



Samenvatting proefschrift
Wieke H.M. Verbeek

'Refractory Coeliac Disease, Diagnosis, Pathogenesis and Treatment'

Promotiedatum: 6 februari 2009

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. Chris J.J. Mulder

Co-promotores:

Dr. Marco W.J. Schreurs

Dr. Abdulbaqi Al-toma

Coeliakie is een veel voorkomende ziekte die wordt veroorzaakt door een overgevoeligheid voor gluten. Gluten is een belangrijk bestanddeel van o.a. tarwe en wordt in veel voedingsmiddelen verwerkt. Bij het eten van gluten krijgen de meeste patiënten een ontstekingsreactie in de darm en beschadigt de darmwand, hierdoor ontstaan vaak buikklachten, diarree en gewichtsverlies. De ontstekingsreactie in de darmwand wordt veroorzaakt door bepaalde cellen in de darm die verantwoordelijk zijn voor de afweer, genaamd T-lymfocyten. De laatste jaren worden er, mede dankzij de verbeterde diagnostiek, meer en meer coeliakiepatiënten gediagnosticeerd bij wie maag- darmklachten niet op de voorgrond staan. Het betreft hier patiënten met o.m. groeiachterstand, bloedarmoede, chronische vermoeidheid, hormonale stoornissen of osteoporose.

De therapie van coeliakie bestaat uit het instellen van een glutenvrij dieet, dat levenslang gevolgd moet worden. Bij vrijwel alle coeliakiepatiënten normaliseren de klachten dan en herstelt de darm. Bij een zeer gering aantal patiënten echter, veelal op volwassen leeftijd gediagnosticeerd, herstelt de darm niet en blijft de ontstekingsreactie in de darm bestaan. Er kunnen complicaties optreden, ook al volgen de patiënten een strikt glutenvrij dieet. Bij deze mensen spreekt men van refractaire coeliakie (RCD).

Een zeer ernstige complicatie van refractaire coeliakie is een bepaalde vorm van lymfeklierkanker in de dunne darm, enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom (EATL) genoemd. Deze vorm van kanker ontstaat uit een deel van de hierbovengenoemde T-lymfocyten. Deze specifieke T-lymfocyten kenmerken zich door een afwijkend eiwitpatroon op het celoppervlak. Een EATL (enteropathie geassocieerd T-cel lymfoom) wordt vrijwel uitsluitend gevonden bij patiënten bij wie op volwassen leeftijd coeliakie werd vastgesteld, meestal voorafgegaan door een stadium van RCD (refractaire coeliakie). Op dit moment kan niet goed voorspeld worden welke RCD patiënten EATL zullen ontwikkelen en welke niet.

In dit proefschrift worden de ontwikkelingen op het gebied van de diagnose en de daaropvolgende behandeling van RCD en EATL besproken, daarnaast wordt inzicht gegeven in factoren die een rol spelen in het ontstaan van RCD en EATL. Er wordt onderscheid gemaakt in 2 verschillende typen RCD patiënten, type I en type II, waarvan alleen type II het risico heeft op het ontwikkelen van een lymfoom. Een duidelijk criterium om onderscheid te maken tussen deze



2 subtypen ontbrak nog in de literatuur. Alleen het 'aanwezig zijn' van de hierboven genoemde afwijkende T-cellen in de dunne darm (type II) zou mogelijk een voorspellende waarde hebben bij het uiteindelijk ontwikkelen van EATL. Zoals al eerder gezegd hebben deze T-cellen een afwijkend ofwel 'aberrant' eiwitpatroon aan het oppervlakte, ook wel celoppervlakte 'markers' genoemd, aan de hand waarvan verschillende afweercellen gekenmerkt en onderscheiden kunnen worden. De gevolgen die het aantonen van een bepaalde hoeveelheid van deze afwijkende cellen zou hebben voor het type behandeling van RCD patiënten waren ook nog onduidelijk. Daarom was het doel in dit proefschrift om, nadat een overzicht gegeven wordt van de beschikbare literatuur over RCD en EATL (in deel 1):

