



# Coeliakie diagnostiek

1:200

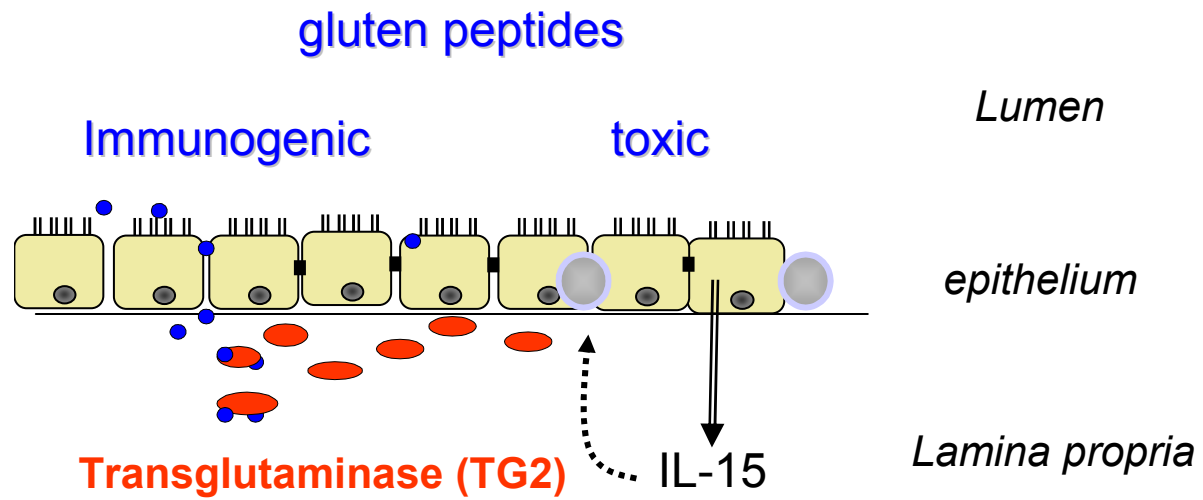
HC

CD

GVD

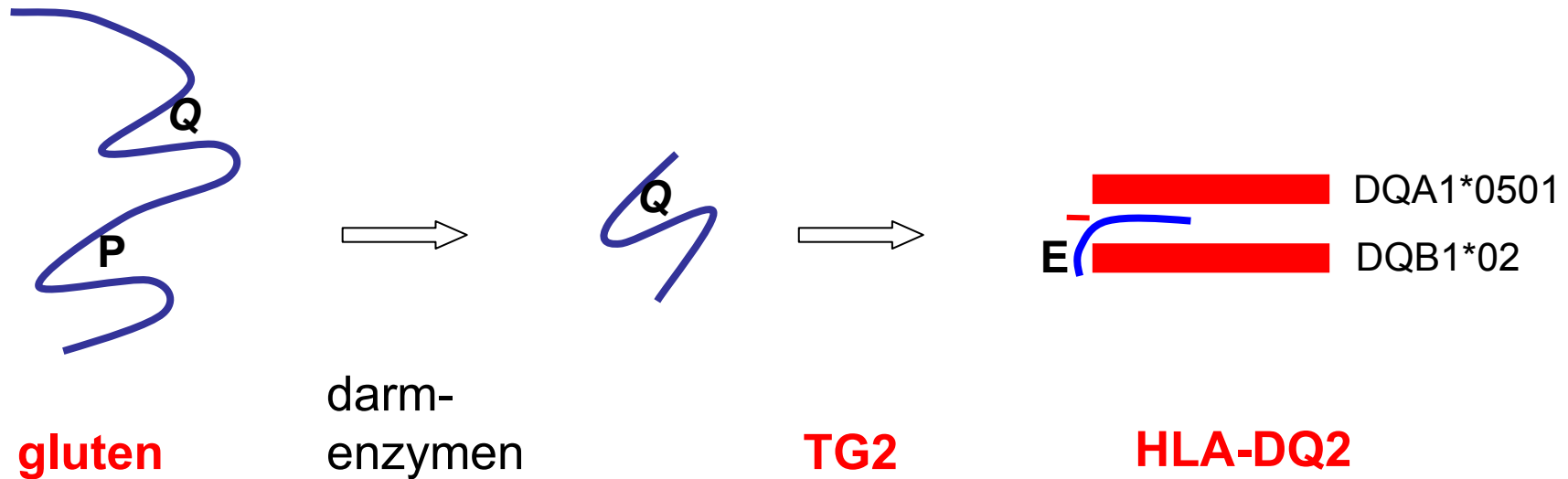
1. Pathogenese
2. Antistoffen in diagnostiek en screening
3. Richtlijnen diagnostiek
4. DGPA

5 april 2011



# Pathogenese: gliadine deamidatie door TG2

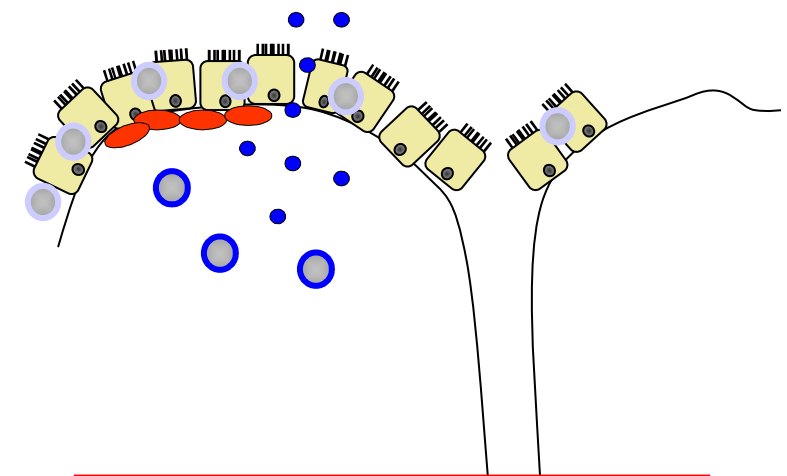
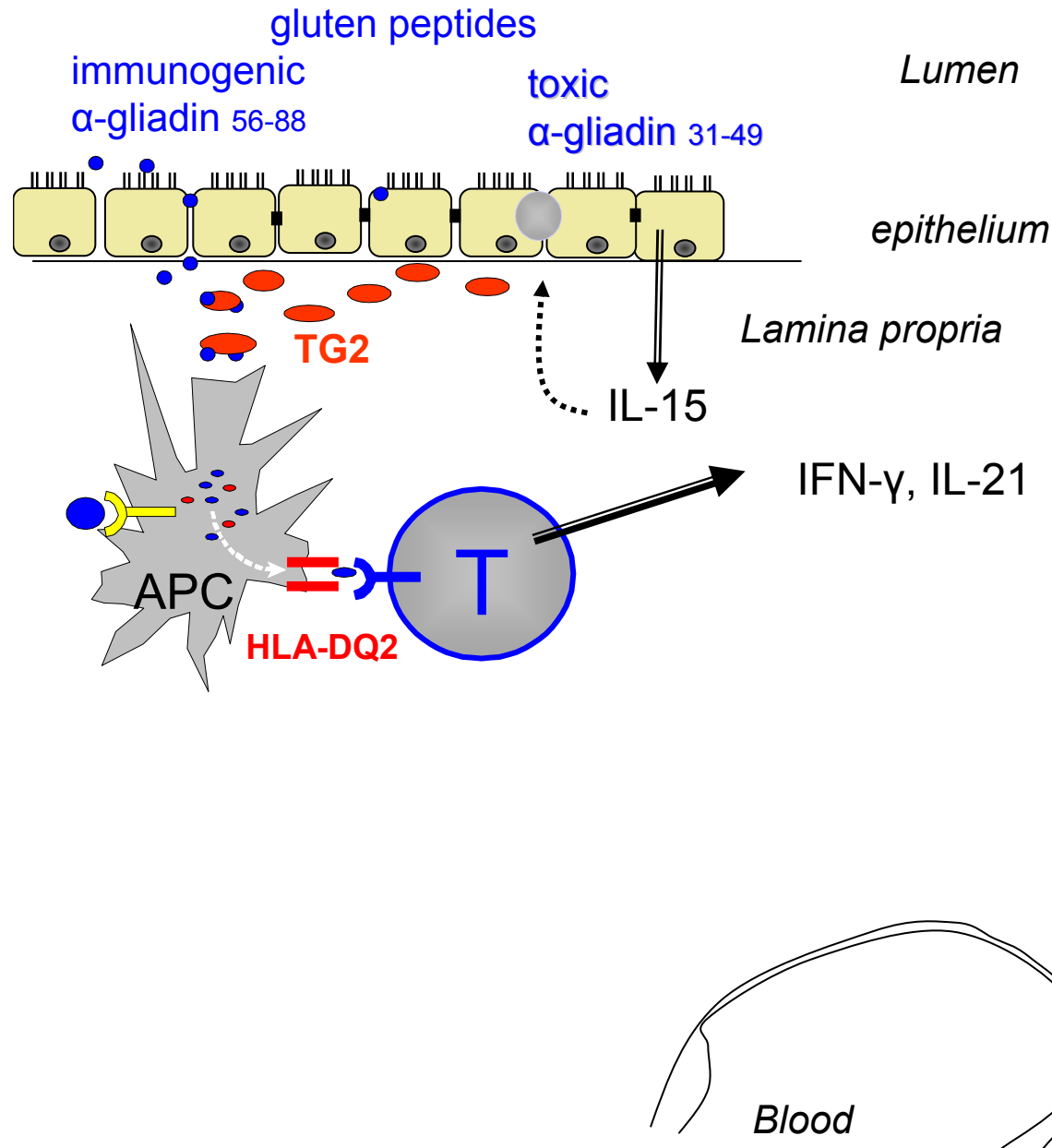
VU medisch centrum



