

Zöliakie / Gluten-sensitive Enteropathie

Definition

Zöliakie (Synonyma: **Gluten-sensitive Enteropathie, Sprue**) ist eine autoimmune Zerstörung des Dünndarmepithels mit Malabsorption, die in genetisch prädisponierten Personen (HLA-DQ2/8 positiv) durch Aufnahme von Gliadin ausgelöst wird. Prävalenz ca. 1:100, die Zöliakie ist damit eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen. Trotz der Möglichkeit einer differenzier-ten und rationalen Labordiagnostik ist die Zöliakie weit unterdiag-nostiziert.

Pathophysiologie

Gliadin wird durch die **Gewebstransglutaminase** (tTG; Synonym: **Transglutaminase 2, TG2**) in der Darmschleimhaut deamidiert. Bei **HLA-DQ2/8** positiven Patienten bindet das deamidierte Gliadin deutlich besser an Antigen-präsentierende Zellen. Es kommt zur Bildung von Antikörpern gegen deamidiertes Gliadin und tTG sowie einer entzündlichen Reaktion mit Schädigung der Darmschleimhaut. Die **Gliadin-Ak** und **tTG-Ak im Serum** ermöglichen die Diagnose der Zöliakie, (diagnostisch genutztes Epiphä-nomen), die eigentliche Zerstörung des Zottenepithels erfolgt über T-Zell-abhängige Mechanismen.

Ernährung und Gluten

Gliadin sind die prolin- und glutaminreichen Proteine des Glutens. Die Klebereiweiße (Glutene) der in Deutschland hauptsächlich angebauten Getreidearten (Weizen, Roggen, Gerste einschließ-lich ihrer Kreuzungen und Urformen; sog. Triticeae) sind chemisch eng verwandt und können alle eine Zöliakie auslösen bzw. unter-halten. Betroffene sollten deshalb Nahrungsmittel, die Produkte aus diesen Getreidearten enthalten, strikt meiden. Von der Ernäh-rung mit Produkten aus Hafer wird in Deutschland abgeraten, da die Verarbeitung oft nicht getrennt von den anderen Getreidearten erfolgt und deshalb mit Kontaminationen zu rechnen ist. Als **alternative Stärkequellen** kommen z. B. Mais, Reis, Buch-weizen, Quinoa, Kartoffel und Amaranth in Betracht.

Klinik

Kleinkinder

Symptome in der Regel 6-9 Monate nach Einführung glutenhalti-ger Kost. Symptomtrias chronische Diarrhoe (Steatorrhoe), vor-gewölbter Bauch, Gedeihstörung etwa mit 9 - 18 Monaten.

Ältere Kinder und Erwachsene

oligosymptomatisch

Gedeihstörung, Gewichtsverlust, Kleinwuchs, Eisenmangel-anämie, chronische Müdigkeit, Apathen, Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Appetitverlust, Pubertas tarda, Amenorrhoe, Aborte, Konzentrationsstörung, depressive Verstimmung, chronische Kopfschmerzen, Transaminasenerhöhung, Zahnschmelzdefekte, Osteoporose / Osteopenie

Assoziation mit anderen Erkrankungen

IgA-Mangel	bis zu 5 % der Zöliakiepatienten
Autoimmunerkrankungen	10 mal häufiger als Normalpopulation
Diabetes mellitus Typ 1	5-10 % der Zöliakiepatienten
Hashimoto-Thyreoiditis	
Dermatitis herpetiformis Dühring	
T-Zell-Lymphome des Gastrointestinaltraktes	

Diagnostik

Keine glutenfreie Ernährung vor der Erst-Diagnostik (falsch negative Ergebnisse möglich!).

Dünndarmzottenbiopsie und **Bestimmung Zöliakie- assoziierter Antikörper** etwa zeitgleich durchführen.

Besserung der klinischen Symptomatik und histologischen Befun-de unter glutenfreier Diät.

Laborparameter sind geeignet zur

- Diagnosestellung und Verlaufskontrolle
- Bestimmung des Ausmaßes der Malabsorption und Diagnostik assoziierter Erkrankungen.

Im Erwachsenenalter ist die Konkordanz klinischer, serologischer und histologischer Befunde in bis zu 10 % der Fälle nicht gege-ben.

