

- ⁷ Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H. Combined diagnostic imaging with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine and ¹¹¹In-pentetreotide in carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1996;32A:1924-32.
- ⁸ Lamberts SWJ, Lely AJ van der, Herder WW de, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-54.
- ⁹ Tang C, Biemond I, Lamers CBHW. Expression of peptide receptors in human endocrine tumours of the pancreas. *Gut* 1997;40:267-71.
- ¹⁰ Schupak KD, Wallner KE. The role of radiation therapy in the treatment of locally unresectable or metastatic carcinoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:489-95.
- ¹¹ Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med* 1986;315:663-6.
- ¹² Lamberts SWJ, Reubi JC, Krenning EP. The role of somatostatin analogs in the control of tumor growth. *Semin Oncol* 1994;21(5 Suppl 13):61-4.
- ¹³ Di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somna L, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996;77:402-8.
- ¹⁴ Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, Benning R, Benning M, Neuhaus C, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996;38:430-8.
- ¹⁵ Ruzsiewicz P, Ducreux M, Chayvialle JA, Blumberg J, Cloarec D, Michel H, et al. Treatment of the carcinoid syndrome with the long-acting somatostatin analogue lanreotide: a prospective study in 39 patients. *Gut* 1996;39:279-83.
- ¹⁶ Veenhof CHN, Wit R de, Taal BG, Dirix LY, Wagstaff J, Hensen A, et al. A dose-escalation study of recombinant interferon-alpha in patients with a metastatic carcinoid tumour. *Eur J Cancer* 1992;28:75-8.
- ¹⁷ Biesma B, Willemse PHB, Mulder NH, Verschueren RCJ, Kema IP, Buijn HWA de, et al. Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* 1992;66:850-5.
- ¹⁸ Tiensuu Janson EM, Ahlstrom H, Andersson T, Oberg KE. Octreotide and interferon alfa: a new combination for the treatment of malignant carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1992;28A:1647-50.
- ¹⁹ Janson ET, Ronnblom L, Ahlstrom H, Grander D, Alm G, Einhorn S, et al. Treatment with alpha-interferon versus alpha-interferon in combination with streptozocin and doxorubicin in patients with malignant carcinoid tumors: a randomized trial. *Ann Oncol* 1992;3:635-8.
- ²⁰ Andreyev HJN, Scott-Mackie P, Cunningham D, Nicolson V, Norman AR, Badve SS, et al. Phase II study of continuous infusion fluorouracil and interferon alfa-2b in the palliation of malignant neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 1995;13:1486-92.
- ²¹ Rutgers M, Buitenhuis CKM, Smets LA. Pre-dosing with MIBG to improve the relative neuroblastoma over normal tissue exposure of ¹³¹I-MIBG in animal models. *Horm Metab Res* 1998 [ter perse].
- ²² Parekh D, Ishizuka J, Townsend jr CM, Haber B, Beauchamp RD, Karp G, et al. Characterization of a human pancreatic carcinoid in vitro: morphology, amine and peptide storage, and secretion. *Pancreas* 1994;9:83-90.
- ²³ Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H, Beijnen JH. Palliative effect of metaiodobenzylguanidine in metastatic carcinoid tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:1829-38.
- ²⁴ Kuin A, Smets L, Volk T, Paans A, Adams G, Atema A, et al. Reduction of intratumoral pH by the mitochondrial inhibitor m-iodobenzylguanidine and moderate hyperglycemia. *Cancer Res* 1994;54:3785-92.
- ²⁵ Smets LA, Bout B, Wisse J. Cytotoxic and antitumor effects of the norepinephrine analogue meta-iodo-benzylguanidine (MIBG). *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:9-13.
- ²⁶ Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H, Beijnen JH. The effect of unlabelled MIBG prior to ¹³¹I-MIBG scanning and its potential benefit in the treatment of metastatic carcinoid. *Eur J Gastroent Hep* 1996;8:A36.
- ²⁷ Montaldo PG, Carbone R, Ponzoni M, Cornaglia-Ferraris P. gamma-Interferon increases metaiodobenzylguanidine incorporation and retention in human neuroblastoma cells. *Cancer Res* 1992;52:4960-4.
- ²⁸ Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, Lowe JE, Moore JO, Bashore TM, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1995;75:485-8.

