

1 Definition [1, 2]

Die Zöliakie ist eine weltweit auftretende multifaktorielle **glutensensitive** Enteropathie, an deren Entstehung sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunität Anteil nimmt und sich durch Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie und lymphozytäre Infiltration der Dünndarmschleimhaut auszeichnet. Zottenatrophie mit Schwund der Resorptionsfläche führen zur **Malabsorption**. Es wird zwischen klassischer (typischer), symptomatischer, subklinischer, potentieller und refraktärer Zöliakie unterschieden.

2 Epidemiologie [1, 2, 8]

Die Prävalenz der Zöliakie in Deutschland beträgt **0,3 %** (300 auf 100.000 Personen), sie kommt weltweit vor. Die Zöliakie kann in jedem Alter auftreten, wobei Frauen dreimal so häufig wie Männer betroffen sind. Die Krankheit tritt familiär gehäuft auf. Bei erstgradig Verwandten von Zöliakiepatienten wird in bis zu 18 % der Verwandten eine Zöliakie diagnostiziert. Eine Zöliakie entwickelt sich nur dann, wenn die MHC II-Rezeptorausprägungen **HLA DQ 2** oder **HLA DQ 8** vorhanden sind. Andererseits erkranken Personen, die diese Allele aufweisen, nicht zwingend an Zöliakie. Fehlen hingegen HLA DQ 2 oder HLA DQ 8, so kann die Diagnose einer Zöliakie ausgeschlossen werden.

Tabelle 1: OSLO-Klassifikation der Zöliakie [8]. Die typische bzw. klassische Zöliakie manifestiert sich mit den Krankheitszeichen der Malabsorption wie Gewichtsverlust, Steatorrhoe und Proteinmangelödem.

Ausprägung	Malabsorptions-syndrom	Unspezifische Symptome	tTg-Ak	HLA DQ 2/8	Marsh 2 oder 3
klassisch	+	+/-	+	+	+
symptomatisch	-	+	+	+	+
subklinisch	-	-	+	+	+
refraktär	+	+/-	+	+	+
potentiell	-	-	+	+	-

3 Ätiologie [1, 3]

Zur Ätiologie der Zöliakie tragen Umwelt-, genetische und immunologische Faktoren bei. Ein Umweltfaktor ist das Gliadin, ein in Alkohol löslicher Bestandteil des Glutens und Hauptverantwortlicher für die Krankheitsauslösung. Gluten wiederum ist Inhaltsstoff von **Weizen**, **Gerste** und **Roggen**. Das Risiko an Zöliakie zu erkranken steigt, wenn Kleinkindern Gluten vor dem Alter von 4 Monaten zugeführt wird. Es ist ebenso nach gastrointestinalen Infektionen erhöht, z. B. mit Rotaviren. Stillen hat hingegen einen protektiven Effekt.

Die familiäre Häufung der Krankheit spiegelt die genetischen Einflüsse wider. Ohne die HLA DQ 2 und HLA DQ 8-Proteine bzw. deren Gene kann sich keine Zöliakie entwickeln.

4 Pathogenese [1]

Gliadinbestandteile sind unverdaulich und bleiben nach Glutenzufuhr im Darmlumen. Diese Peptide passieren möglicherweise unter Einfluß von Darminfektionen das Darmepithel und interagieren mit Abwehrzellen der Lamina propria. CD4 positive T-Helferzellen erkennen und binden Gliadinpeptide, die an HLA DQ 2 oder HLA DQ 8-Rezeptoren von Antigen präsentierenden Zellen gebunden sind. Gewebstransglutaminase deamidiert Glutaminreste der Gliadinpeptide und steigert somit ihre Bindungsfähigkeit an HLA DQ 2 und DQ 8 sowie ihre Immunogenität. Die aktivierten CD 4-Lymphozyten synthetisieren Cytokine, die eine Gewebszerstörung induzieren, deren Folge eine Zottenatrophie, eine

Kryptenhyperplasie und eine Verminderung der Resorptionsfläche mit Malabsorptionssymptomen ist. Die CD 4-T-Lymphozyten aktivieren zudem spezifische B-Lymphozyten, die Antikörper gegen Transglutaminase und Gliadin sezernieren.

Das angeborene Immunsystem reagiert auf Gliadin über die Sekretion von Interleukin 15 aus Enterozyten. Dieses Cytokin aktiviert intraepitheliale Lymphozyten, welche zytotoxische Aktivität entfalten und Enterozyten abtöten.