Labordiagnostik

Zöliakie-Screening

Endomysium-IgA, tTG-IgA, Gliadin-Ak	Serum
- bei IgA-Mangel	
Endomysium-IgG, tTG-IgG, Gliadin-IgG	Serum

Verlaufskontrolle

tTG-IgA, Gliadin-Ak	Serum
---------------------	-------

Zöliakie Risiko-Patienten, Verwandte 1. Grades

HLA-DQ2, -DQ8	EDTA-Blut EV*1
---------------	----------------

*1 Seit dem 1.2.2010 muss lt. Gendiagnostikgesetz bei genetischen Untersuchungen eine vom Arzt und Patienten unterschriebene Einverständniserklärung (EV) mit eingesandt werden.

Zöliakie assoziierte Erkrankungen

Diabetes mellitus Typ 1	ICA, GAD-Ak, IA-2-Ak	Serum
IgA-Mangel	IgA gesamt	Serum
Hashimoto-Thyreoiditis	TPO-Ak	Serum
Autoimmunerkrankung	ANA, AMA, LKM, LP-Ak	Serum

Differentialdiagnostik der Malabsorption

Anämie	Ferritin	Serum
Osteoporose	25-OH-Vitamin D3	Serum
Laktoseintoleranz	H2- Atemtest	
neurolog. Symptome	Vitamin B12, Vitamin A	Serum
chron. Müdigkeitsyndrom	Ferritin, 25-OH-Vitamin D3	Serum
Pankreasinsuffizienz	Elastase	Stuhl
Colitis ulcerosa	x-ANCA	Serum
Morbus Crohn	ASCA, Pankreas exokrin-Ak	Serum
Spurenelemente	Magnesium, Zink, Calcium	Serum

Hinweise zu Laborparametern

Endomysium-IgA IFT ist der Goldstandard und zeichnet sich durch Sensitivität und Spezifität von jeweils > 90% aus. Das Zielantigen der Endomysium-Ak ist die Gewebstransglutaminase (tTG).

tTG-IgA haben bei etwas geringerer Spezifität den Vorteil der Quan-tifizierbarkeit und sind damit auch zur Verlaufsbeurteilung sehr gut geeignet.

tTG-IgG sind nur als ergänzender diagnostischer Parameter bei Patienten mit IgA-Mangel sinnvoll und dort in ca. 50% positiv.

Gliadin-Ak (IgA und IgG)

Teste auf der Basis von **deamidiertem Gliadin** haben ältere, weni-ger spezifische Methoden zum Nachweis von Gliadin-Ak ersetzt.

IgA gesamt zur Erfassung des (bei Zöliakie häufigen) IgA-Mangels. Bei IgA-Mangel Gliadin IgG, tTG-IgG empfohlen.

Ak-Nachweise im Stuhl sind nicht geeignet.

HLA DQ2 und HLA DQ8

HLA DQ2 ist bei 90-95 % der Zöliakiepatienten nachweisbar,

HLA DQ8 bei weiteren 5 %.

Falls HLA DQ2/8 negativ, ist eine Zöliakie nahezu auszuschließen. Umgekehrt ist der Nachweis von HLA DQ2 u./o. DQ8 nicht mit einer Zöliakie gleichzusetzen: etwa 40 % der Mitteleuropäer sind Träger von mindestens einem Risikomerkmale. Ausgehend von einer ge-schätzten Krankheitsprävalenz von 0,5-1,0 % hat ein Merkmalsträger ein Risiko von etwa 1,25-2,5 % für die Entwicklung einer Zöliakie. Bei Risikopatienten Kontrolle der tTG-IgA alle 2-3 Jahre.

ACHTUNG bei Antikörpernachweisen

- zur Diagnosestellung:

Eine **Glutenbelastung** (d. h. normale glutenhaltige Nahrung) soll im Zeitraum (Tage-Wochen) vor der Blutentnahme erfolgen. Keine glutenfreie oder glutenarme Ernährung, da hier die Ak unter die Nachweisgrenze abfallen können. HWZ 1-2 Monate.

- zur Verlaufskontrolle:

Gliadin-Ak verhalten sich proportional zur Krankheitsaktivität. Gliadin-IgA werden meist bereits nach ca. 6-8 Wochen glutenfreier Ernäh-rung negativ, während tTG-IgA länger positiv bleiben.