Aanvaard op 7 augustus 1998

Voor de praktijk

Diagnostiek van coeliakie bij kinderen; richtlijnen van kindergastro-enterologen

m.l.mearin, c.m.f.kneepkens en r.h.j.houwen*

Bij coeliakie bestaat permanente (levenslange) intolerantie voor het gluten in tarwe, rogge, haver en mogelijk gerst. De ingestie van gluten veroorzaakt uitgesproken

Samenvatting: zie volgende bladzijde.

*Namens de Sectie Kindergastro-enterologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. De samenstelling van de voorbereidingsgroep wordt aan het einde van het artikel gegeven.

Academisch Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Postbus 9600, 2300 RC Leiden.

Mw.dr.M.L.Mearin, kinderarts/gastro-enteroloog.

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Kindergeneeskunde, Amsterdam.

Dr.C.M.F.Kneepkens, kinderarts/gastro-enteroloog.

Universiteitskliniek Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Utrecht.

Dr.R.H.J.Houwen, kinderarts/gastro-enteroloog.

Correspondentieadres: mw.dr.M.L.Mearin.

histologische afwijkingen van de dunnedarmmucosa: (sub)totale vlokatrofie, lymfocytair infiltraat en crypt-hypertrofie. De klassieke manifestatie van coeliakie bij kinderen wordt gekenmerkt door chronische vetdiarree, opgezette buik, slechte lengtegroei en gewichtstoename en humeurigheid. Het therapeutische effect van een strikt glutenvrij dieet bij coeliakie werd ontdekt door de Nederlandse kinderarts Dicke.¹ In Europa schat men de prevalentie van coeliakie bij kinderen op gemiddeld 1 op 2000 levendgeborenen.²

Coeliakie hangt sterk samen met HLA-genen op chromosoom 6, betrokken bij de regulatie van de im-

samenvatting

- Voor het stellen van de diagnose 'coeliakie' bij kinderen en voor het instellen van een glutenvrij dieet moeten duidelijke histologische veranderingen in het dunnedarmbiopt zijn gevonden. Serologisch onderzoek (antilichamen tegen endomysium en gliadine) heeft slechts oriënterende waarde.
- Bij sterk klinisch vermoeden van coeliakie wordt een dunnedarmbiopsie verricht, ongeacht de uitslag van het serologisch onderzoek. Bij minder uitgesproken verdenking wordt serologisch onderzoek afgewacht; een afwijkende uitslag vereist histologisch onderzoek. Het aantal biopsieën dat moet worden verricht, is veranderd.
- Bij een kind jonger dan 2 jaar met bij coeliakie passende klachten en histologische afwijkingen staat coeliakie vast als de klachten verdwijnen tijdens glutenvrij dieet, het dunnedarmbiopt onder glutenvrij dieet sterk verbeterd is en glutenbelasting opnieuw tot histologische afwijkingen leidt.
- Bij een kind ouder dan 2 jaar met bij coeliakie passende klachten en serologische en histologische afwijkingen staat coeliakie vast als tijdens glutenvrij dieet de klachten verdwijnen en de serologische uitslagen sterk verbeteren.
- Bij familiescreening naar coeliakie, bij met coeliakie samenhangende ziekten en bij patiënten met het syndroom van Down staat de diagnose vast als aanvankelijk sprake was van serologische afwijkingen en duidelijke histologische veranderingen, terwijl tijdens glutenvrij dieet de eventuele klachten verdwijnen en zowel het serologische als het histologische beeld sterk verbetert.

