie op gang, die resulteert in T-celgemedieerde vlokatrofie van de dunne darm. Door de celschade in de dunne darm komt weer tTG vrij, zodat de cascade zichzelf versterkt. De cascade activeert ook B-cellen, die antistoffen produceren tegen gliadinen (het alcoholoplosbare deel van gluten) en tegen tTG. Deze antistoffen worden gebruikt bij serologisch onderzoek.<sup>1-3</sup>

### Klinisch beeld en complicaties

Aard en ernst van de symptomen van coeliakie kunnen zeer verschillend zijn. Sommige patiënten zijn asymptomatisch, bij andere zijn de verschijnselen ernstig. Welke mechanismen precies verantwoordelijk zijn voor de ernst van de klinische presentatie is vooralsnog onbekend; in ieder geval is de ernst van de vlokatrofie

niet evenredig met de ernst van de symptomen. Slechts een kleine minderheid van de patiënten – het topje van de ijsberg – toont de klassieke verschijnselen: malabsorptie met chronische diarree. Deze patiënten worden vaak al vroeg (op de kinderleeftijd) gediagnosticeerd. Maar de meerderheid van de patiënten heeft minder of zelfs helemaal geen klachten. Er is een breed scala van verschijnselen die met coeliakie kunnen samenhangen: buikpijn, flatulentie, anorexie, braken, failure to thrive, vermoeidheid, groeiachterstand, gewichtsverlies, anemie, vertraagde puberteit, onvruchtbaarheid, verhoogde kans op miskramen, niet-specifieke artritis, verhoogde serumtransaminasen, depressie, neurologische symptomen (epilepsie, neuropathie of ataxie), verminderde botdichtheid, tandglazuurhypoplasie, dermatitis herpetiformis en hypofunctie van de milt.<sup>1,2,4</sup> De anemie kan het gevolg zijn van een deficiëntie, maar ook van de chronische ziekte zelf.<sup>5</sup>

Een ernstige complicatie van coeliakie is osteoporose als gevolg van de malabsorptie. Bij kinderen kan de botdichtheid normaliseren met een glutenvrij dieet; bij volwassenen brengt zo'n behandeling wel verbetering, maar zelden volledig herstel. Andere complicaties zijn met name het gevolg van de chronische ontsteking. Coeliakiepatiënten hebben een verhoogde kans op andere auto-immuunziekten; bij volwassen patiënten is die kans 20%. Eveneens verhoogd is het risico op maligniteiten, vooral non-hodgkinlymfomen. Eén daarvan is het enteropathiegeassocieerde T-cellymfoom (EATL). Een voorstadium van EATL is refractaire coeliakie, die dus niet reageert op behandeling met een glutenvrij dieet. Ook plaveiselcelcarcinomen (orofaryngeaal en oesofageaal) en adenocarcinomen van de dunne darm komen vaker voor bij coeliakiepatiënten. Uit onderzoek is gebleken dat de sterftkans van patiënten met coeliakie gemiddeld licht verhoogd is. Afhankelijk van het onderzoek varieert die kans echter sterk, van marginaal verhoogd tot verdubbeld ten opzichte van de algemene bevolking. Slechte dieetcompliance en latere diagnose verhogen het overlijdensrisico.<sup>1-3</sup>

### Diagnostiek

Serologisch onderzoek is de hoeksteen voor het opsporen van personen met coeliakie; de gouden standaard voor de diagnose is dunnedarmbiopsie. Serologische tests hebben een hoge sensitiviteit en specificiteit. In de huisartsenpraktijk is, bij patiënten met klachten, de a-priorikans op een positieve test op IgA-antistoffen tegen tTG 3%. Voor de aanwezigheid van coeliakie heeft de test een positief voorspellende waarde van 60% en een negatief voorspellende waarde van 99,9%.<sup>4</sup> Dit houdt in dat de helft van de mensen met een positieve testuitslag daadwerkelijk coeliakie zal blijken te hebben bij dunnedarmbiopsie. Mensen met een IgA-deficiëntie hebben echter een zestienmaal verhoogde kans op coeliakie. Bij deze mensen kan de test dus fout-negatief zijn en daarom is het aan te raden om ook het totale serum-IgA-gehalte te laten bepalen. Bij een IgA-deficiënte patiënt kan men vervolgens het IgG-isotype bepalen, deze test is echter minder specifiek. De meerwaarde van het bepalen van anti-gliadine-antistoffen is in de huisartsenpraktijk vrij beperkt.<sup>4</sup>

## Abstract

Van der Voort-van der Kleij O, Knuistringh Neven A, Méarín Manrique ML. Coeliac disease is more common than you think! *Huisarts Wet* 2010;53(3):167-9.

Coeliac is relatively common in the Netherlands, but is often diagnosed very late, if at all. This is because clinical signs can vary considerably and are not always specific. For example, anaemia without symptoms might be due to coeliac disease. In the long term, the disease, even if mild, can give rise to unpleasant complications. For this reason, general practitioners should bear in mind that patients with vague symptoms may have coeliac disease. Screening for IgA antibodies is the cornerstone of the diagnosis of coeliac disease.

