UC Leuven Limburg
MOVING MINDS

Tarwe allergie, coeliakie en glutensensitiviteit

Dr. ir. Vicky De Preter
Departement Gezondheid – UCLL
Campus Gasthuisberg Leuven

1

Trend



Sapone *et al.* BMC Medicine 2012, 10:13 2

Trend

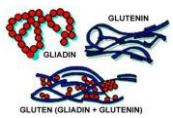


3

Wat zijn gluten?

- Plantaardig proteïne in tarwe
- Gluten:
  - Gliadine
  - Glutenine

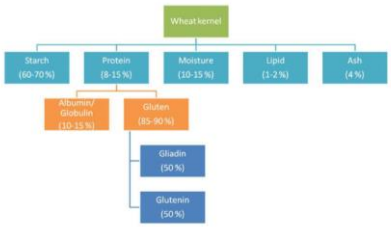
  } prolamines



- Prolamines zijn wateronoplosbaar en bevatten veel
  - Glutamine (38%)
  - Proline (20%)

4

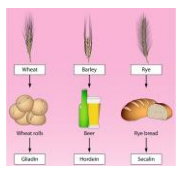
Wat zijn gluten?



Biesiekierski JR. J Gastroenterology and Hepatology 2017 5

Wat zijn gluten?

- Plantaardig proteïne in tarwe
- Equivalente proteïnen in
  - Rogge
  - Gerst
  - Spelt
  - …
- Westers dieet: 5 tot 20 g/dag



de Sousa Moraes *et al.* Clin. Microbiol. Rev. 2014; Hoppe C *et al.*, Eur. J. Nutr. 2015 6

Waarom belangrijk?

- Plantaardig proteïne in tarwe, rogge, gerst, spelt, …
- Nodig voor
  - elasticiteit van deeg
  - 'chewiness' ~ luchtigheid/kauwbaarheid van producten gemaakt van tarwemeel (brood, pasta, …)



7

Gluten geassocieerde aandoeningen

- Pathogenese



Tarwe allergie



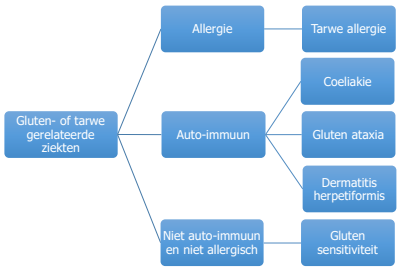
Coeliakie



Glutensensitiviteit

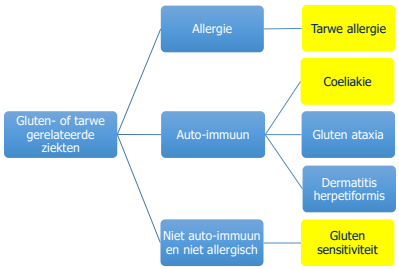
8

Classificatie



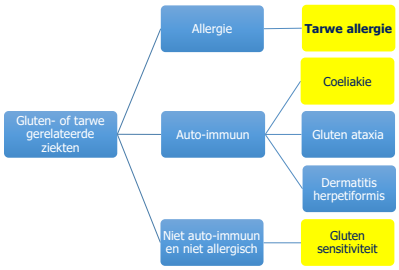
9

Classificatie



10

Classificatie



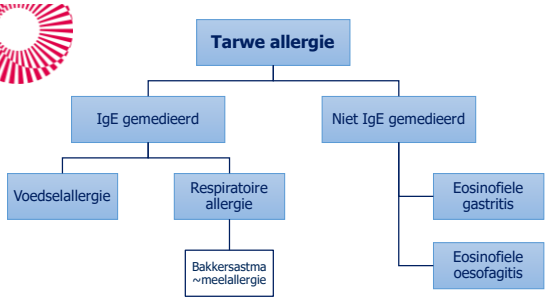
11

Tarwe allergie

- Klassieke voedselallergie
- Immuunsysteem
  - Allergische reactie op tarwe eiwitten
  - Productie IgE antilichamen (niet altijd IgE gemedieerd)

