



Samenvatting van het proefschrift

Amani Mubarak

"Diagnostics in celiac disease"

Promotiedatum: 11 maart 2014

Universiteit: Universiteit Utrecht

Promotor:

Prof. dr. E.E.S. Nieuwenhuis

Prof. dr. F.J.W. ten Kate

Co-promotor:

Dr. R.H.J. Houwen

Coeliakie (gluten intolerantie) is de meest voorkomende erfelijk aangelegde voedselintolerantie en komt voor bij 1% van de bevolking. Ziekte specifieke antistoffen gemeten in het bloed en histologie verkregen d.m.v. een dunne darm biopsie, zijn methoden om de ziekte vast te stellen, maar geen enkele methode is optimaal. Het doel van dit proefschrift was om bij te dragen aan een verbetering van de diagnostiek van coeliakie bij kinderen. In het verleden werd gedacht dat een dunne darm biopsie de gouden standaard is om coeliakie vast te stellen. In het eerste deel van het proefschrift werd echter aangetoond dat er in sommige gevallen een onenigheid over de diagnose tussen verschillende pathologen kan bestaan en dat er dus in sommige patiënten een verkeerde diagnose wordt gesteld. Op basis van deze bevindingen wordt er nu geadviseerd om in het geval van een discrepantie tussen de bloeduitslagen en het biopt, een revisie van het biopt te verrichten, alvorens andere stappen te ondernemen. Daarnaast werd aangetoond dat het verrichten van additionele immuno-histochemische kleuringen (CD3 kleuringen) van toegevoegde waarde kan zijn om de juiste diagnose te stellen. In het tweede deel van het proefschrift werden niet-invasieve methoden voor de diagnostiek van coeliakie onderzocht. Humaan leukocyt antigeen (HLA) typering is de beste methode voor het uitsluiten van coeliakie. Er werd aangetoond dat naast HLA-DQ2.5 en HLA-DQ8, HLA-DQ2.2 ook als positief dient te worden beschouwd, wanneer er op coeliakie wordt getest. Als men dit niet doet, zouden bijna 6% van de coeliakie patiënten gemist worden. Tevens werden serologische markers voor de diagnostiek naar coeliakie onderzocht. Immuunglobuline A antistoffen tegen tissue-transglutaminase (tTGA) en endomysium (EMA) zijn specifieke en sensitieve methoden om op coeliakie te screenen. Echter beide bepalingen zijn niet 100% betrouwbaar. De nieuw ontwikkelde antistoffen tegen gedeamideerd gliadine (α -DGP) werden onderzocht en bleken over het algemeen niet betrouwbaarder te zijn dan EMA en tTGA. Ze bleken wel een toegevoegde

waarde bij patiënten <2 jaar te hebben en moeten dus in deze patiëntengroep worden meegenomen in het screeningspakket voor coeliakie. Tot slot, werden met restro- en proscpectieve studies aangetoond dat een de diagnose coeliakie in bepaalde gevallen ook zonder biopt gesteld kan worden. Dit geldt voor alle symptomatische kinderen met een tTGA van minimaal 100 U/ml. Er werd ook laten zien dat kinderen met deze hoge waardes inderdaad een ernstigere ziekte hebben dan kinderen met coeliakie en lagere tTGA waardes: de groep met een tTGA ≥ 100 U/ml heeft vaker extra-intestinale manifestaties en uitgebreidere histologische afwijkingen. Bovendien hebben ze ook een ernstiger genotype met meer met coeliakie geassocieerde HLA heterodimeren.