muunrespons. De HLA-DQ2-heterodimeer $\alpha 1^*0501/\beta^*0201$ is aanwezig bij meer dan 95% van de patiënten.³ Bij coeliakie bestaat een afwijkende immuunrespons, uitgelokt door de ingestie van gluten en soortgelijke eiwitten.⁴ In het serum van coeliakiepatiënten komen antilichamen voor in hoge titers, waaronder antigliadine (AGA) en anti-endomysiumantilichamen (EmA) van de immunoglobuline-A (IgA)-klasse (endomysium is het bindweefsel om elke spiervezel).⁵

In 1970 stelde de European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) criteria vast voor de diagnose van coeliakie bij kinderen.⁶ Centraal stonden het aantonen van het verband tussen gluteningestie en de histologische afwijkingen van de dunnedarmmucosa en de differentiële diagnose met andere oorzaken van vlokatrofie van de dunne darm. Hierdoor waren tenminste drie dunnedarmbiopsieën nodig om de diagnose te stellen. De eerste biopsie vond plaats bij klinische verdenking op de ziekte. Als het biopt afwijkend was, werd de voorlopige diagnose 'coeliakie' gesteld en glutenvrije voeding geïntroduceerd. Het tweede biopt, genomen na minimaal een jaar glutenvrij dieet, moest sterke verbetering tonen van de histologische afwijkingen. De derde biopsie volgde na een periode van glutenbelasting. Als in het biopt opnieuw histologische afwijkingen werden gevonden, stond de diagnose vast.⁶ Deze richtlijnen hebben twintig jaar standgehouden.

bijgestelde Europese richtlijnen

In 1989 werd een Italiaans multicentrisch onderzoek gepubliceerd naar de uitkomsten bij 2523 kinderen van

diagnostiek naar coeliakie volgens de ESPGAN-richtlijnen.⁷ Slechts bij 5% van de kinderen bleek dat de histologische afwijkingen in het eerste biopt bij latere glutenbelasting niet te reproduceren waren. Deze groep had ten tijde van de eerste biopsie een gemiddelde leeftijd van 8 maanden.⁷

Naar aanleiding van onder andere deze gegevens formuleerde een ESPGAN-werkgroep in 1990 nieuwe richtlijnen voor de diagnostiek.⁸ Glutenbelasting en de tweede en derde biopsie werden niet meer in alle gevallen nodig geacht. Wanneer een kind met bij coeliakie passende symptomen en histologische afwijkingen na aanvang van het glutenvrije dieet binnen enkele weken klachtenvrij was, was de diagnose voldoende zeker. Een uitzondering werd gemaakt voor kinderen die jonger dan 2 jaar waren bij de eerste biopsie, omdat bij hen vlokatrofie ook door andere aandoeningen kan worden veroorzaakt (waaronder voedselovergevoeligheid en giardiasis): zij moesten te zijner tijd wel glutenbelasting ondergaan.⁸

In de daaropvolgende jaren is er binnen en buiten de ESPGAN een controverse ontstaan over de nieuwe richtlijnen. Ook in Nederland blijken die tot interpretatieverschillen en dus verwarring te leiden. Daarom heeft de sectie Kindergastro-enterologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde getracht tot een consensus te komen betreffende de richtlijnen voor kinderen in Nederland. Op verzoek van deze sectie hebben de auteurs van dit artikel een voorstel voor dergelijke richtlijnen voorbereid. Dit voorstel werd getoetst aan de mening van de deelnemers aan de voorbereidingswerkgroep tijdens enkele schriftelijke commentaar rond en gedurende een consensusbijeenkomst. De tekst van de voorbereidingswerkgroep is door de sectie Kindergastro-enterologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde geaccordeerd. In het hiernavolgende geven wij een kort overzicht van de nieuwe inzichten in de aandoening en van de nieuwste, Nederlandse, richtlijnen.

nieuwe inzichten

Symptomenbeeld. De afwijkingen die bij lichamelijk onderzoek worden gevonden, zijn tegenwoordig vaak minder uitgesproken dan voorheen; 20-40% van de kinderen met coeliakie heeft bij presentatie een normaal gewicht voor de lengte.⁹ De hoofdklacht kan variëren van recidiverende buikpijn en obstipatie tot therapieresistente ijzerebrekansemie, persoonlijkheidsproblemen en achterblijvende lengtegroei.²