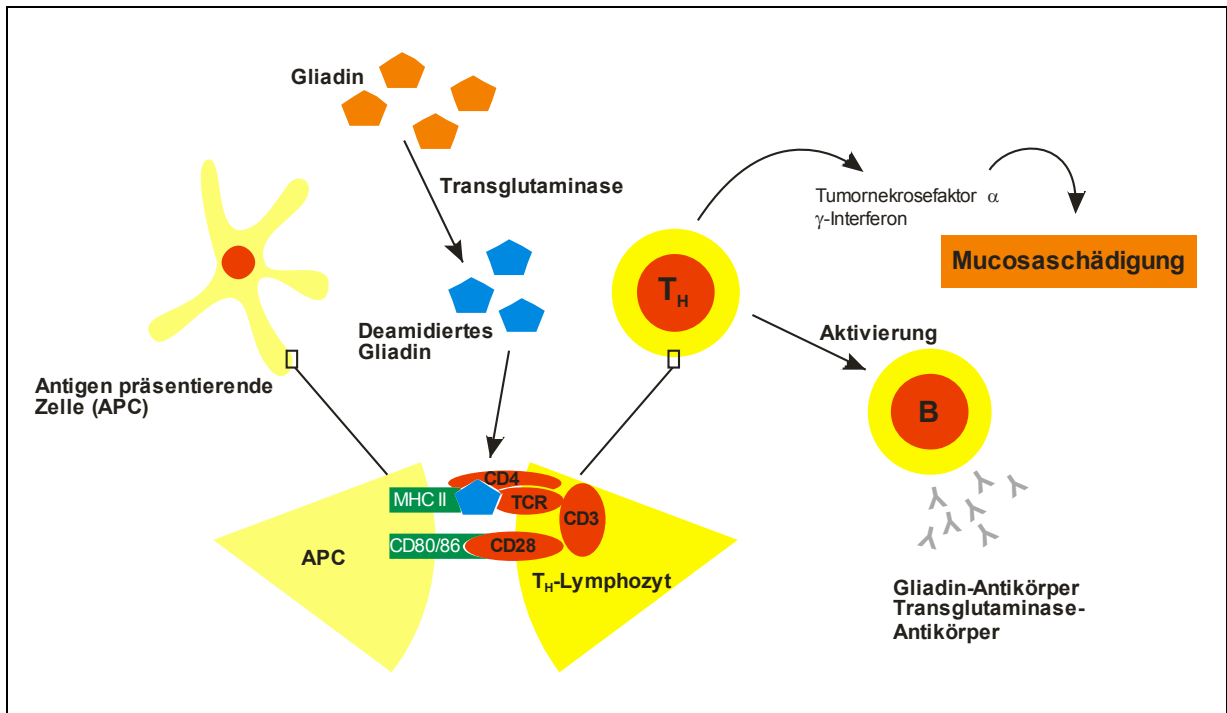


Abbildung 1: Pathogenese der Zöliakie. Der MHC II-Rezeptor wird über die HLA DQ 2 bzw. HLA DQ 8-Gene codiert. B steht für B-Lymphozyt, T_H für T-Helferlymphozyt.

5 Symptome [1, 3, 4, 7]

Die Klinik der Zöliakie ist sehr variabel und dementsprechend erfolgt die Diagnose häufig erst spät, in 20 % der Fälle erst nach dem 60. Lebensjahr. Kinder zeigen in der Regel die ersten Symptome im Alter zwischen 4 und 24 Monaten. Die Krankheit verläuft häufiger **oligosymptomatisch** und zeigt nicht die klassischen abdominalen Beschwerden. Patienten mit Zöliakie können übergewichtig sein.

Bei Kindern im Alter unter 2 Jahren fällt die Zöliakie durch Erbrechen, Diarrhoe, Untergewicht, Ge-
deihstörungen, Rachitis, Blähungen und Hypotonie auf.

Die Symptomatik beim Erwachsenen bzw. bei Kindern/Jugendlichen im Alter über 2 Jahren wird insbesondere durch das **Malabsorptionssyndrom** verursacht: Therapieresistente **Anämie** (Eisen, Cobalamin, Folat), Osteomalazie (Vitamin D, Calcium), Steatorrhoe (Gallensäuren), Ödeme bei Hypoproteinämie (Aminosäuren), Demenz, Depressionen, Ataxie, Neuropathie (Cobalamin), Blässe, Dyspnoe, Leistungsminderung, Müdigkeit (Eisen). Weitere Symptome sind: Arthralgien, verzögerte Pubertät, Infertilität, Urticaria, **Dermatitis herpetiformis**, Bauchschmerzen, Meteorismus, Diarrhoe, und Anorexie.

6 Antikörper-Diagnostik [5,6]

Die Diagnostik der Zöliakie beruht auf den 3 Säulen **Klinik**, **Immunologie** und **Histologie**. Aufgrund der hohen Spezifität von 99,4 % bei einer Sensitivität von 96,2 % immunologischer Tests werden bei Symptomen einer Zöliakie zunächst Transglutaminase 2-Antikörper bestimmt. Ihr positiver Vorhersagewert beläuft sich auf 99,5 %, der negative auf 95,1 % [7].