1. Een 'afkapwaarde' (grenswaarde) voor deze afwijkende T-cellen te bepalen, te valideren en te onderbouwen op basis van klinische gegevens met betrekking tot de overleving van RCD en EATL patiënten (hierover gaat deel 2 van dit proefschrift).
2. Deze afwijkende T-cellen in de dunne darm verder te karakteriseren en andere factoren te zoeken die betrokken zijn bij het ontstaan van refractaire coeliakie (dit staat beschreven in deel 3).
3. Nieuwe therapieën te evalueren, die specifiek gericht zijn tegen deze afwijkende T-cellen, met als doel om de overleving te verbeteren en het ontstaan van lymfeklierkanker te voorkomen of vertragen (dit kunt u lezen in deel 4)

Samenvattend hebben we gevonden dat bij RCD op basis van het aankleuren van de verschillende 'celoppervlakte-markers' op de T-cellen in de dunne darmwand onderscheid gemaakt kan worden tussen RCD type I en II. RCD type I heeft een afkapwaarde van minder dan 20% 'aberrante' T-cellen, RCD type II heeft een afkapwaarde van meer dan 20% 'aberrante' T-cellen. De prognose van refractaire RCD type I (zonder afwijkende cellen) lijkt goed. Sterfte gerelateerd aan deze vorm van coeliakie, of de ontwikkeling van RCD II of EATL, werd niet waargenomen. Daarentegen bestaat er bij de groep patiënten met RCD type II een sterk verhoogde kans op het ontwikkelen van EATL. Binnen 4-6 jaar ontwikkelt 50-60% van de patiënten EATL. De 5-jaarsoverleving is dan slechts 8-20%. EATL is in Nederland een zeldzame aandoening, met 0.10 nieuwe gevallen per 100.000 inwoners per jaar. Bij mensen ouder dan 50 jaar ligt dit aantal aanzienlijk hoger, namelijk 2.08 nieuwe gevallen per 100.000 inwoners per jaar (met name tussen 60 en 70 jaar).

De afwijkende cellen bij RCD II kunnen diffuus verspreid door de darm maar ook buiten de darm en zelfs in de huid gevonden worden. We hebben het moleculaire mechanisme beschreven dat ten grondslag ligt aan het afwijkende markerpatroon van een van de oppervlakte-kenmerken van de 'aberrante' T-cellen bij RCD II, alsmede een genetische factor die een rol lijkt te spelen bij het ontstaan van RCD (MYO9B). Verder is er in het bloed en in de darmwand gekeken naar de aanwezigheid van bepaalde afweercellen die een dempende werking hebben op de ontstekingsreactie. Deze afweercellen, $\gamma\delta$ -T-cellen genaamd, bleken met name bij RCD type II verminderd te zijn in de darm, maar wel weer toe te nemen na effectieve therapie zodra de afwijkende cellen afnamen.

De behandeling van RCD blijft een uitdaging, met name wanneer er 'aberrante' T-cellen aanwezig zijn in de darm (RCD type II). De RCD I patiënten reageren goed op therapie die de ontstekingsreactie onderdukt (Azathioprine en Prednison) en lijken geen verhoogd risico te hebben op EATL. Voor RCD II echter, is momenteel nog geen vaststaande behandeling om EATL te voorkomen. Gelukkig ontwikkelen therapeutische strategieën zich snel. Behandeling specifiek gericht op het uitroeien van de 'aberrante' T-cel populatie in de darm, zoals met Cladribine therapie, is veelbelovend. Verder wordt autologe stamcel transplantatie (ASCT) na hoge dosis chemotherapie verder geëxploreerd, met als doel om de 'ontspoorde' ontstekingsreactie te



doorbreken door de immuunrespons te 'resetten'. Alleen Cladribine en ASCT hebben bewezen het percentage afwijkende cellen significant te reduceren. Het uiteindelijke doel van therapie bij RCD

II is om EATL te voorkomen of uit te stellen. Want er is momenteel nog geen goede behandeling voor EATL en dit lymfoom heeft een zeer sombere prognose. Omdat het om een zeldzame aandoening met kleine groepen patiënten gaat is optimale internationale samenwerking nodig. Grote studies dienen opgezet te worden, om de verschillende behandelingen te vergelijken en te komen tot een gestandaardiseerde, optimale behandeling voor RCD en EATL patiënten. Voor deze samenwerking zijn duidelijke diagnostische criteria en afspraken nodig, deze zullen hopelijk in 2009 bij het Internationale Coeliakie Congres in Amsterdam vastgesteld gaan worden, zodat de prognose van deze patiënten zal verbeteren. ◀