P	proline	36%
Q	glutamine	15%
E	glutaminezuur	

TG2 = tissue transglutaminase

# Pathogenese: T cel activatie

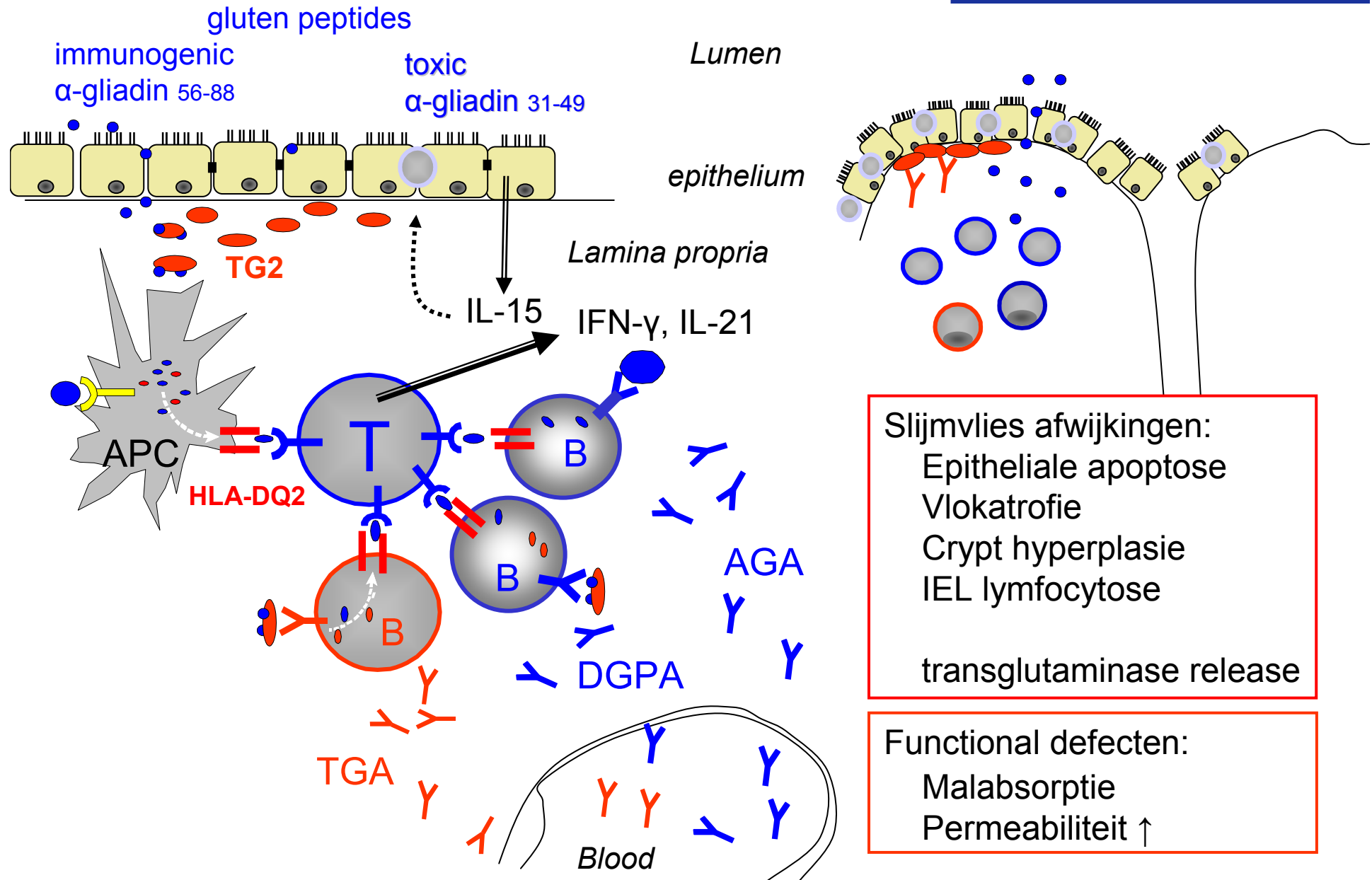


Slijmvlies afwijkingen:  
Epitheliale apoptose  
Vlokatrofie  
Crypt hyperplasie  
IEL lymphocytose  
  
transglutaminase release

Functional defecten:  
Malabsorptie  
Permeabiliteit  $\uparrow$

# Pathogenese: B cel activatie

VU medisch centrum





## Definitie:

persisterende vlokatrofie,  
crypthyperplasie en  
intraepitheliale lymfocytose  
ondanks  
een strict gluten vrij dieet (GVD)  
van >12 maanden

(Daum et al. 2005)

1-5%  
of adult onset  
CD



# Pathogenese Refractaire CD / EATL

VU medisch centrum



## Ongecontroleerde IL-15 productie??

HC

CD

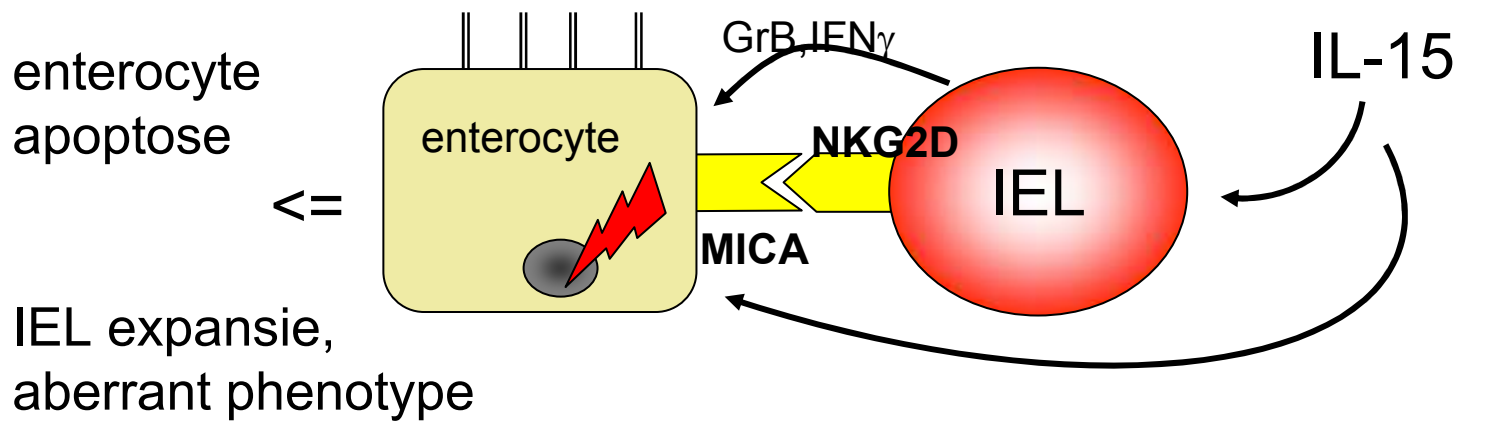
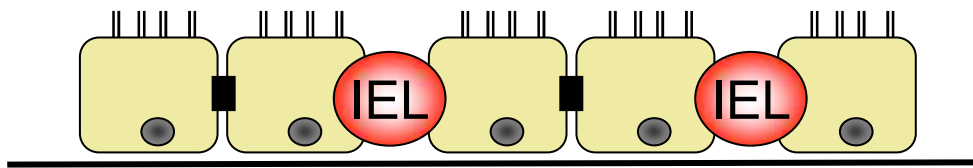
GVD

RCD

RCD II

EATL

gluten onafhankelijk



# Pathogenese Refractaire CD / EATL ??

VU medisch centrum



Aberrante T cellen ?  
Afname T $\gamma$  $\delta$  cellen?  
Apoptose defecten?

