

Testen op coeliakie: de stand van zaken

D.C.W. POLAND en C. BEIJER

Coeliakie of glutenovergevoeligheid, met een onlangs beschreven incidentie van 1:100-300 voor de milde vorm, is de meest voorkomende vorm van dunne-darm-malabsorptie in de westerse wereld. De gastro-intestinale afwijkingen zijn zeer divers en vinden hun oorsprong in malabsorptie als gevolg van vlokatrofie van de dunne darm. Vroege diagnose van coeliakie gevolgd door een glutenvrij dieet leidt meestal tot een spoedige klinische verbetering en histologisch herstel. De meest gangbare uit te voeren testen zijn gebaseerd op het aantonen van antilichamen in serum zoals: anti-gliadine, anti-endomysium en anti-tissue transglutaminase. Serologisch onderzoek zou het aantal jejunumbiopsies aanzienlijk kunnen terugdringen. Echter, de sensitiviteit, specificiteit en mate van automatisering van de verschillende serologische bepalingen verschilt aanzienlijk. In deze studie wordt er op basis van literatuuronderzoek een aanbeveling gedaan. Wij concluderen dat een combinatie van een IgA-concentratiebepaling, en de detectie van anti-tissue transglutaminase en anti-endomysium antilichamen in serum zeer bruikbaar is voor het stellen van de serologische diagnose coeliakie. De detectie van anti-gliadine en anti-reticuline antilichamen in serum kan hiermee komen te vervallen.

Trefwoorden: Coeliakie, anti-gliadine, AGA, anti-tissue transglutaminase, tTGA, anti-endomysium, EMA, immunofluorescentie, ELISA, IgA-deficiëntie

Coeliakie wordt gedefinieerd als een ziekte van de dunne darm gekarakteriseerd door een afwijkende dunne darm mucosa welke geassocieerd wordt met een aanhoudende glutenintolerantie. De afwijkende mucosa is het gevolg van vlokatrofie gekenmerkt door compensatoire cryptenhyperplasie. Meer dan een eeuw geleden werden de klassieke eigenschappen van coeliakie beschreven door Samuel Gee (1888). Het duurde echter nog tot de naoorlogse observaties van Dicke (1950) voordat duidelijk werd dat tarwe en tarweproducten schadelijk waren voor coeliakiepatiënten (1-3). Verder onderzoek leidde tot de conclusie dat tarweglutens, in het bijzonder de in alcohol oplosbare gliadinefractie, verantwoordelijk is voor

het schadelijke effect (4). In rogge, gerst en waarschijnlijk ook haver blijkt een soortgelijke alcoholoplosbare fractie aanwezig te zijn, in tegenstelling tot maïs, rijst, gierst en boekweit waar deze fractie afwezig is (5). Desaminering van glutamine, het meest voorkomende aminozuur van gliadine, tot glutaminezuur leidt tot detoxificering van gliadine (6).

De consumptie van glutenbevattende granen leidt snel tot totale of subtotale vlokatrofie van de dunne darm waarbij de aanwezigheid van intra-epitheliale lymfocyten van de cytotoxische T-cel-klasse kenmerkend is (7, 8). Een glutenvrij dieet leidt meestal tot een spoedig herstel van de normale morfologie en functie van de dunne darm mucosa (9). Bij een langbestaande en niet-gediagnosticeerde coeliakie kunnen ontstekingsverschijnselen in de submucosa optreden waarvan het morfologische en klinische beeld sterk kan gaan lijken op de ziekte van Crohn. Daarnaast kunnen complicaties ontstaan door het optreden van een maligne proces, veelal betreft dit non-Hodgkin-lymfomen (10). Er zijn meerdere theorieën over het pathogenetisch mechanisme dat aan de schadelijke werking van gliadine ten grondslag ligt: (a) door het ontbreken van peptidasen wordt gliadine onvoldoende gedesamineerd, (b) immunologische mechanismen, mogelijk via een kruisreactiviteit met virussen en (c) genetische factoren; er is een sterke associatie met HLA-DQ2- en HLA-DQ8-antigenen (11).