Sapone *et al.* BMC Medicine 2012, 10:13

12



Cianferoni A, J Asthma Allergy 2016 13

Tarwe allergenen

Table 1 Allergens in wheat flour

Allergen name	Allergen abbreviation	Molecular weight (kDa)
α-purothionin	Tri a 37	37
α-amylase/trypsin inhibitor	Tri a 28 and Tri a 29.01	12–16
Peroxidase	Tri a Bd36 kd	36
Thioredoxin	Tri a 25	25
Lipid protein transfer	Tri a 14	14
Serine proteinase inhibitor	Tri a 29	9.9
Thaumatin-like protein (TLP)		21–26
Gliadin	ω-5-gliadin	65
Thiol reductase	Tri a 27	27
1-cys-peroxiredoxin	Tri a 32	
Serine protease like inhibitor	Tri a 39	

Cianferoni A, J Asthma Allergy 2016 14

Tarwe allergie

- Klassieke voedselallergie
- Immuunsysteem
  - Allergische reactie op tarwe eiwitten
  - Productie IgE antilichamen (niet altijd IgE gemedieerd)
- Epidemiologie
  - Prevalentie: 0.3% - 3.4% in Europa (EFSA Journal 2014)
  - Kinderen > volwassenen

Sapone *et al.* BMC Medicine 2012, 10:13 15

Tarwe allergie

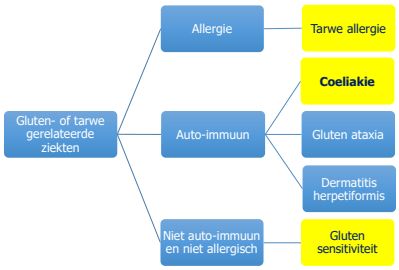
- Symptomen:
  - Gastro-intestinaal: misselijkheid, diarree, braken, opgeblazen gevoel
  - Huidklachten: netelroos, eczeem, jeuk
  - Respiratoir: astma, verstopte neus
  - Extreme gevallen: anafylaxie

Allergische reactie: minuten tot enkele uren na inname

- Diagnose
  - Huidpriktest: provocatietest met allergeenextracten
  - Bloedtest: IgE antilichamen

Sapone *et al.* BMC Medicine 2012, 10:13 16

Classificatie



17

Coeliakie

- Auto-immuunreactie: ontstekingsreactie van de mucosa van de dunne darm als gevolg van de aanwezigheid van gluten
- Malabsorptie aandoening

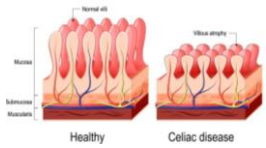


Image Credit: Designua / Shutterstock 18

Epidemiologie

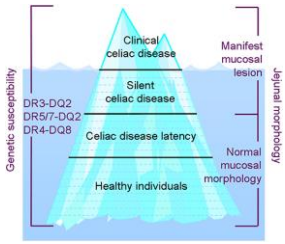
- 0,5-1% van populatie
- Laatste decennia: prevalentie ↑
- Vrouwen > mannen
- In alle leeftijdsgroepen
  - 1/3de diagnose op kinderleeftijd
  - 2/3de diagnose op volwassen leeftijd
    - Piekincidentie 30-50 jaar



Lionetti *et al.* Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2015

Epidemiologie

- Diagnose in 1/4



Popp *et al.* Front. Pediatr. 2019 20

Epidemiologie

- Redenen onderdiagnose
  - Veel symptoomloze patiënten
  - Milde symptomen: identieke symptomen als IBS
    → foute diagnose: 5% van patiënten met IBS hebben coeliakie
  - Atypische symptomen:
    - 5% van patiënten met ferriprieve anemie hebben coeliakie
    - 3% van patiënten met vermoeidheidsklachten hebben coeliakie
  - Te lang beschouwd als pediatrische aandoening

21

Pathofysiologie

- Coeliakie = resultaat van 3 processen
  - Genetische voorbeschiktheid
  - Omgevingsfactoren
  - Immunologisch proces → ontsteking