Der Zeitraum, in dem die Antikörper unter einer glutenfreien oder stark glutenreduzierten Diät negativ werden, variiert stark und kann Wochen oder auch mehrere Monate betragen, in einigen Fällen dauert es sogar Jahre bis Antikörper nicht mehr nachweisbar sind. Der Rückgang der Antikörper hängt von verschiedenen Faktoren ab (initiale Höhe der Antikörper, Grad der Zottenatrophie, genetische Disposition, Diätadhärenz, Sensitivität gegenüber Spuren von Gluten). Esch et al. [10] untersuchten das Verhalten Zöliakie-spezifischer Antikörper bei Kindern und Jugendlichen mit serologisch und histologisch gesicherter Zöliakie. Sie fanden noch 2 Jahre nach Beginn einer glutenfreien Diät bei 12 % der untersuchten Kinder positive Transglutaminase- und Endomysium-Antikörper.

Gemäß den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) wird folgendes, gestuftes Vorgehen vorgeschlagen [9]:

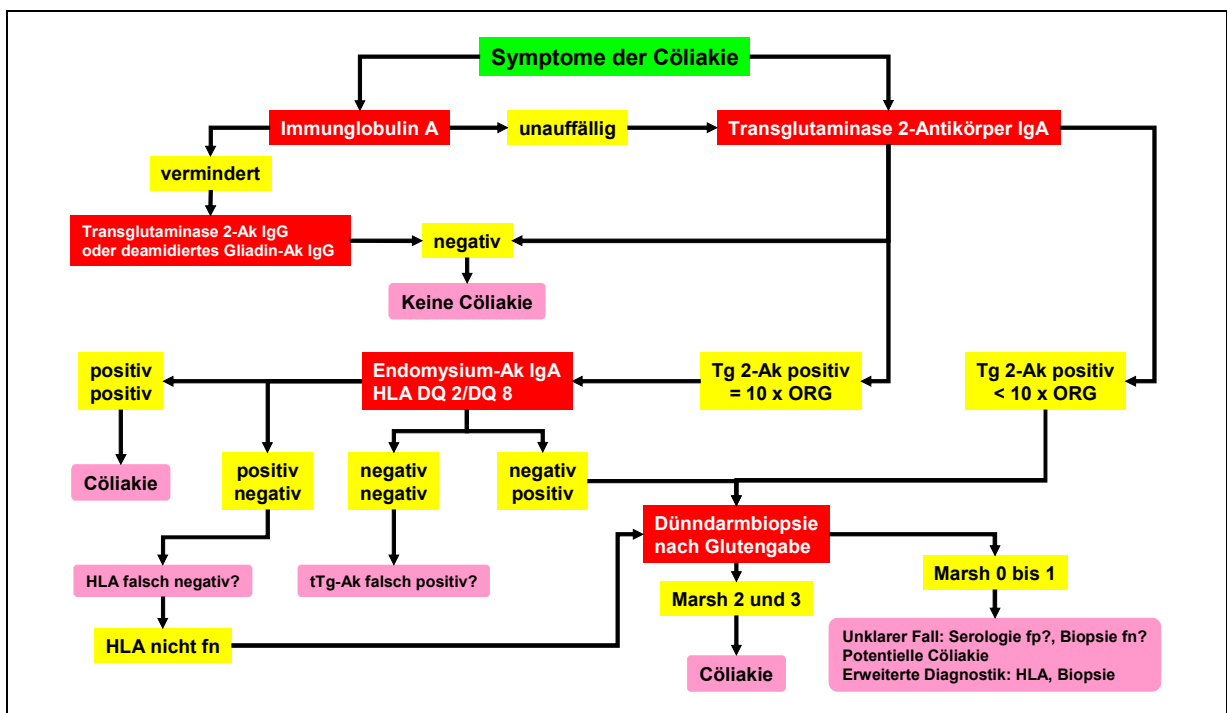


Abbildung 2: Stufendiagnostik nach der Leitlinie der European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Wichtig ist, dass die Zöliakie parallel zu anderen Erkrankungen, häufiger auch Autoimmunerkrankungen, mit erhöhter Prävalenz vorkommt. Die Prävalenz des selektiven IgA-Mangels beträgt bei Zöliakie-Patienten 2- 3 % [8], weshalb dieser immer durch eine initiale Bestimmung des Immunglobulins A ausgeschlossen werden sollte.