Coeliakie bij kinderen

Kinderen presenteren zich op het spreekuur van de kinderarts met een aantal specifiek voor coeliakie beschreven afwijkingen: dunne ledematen, uitpuilende buik, groot voorhoofd met smalle kaken, glazuurhypoplasie van de tanden en lange oogwimpers. De problemen die zich voordoen zijn talrijk en terug te leiden op malabsorptie als gevolg van de vlokatrofie. De voornaamste afwijkingen zijn diarree, braken, groeiachterstand, buikklachten, bleke huid en gewichtsverlies. In mindere mate spelen anemie, constipatie, algehele malaise, aanhoudende infecties, verhoogde bloedingsneiging, oedeem en prikkelbaarheid ook een rol. Het voorkomen van coeliakie blijkt een verhoogde kans te hebben bij een aantal ziekten. De hoge incidentie van coeliakie bij patiënten met IgA-deficiëntie (3-10 %), het syndroom van Down (4-5%) en type-1-diabetes-mellitus (1-2%) maakt deze groep patiënten een geschikte kandidaat voor een standaard serologische controle op coeliakie. In mindere mate is het voorkomen van coeliakie ook gerelateerd aan bindweefsel- en collageengerelateerde auto-immuunziekten, dermatitis herpetiformis, pulmonaire afwij-

Diaconessenhuis Leiden, Klinisch-chemisch laboratorium, Leiden

Correspondentie: Dr. ing. D.C.W. Poland, Diaconessenhuis Leiden, Klinisch-chemisch laboratorium, Houtlaan 55, 2334 CK Leiden
email: dcwpoland@diac-leiden.nl

kingen, cystic fibrosis en leverafwijkingen in geval van onbehandelde coeliakiepatiënten (12).

De richtlijnen van kindergastro-enterologen voor de diagnostiek van coeliakie bij kinderen zoals beschreven in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde luiden als volgt (13):

- De diagnose coeliakie bij kinderen jonger dan 2 jaar wordt gesteld na histologisch en serologisch onderzoek, waarbij de serologie slechts een oriënterende waarde heeft. Een glutenvrij dieet wordt gevolgd door vermindering van de klachten en verbetering van de histologie, glutenbelasting daarentegen leidt opnieuw tot histologische afwijkingen.
- Een kind ouder dan 2 jaar wordt gediagnosticeerd met coeliakie als de klachten verdwijnen tijdens een glutenvrij dieet en de serologische uitslagen sterk verbeteren.
- Bij familieonderzoek naar coeliakie, bij coeliakie-gerelateerde afwijkingen en bij patiënten met het syndroom van Down wordt de diagnose coeliakie gesteld bij histologische en serologische afwijkingen voor aanvang van een glutenvrij dieet, terwijl tijdens een glutenvrij dieet de klachten verdwijnen en zowel het serologische en histologische beeld verbeterd.

Coeliakie bij volwassenen

Waar de verhouding van coeliakie tussen de beide seksen nagenoeg gelijk is bij kinderen, is bij volwassenen de verhouding vrouw:man 2:1. Dit verschil wordt verklaard door de grotere kans van ijzerdeficiëntie bij de vrouw tijdens de vruchtbare jaren als gevolg van de menstruatiecyclus en het doorlopen van een zwangerschap, waardoor de kans vergroot is om medisch advies in te winnen. De klachten waarmee de nog niet gediagnosticeerde coeliakiepatiënten zich presenteren bij de specialist zijn klassiek: diarree, vette ontlasting en gewichtsverlies. Naast deze 3 klassieke symptomen is er nog een breed scala aan symptomen welke representatief zijn voor malabsorptie: anemie, vermoeidheid, buikpijn, braken, metabole osteopathie, kramp, myopathie, oedeem, neuropathie, fertiliteitstoornissen, depressie, huidafwijkingen en glazuurhypoplasie van de tanden. Naast de eerder genoemde ziekten bij kinderen welke geassocieerd zijn met coeliakie zijn er voor volwassenen nog een aantal coeliakie-gerelateerde afwijkingen te noemen: atopie, auto-immuunthyroïditis en -hepatitis, cerebrale calcificatie, reumatoïde artritis, sarcoïdosis en pericarditis (14).