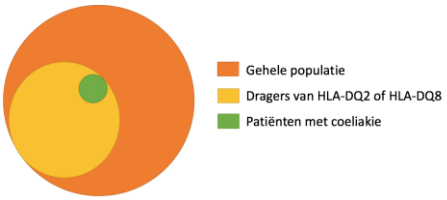
22

Pathofysiologie: genetica

- Verhoogde kans bij
  - eerste graadsfamilieleden (±10%)
  - 2-eiïge tweelingen 30%
  - 1-eiïge tweelingen 70-75%
- Associatie tussen coeliakie en 'human leukocyte antigen class II genes' HLA-DQ2 of HLA-DQ8 op chromosoom 6p21
  → velen, zonder coeliakie, dragen deze genen
  → aanwezigheid is noodzakelijk, maar niet voldoende om de ziekte te ontwikkelen

Burkhardt *et al.* Allergy. 2018 23

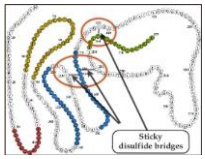
Pathofysiologie: genetica



24

Pathofysiologie: omgevingsfactor

- Gluten
  - Gliadinemoleculen zijn resistant tegen degradatie tegen proteases in de dunne darm

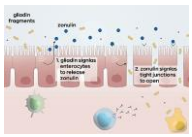


Disulfidebruggen verhinderen volledige digestie

Sapone *et al.* BMC Medicine 2012, 10:13 25

Pathofysiologie: omgevingsfactor

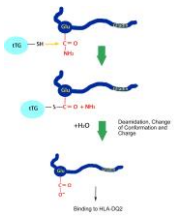
- Gluten
  - Gliadinemoleculen zijn resistant tegen degradatie tegen proteases in de dunne darm
  - Verhoogt de zonuline activiteit
    - → schade aan 'tight junctions'
    - → verhoogde intestinale permeabiliteit
    - → passage gliadine peptiden door epitheliale barrière



Santis *et al.* Front. Immunol. 2015 26

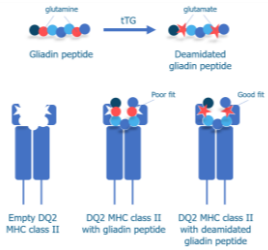
Pathofysiologie: omgevingsfactor

- Deamidatie van gliadine door 'tissue transglutaminase'
  - Immunogeniciteit ↑



27

Pathofysiologie: immuunreactie

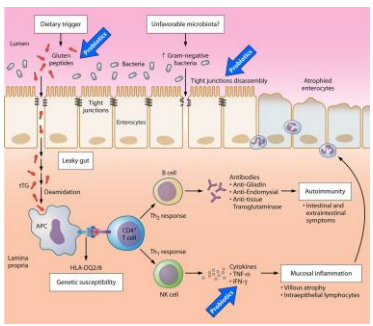


28

Pathofysiologie: immuunreactie

- Deamidatie van gliadine door 'tissue transglutaminase'
  - Immunogeniciteit ↑
- Binding gedeamideerd gliadine aan antigen-presenterende cellen met HLA-DQ2 en HLA-DQ8
- Presentatie aan T-helper cellen
  - Th1 respons: productie cytokines (IFN-γ) → inflammatie
  - Th2 respons: productie antilichamen (IgA en IgG) tegen transglutaminase en gliadine → auto-immuunreactie

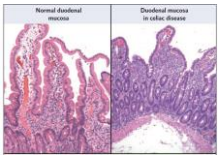
29



de Sousa Moraes *et al.* Clin. Microbiol. Rev. 2014

Pathofysiologie: immuunreactie

- Mucosale immuunreactie
  - infiltratie van inflammatoire cellen in het epithelium
  - atrofie van de villi



31

Coeliakie

- Symptomen
  - Opgezette buik
  - Abdominale pijn
  - Veel en slecht gevormde ontlasting
  - Constipatie of diarree (steatorree)
  - Anemie
  - Vermoeidheid
  - Gewichtsverlies



Auto-immuun respons: weken tot jaren na gluten inname

32

Coeliakie

- Atypische klinische symptomen

Nongastrointestinal nonmalignant symptoms of celiac disease

Infertility
Rheumatic disorders
Vitamin D and calcium deficiency
Osteomalacia
Osteoporosis
Neurologic disorders
Depression - 10.6 percent
Epilepsy - 3.5 percent
Migraine headaches - 3.2 percent
Anxiety - 2.6 percent
Suicidal tendency - 2.1 percent
Carpal tunnel syndrome - 1.8 percent
Myopathy - 1.5 percent

Data from: Holmes JKT. Non-malignant complications of coeliac disease. Acta Paediatr 1996; 412(Suppl):68.