Recentelijk is de verschuiving van symptomen in de afgelopen jaren onderzocht in een groep van 409 Nederlandse kinderen bij wie coeliakie werd vastgesteld tussen 1985 en 1995.¹⁰ 'Klassieke' coeliakie overheerste, bij 60% werd de diagnose onder de leeftijd van 2 jaar gesteld, 4,3% had atypische symptomen en 0,5% had één symptoom. Toch kan de laatste jaren ook in Nederland verandering in de klinische manifestatie worden waargenomen. Sinds 1993 komen chronische diarree en een opgezette buik minder vaak voor en gewichtsverlies, buikpijn en anemie vaker dan tevoren. Mogelijk in sa-

menhang hiermee is in dezelfde periode de incidentie van (gediagnosticeerde) coeliakie significant toegenomen.¹⁰

Manifestatie en prevalentie. De laatste jaren is duidelijk geworden dat door gluten veroorzaakte histologische afwijkingen aanwezig kunnen zijn zonder klinische symptomen of tekenen van malabsorptie. In een multicentrisch Italiaans onderzoek naar de prevalentie van niet-herkende coeliakie bij (gezonde) schoolkinderen, waarin bij afwijkende uitslagen van serologische screening een dunnedarmbiopsie werd verricht, werd een prevalentie vastgesteld van 1:300, met een ratio van 7 gevallen van niet-herkende coeliakie per 1 casus van bekende coeliakie.¹¹ Daarmee is coeliakie mogelijk de meest voorkomende vorm van voedselintolerantie bij kinderen. Screeningsonderzoek bij bloeddonoren in Zweden,¹² Denemarken,¹³ USA,¹⁴ en bij de algemene populatie in Noord-Ierland,¹⁵ heeft deze bevindingen bevestigd, waarbij prevalenties van 1:200-1:300 in de genoemde populaties werden gevonden.

Serologisch onderzoek. Vooral het beschikbaar komen van een test waarmee EmA kunnen worden bepaald, heeft de serologische screening op coeliakie in grote mate beïnvloed. De sensitiviteit van IgA-AGA in de screening voor coeliakie is 78-92% en de specificiteit 88-98%; voor EmA is dat 90-100% en 98-100%.⁵ Fout-positieve en fout-negatieve EmA-uitslagen komen wel degelijk voor.¹⁶ Bij het syndroom van Down is de AGA-uitslag vaak fout-positief.¹⁷ Verder wordt coeliakie bij kinderen met een geïsoleerde IgA-deficiëntie, die bij coeliakie frequent aanwezig is, met deze tests niet herkend. Al met al lijkt screening het best te kunnen worden uitgevoerd met een combinatie van AGA-, EmA- en IgA-tests. Serologisch onderzoek kan de rol van histologisch onderzoek bij de diagnose van coeliakie echter niet overnemen.

Dunnedarmbiopsieën. De diagnose 'coeliakie' kan niet worden gesteld zonder histologisch onderzoek van dunnedarmbiopsies.⁸ De biopsie werd aanvankelijk steeds 'blind' verricht met een peroraal opgevoerde biopsiecapsule. Ook de met gastroduodenoscopie verkregen biopsies blijken echter goed bruikbaar voor de diagnostiek. Dankzij de huidige sedatiemogelijkheden is endoscopisch onderzoek voor het kind nog maar weinig belastend. De interpretatie van de uitslagen van de dunnedarmbiopsieën is echter niet altijd even simpel: de histologische diagnostische criteria, geïntroduceerd door Marsh,¹⁸ kunnen hierbij nuttig zijn.