HC

CD

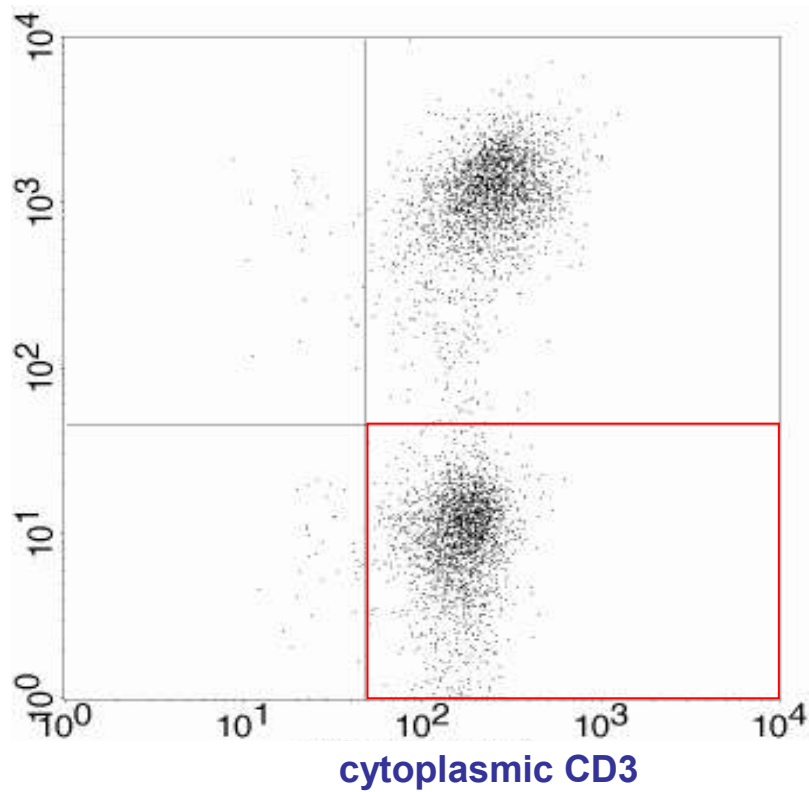
GVD

RCD

RCD II

EATL

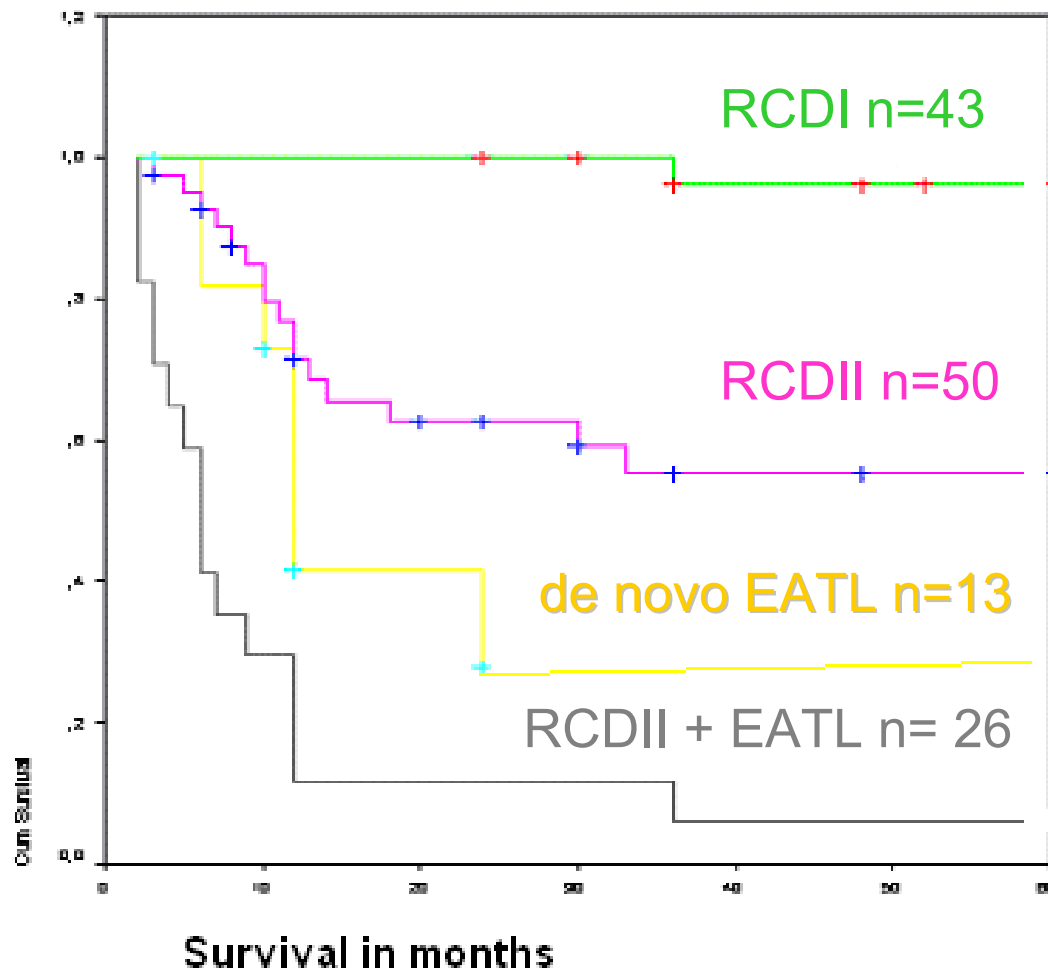
Surface CD3







EATL:  
zeldzaam maar met slechte prognose





# Coeliakie diagnostiek

HC

CD

GVD

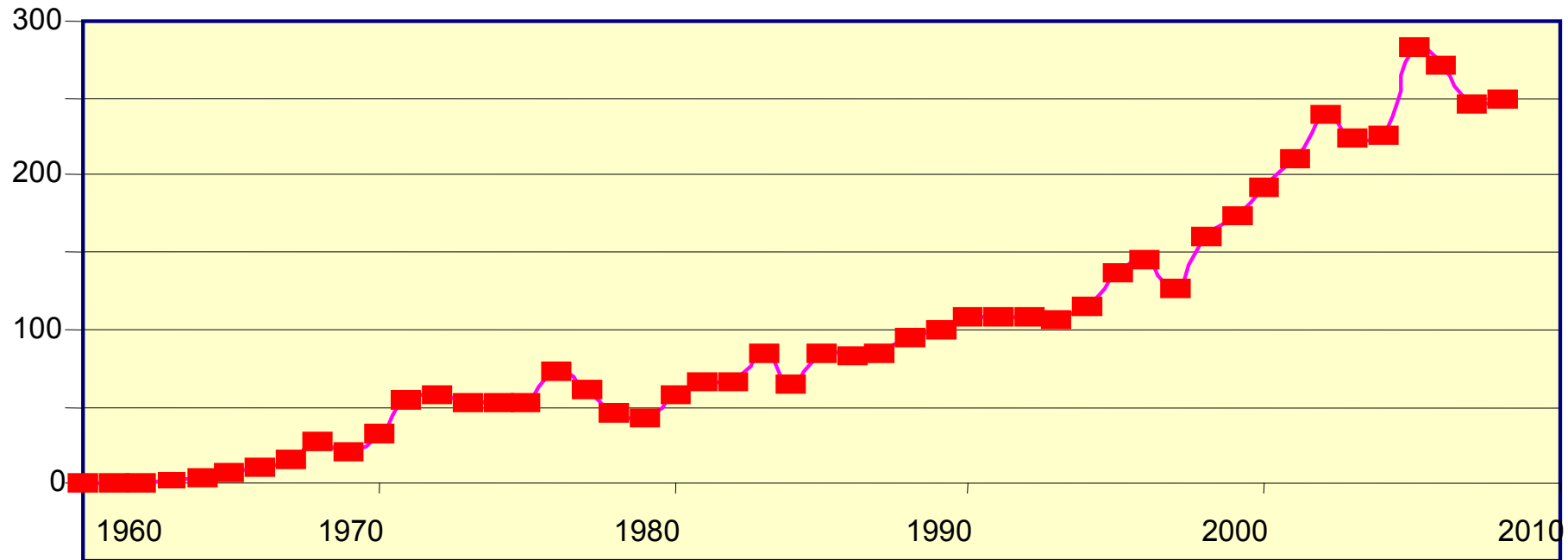
1. Pathogenese
2. Antistoffen in diagnostiek en screening
3. Richtlijnen diagnostiek
4. DGPA

# Antistoffen: 50 jaar celiac serology'

VU medisch centrum



Publicaties/jaar



year

deamidated AGA

transglutaminase (TGA)

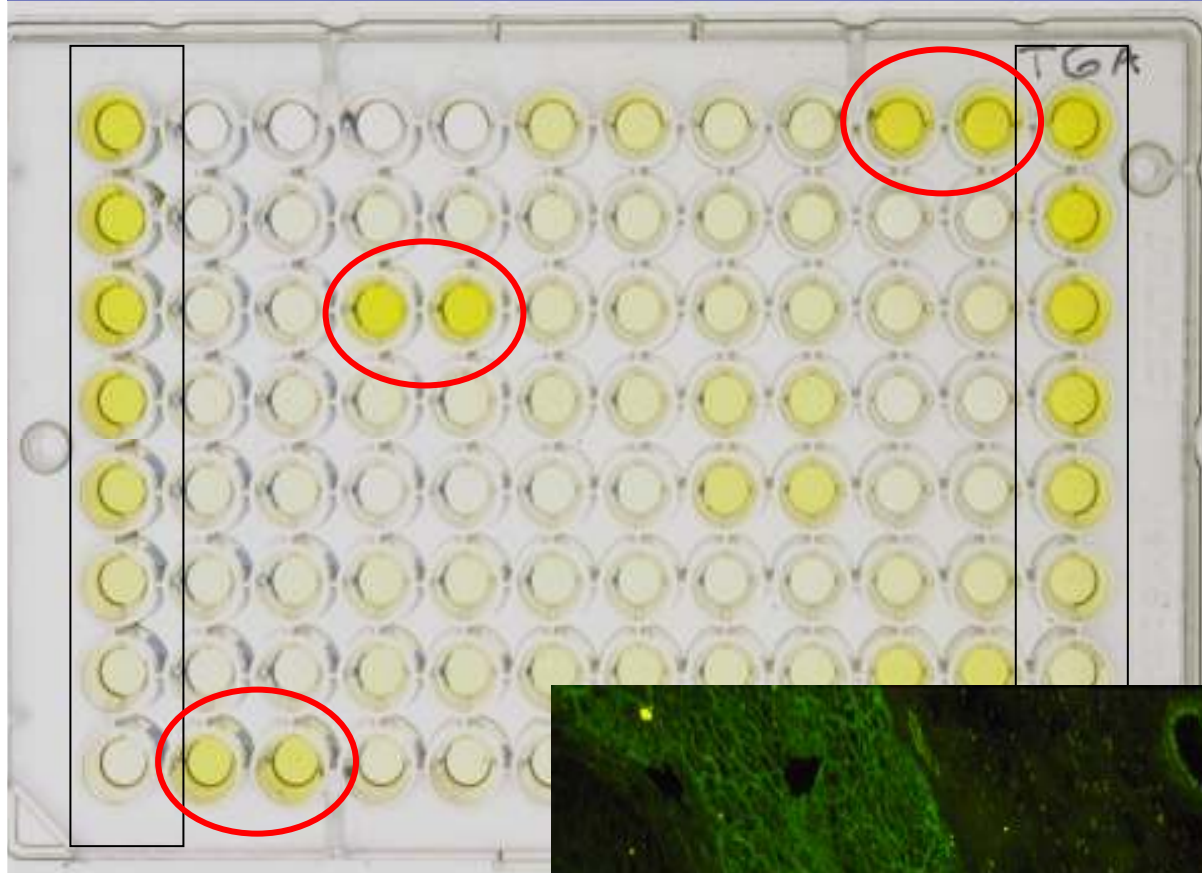
endomysium (EMA)

reticuline (ARA)

gliadine (AGA)