Diagnose en belang van follow-up

Met een recent beschreven incidentie van 1:100-300 (15) voor de milde vorm, is coeliakie de meest belangrijke dunnedarmmalabsorptie in Europa en Noord-Amerika. De behandeling van coeliakie bestaat uit een levenlang strikt glutenvrij dieet. Kleine hoeveelheden gluten in het voedsel kunnen al leiden tot histologische veranderingen in de dunnedarmmucosa zonder waarneembare klinische symptomen (16). De klinische respons van coeliakiepatiënten na aanvang van een glutenvrij dieet kan optreden binnen enkele dagen tot maanden, het histologische herstel

daarentegen kan meer dan 2 jaar in beslag nemen (17). Aangezien een glutenvrij dieet gepaard gaat met vele praktische problemen, gluten bevindt zich immers in zeer veel voedingsproducten, en coeliakie geassocieerd is met een groot aantal vlokatrofie-geassocieerde complicaties, is een regelmatige controle van deze groep patiënten noodzakelijk (18). Voor de diagnose coeliakie staat er een groot aantal bepalingen ter beschikking van de specialist.

Directe aanwijzing coeliakie

Biopsie: aantonen van partiële of subtotaal vlokatrofie van de jejunummucosa bij zowel kinderen als volwassenen blijft een essentiële maar invasieve methode waarmee de diagnose coeliakie een histologische diagnose is (19). Weefsel verkregen na biopsie wordt microscopisch beoordeeld gevolgd door histologische en biochemische studies naar disaccharidases; niet afwijkende lactasehoeveelheden zijn bewijs voor een normale mucosa (20).

Serologie: heeft voor zowel kinderen als volwassenen slechts een oriënterende waarde (19). Serologisch onderzoek (zie tabel 1) kan plaatsvinden naar antilichamen gericht tegen (1) gliadine, de in alcohol oplosbare fractie in gluten, (2) endomysium (EMA), het bindweefsel om elke spiervezel en (3) tissue transglutaminase (tTGA), een enzym dat voorkomt in intracellulaire vesicles van fibroblasten en endotheelcellen van menselijke organen (21-23). tTGA is een calciumafhankelijk enzym dat gliadinepeptiden desamineert waarna gliadine aan het HLA-DQ2-molecule kan binden en hierdoor een α/β -T-celreceptor activeert. De secretie van cytokinen, als gevolg van deze T-celrespons, leidt tot aantasting van de villi met als gevolg enteritis (24). Anti-gliadine-antilichamen (IgA en IgG) en anti-tTGA-antilichamen (IgA en IgG) kunnen bepaald worden met commercieel verkrijgbare en eenvoudig uit te voeren ELISA's (21, 23). Anti-EMA's (IgA) daarentegen worden met behulp van immunofluorescentie aangetoond op apenslokdarm, apenjejunum of humane navelstrengcoupes. Ondanks de ethische bezwaren tegen het gebruik van apenweefsel, gaat de voorkeur uit naar het gebruik voor apenslokdarmcoupes vanwege de hoge sensitiviteit en specificiteit (25-28). Het belangrijkste endomysiumantigeen waartegen de anti-EMA's gericht zijn is tTGA (29, 30), echter het verschil tussen de uitslagen van anti-tTGA- en anti-EMA-antilichamen maakt een combinatie bepaling nog steeds noodzakelijk (23, 31, 32).

Tabel 1. Sensitiviteit en specificiteit van serologische markers voor detectie van coeliakie (15, 21, 23, 31, 39-43). AGA: anti-gliadine; tTGA: anti-tissue transglutaminase; EMA: anti-endomysium; ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; IF: immunofluorescentie.

| Anti-lichaam | methode | Ig-klasse | sensitiviteit (%) | specificiteit (%) |
|--------------|---------|-----------|-------------------|-------------------|
| AGA | ELISA | IgA | 90 | 80 |
| | | IgG | 77 | 83 |
| tTGA | ELISA | IgA | 97 | 99 |
| | | IgG | 72 | 95 |
| EMA | IF | IgA | 94 | 97 |

Tabel 2. Veranderingen in parameters welke een directe aanwijzing voor dunnedarm-malabsorptie zijn (N: normaal)

| Verlaging | Verhoging |
|------------------|------------------------------------|
| Hemoglobine | Verdelingscurve van de ery's (RDW) |
| Ferritine | Ureum |
| Foliumzuur | Alkalische fosfatase |
| Vitamine B12 (N) | Leverenzymen |
| Vitamine K | Immunoglobulinen |
| Vitamine D | |
| Calcium | |
| Elektrolyten | |
| Fosfaat | |