Familiair voorkomen. Coeliakie wordt gevonden bij 3-10% van de eerstegraadsfamilieleden van coeliakiepatiënten.¹⁹

Bijkomende aandoeningen. Tenminste 10% van de kinderen met coeliakie heeft een ermee samenhangende aandoening,²⁰ zoals geïsoleerde IgA-deficiëntie, dermatitis herpetiformis, diabetes mellitus type 1, auto-immuunthyreoïditis en -hepatitis. Coeliakie kan gepaard gaan met epilepsie met cerebrale calcificaties²¹ en glauzurhypoplasie van de tanden.²² Van bijzonder belang is de hoge frequentie van coeliakie bij patiënten met het syndroom van Down (8-15%).¹⁷ Bij deze aandoeningen

en bij eerstegraadsverwanten van coeliakiepatiënten bestaat dus een indicatie voor screening op coeliakie, waar bij tenminste EmA worden bepaald. Het is echter nog niet duidelijk hoe frequent de screening bij deze groepen moet worden herhaald.

glutenbelasting

Glutenbelasting houdt in dat na een periode van glutenvrije voeding waarin het darmslijmvlies de tijd heeft gekregen te herstellen, gedurende een bepaalde tijd een normale hoeveelheid gluten in de voeding wordt gebruikt. De belasting wordt gevolgd door een dunnedarmbiopsie ter beoordeling van het effect van gluten op de darmmucosa. Gluten kan worden gegeven als normale voeding of als aan het glutenvrije dieet toegevoegd poeder (verkocht door bakkers die zelf brood bakken en als Glutenvital bij de apotheek), in een dosering van 0,375-0,75 g/kg lichaamsgewicht/dag of 10 g/dag.

Hoewel glutenbelasting en de daaropvolgende biopsie in veel gevallen niet meer noodzakelijk worden geacht voor het stellen van de diagnose, moet men deze niet te gemakkelijk laten vervallen. Glutenbelasting kan dienen om het levenslange karakter van de aandoening te bevestigen of om de diagnose bij een bepaalde patiënt te verduidelijken. Glutenbelasting is bij patiënten in goede conditie zonder gevaar. In verband met eventuele opvlamming van het auto-immuunproces en met de vaak langdurige herstelperiode na glutenbelasting moet deze achterwege blijven bij patiënten met bijkomende auto-immuunziekten en bij patiënten met het syndroom van Down. Niet bij alle patiënten leidt glutenbelasting tot klinische of serologische afwijkingen, zodat deze altijd moet worden besloten met een dunnedarmbiopsie. Met serologisch onderzoek kan het tijdstip van deze biopsie worden vastgesteld. Bij de meeste patiënten ontstaan de histologische afwijkingen tussen 2 maanden en 2 jaar na aanvang van de glutenbelasting. Soms recidiveren de darmafwijkingen echter pas na vele jaren.^{23 24}

nieuwe nederlandse richtlijnen

Nu steeds meer aspecten van de ziekte duidelijk zijn geworden, is de diagnostiek van coeliakie vooral een kwestie geworden van inzicht in en kennis van de bij het ziektebeeld betrokken mechanismen. Wij geven een aantal uitgangspunten in de tabel. In de figuur geven wij een stroomschema voor de diagnostiek.

Bij sterke klinische verdenking op coeliakie moet, ongeacht de uitslag van het serologische onderzoek, histologisch onderzoek van de dunnedarmmucosa verricht worden. Is de verdenking minder uitgesproken, bijvoorbeeld bij atypische klachten, familieonderzoek of het syndroom van Down, dan vindt eerst serologische screening plaats. Indien verhoogde antilichaamtiteren worden vastgesteld, is histologisch onderzoek van de dunnedarmmucosa vereist.

Bij een kind jonger dan 2 jaar ten tijde van het eerste onderzoek, met bij coeliakie passende klachten en histologische afwijkingen, staat de diagnose vast als de klachten verdwijnen tijdens het glutenvrije dieet, de controlebiopsie onder glutenvrij dieet sterk verbeterd is

Uitgangspunten in de diagnostiek van coeliakie bij kinderen

De histologische beoordeling van dunnedarmbiopten is de enige geaccepteerde diagnostische test voor coeliakie. Serologische screening met antigliadine- en anti-endomysium (EmA-) antilichamen (IgA) is goed mogelijk, maar kan de dunnedarmbiopsie niet vervangen.