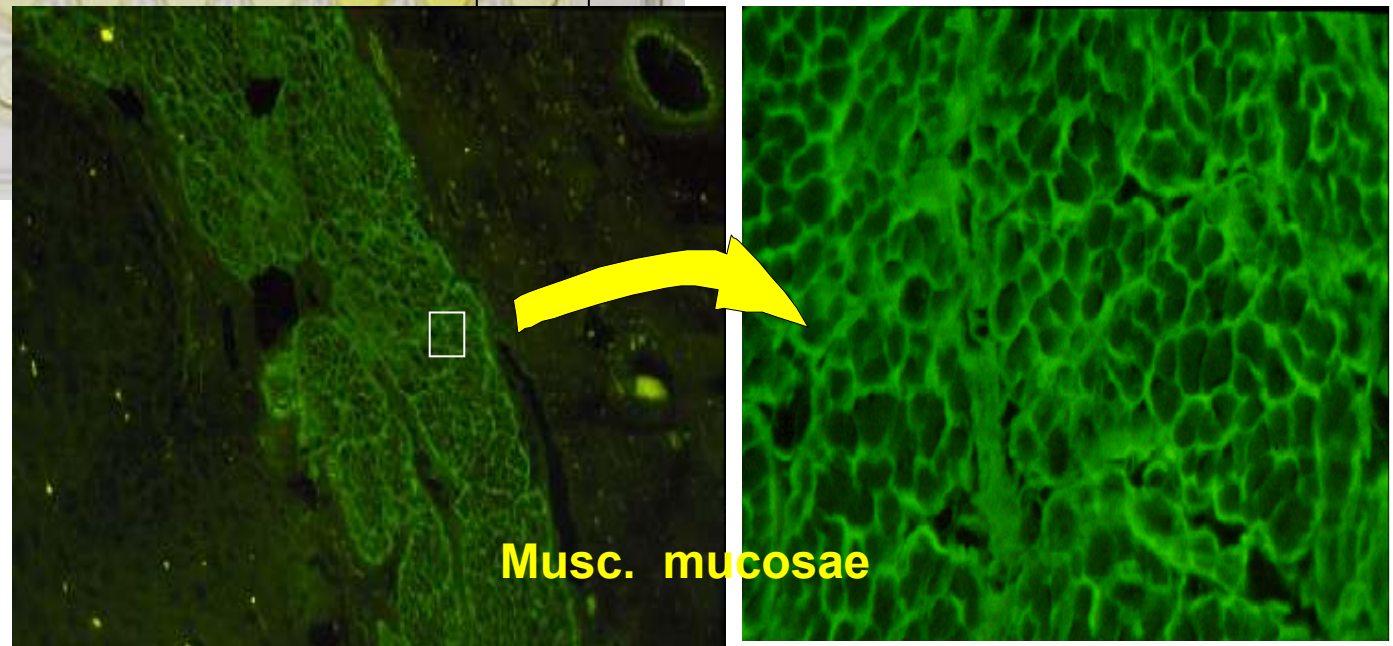
# Antistoffen: assays

VU medisch centrum



TG2 antistoffen  
(TGA)  
ELISA /FEIA/ robots

endomysium antistoffen  
(EMA)  
IIFT op oesophagus



# Antistoffen: diagnostische waarde

VU medisch centrum



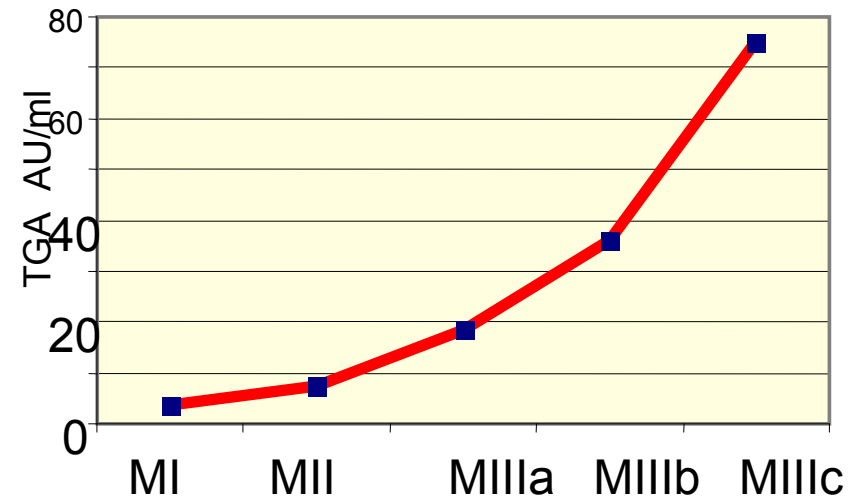
	Sensitiviteit	Specificiteit	Odds ratio meta analyse <sup>1)</sup>
AGA	+ 70 – 80%	++ 85 – 95%	40
EMA	+++ 90-100%	+++ 95-100%	553
TGA	+++ 90-100%	+++ 95-100%	469

<sup>1)</sup> ESPGHAN  
JPGN in press



## Vals negatieve serologie

- Geringe mucosale afwijking (M3a)
- IgA-deficientie (10x zo frequent in CD)
- Laag gluten gebruik

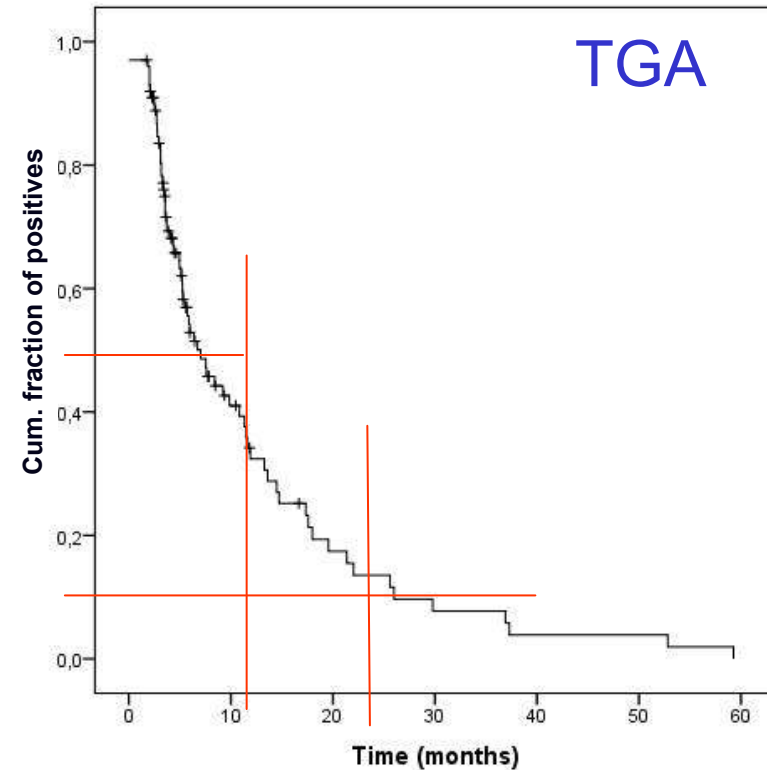
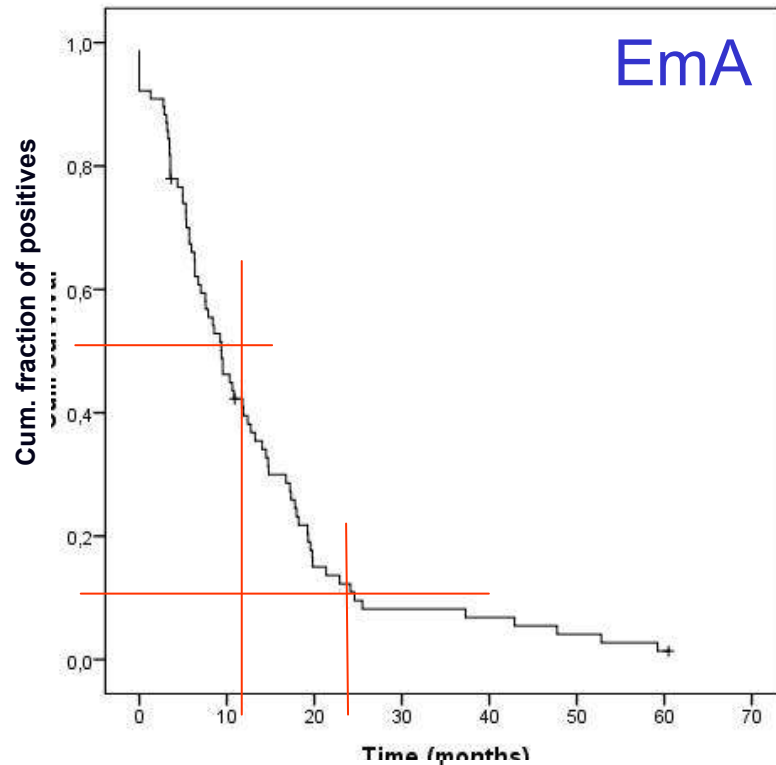


Tursi et al, 2003

## Vals positieve serologie

- AGA vaak positief in Down syndrome zonder EMA / TGA
- Contaminatie van TG2 preparaten (ook hr preparaten)
- Transiënte EmA en TGA in DQ2/8 individuen

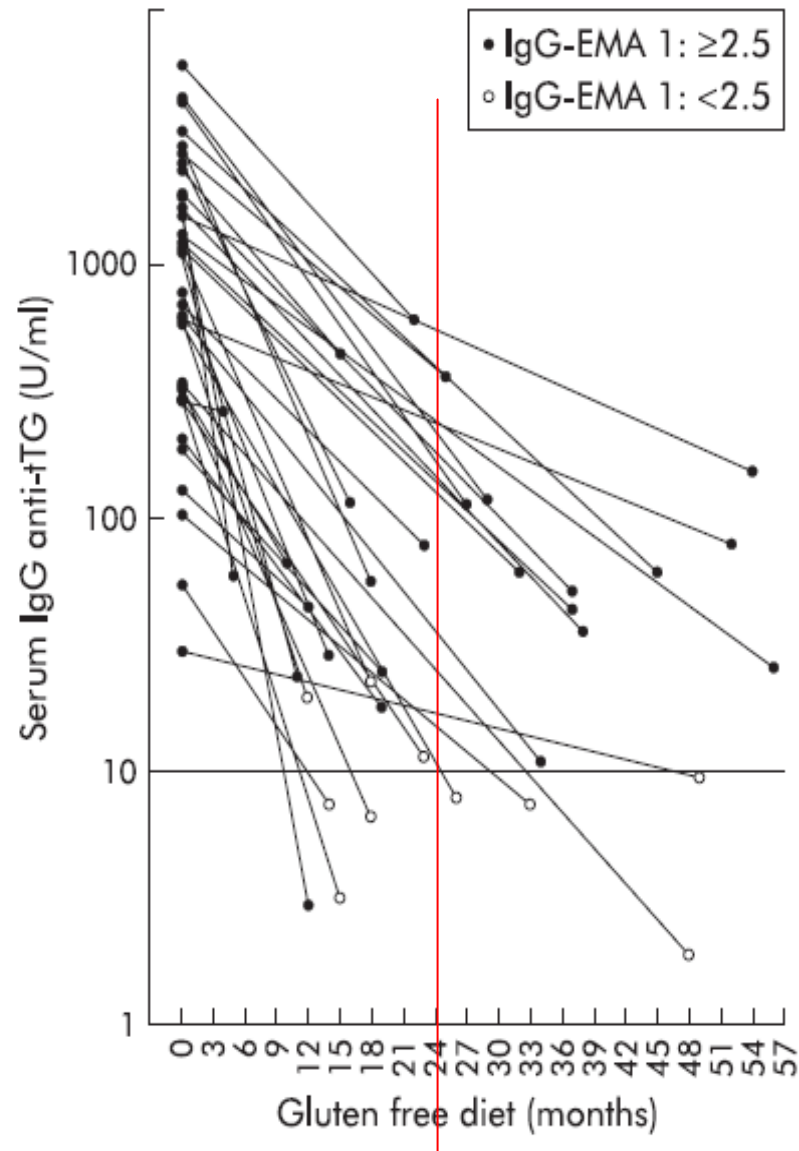
# Antistoffen: beloop na GVD



	Time (months)					
	3	6	9	12	18	24
% EmA (negative)	12	34	47	61	77	88
% tTGA ( $\leq 10$ U/ml)	17	47	56	68	81	86

# Antistoffen: beloop na GVD in IgA deficiënte patiënten

VU medisch centrum



De meeste patiënten zijn na 24 maanden nog niet genormaliseerd!