Uit recent gepubliceerde studies bleek een substantieel aantal coeliakiepatiënten te zijn gediagnosticeerd op basis van de aanwezigheid van vlokatrofie en histologische verbeteringen na aanvang van een gluten-vrij dieet maar in afwezigheid van aantoonbare hoeveelheden anti-EMA- of anti-tTGA-antilichamen (23, 33, 34). Bij sterke verdenking op coeliakie maar met negatieve serologie dient de aanvrager zich hiervan bewust te zijn.

HLA-DQ-typing: coeliakie heeft een sterke associatie met HLA-DQ2- en HLA-DQ8-antigenen (11). Gliadine wordt geabsorbeerd in de lamina propria en gebonden aan de HLA-DQ2- of DQ8-celoppervlakte-antigenen van de dendritische cellen. Presentatie vindt plaats aan geactiveerde T-cellen welke de α/β -T-cel-receptor tot expressie brengen (24).

Directe aanwijzing malabsorptie

Afwijkingen in de concentratie van de parameters vermeld in tabel 2 kunnen een aanwijzing zijn voor malabsorptie door de dunne darm.

Ademtesten: sorbitol-H₂- en lactose-H₂-ademtest is een niet-invasieve techniek voor de detectie van respectievelijk sorbitol- en lactosemalabsorptie (25, 35).

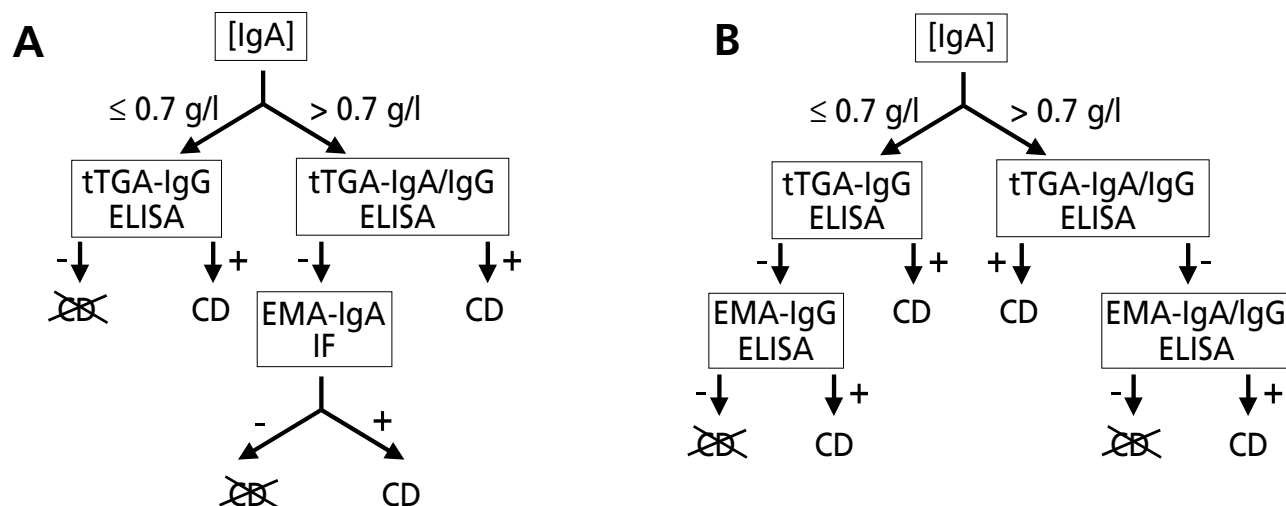
In diskrediet geraakte onderzoeksmethoden

Een viertal testen voor de detectie of follow-up van coeliakie zijn door de komst van sensitieve en specifieke serologische markers in diskrediet geraakt.