33

Coeliakie: geassocieerde pathologieën

- Lactose-intolerantie
  - Bij 7-13% van alle coeliakiepatiënten
- Auto-immuunaandoeningen
  - Dermatitis herpetiformis
  - Reumatoide artritis
  - DM I
  - Schildklierproblemen
  - Afteuze stomatitis
- Tumoren
  - Adenocarcinoma van dunne darm en van colon (risico x2)
  - Dunne darm lymfomen (risico x6)
  - Slokdarm- en keeltumoren



34

Coeliakie: diagnose

- Biopsie met histologie
- HLA-DQ2 en HLA-DQ8 genotypering
- Serologie

35

Coeliakie: diagnose

Symptomatic patients	High-risk populations		Incidental endoscopy and histology findings
↓ SEROLOGY	↓ SEROLOGY		↓ SEROLOGY
Negative serology → Other diagnosis?	**Negative serology** → Celiac disease unlikely		**Positive serology** → **Celiac disease**
Positive serology → **BIOPSY**	**Positive serology** → **BIOPSY**		**Negative serology** → **HLA-DQ2 & -DQ8 test**
Positive biopsy → **Celiac disease**			
Negative biopsy ↓ — Reevaluation — HLA-DQ2 & -DQ8 — Other diagnosis?	**Negative biopsy** → Celiac disease unlikely	**Positive biopsy** → **Celiac disease**	**Negative HLA test** → Other diagnosis?	**Positive HLA test** ↓ — Reevaluation — Consider other serologic tests

Source: adapted from Kelly et al., *Gastroenterology* 2015 [64].

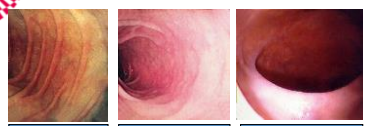
36

Coeliakie: diagnose

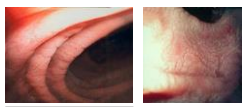
- Gastro-duodenoscopie met biopsies
- Modified Marsh classification

37

Endoscopie: verdenking coeliakie

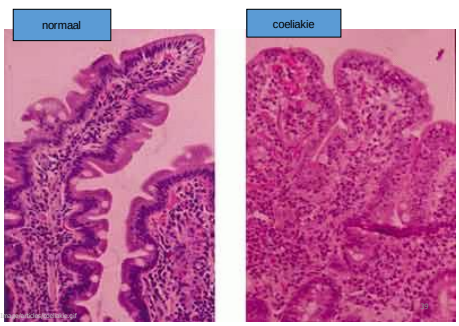


Normale mucosa | Minder plooien | Geen mucosaplooien

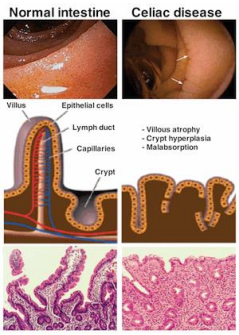


oedeem | mozaiekpatroon

http://cpmcnet.columbia.edu/dept/celiac/C_Doctors/C06-Endoscopy.htm

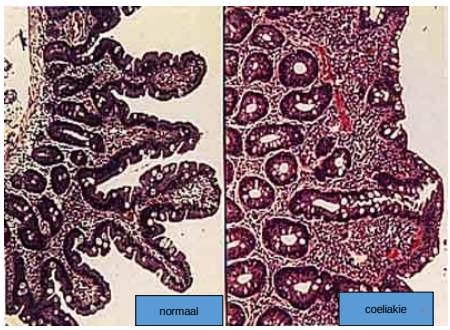


http://www.beer-and-health.com/data/



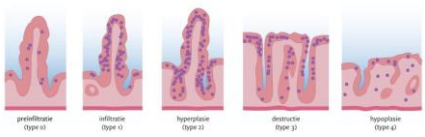
http://www.highlighthealth.com/diet-and-nutrition/oxidative-stress-in-children-with-celiac-disease/

