



Samenvatting van het proefschrift

M.P.M. Adriaanse

"Progress toward less invasive diagnosis and better recognition of disease activity and complications of celiac disease"

Promotiedatum: 21 april 2017

Universiteit: Universiteit Maastricht

Promotores:

Prof. dr. W.A. Buurman

Prof. dr. L.J.I. Zimmermann

Copromotor:

Dr. A.C.E. Vreugdenhil

Coeliakie is een frequent voorkomende chronische aandoening in genetisch vatbare personen leidend tot beschadiging van het intestinale epitheel. Het visualiseren van de typische intestinale afwijkingen (intra-epitheliale lymfocytose, crypthyperplasie en vlokatrofie) door middel van het duodenumbiopsie is traditioneel de gouden standaard voor het diagnosticeren van coeliakie. Dit is echter een invasieve en kostbare procedure. Sinds enkele jaren is dit biopsie niet meer noodzakelijk bij een goed geselecteerde patiëntgroep (kinderen met symptomen, sterk verhoogde tTG-IgA antistoffen, EMA-IgA positiviteit en genetische aanleg). Het biopsie blijft echter noodzakelijk bij kinderen die niet aan alle criteria voldoen en bij volwassen patiënten. Er is daarnaast behoefte aan een sensitieve niet-invasieve marker voor evaluatie van mucosaal herstel na start van het glutenvrije dieet en gedurende een glutenbelastingtest.

In dit proefschrift tonen wij dat serum I-FABP, een eiwit in de enterocyt dat wordt afgegeven aan de systemische circulatie bij darmschade, een sensitieve marker is voor ziekteactiviteit bij coeliakie. Een verhoogde I-FABP concentratie bij kinderen in combinatie met een verhoogd tTG-IgA en de aanwezigheid van HLA-DQ2/8 antigenen blijkt voorspellend voor coeliakie. In bijna de helft van de kinderen met een licht verhoogde tTG-IgA, bij wie een duodenumbiopsie momenteel noodzakelijk is, kon de diagnose worden bevestigd door een verhoogde I-FABP concentratie. Eliminatie van gluten uit het dieet leidde tot daling van de I-FABP concentraties, wat de diagnose bevestigd. Er bestaat bovendien een associatie tussen de histologische bevindingen en I-FABP concentraties bij volwassen patiënten op een glutenvrij dieet. Implementatie van dit algoritme zou de kosten, complicaties en emotionele impact op kinderen en hun ouders kunnen verminderen.

Een klein deel van de coeliakiepatiënten ontwikkelt resistentie tegen het glutenvrije dieet (refractaire coeliakie, RCD), waarbij vroege identificatie en behandeling van belang zijn. I-FABP



concentraties in RCD type II patiënten waren significant verhoogd ten opzichte van ongecompliceerde coeliakie patiënten die histologisch en serologisch waren hersteld. Met name in combinatie met andere niet-invasieve markers, zou circulerend I-FABP kunnen bijdragen aan differentiatie van RCD van ongecompliceerde ziekte. Een andere uitdaging tot slot zijn individuen met tegenstellende serologische en histologische bevindingen. Een glutenbelastingtest kan hierbij uitkomst bieden. Evaluatie van glutenresponsiviteit berust momenteel op autoantistoffen en het duodenumbiopt. De resultaten in dit proefschrift suggereren dat I-FABP een vroegere marker is voor ziekteactiviteit door gluteninname dan de autoantistoffen.

Een andere bruikbare test in het diagnostisch algoritme van coeliakie is genotypering van de HLA-DQ2 en -DQ8 moleculen. Afwezigheid hiervan sluit de diagnose vrijwel volledig uit. Traditioneel berust dit op een bloedafname. In dit proefschrift tonen we dat een wangslijmvliestest, welke eenvoudig thuis kan worden afgenomen zonder geschoold personeel, voldoende kwaliteit en kwantiteit DNA oplevert voor HLA typering, ook bij zuigelingen.

Implementatie van niet-invasieve markers voor ziekteactiviteit en genetische vatbaarheid voor coeliakie verminderen de belasting van diagnostische testen in zowel klinisch verdachte patiënten als in populaties met een verhoogd risico op de aandoening.