

Definitie en etiologie

Bij coeliakie bestaat er intolerantie voor gluten. Gluten ('lijm') is de verzamelnaam voor de in alcohol oplosbare eiwitten van tarwe, rogge, haver en spelt (wilde tarwe). De glutenintolerantie leidt tot beschadiging van het dunne darmslijmvlies als genetisch gepredisponeerde mensen glutenbevattende voeding gebruiken. Weglaten van gluten uit de voeding leidt tot herstel. Coeliakie heeft een sterke associatie met de HLA-genen op chromosoom 6. Deze genen spelen een rol bij de regulatie van de immunrespons. De HLA-DQ2 (A1*0501/B1*0201)-heterodimeer is aanwezig bij 95% van de coeliakiepatiënten; bij de overigen wordt meestal DQ8 gevonden. Glutengevoelige T-lymfocyten in de dunne darm herkennen verschillende glutenpeptiden wanneer deze worden gepresenteerd in associatie met het HLA-DQ2-molecule. Het enzym weefseltransglutaminase (tTG) blijkt de glutenpeptiden zodanig te deamineren dat hun binding aan het HLA-DQ2-molecule verbetert, hetgeen de T-lymfocytenstimulerende eigenschappen ervan versterkt. De activering van T-cellen veroorzaakt de ontstekingsreactie in de dunne darm die tot vlokatrofie leidt. Aangezien de HLA-DQ2-heterodimeer ook bij circa 30% van de gezonde populatie voorkomt, gaat men ervan uit dat andere genetische factoren en omgevingsfactoren betrokken zijn bij het ontstaan van coeliakie.

Incidentie

Coeliakie komt ook in Nederland veel vaker voor dan tot voor kort werd aangenomen. Door toegenomen kennis en betere diagnostische methoden is de prevalentie van gediagnosticeerde coeliakie in ons land in de afgelopen twintig jaar opgelopen van 1 : 5000 tot 1 : 1400, maar dit is nog steeds het topje van de ijsberg. Uit bevolkingsonderzoek is duidelijk geworden dat de werkelijke prevalen-

tie van coeliakie eerder 1 : 200 tot 1 : 300 is. Op elk kind bekend met coeliakie telt Nederland nog steeds zeven kinderen met niet-herkende coeliakie. De helft van hen heeft klachten als buikpijn, moeheid of voedselintolerantie, waarvoor meestal de huisarts is geconsulteerd zonder dat een medische verklaring werd gevonden. Coeliakie komt familiair voor: 3 tot 10% van de eerstegraadsfamilieleden van coeliakiepatiënten heeft ook coeliakie. Daarnaast zijn er enkele risicogroepen met toegenomen prevalentie van coeliakie: kinderen met het syndroom van Down (7-10%), met het syndroom van Turner (5%) en met auto-immuunziekten, vooral diabetes mellitus type 1 (5%). In deze situaties wordt over het algemeen screening aanbevolen.

Anamnese Het klinisch spectrum van coeliakie is zeer heterogeen (tabel 9-1). Nogal wat coeliakiepatiënten worden tegenwoordig ontdekt door de kinderendocrinoloog, maar groeivertraging is slechts een van de mogelijke presentatievormen. Het klassieke beeld van de magere, humeurige

TABEL 9-1 *De belangrijkste klinische verschijnselen van coeliakie*

algemeen

groeivertraging
vermagering

bloed

anemie (microcytair, macrocytair)

maag-darmstelsel

anorexie
afteuze stomatitis
braken
chronische diarree
opgezette buik
obstipatie

skelet

tandglazuurdefecten
rachitis
osteoporose
pathologische fracturen
osteoarthropathie

spierstelsel

spieratrofie
verminderde spierkracht
tetanie

zenuwstelsel

perifere neuropathie
epilepsie

endocriene systeem

secundaire hyperparathyreoïdie
amenorroe
infertiliteit
herhaalde abortus
pubertas tarda

huid

dermatitis herpetiformis
alopecia areata
erythema nodosum

peuter met chronische vetdiarree, bolle buik en platte billen is relatief zeldzaam geworden. De eerste symptomen treden nog steeds vaak op peuter- of kleuterleeftijd op, maar ze kunnen ook pas op volwassen leeftijd tot uiting komen. Naast gastro-intestinale klachten als buikpijn, slechte eetlust en diarree kunnen zich ook extra-intestina-

le verschijnselen voordoen, maar veel patiënten hebben geen darmklachten en weinig andere symptomen. Bij klachten als recidiverende buikpijn, obstipatie en moeilijk behandelbare ijzergebreksanemie moet men tevens aan coeliakie denken, ook al vallen lengte en gewicht binnen de norm. De ‘huidvorm’ van coeliakie, dermatitis herpetiformis, is bij kinderen zeldzaam.