Coeliakie moet in de differentiaaldiagnose staan bij kinderen met uiteenlopende gastro-intestinale symptomen, groei- en ontwikkelingsachterstand, huidafwijkingen en atypische vormen van epilepsie.

Indien er een klinisch vermoeden van coeliakie bestaat, moet ook bij niet-afwijkende serologische screening een dunnedarmbiopsie worden verricht.

Eerstegraadsverwanten van een patiënt met coeliakie komen in aanmerking voor serologische screening op EmA.

Alle patiënten met het syndroom van Down komen in aanmerking voor serologische screening op EmA.

Of glutenbelasting nodig is, moet per patiënt worden beoordeeld aan de hand van leeftijd, klachten en voorgaande diagnostiek. Ook de duur van de glutenbelasting moet individueel worden bepaald.

en de dunnedarmmucosa na glutenbelasting opnieuw histologische afwijkingen vertoont.

Bij oudere kinderen met bij de aandoening passende klachten, afwijkende uitslagen van serologisch onderzoek op coeliakie en histologische afwijkingen staat de diagnose 'coeliakie' vast als het glutenvrije dieet de klachten doet verdwijnen, terwijl de serologische uitslagen sterk verbeteren. Eén biopsie volstaat dus voor de diagnose.

Bij kinderen die worden onderzocht in het kader van familyscreening, een met coeliakie samenhangende ziekte of het syndroom van Down, bij wie afwijkende

serologische waarden voor coeliakie en afwijkende histologische resultaten worden gezien, staat de diagnose vast als het glutenvrije dieet de eventuele klachten doet verdwijnen en afwijkingen bij serologisch onderzoek en controlebiopsie sterk verminderen. Bij hen worden dus tenminste twee biopsieën verlangd.

De samenstelling van de voorbereidingsgroep was als volgt: J.F.van der Blij (Medisch Centrum Alkmaar), mw.J.C.Butler (Stichting Deventer Ziekenhuizen), dr.C.M.A.Bijleveld (Academisch Ziekenhuis Groningen), mw.dr.M.van Caillie-Bertrand (Algemeen Kinderziekenhuis Antwerpen), A.J.R. Deprettere (Universitair Ziekenhuis Antwerpen), dr.H.H.F. Derkx (Emma Kinderziekenhuis AMC), F.P.J.Dikken (Merwedeziekenhuis, Dordrecht), dr.A.C.Douwes (Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam), mw.C.F.M.Gijsbers (Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag), dr.J.H.Hoekstra (Bosch Medicentrum, 's-Hertogenbosch), mw.C.Kraakman (Emma Kinderziekenhuis AMC), mw.P.E.C.Mourad (Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp), J.J.E.M.de Nef (Sparne Ziekenhuis, Haarlem), O.F.Norbruis (Medisch Spectrum Twente, Enschede), R.A.A.Pelleboer (Diaconessenhuis, Eindhoven), dr.H.A.Polman (Martini Ziekenhuis, Groningen), mw.dr.M.H. Rövekamp (Emma Kinderziekenhuis AMC), J.J.Schweizer (Academisch Ziekenhuis Leiden), dr.M.Sinaasappel (Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam), mw.M.J.M.Smit (Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag), G.Stouthamer (Martini Ziekenhuis, Groningen), dr.J.A.J.M.Taminiau (Emma Kinderziekenhuis AMC) en dr.W.E.Tjon-A-Ten (Sint Joseph Ziekenhuis, Veldhoven), kinderartsen; dr.R.H.J.Houwen (Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht), dr.C.M.F.Kneepkens (Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam) en mw.dr. M.L.Mearin (Academisch Ziekenhuis Leiden), kinderartsen/gastro-enterologen; mw.B.M.E.von Blomberg-van der Flier, immunoloog (Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, Amsterdam); mw.C.G.D.S.Csizmadia, arts-onderzoeker (Academisch Ziekenhuis Leiden); mw.dr.E.K.George, assistent-geneeskundige (Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam).