40



http://www.bio.davidson.edu/courses/immunology/Students/spring2006/Kim/celiac.html

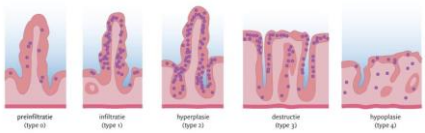
Marsh classificatie: histologie



Schematische weergave van de verschillende stadia van de histologische veranderingen die zich voor kunnen doen bij glutengevoelige enteropathie;[1] in deze weergave correleert type 1 met stadium I van de gemodificeerde Marsh-classificatie uit tabel 1 met intra-epitheliale lymfocytose; type 2 correleert met Marsh-stadium II (crypthypertrofie en intra-epitheliale lymfocytose) en type 3 met Marsh-stadium III, dat wil zeggen de aanwezigheid van de genoemde criteria en tevens een vorm van vlokatrofie.

42

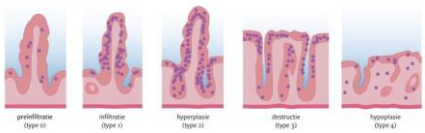
Marsh classificatie



Marsh I: sterk lymfocytair beeld: >20 lymfocyten/100 epitheelcellen ipv 3-5

43

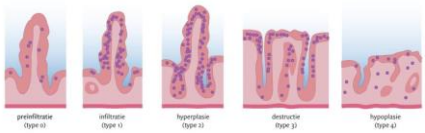
Marsh classificatie



Marsh II: diepe crypten, duidelijke ontstekingsreactie

44

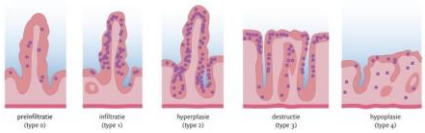
Marsh classificatie



Marsh III: afvlakking van de villi + diepe crypten + duidelijke ontstekingsreactie
Marsh III A: stompe, korte villi (korter dan crypten diep zijn)
Marsh III B: ernstige villus atrofie maar nog aparte villi waarneembaar
Marsh III C: totale of subtotale villus atrofie

45

Marsh classificatie



Marsh IV: hypoplasie van de dunne darmarchitectuur

46

Marsh classificatie

- Pathologische veranderingen in coeliakie:
  - Marsh I: sterk lymfocytair beeld: 30-50 lymfocyten/100 epitheelcellen ipv 3-5
  - Marsh II: diepe crypten, duidelijke ontstekingsreactie
  - Marsh III: afvlakking van de villi + diepe crypten + duidelijke ontstekingsreactie
    - Marsh III A: stompe, korte villi (korter dan crypten diep zijn)
    - Marsch III B: ernstige villusatrofie maar nog aparte villi waarneembaar
    - Marsch III C: totale of subtotale villusatrofie
  - Marsh IV: hypoplasie van de dunne darmarchitectuur

47

Coeliakie: diagnose

- Gastro-duodenoscopy met biopsies
  - Marsh 3 → coeliakie
  - Normale mucosa: coeliakie onwaarschijnlijk
  - Milde atrofie: diagnose niet duidelijk
    → gluten-vrij dieet: verbetering?
    → HLA-DQ2 en HLA-DQ8 haplotyping

48

Coeliakie: diagnose

- HLA-DQ2 en HLA-DQ8 genotypering
  - HLA-DQ2 alleel in 90 - 95% van patiënten
  - HLA-DQ8 alleel in de rest
  - 30 tot 40% van algemene populatie: HLA-DQ2 + HLA-DQ8 allelen
    → afwezigheid alleel = negatieve predictieve waarde