Korponay-Szabó et al, 2003





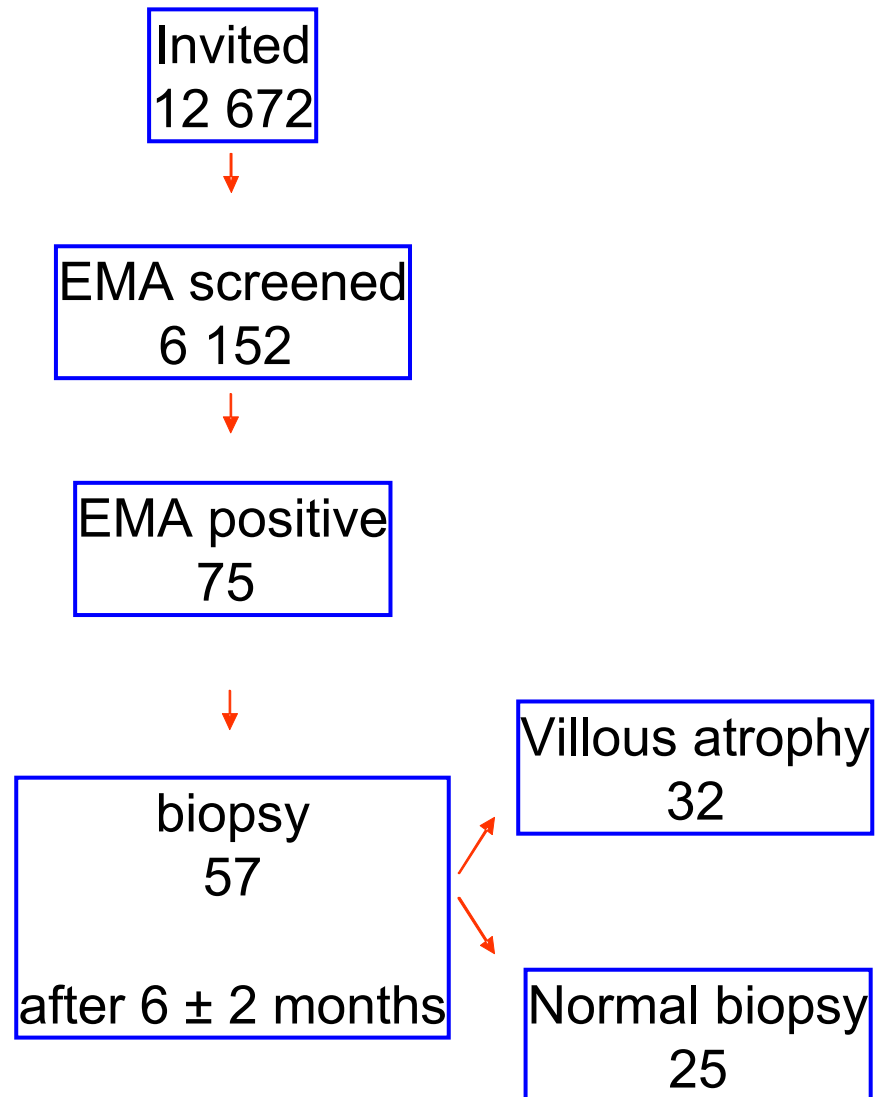
- |  |   |             |
|--|---|-------------|
| 1. Eerste graads familieleden              | } | 10 - 20% CD |
| 2. Diabetes type I                         |   |             |
| 3. Autoimmuun schildklierlijden            | } | 5-10% CD    |
| 4. Onverklaarde infertiliteit en miskramen |   |             |
| 5. Onverklaarde osteoporose                |   |             |
| 6. Down syndroom                           | } | 25% CD      |
| 7. T cel lymfoom                           |   |             |