Lichamelijk onderzoek Men bepaalt lengte en gewicht en reconstrueert de groeicurve. Verder let men op dysforie, huidafwijkingen, opge-zette buik, hepatosplenomegalie, fecesretentie, rachitische kenmerken, oedeem en hypotonie.

Differentiaal-diagnose De differentiaaldiagnose hangt af van de aard van de klachten. De differentiaaldiagnose van groeivertraging wordt gegeven in tabel IV-1, die van chronische diarree in tabel VIII-1. Men moet vooral denken aan voedselallergie, giardiasis, CF en (bij oudere kinderen) de ziekte van Crohn.

Aanvullend onderzoek Het symptoom dat vaak als eerste met coeliakie in verband wordt gebracht, chronische diarree, is daar allerminst typisch voor (zie tabel VIII-1). Bovendien reageert diarree vaak gunstig op voedingsmaatregelen, onafhankelijk van de precieze aard ervan. Ten slotte is de diagnose coeliakie op dit moment alleen te stellen tijdens de actieve fase van de ziekte. Om deze redenen moet een ‘proefdieet’ bij coeliakie worden beschouwd als een kunstfout. Aanvullend onderzoek is altijd noodzakelijk.

Bloedonderzoek. In het serum van coeliakiepatiënten komen bepaalde IgA-antilichamen in hoge titers voor, waaronder anti-endomysiumantilichamen (EmA) en anti-tTG-antilichamen (tTGA). Deze twee typen antilichamen kunnen worden gebruikt voor het opsporen van de ziekte; antigliadineantilichamen zijn te weinig betrouwbaar. Zowel sensitiviteit als specificiteit van EmA en tTGA is

hoog (90-98%), maar niet hoog genoeg om alleen daarop levenslange behandeling te baseren. Bij coeliakie komt geïsoleerde IgA-deficiëntie vaker voor; bij deze patiënten kan deze test niet worden gebruikt. Serologisch onderzoek heeft dus vooral een waarde bij de screening op coeliakie. Tijdens een glutenvrij dieet verdwijnen de antilichamen uit het bloed.

Dunnedarmbiopsie. De diagnose coeliakie kan alleen met zekerheid worden gesteld op histologisch onderzoek van dunnedarmslijmvlies. De typische afwijkingen zijn (sub)totale of ernstige partiële vlokatrofie met crypthyperplasie, ontstekingsinfiltraat in de mucosa en toename van het aantal intra-epitheliale lymfocyten. In het verleden werd voor de definitieve diagnose een glutenbelasting vereist, nu is dat lang niet altijd meer nodig.

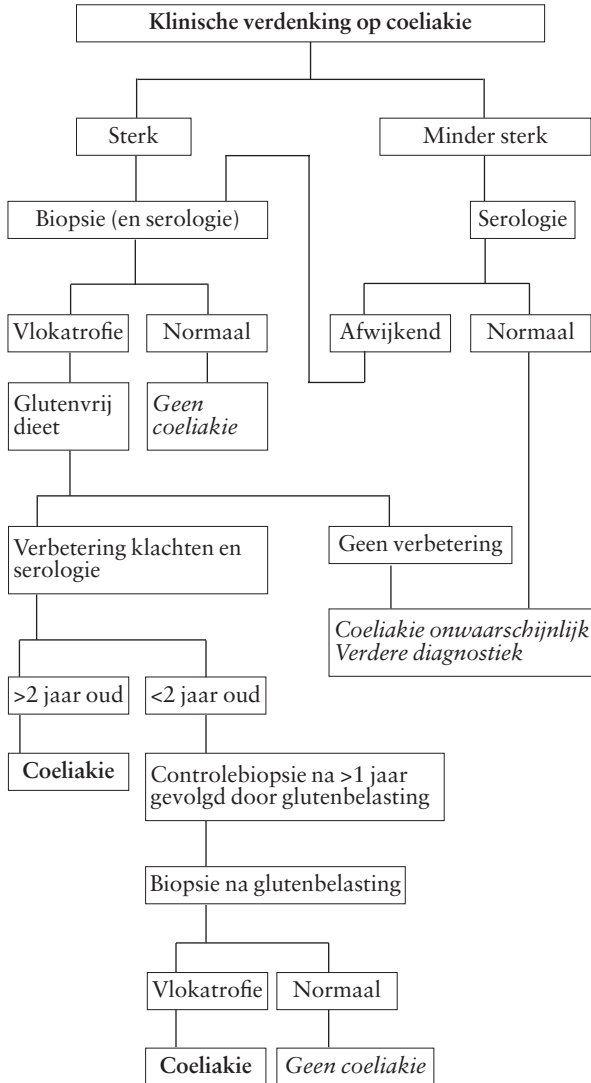
Bij *kinderen jonger dan twee jaar* staat de diagnose vast als de klachten (en de antilichamen) verdwijnen tijdens het glutenvrije dieet, de controlebiopsie na ten minste één jaar glutenvrij dieet sterk is verbeterd en het dunnedarmslijmvlies na glutenbelasting opnieuw histologische afwijkingen vertoont. Er zijn bij hen dus drie biopsieën nodig (zie figuur 9-1).