Coeliakie: diagnose

- Serologie

Test	Description	Notes
Anti-tissue transglutaminase, IgA	Tissue transglutaminase (tTG) is an enzyme involved in the cross-linking of certain proteins.	This test is included in the algorithms of all recent guidelines. Other tests may be ordered for individuals who are IgA deficient.
Endomysial antibodies, IgA	The endomysium is the thin connective-tissue layer covering individual muscle fibers. Endomysial antibodies (EmA) develop when the intestinal lining is damaged.	Most patients with active celiac disease and many others with dermatitis herpetiformis have anti-EmA IgA. EmA is included in algorithms of recent diagnostic guidelines but is not as widely used in the United States as in other countries. EmA IgA is less useful in individuals whose IgA is low.
Anti-deamidated gliadin peptide, IgA and IgG	Gliadins are one of the two main groups of proteins in gluten.	Elevated antibodies against deamidated gliadin peptide are often seen in patients who have celiac disease and are on a gluten-containing diet. This is a newer test that may give a positive result in some individuals with celiac disease who are anti-tTG negative, including children <2 years of age.

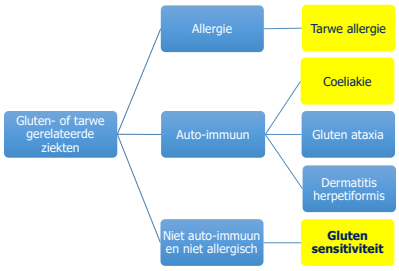
Coeliakie: behandeling

- Glutenvrij dieet
  - Verlichten van symptomen
  - Voorkomen van verwikkelingen (maligniteiten)
  - Voorkomen van andere auto-immuunaandoeningen
  - Meeste patiënten zijn geholpen met een low-gluten-dieet (max 20 mg gluten / 100 g voedingsmiddel)
  - Sommige patiënten hebben een no-gluten-dieet nodig: verstrengen van dieet indien onvoldoende vermindering van klachten na 6-12 maand
  - Groot probleem: therapietrouw!

Coeliakie: behandeling

- Lactosebeperkt dieet: enkel indien onvoldoende verbetering van klachten met enkel glutenvrij dieet

Classificatie



Glutensensitiviteit

- Geen tarwe allergie – geen auto-immuunreactie
- Symptomen:
  - Overlap met tarwe allergie of coeliakie bij consumptie gluten

Reactie: uren tot dagen na gluten inname

- Prevalentie onbekend, waarschijnlijk meer voorkomend dan
  - Tarwe allergie
  - Coeliakie

Glutensensitiviteit

- Diagnose op basis van
  - Symptomen
  - Negatieve immuno-allergie testen voor tarwe
  - Negatieve coeliakie serologie
  - Normale duodenale histopathologie
  - Minder symptomen bij glutenvrij dieet

    → geen biomerker specifiek voor glutensensitiviteit (geen bloedtest of weefseltest)

- Behandeling:
  - Glutenvrij dieet

55

Glutensensitiviteit

- Meer dan 1 aandoening met verschillende oorzaken?
  - Gluten activeren het immuunsysteem in de dunne darm
  - Gluten creëren een 'leaky gut'
  - …
- Reactie op proteïnen (gluten) of op koolhydraten?
  - fructanen → fermentatie in colon (SCFA, gas)

    → gluten challenge test

56

	Tarwe allergie	Coeliakie	Glutensensitiviteit
Definitie	Immuunreactie tegen 1 of meerdere proteïnen in tarwe	Genetische, auto-immuun aandoening Gluten veroorzaakt ontstekingsreactie in de dunne darm	Intolerantie voor gluten of tarwe componenten zonder ontsteking in de dunne darm
Gastro-intestinale symptomen	Misselijkheid, braken, diarree, opgeblazen gevoel	Diarree, opgeblazen gevoel, abdominale pijn	Diarree, opgeblazen gevoel, abdominale pijn
Extra-intestinale symptomen	Huiduitslag, astma, verstopte neus	Gewichtsverlies, vermoeidheid, neurologische aandoeningen, …	Vermoeidheid, neurologische aandoeningen, …
Positieve serologie	Neen	Ja	Variabel
Abnormale intestinale biopsie	Neen	Ja	Neen
Behandeling	Strikt tarwevrij dieet	Strikt glutenvrij dieet	Glutenvrij – tarwevrij dieet

57



58