abstract

Diagnosis of coeliac disease in children; guidelines for paediatric gastroenterologists

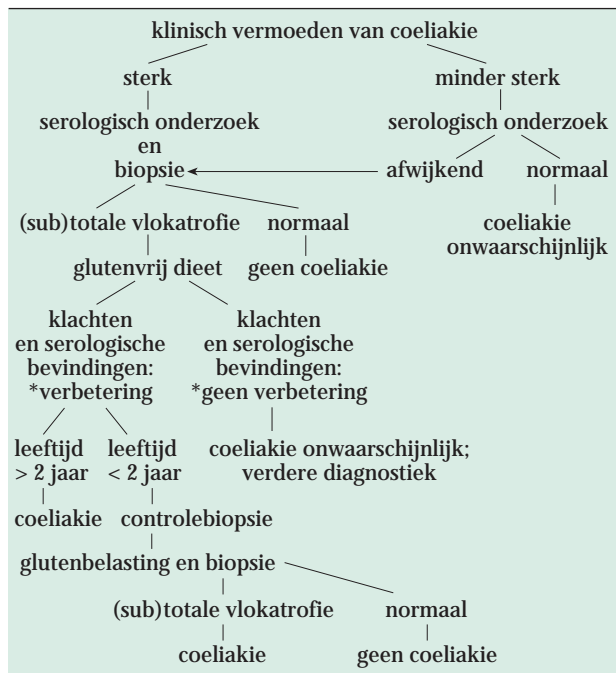
– For the diagnosis of coeliac disease (CD) to be made in children and for the prescription of a gluten-free diet, clear histological changes in the small bowel biopsy sample have to be found. Serological testing for antibodies against endomysium and gliadin has only a preliminary significance.

– In children with strong clinical suspicion of CD, histological investigation of a small bowel biopsy should be performed independently of the results of serological screening (endomysium and gliadin antibodies). In children with less clear clinical suspicion of CD, serological screening may be used to select those who need investigation of small bowel histology. The number of small bowel biopsies that should be performed has been changed.

– In children < 2 years with clinical symptoms and small bowel villous atrophy, CD is confirmed when symptoms and atrophy significantly improve during gluten-free diet, while small bowel histology significantly deteriorates during gluten challenge.

– In children > 2 years with clinical symptoms combined with abnormal serology and villous atrophy, CD is confirmed when during gluten-free diet the symptoms disappear and serology improves.

– In case of family screening, diseases associated with CD or Down's syndrome, CD is confirmed when symptoms (if any),



Stroomschema voor de diagnostiek van coeliakie bij kinderen.

and previous abnormal serology and small bowel histology significantly improve during gluten-free diet.

literatuur

- 1 Dicke WK, Weijers HA, Vandekamer JH. Coeliac disease; presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:34-42.
- 2 Mearin ML, Mulder ChJJ. Coeliac disease (gluten-sensitive enteropathy). In: Haubrich WS, Schanffner F, Berk JE, editors. *Bockus Gastroenterology*. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1027-48.
- 3 Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
- 4 Gjertsen HA, Lundin KE, Sollid LM, Eriksen JA, Thorsby E. T cells recognize a peptide derived from alpha-gliadin presented by the celiac disease-associated HLA-DQ (alpha 1*0501, beta 1*0201) heterodimer. *Hum Immunol* 1994;39:243-52.
- 5 Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- 6 Meeuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461-3.
- 7 Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, Giunta AM, Greca L, Lazzari R, et al. Diagnosis of coeliac disease: time for a change? *Arch Dis Child* 1989;64:1320-5.
- 8 Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
- 9 Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:408-12.
- 10 George EK, Mearin ML, Kanhai ShM, Franken HCM, Houwen RHJ, Hirasing RA, et al. Twintig jaar coeliakie bij kinderen in Nederland: meer diagnoses en een veranderende verschijningsvorm. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:850-4.
- 11 Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994;343:200-3.
- 12 Grodzinsky E. Screening for coeliac disease in apparently healthy blood donors. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:36-8.