- D-xylosetest: ondanks afwijkende resultaten van een orale D-xylose-absorptietest bij patiënten met een onbehandelde coeliakie, verschaft de test geen specifieke diagnose en kan een niet afwijkende uitslag gevonden worden in veel patiënten met een matig tot ernstige enteropathie (24).
- Fecale vetbalans: alleen bij patiënten met een ernstige vorm van enteropathie zullen in een fecale vetbalans afwijkingen gevonden worden (24). In zowel de D-xylosetest als de fecale vetbalans is geen correlatie waargenomen met histologie van het jejunummucosa (36).
- Reticuline-antilichamen: de lage gevoeligheid van de bepaling naar reticuline-antilichamen maakt deze test onbruikbaar voor een adequate detectie op coeliakie (37, 38).
- Gliadine-antilichamen: de introductie van de gevoeligere en specifiekere bepaling van antilichamen gericht tegen tTGA en EMA maakt deze bepaling overbodig (22, 31, 40).

Aanbevelingen

Het aantal bepalingen, uit te voeren op een klinisch-chemisch laboratorium, voor de detectie van coeliakie zijn divers, zo ook de sensitiviteit, specificiteit, mate van automatisering en de kosten van de bepalingen. Figuur 1A geeft het stroomschema weer van de bepalingen voor de detectie van coeliakie zoals wij die op dit moment aanbevelen. Ter voorkoming van fout-negatieve uitslagen wordt de concentratie IgA bepaald om IgA-deficiëntie, met een incidentie van 1:10 in coeliakie, uit te sluiten. In geval van een IgA-deficiëntie (≤ 0.7 g/l) kan onderzoek naar coeliakie plaatsvinden door de bepaling van anti-tTGA-antilichamen van de IgG-klasse (44). Patiënten met een normale IgA-concentratie (>0.7 g/l) kunnen gescreend



Figuur 1. Stroomschematisch voorstel van de bepalingen voor de detectie van coeliakie. **A:** stroomschema voor een anti-EMA-bepaling met IF, **B:** stroomschema voor een anti-EMA-bepaling met ELISA. + = positieve uitslag, - = negatieve uitslag. Afkortingen: tTGA: tissue transglutaminase; IF: immunofluorescentie; EMA: anti-endomysium; CD: coeliakie.

worden door bepaling van anti-tTGA antilichamen van zowel de IgA- als IgG-klasse. De grens van 0.7 g/l voor de IgA-concentratie is gebaseerd op de ondergrens van de referentiewaarde van de IgA-concentratie zoals die op dit moment gehanteerd wordt in ons ziekenhuis voor volwassenen. Verdere evaluatie van serologisch onderzoek naar coeliakie zou deze grenswaarde nog kunnen bijstellen. De keuze voor de bepaling van antilichamen gericht tegen tTGA met behulp van een uitvoerig beschreven, geaccepteerde en algemeen toegepaste ELISA is gebaseerd op de sensitiviteit, specificiteit (tabel 1) en de mogelijkheid tot automatisering van deze testmethode. Ter verhoging van de detectiekans op coeliakie worden de anti-tTGA-negatieve sera getest op de aanwezigheid van anti-EMA's, immers de bepaling van de combinatie van beide antilichamen verschaft een grotere sensitiviteit (23, 31, 32).

De huidige methode voor de detectie van anti-EMA's is gebaseerd op een immunofluorescentie (IF)-techniek. Voordeel van deze IF-techniek is de sensitiviteit en specificiteit (tabel 1), nadeel is echter uitvoering door gespecialiseerd personeel, beperking door detectie van alleen de anti-EMA's van de IgA-klasse, de relatief hoge kosten, het ontbreken van de mogelijkheid om deze test op grote schaal toe te passen en het ethische bezwaar voor het gebruik van apenslokdarm. De eerste ELISA-gebaseerde bepaling voor de detectie van anti-EMA's van zowel de IgA- als IgG-klasse zijn sinds kort commercieel verkrijgbaar. De waarde van deze testen zal nog moeten blijken uit de praktijk. Bij gebleken geschiktheid van de anti-EMA-ELISA kan een stroomschema van de bepalingen worden voorgesteld zoals weergegeven in figuur 1B. Wij concluderen dat een combinatie van IgA-concentratiebepaling en de detectie van anti-tTGA-en anti-EMA-antilichamen door de hoge sensitiviteit en specificiteit uitermate geschikt is voor het serologisch onderzoek naar coeliakie en het vervolgen van gediagnosticeerde coeliakiepatiënten op een gluten-vrij dieet (23, 27). Door de lage sensitiviteit en specificiteit verschaffen de anti-reticuline- en anti-gliadineantilichamen geen extra informatie voor de serologische detectie van coeliakie en dit maakt deze testen dan ook overbodig.