## Screening

Eerstegraads familieleden van een patiënt met coeliakie hebben 5 tot 10% kans op deze ziekte. Vandaar dat aangeraden wordt alle eerstegraads familieleden serologisch te screenen, ongeacht de aan- of afwezigheid van klachten. Kinderen van coeliakiepatiënten worden daarom vanaf hun derde levensjaar gescreend. Op deze leeftijd voert men ook een HLA-DQ-typering uit. Bij afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 hoeft het kind in de toekomst niet meer gescreend te worden. Is een van de twee allelen wel aanwezig, dan zal men de serologische test elke één tot twee jaar herhalen en bij positieve uitslag een dunne darmbiopsie uitvoeren.<sup>1</sup>

## Behandeling

De enige bewezen behandeling voor coeliakie is zich strikt te houden aan een (levenslang) glutenvrij dieet. De voeding moet geheel vrij blijven van (contaminatie met) tarwe, gerst en rogge en nauw daaraan verwante graansoorten. Haver is vaak gecontamineerd met tarwe en zou ook ongecontamineerd bij een klein aantal patiënten klachten kunnen geven. Omdat het glutenvrij dieet een zware belasting is voor de patiënt, onderzoekt men ook alternatie-

## Casus

Ruim een half jaar na de start met het glutenvrije dieet gaat het goed met de patiënte. Ze merkt dat haar conditie verbeterd is terwijl ze minder sport. Haar hartslag is ook rustiger (80 per minuut). Ze heeft (achteraf gezien) geen last meer van flatulentie en ze heeft nu een regelmatige stoelgang. Ze denkt dat ze door de coeliakie misschien laat in de puberteit is gekomen. Vroeger dacht ze dat dat kwam omdat ze zoveel sportte. Ook is haar opgevallen dat ze het tegenwoordig niet meer zo vaak koud heeft en dat ze niet meer zo vaak naar de juiste woorden hoeft te zoeken. Ze is enkele kilo's aangekomen. Op dit moment heeft ze geen medicatie voor de osteopenie. Een jaar na start met het glutenvrije dieet zal verdere controle plaatsvinden bij de maag-darm-leverarts. Haar botdichtheid en haar Hb zullen in de toekomst steeds gecontroleerd worden, evenals het glucosegehalte en de schildklierfunctie vanwege de verhoogde kans op auto-immuunziekten zoals type-1-diabetes en schildklieraandoeningen.

Inmiddels is bij haar tweelingzus ook coeliakie geconstateerd. Haar moeder en andere eerstegraads familieleden zijn eveneens gescreend maar bleken geen coeliakie te hebben. Haar kind wordt over een paar jaar gescreend.

ve behandelingen. Daarbij wordt onder andere geëxperimenteerd met immunomodulerende vaccins, enzymen die het gluteneiwit afbreken en andere aangrijpingspunten in de immuunrespons. Het wordt echter een grote uitdaging om een behandeling te vinden die even veilig en effectief is als het glutenvrije dieet.<sup>2,6</sup>

## Beschouwing

Deze casus laat zien dat een persisterende anemie zonder andere klachten kan berusten op coeliakie. Achteraf blijkt dat patiënte meer klachten had, maar deze zelf niet als zodanig herkende, wellicht omdat ze eraan gewend was. In perioden van grotere lichamelijke belasting – tijdens de zwangerschap, na het bloedverlies post partum en mogelijk ook al tijdens de EBV-infectie – kreeg de patiënte meer last van haar anemie omdat haar absorptiecapaciteit tekortschoot. Hoewel zij op het oog alleen last had van milde anemie, was er ook een secundaire hyperparathyreoïdie met osteopenie als gevolg van de chronische malabsorptie. Bij de baby, die volledige borstvoeding kreeg, kan tijdelijk ondervoeding zijn opgetreden.

Verder had patiënte een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie, die een uiting kan zijn geweest van de malabsorptie. Vitamine-B<sub>12</sub>-gebrek verhoogt, evenals foliumzuurgebrek, de kans op een neuralebuisdefect bij het ongeboren kind, al geldt voor vitamine B<sub>12</sub> niet de aanbeveling die voor foliumzuur geldt, namelijk dat iedere zwangere het zou moeten gebruiken in de zwangerschap.

In de NHG-Standaard Zwangerschap en kraamperiode staat dat men bij een Hb van 6 of hoger zonder verder onderzoek kan uitgaan van ijzergebrek, waarna ijzersuppletie volgt en na vier weken opnieuw een Hb-controle. Pas als het Hb bij die gelegenheid verder gedaald blijkt, raadt de standaard verder laboratoriumonderzoek aan ter differentiatie van de anemie. Het kan echter toch zinvol zijn om bij iedere vrouw met een anemie aan het begin van de zwangerschap het MCV en het ferritinegehalte te bepalen om de oorzaak op te sporen.

## Conclusie

Coeliakie geeft vaak weinig specifieke klachten. We moeten hierop bedacht zijn. Anemie zonder klachten kan berusten op coeliakie. Aangezien er ook bij een mild klinisch beeld complicaties kunnen optreden, juist ten gevolge van een vertraagde diagnose en laat inzetten van de behandeling, is het belangrijk als huisarts aan de diagnose coeliakie te denken en tijdig serologisch onderzoek te doen.

## Literatuur

- 1 Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37:86-105.
- 2 Di Sabatino A, Corazza RG. Coeliac disease. *Lancet* 2009;373:1480-93.
- 3 Meresse B, Ripoché J, Heyman M, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: From oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis. *Mucosal Immunol* 2009;2:8-23.
- 4 Damoiseaux J, Damoiseaux R. Coeliakiediagnostiek bij de huisarts. *Huisarts Wet* 2005;48:24-7.
- 5 Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82:996-1000.
- 6 Sollid LM, Lundin KE. Diagnosis and treatment of celiac disease. *Mucosal Immunol* 2009;2:3-7.