- 13 Weile B, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Cavell B, Kralsinikoff PA. Screening Danish blood donors for antigliadin and antiendomysium antibodies. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:46.
- 14 Not T, Horváth K, Hill ID, Partanen J, Hamed A, Magazzu G, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of endomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:494-8.
- 15 Johnston SD, Watson RGP, McMillan SA, Sloan J, Love AHG. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland [letter]. *Lancet* 1997;350:1370.
- 16 Chan KN, Phillips AD, Mirakian R, Walker-Smith JA. Endomysial antibody screening in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:316-20.
- 17 George EK, Mearin ML, Bouquet J, Von Blomberg BM, Stapel SO, Elburg RM van, et al. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *J Pediatr* 1996;128:555-7.
- 18 Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102:330-54.
- 19 Vitoria JC, Arrieta A, Astigarraga I, Garcia-Masdevall D, Rodriguez-Soriano J. Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:304-9.
- 20 Polanco I, Prieto G, Lama R, Carrasco S, Codoceo R, Larrauri J. Associated diseases in children with coeliac disease. In: Mearin ML, Mulder ChJJ, editors. *Coeliac disease: 40 years gluten-free*. Dordrecht: Kluwer; 1991. p. 123-9.
- 21 Ventura A, Bouquet F, Sartorelli C, Barbi E, Torre G, Tommasini G. Coeliac disease, folic acid deficiency and epilepsy with cerebral calcifications. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:559-62.
- 22 Maki M, Aine L, Lipsanen V, Koskimies S. Dental enamel defects in first-degree relatives of coeliac disease patients. *Lancet* 1991; 337:763-4.
- 23 Polanco I, Larruri J, Prieto G, Guerrero J, Peña AS, Vazquez C. Severe villous atrophy appearing on different ages in two coeliac siblings with identical HLA haplotypes. *Acta Paediatr Belg* 1980; 33:276.
- 24 Kamath KR, Dorney SFA. Is discordance for coeliac disease in monozygotic twins permanent? *Pediatr Res* 1983;17:422.A11.

Aanvaard op 28 augustus 1998

Fysische diagnostiek – auscultatie van foetale harttonen

j.g.nijhuis en p.p.van den berg

Het beluisteren, hoorbaar maken of registreren van foetale harttonen is een van de kernpunten van het verloskundig onderzoek gedurende de gehele zwangerschap. Dat foetale harttonen beluisterd kunnen worden, werd al beschreven in 1821 door J.A.Le Jumeau de Ker-garadec. Hij gebruikte een houten stethoscoop met één gehoorbuis. Terwijl in de geneeskunde de stijve monaurale stethoscoop geheel werd vervangen door de flexibele binaurale, bleef dit instrument voor de verloskunde zijn waarde behouden. Deze stijve stethoscoop werkt beter, omdat daarmee tijdens de auscultatie de

samenvatting

– Het beluisteren, hoorbaar maken of registreren van foetale harttonen is tijdens de gehele zwangerschap mogelijk.
– In het eerste trimester heeft het ten doel te bewijzen dat de zwangerschap vitaal is; aanwezigheid van foetale hartactie heeft een sterke prognostische betekenis voor het uitblijven van een spontane abortus.
– Vanaf het einde van het tweede trimester wordt foetale hartactie gebruikt voor het beoordelen van de foetale conditie.
– De invoering van cardiocografie heeft in vergelijking met intermitterende auscultatie geen meetbaar effect gehad op ernstige perinatale morbiditeit en sterfte; wel is mede daardoor het aantal verloskundige interventies toegenomen.

Academisch Ziekenhuis, afd. Obstetrie, Nijmegen.
Dr.J.G.Nijhuis en dr.P.P.van den Berg, vrouwenartsen.
Correspondentieadres: dr.J.G.Nijhuis, Academisch Ziekenhuis, afd. Obstetrie/Gynaecologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht.

baarmoederwand tegen de foetus wordt gedrukt. Zo heeft de onderzoeker minder last van vruchtwater dat