Literatuur

- Gee S. On the celiac affection. *St Bartholomew's Hospital Report* 1888; 24: 17-20.
- Dicke WK. Coeliac disease. Investigation into the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Thesis 1950, University of Utrecht.
- Dicke WK, Weijers HA, Kamer JH van de. Coeliac disease, presence in wheat of a factor having deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 34-42.
- Kamer JH van de, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1953; 42: 223-231.
- Shewry PR, Mifflin BJ, Kasarda DD. The structural and evolutionary relationships of the prolamine storage proteins of barley, rye and wheat. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 1984; 304: 297-308.
- Wieser H, Seilmeier W, Belitz HD. Vergleichende Untersuchungen über partielle Aminosäuresequenzen von prolaminen und glutelinen verschiedener Getreidearten. I. Proteinfraktionierung nach Osborne. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung* 1980; 170: 17-26.
- Pauly JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. Jejunal and lymph-node biopsies. *Brit Med J* 1954; 11: 1318-1321.
- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-242.
- Holmes GKT, Prior P, Lane MR, Pope P, Allan RN. Malignancy in coeliac disease. Effect on a gluten-free diet. *Gut* 1989; 30: 333-338.
- Neilsen OH, Jacobsen O, Pedersen ER. Non-tropical sprue: malignant disease and mortality rate. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 13-18.
- Trevisiol C, Ventura A, Baldas A, Tommasini A, Santon D, Martellosi S, Torre G. A reliable screening procedure for coeliac disease in clinical practice. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 679-684.
- Littlewood JM. Coeliac disease in childhood. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1995; 2: 295-327.
- Mearin ML, Kneepkens CMF, Houwen RHJ. Diagnostiek van coeliakie bij kinderen; richtlijnen van kindergastroenterologen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 451-455.
- Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1995; 2: 329-349.
- Bürgin-Wolff A, Dahlbom I, Hadziselimovic F, Petersson CJ. Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium in diagnosing and monitoring coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 685-691.
- Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-1719.
- Kumar PJ, Walker-Smit J, Milla P. The teenage coeliac: follow-up study of 102 patients. *Arch Dis Childhood* 1988; 63: 916-920.
- Bardella MT, Molteni N, Prampolini L. Need for follow-up in coeliac disease. *Arch Dis Childhood* 1994; 70: 211-213.
- Reeves GE, Burns C, Hall ST, Gleeson M, Lemmert K, Clancy RL. The measurement of IgA and IgG transglutaminase antibodies in celiac disease: a comparison with the current diagnostic methods. *Pathol* 2000; 32: 181-185.
- Walker-Smith JA, Philips AD, Richman PI. Intestinal biopsy. In Walker WA, Durie PR, Hamilton JR (eds) *Pediatric Gastrointestinal Disease* 1991; 2: 1307-1323, Philadelphia: BC Decker.
- Bowron A, Moorghen M, Morgan JE, Osborne JR, Stansbie D, Stone JE. Cost-effective strategy for the serological investigation of coeliac disease. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 467-470.
- Catassi C, Fanciulli G, D'Appello AR, El Asmar R, Rondina C, Fabiani E, Bearzi I. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the general population for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 732-736.
- Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 511-514.
- Farrel RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-188.
- Tursi A, Brandimarte G, Giogetti GM. Sorbitol H₂-test versus anti-endomysium antibodies for the diagnosis of subclinical/silent coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1170-1172.
- Picarelli A, Di Tola M, Sabbatella L, Mastracchio A, Trecca A, Gabrielli F, Di Cello T, *et al.* Identification of a new coeliac subgroup: antiendomysial and anti-transglutaminase antibodies of IgG class in the absence of selective IgA deficiency. *J Intern Med* 2001; 249: 181-188.
- Weile B, Heegaard NH, Hoier-Madsen M, Wiik A, Krasilnikoff PA. Tissue transglutaminase and endomysial autoantibodies measured in an historical cohort of children and young adult in whom coeliac disease was suspected. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 71-76.