# Antistoffen: populatie screening (peuters)

VU medisch centrum

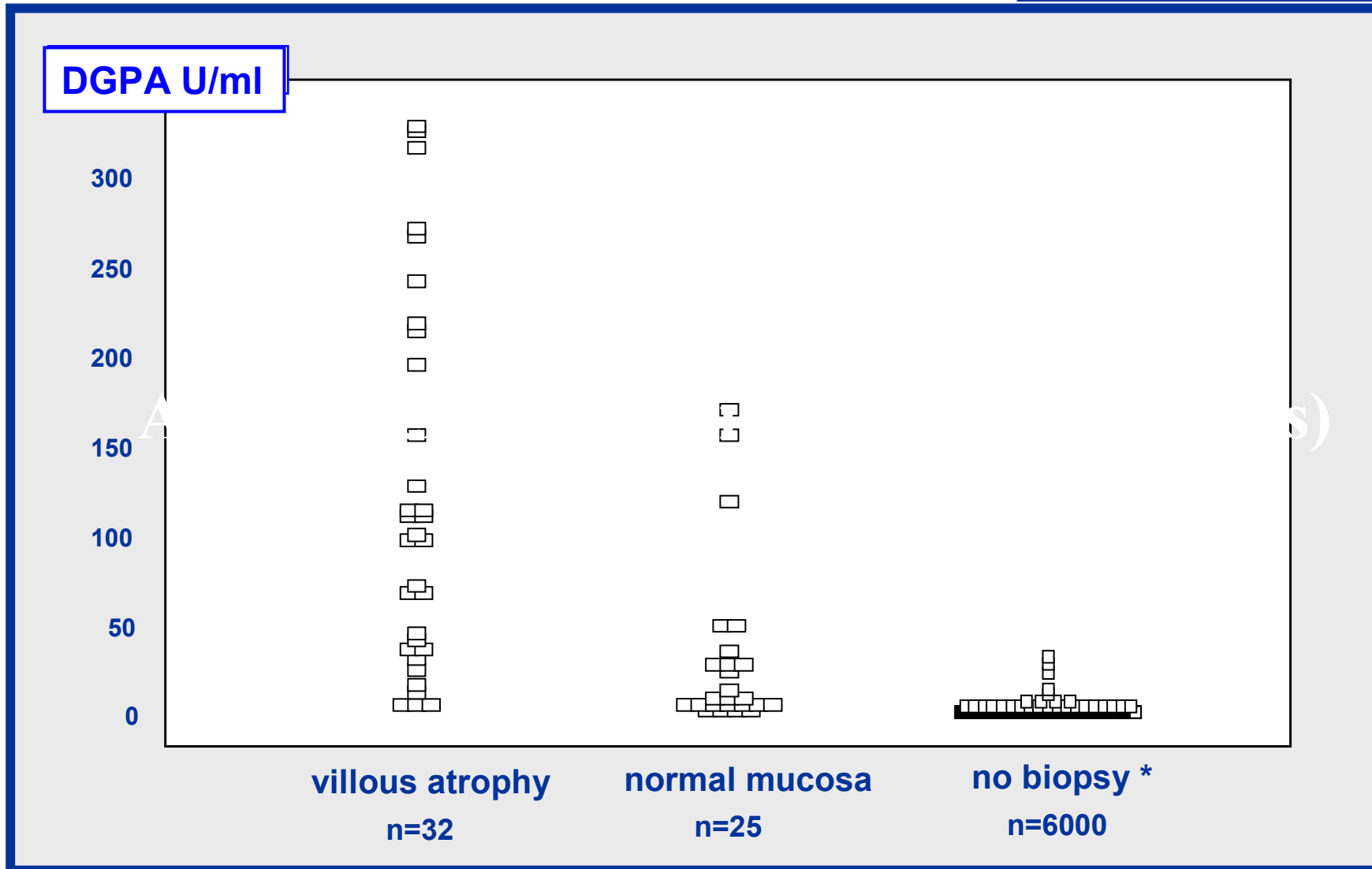


Csizmadia et al, 1999



# Antistoffen: populatie screening (peuters)

VU medisch centrum



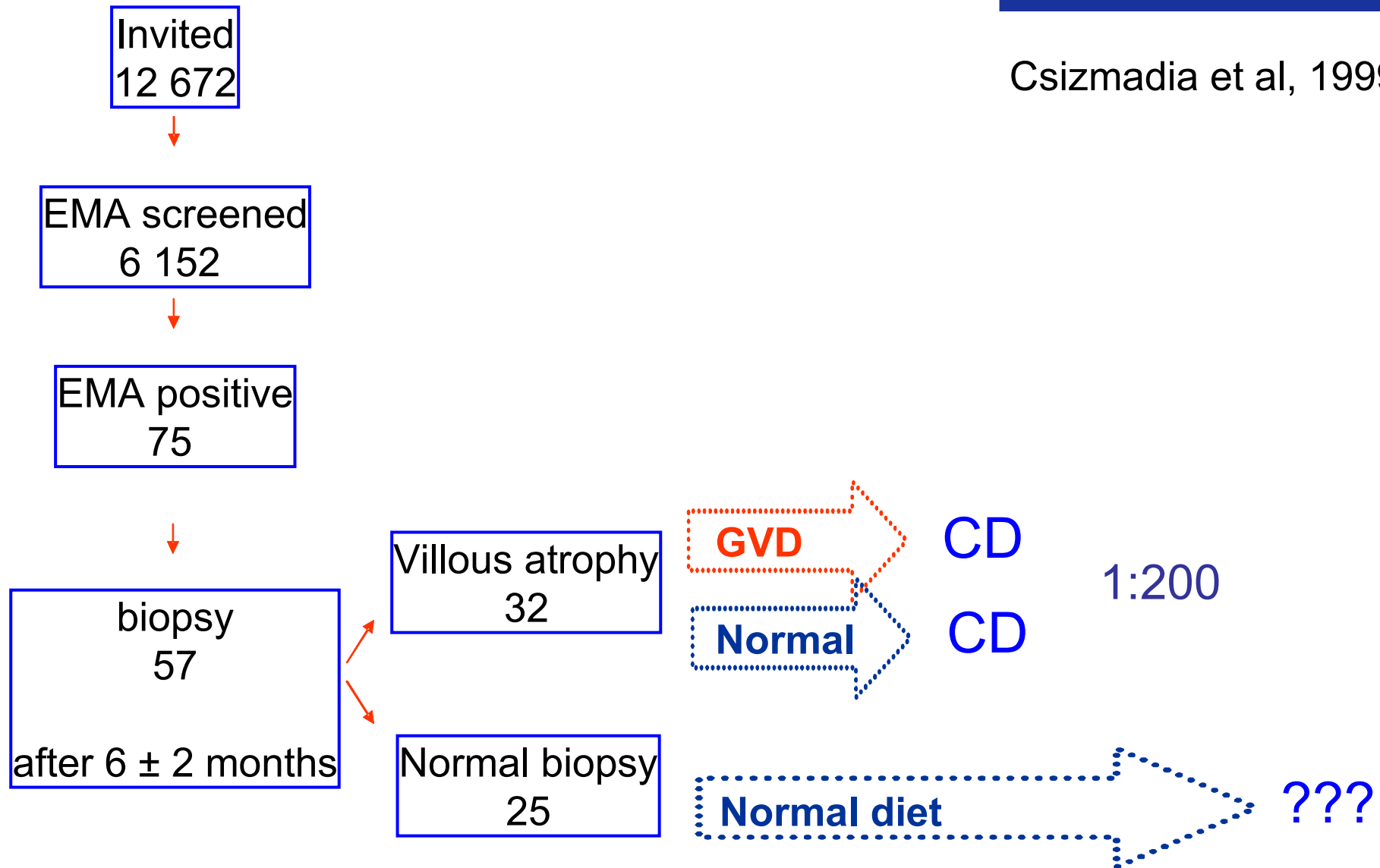
\* Randomly selected EMA-negatives

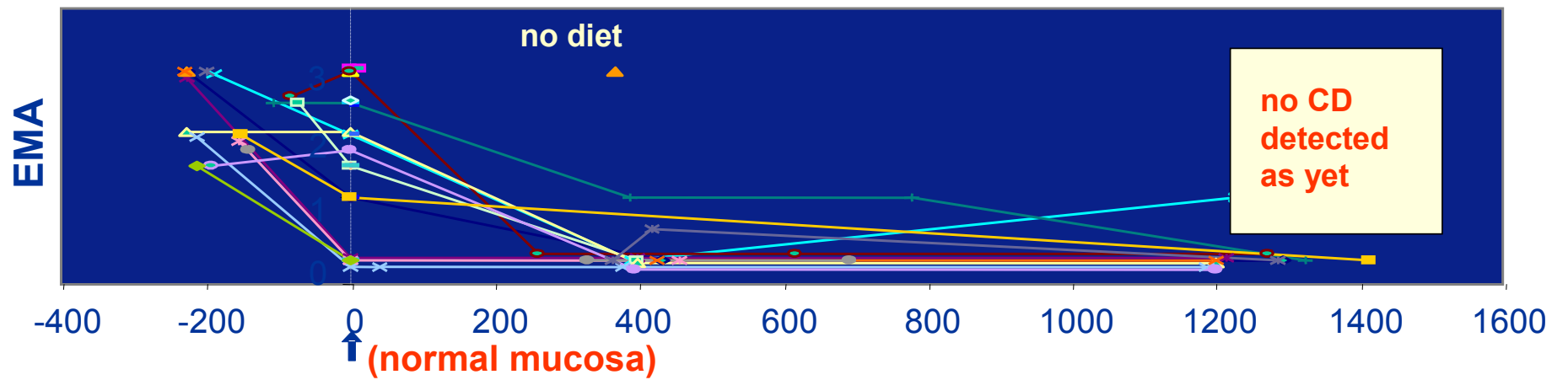
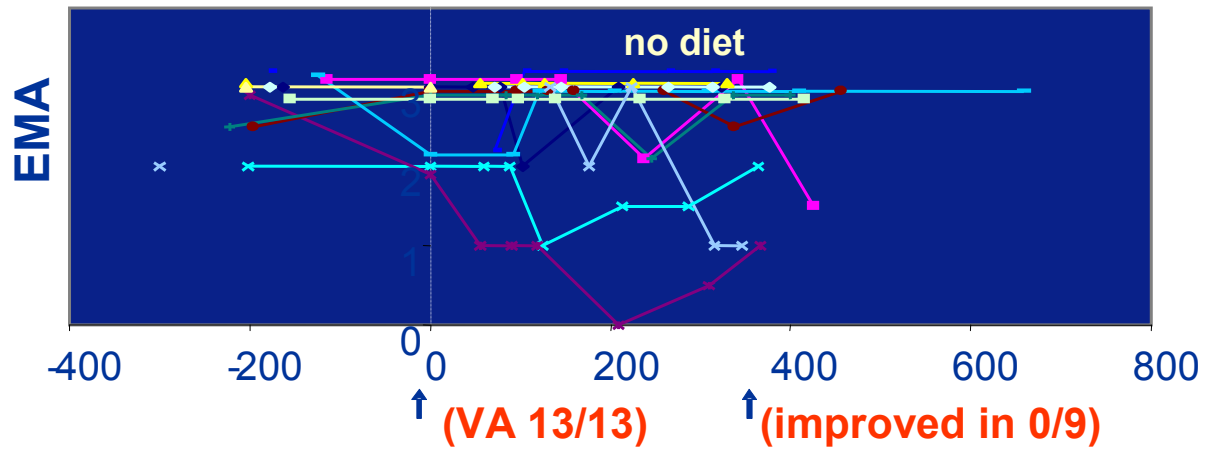
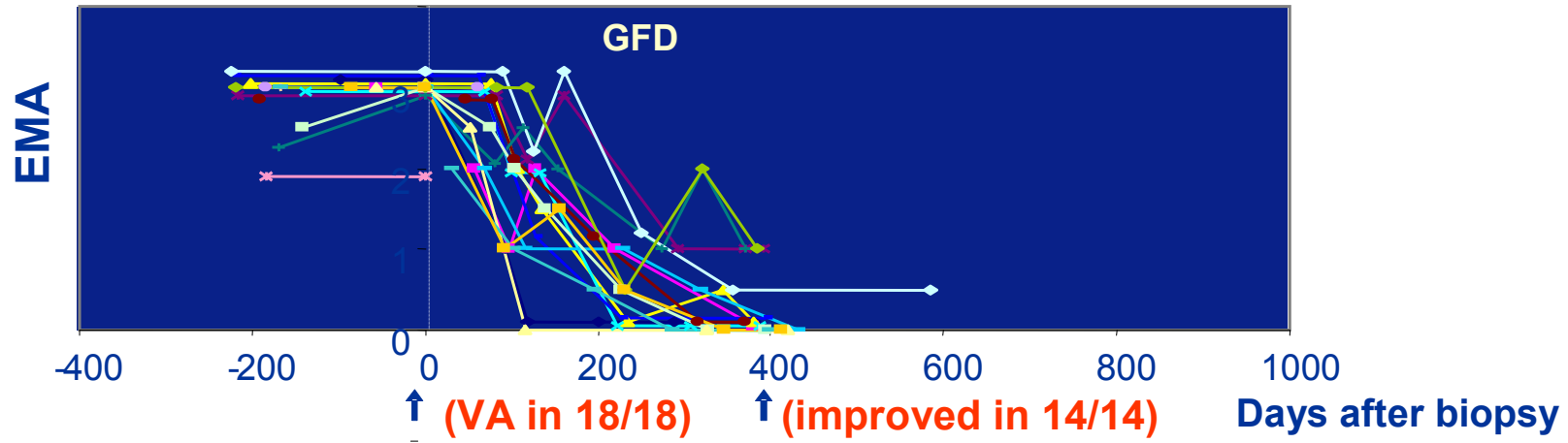
# Antistoffen: populatie screening (peuters)

VU medisch centrum



Csizmadia et al, 1999







# Coeliakie diagnostiek

HC

CD

GVD

1. Pathogenese
2. Antistoffen in diagnostiek en screening
3. **Richtlijnen diagnostiek**
4. DGPA



## 5 pijlers

- Serologie
- Klinisch beeld
- Duodenum biopt
- Relatie met gluten gebruik
- HLA-type

HC

CD

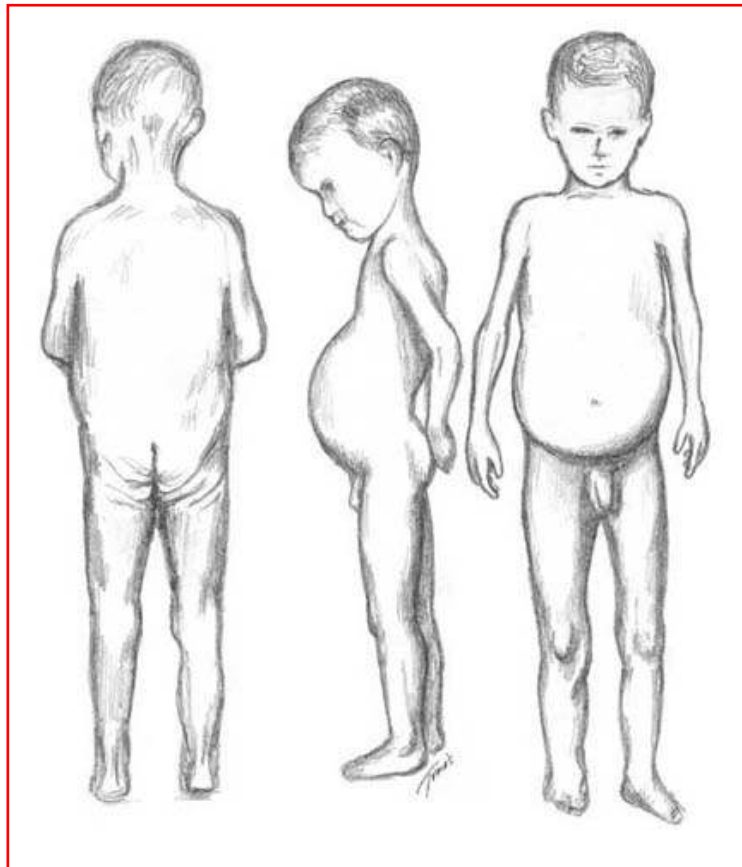
GVD



- Klinisch beeld

HC

aCD



Sterke verdenking

of

Zwakke verdenking



# Richtlijnen coeliakie diagnostiek

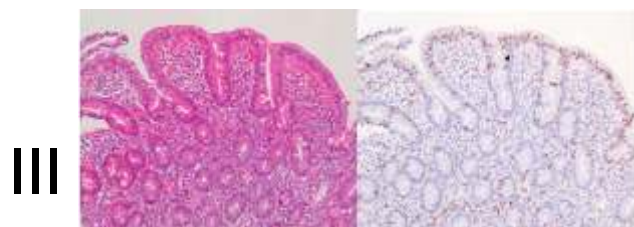
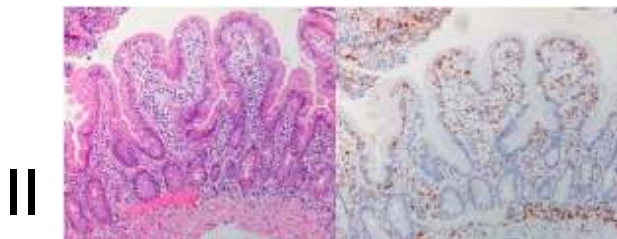
VU medisch centrum