Bij *oudere kinderen* met passende klachten, afwijkende coeliakieserologie en vlokatrofie staat de diagnose vast als het glutenvrije dieet de klachten doet verdwijnen, terwijl de serologie normaliseert. Eén biopsie volstaat dus voor de diagnose.

Bij kinderen die (nog) *geen duidelijke klachten* hebben, maar bij wie vanwege familiescreening, een met coeliakie geassocieerde ziekte of het syndroom van Down afwijkende coeliakieserologie en vlokatrofie worden gevonden, staat de diagnose vast als tijdens een glutenvrij dieet de eventuele klachten verdwijnen, de serologie normaliseert en de histologische afwijkingen sterk verbeteren. Bij hen worden dus ten minste twee biopsieën noodzakelijk geacht.

FIGUUR 9-1

Stroomschema van diagnostiek en behandeling van coeliakie bij kinderen.



Bij sterke klinische verdenking op coeliakie wordt dus altijd een dunnedarmbiopsie verricht, ook als de coeliakieserologie negatief is. Bij minder uitgesproken verdenking, bijvoorbeeld bij atypische klachten, familieonderzoek en het syndroom van Down, wordt de noodzaak van biopsie bepaald aan de hand van de uitslag van het serologisch onderzoek.

Therapie

De behandeling bestaat uit een levenslang te volgen strikt glutenvrij dieet. Ook sporen gluten kunnen bij herhaaldelijk contact darmbeschadiging geven. Het is een gecompliceerd dieet: niet alleen brood en broodproducten, maar ook de meest uiteenlopende industrieel bereide voedingsmiddelen bevatten gluten. Het Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl) verzorgt de uitgave van een glutenvrije merkartikelenlijst. Bij verjaardagsfeestjes en restaurantbezoek moet uitgebreid vooroverleg plaatsvinden. Bij de Nederlandse Coeliakievereniging (www.coeliakievereniging.nl) bestaat veel kennis op dit gebied.

Complicaties en prognose

Voedingsfouten hebben zelden directe gevolgen, maar ze leiden op den duur tot terugkeer van de enteropathie. Coeliakiepatiënten die hun dieet niet of niet goed volgen, hebben meer kans op complicaties, waaronder geringe lengte, chronische moeheid, chronische anemie, diarree, dunnedarmkanker, osteoporose en infertiliteit. Daarom is ook op lange termijn goede medische en diëtistische begeleiding nodig. Ten minste 10% van de kinderen met coeliakie heeft een ermee samenhangende aandoening, zoals geïsoleerde IgA-deficiëntie, dermatitis herpetiformis, diabetes mellitus type 1, auto-immuunthyreoïditis en -hepatitis.

Literatuur

- Csizmadia CDGS, Mearin ML, Blomberg BME von, et al.
An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands.
Lancet 1999;353:813-4.
- Mearin ML, Kneepkens CMF, Houwen RHJ. Diagnostiek van coeliakie bij kinderen; richtlijnen van kindergastro-enterologen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1999;143:451-5.
- Mearin ML, Kneepkens CMF. Coeliakie. In: Kneepkens CMF, Taminau JAJM, Polman HA (red). *Werkboek kindergastro-enterologie*. 2e druk. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2002:265-74.