28. Pearce AB, Sinclair D, Duncan HD, Saas M, Poller DN. Use of the anti-endomysial antibody test to diagnose coeliac disease in clinical practice. *Clin Lab* 2002; 48: 319-325.
29. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
30. Leon F, Camarero C, R-Pena R, Eiras P, Sanchez L, Baragano M, Lombardia M, *et al.* Anti-transglutaminase IgA ELISA: clinical potential and drawbacks in celiac disease diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 849-853.
31. Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P, Persson LÅ, Hernell O. Screening for adult coeliac disease - which serological marker(s) to use? *J Intern Med* 2001; 250: 241-248.
32. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, Gulotta G. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002; 48: 1546-1550.
33. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Reliance on serum endomysial antibody testing underestimates the true prevalence of coeliac disease by one fifth. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:181-183.
34. Kaukinen K, Sulkanen S, Mäki M, Collin P. IgA-class transglutaminase antibodies in evaluating the efficacy of gluten-free diet in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:311-315.
35. Murphy MS, Sood M, Johnson T. Use of the lactose H₂ breath test to monitor mucosal healing in coeliac disease. *Acta Paediatr* 2002; 91: 141-144.
36. Amara MK, Sagher FA. D-xylose, fat load and antigliadin antibody in children with coeliac disease. *Saudi Med J* 2000; 21: 645-648.
37. Kotze LM, Utiyama SR, Nisihara RM, Mocelin V, Carvalho RF, Zeni MP, Amarante HM. Comparison of IgA class reticulín and endomysial antibodies for the diagnosis and dietary control in celiac disease. *Arq Gastroenterol* 1999; 36: 177-84.
38. Ghedira I, Sghiri R, Ayadi A, Sfar MT, Harbi A, Essoussi AS, Amri F, Korbi S, Jeddi M. Anti-endomysium, anti-reticulín and anti-gliadin antibodies, value in the diagnosis of celiac disease in the child. *Pathol Biol* 2001; 49: 47-52.
39. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, Berti I, Fasano A, Sblattero D, Bradbury A, *et al.* Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000; 47: 628-631.
40. Argéus L, Svärdsudd K, Tibblin G, Lavö B. Endomysium antibodies are superior to gliadin antibodies in screening for coeliac disease in patients presenting supposed functional gastrointestinal symptoms. *Sand J Prim Health Care* 2000; 18: 105-110.
41. Chirido FG, Rumbo M, Carabajal P, Mavromatópulos E, Castagnino N, Añón MC, Fossati CA. Determination of anti-gliadin antibodies in serologic tests for coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 508-516.
42. Fabiani E, Catassi C and the International Working Group on Eu-tTG. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow-up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 659-665.
43. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannaeus A, Höpfl P, Gut H, Kraaz W, *et al.* Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatr Res* 2002; 51: 700-705.
44. Basso D, Guariso G, Plebani M. Serologic testing for celiac disease. *Clin Chem* 2002; 48: 2082-2083.

Summary

Testing for coeliac disease: state of the art. Poland DCW, Beijer C. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2003; 28: 145-149.

Coeliac disease or gluten sensitivity is the most common small-intestinal malabsorption in the western world with a recently described incidence of 1:100-300. The gastrointestinal problems are diverse resulting in malabsorption due to subtotal villous atrophy in the small-bowel mucosa. Early diagnosis of coeliac disease and a gluten-free diet leads to a full clinical and histological remission. Testing for coeliac antibodies in serum such as anti-gliadin, anti-endomysium and anti-tissue-transglutaminase could reduce the number of jejunal biopsies. However, sensitivity, specificity and the extent of automation of the different serological tests differs considerably. Based on literature, we conclude that a combination of the determination of the IgA concentration and antibodies against tissue transglutaminase and endomysium is very useful for the serological diagnosis of coeliac disease. Therefore, the detection of antibodies in serum against reticulín and gliadin is redundant.

Keywords: Coeliac disease, anti-gliadin, AGA, anti-tissue transglutaminase, tTGA, anti-endomysium, EMA, immunofluorescence, ELISA, IgA deficiency.