- Duodenum biopt: Marsh classificatie

H&E

CD3



a



b

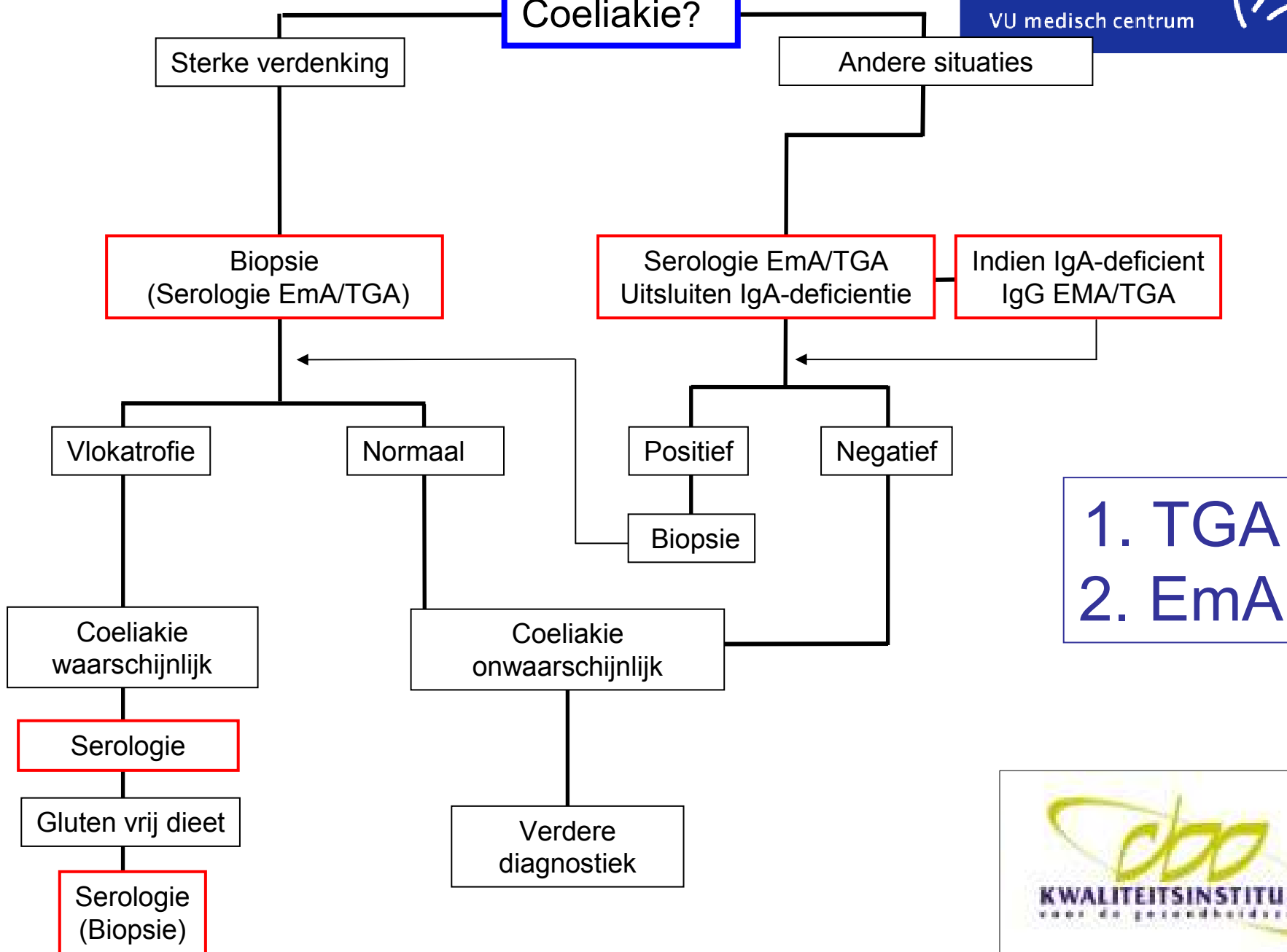


c

Marsh	IEL	Crypts	Villous atrophy
0	<40	normal	-
I	> 40 /100ec	normal	-
II	> 40 /100ec	hyperplasia	-
IIIa	> 40 /100ec	hyperplasia	+
IIIb	> 40 /100ec	hyperplasia	++
IIIc	> 40 /100ec	hyperplasia	+++



## Coeliakie?

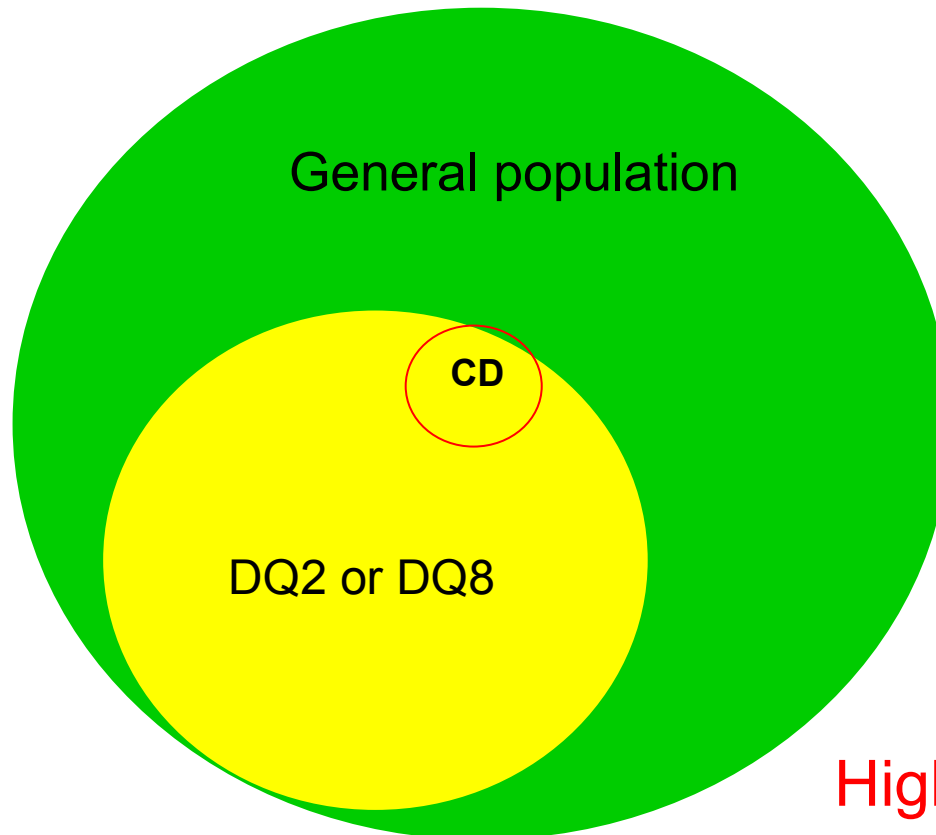


# HLA-DQ in coeliakie

VU medisch centrum



98% van de CD patienten is HLA-DQ2 of DQ8  
40% van de algemene populatie is DQ2 or DQ8  
1% of DQ2/8 individuen krijgt coeliakie



## HLA-DQ2:

DQA1\*05 en DQB1\*02

## HLA-DQ8:

DQA1\*03 en DQB1\*0302

High negative predictive value !

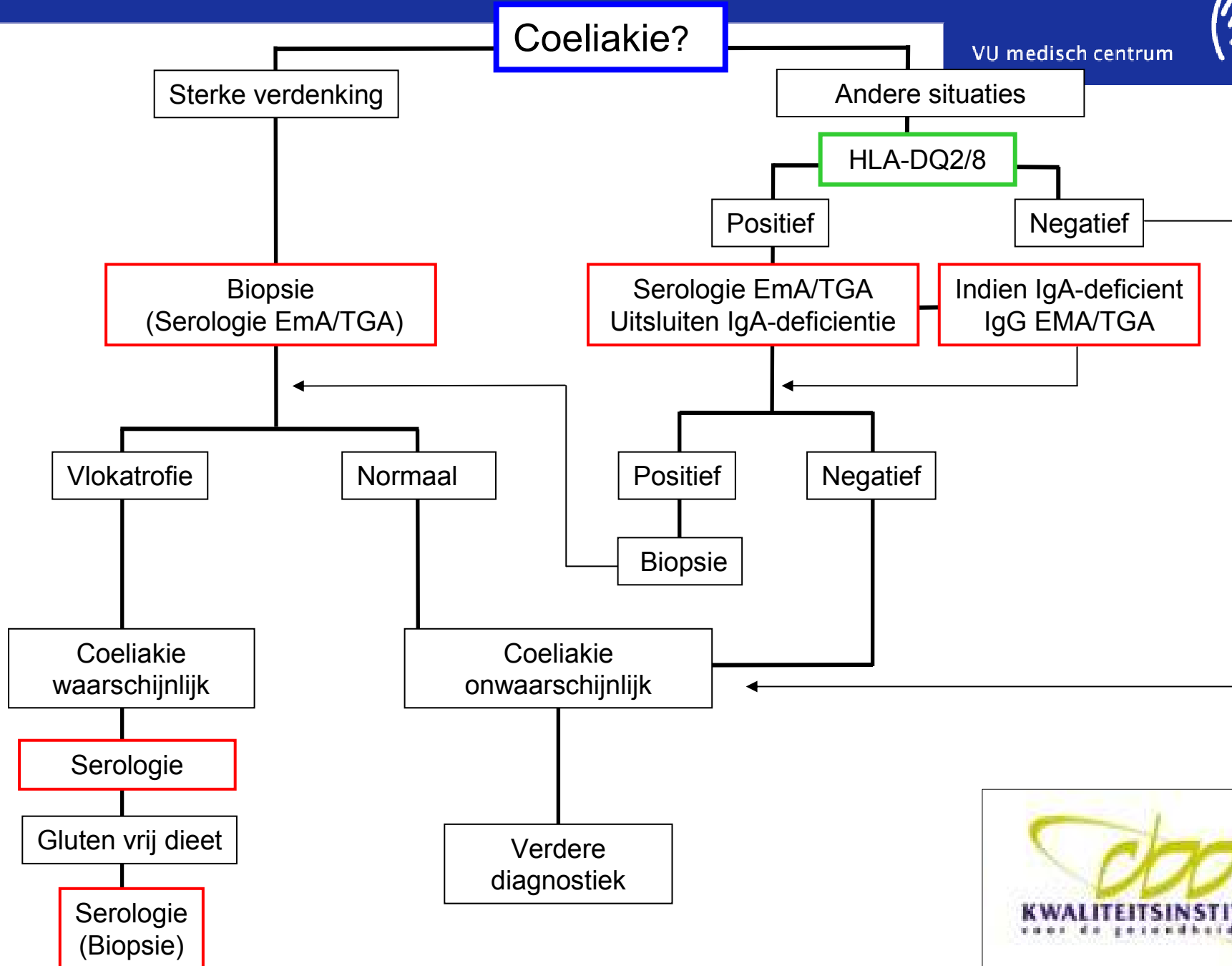
# HLA-DQ2 : 'gene dose effect'

VU medisch centrum



Al-Toma et al, 2006

	n	% DQ2 positive	% DQ2 homozygoten
Healthy controls	183	23%	2%
Coeliac disease	148	93%	19%
RCD I	43	79%	26%
RCD II	43	97%	44%
EATL	27	96%	48%





*Duodenum biopt :*

Biopt vereist voor diagnose

Biopt altijd bij sterke verdenking !

*Serologie:*

TGA-IgA

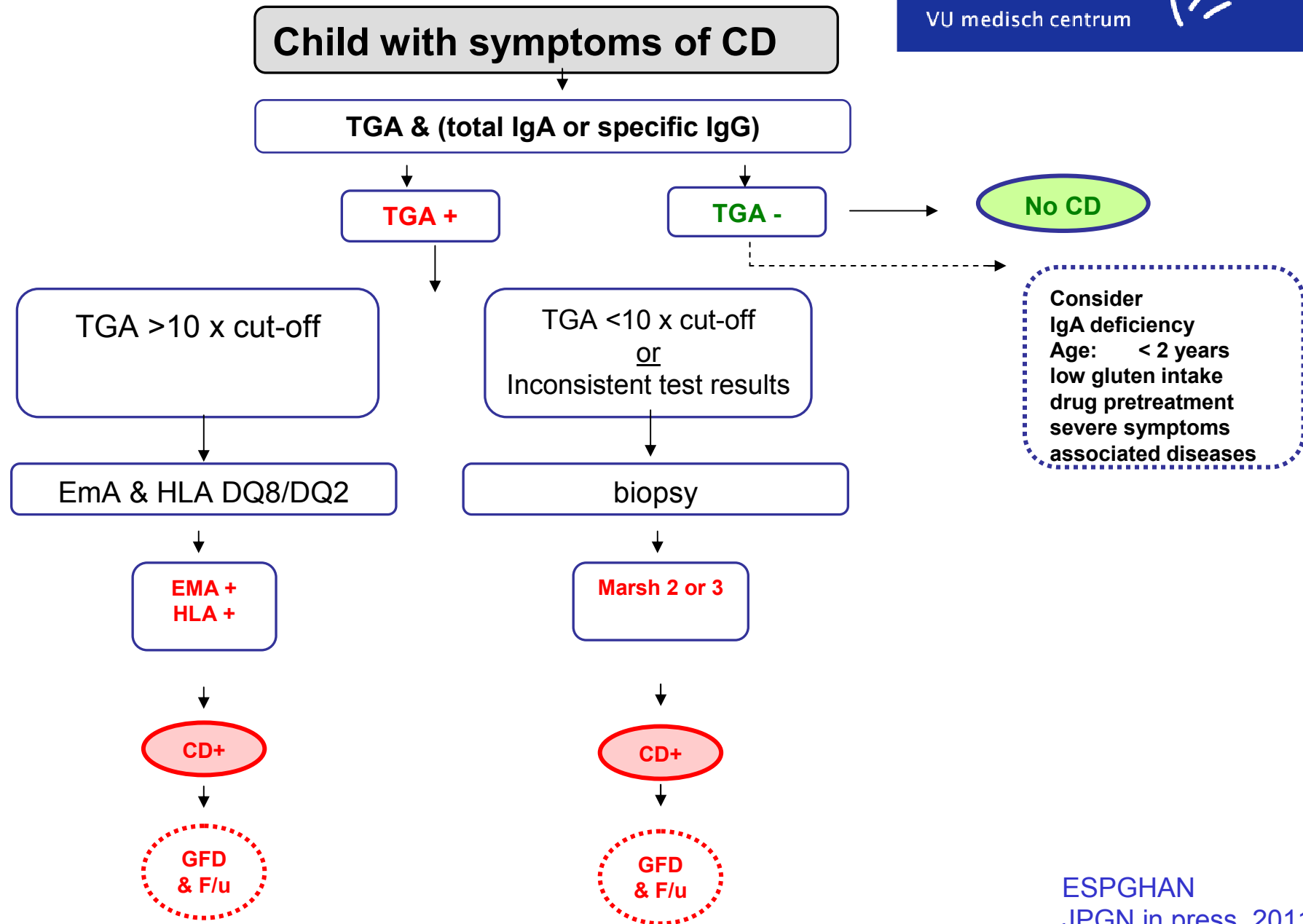
Bij IgA deficientie TGA-IgG

Bevestigen bij voorkeur met EmA

In jonge kinderen AGA

*Risico groepen:*

DQ2/8 positief: regelmatig serologisch screenen.



# Nieuwe richtlijnen diagnose coeliakie bij kinderen



September 29  
2011  
LUMC  
Leiden







# Coeliakie diagnostiek

HC

CD

GVD

1. Pathogenese
2. Antistoffen in diagnostiek en screening
3. Richtlijnen diagnostiek
4. DGPA

Ook in richtlijn 2011 nog geen duidelijke rol voor DGPA

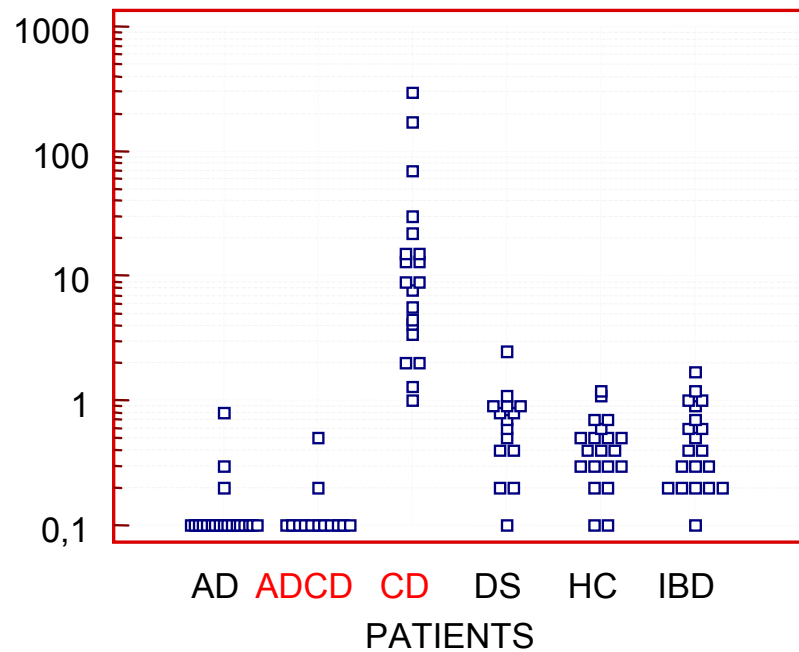


## Punten van aandacht:

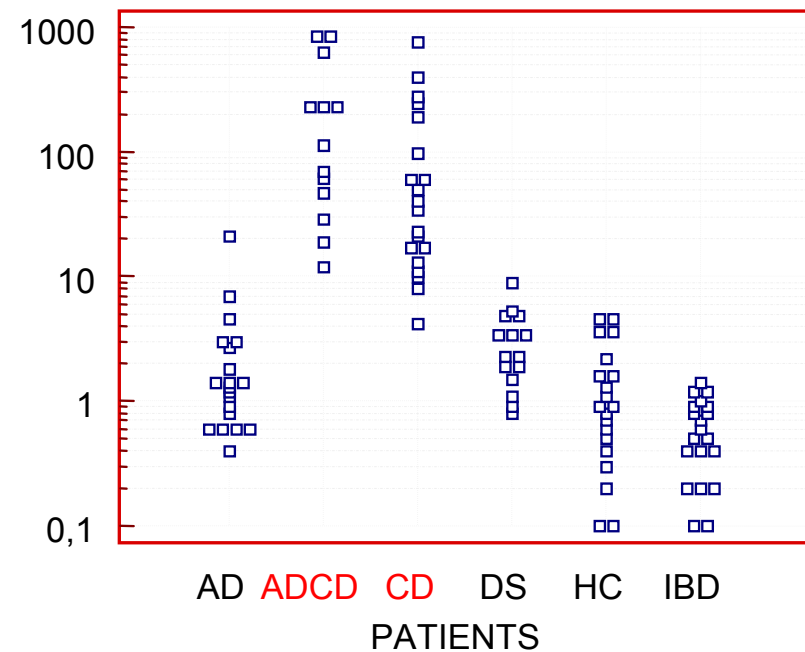
- IgA vs IgG
- Veel verschillende kits beschikbaar
- Variabele antigeen coating: DG, DGP, DGP+TG2 (nieuwe epitopen)
- Selectie gliadine peptiden
- Cut off
- Kit info vaak weinig inzichtelijk m.b.t. coating



## IgA DGPA



## IgG DGPA



AD: IgA deficiënt

CD: coeliakie

DS: Down syndroom (AGA+)

IBD: inflammatoire darmziekten

HC: gezonde controles



## Overzicht coeliakie serologie MST, geb 1-5-2001

datum ontv	T-nummer	AGA-A	AGA-G	EmA	TGA-A
3-7-2002	02-73457	5	59	-	-
3-6-2004	04-73122	448	172	+++	>199
1-7-2004	04-9800	<i>biopt: M3c</i>			
13-10-2004	04-75551	3	29	+++	26
23-12-2004	04-77105	-	-	++	10
3-10-2005	05-75937	-	-	-	11
20-9-2006	06-75823	-	-	+	-
17-9-2008	08-76219	-	-	-	-
19-1-2011	11-70414	-	-	-	-



## Overzicht coeliakie serologie MST, geb 1-5-2001

datum ontv	T-nummer	AGA-A	AGA-G	EmA	TGA	<b>DGPA-G</b>	
3-7-2002	02-73457	5	59	-	-	<b>20</b>	
3-6-2004	04-73122	448	172	+++	199		
1-7-2004	04-9800	<i>biopt: M3c</i>					
13-10-2004	04-75551	3	29	+++	26		
23-12-2004	04-77105	-	-	++	10		
3-10-2005	05-75937	-	-	-	11		
20-9-2006	06-75823	-	-	+	-		
17-9-2008	08-76219	-	-	-	-		
19-1-2011	11-70414	-	-	-	-		

# Antistoffen: diagnostische waarde

VU medisch centrum



	Sensitiviteit	Specificiteit	Odds ratio meta analyse <sup>1)</sup>
AGA	+ 70 – 80%	++ 85 – 95%	40
EMA	+++ 90-100%	+++ 95-100%	553
TGA	+++ 90-100%	+++ 95-100%	469
DGPA	+++ 90-100%	+++ 95-100%	234

<sup>1)</sup> ESPGHAN  
JPGN in press



## Conclusies

- DGPA is, evenals AGA, een sensitieve parameter in jonge kinderen
- DGPA is negatief in AGA+ EmA- Down syndroom
- IgA DGPA is vergelijkbaar met EmA en TGA
- IgG DGPA relatief sensitief
- Klinische validatie van diverse kits nog in gang
- DGPA-IgG lijkt een goede tweede test naast TGA-IgA
- Richtlijn 2012??

HC

aCD

GFD

RCD

RCD II

EATL



# VRAGEN ????

met dank aan alle medewerkers  
van de Medische Immunologie  
VUmc  
en  
coeliakie MDL-artsen uit LUMC en VUmc.

HC

aCD

GVD

RCD

RCD II

EATL