6.1 HLA-DQ 2 und HLA-DQ 8 [8, 9]

25 - 35 % der Bevölkerung sind positiv für HLA-DQ2 oder -DQ8. Daher hat ein Nachweis von HLA-DQ2 oder -DQ8 nur einen niedrigen positiven Vorhersagewert. Eine Negativität für HLA-DQ2 und -DQ8 hingegen schließt eine Zöliakie weitgehend (zu etwa 95 - 100 %) aus. Die Bestimmung des HLA-

Genotyps kann daher zum Ausschluss einer Zöliakie sinnvoll sein und wird bei genetischen Risikopatienten (z. B. Verwandte 1. Grades eines Zöliakie-Patienten, Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, Down-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Addison und autoimmune Schilddrüsenerkrankungen) als Initialuntersuchung empfohlen [9].

7 Differentialdiagnosen

Die variable Symptomatik der Zöliakie eröffnet ein breites Feld an Differentialdiagnosen, namentlich wenn immunologische und histologische Diagnostik diskordant ausfallen (Abbildung 3):

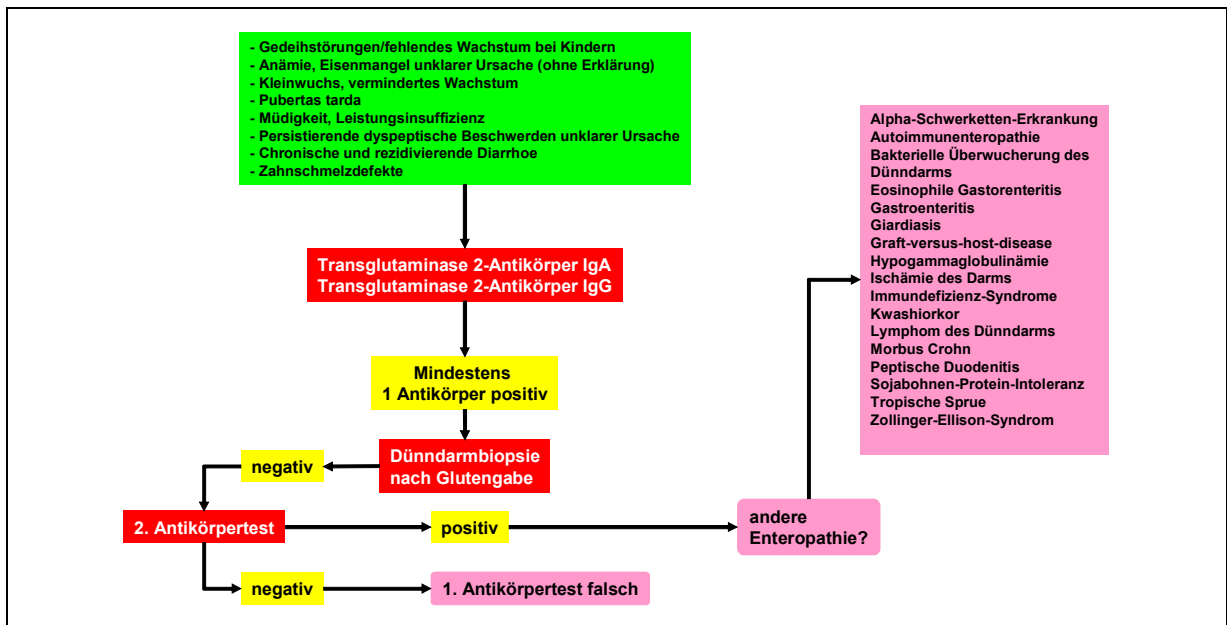


Abbildung 3: Differentialdiagnose zur Zöliakie

8 Material und Referenzbereiche

Material: **Serum**. HLA-DQ 2 und 8: **EDTA-Blut**

Transglutaminase 2-Antikörper, IgG und IgA: < 7 kU/L, grenzwertig sind 7 – 10 kU/L

Endomysium-Antikörper, IgG und IgA: negativ

Antikörper gegen deamidiertes Gliadin, IgG und IgA, <7 kU/L und grenzwertig 7 - 10 kU/L

9 Literatur

- Green, P. H. und Cellier, C.: Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357: 1731 – 1743
- Hauer, A.: Zöliakie. ÖÄZ 2011; 5: 22 – 32
- Dietel, M. et al.: Harrisons Innere Medizin. McGraw Hill 18. Auflage 2012: 2067, 2068
- Krieger, T.: Zöliakie Update. Med Welt 2009; 60: 83 – 86
- Bürgin-Wolff, A. et al.: Antibodies against human tissue transglutaminase and endomysium diagnosing und monitoring coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2002; 37: 685 – 691
- Henker, J. et al.: Leitlinie der GPGE 2009: Nr. 068/018
- Farell, R. J. et al.: Celiac sprue. N Engl J Med 2002; 346: 180 – 188
- Felber, J. et al.: S2k-Leitlinie Zöliakie der DGVS und DZG. AWMF 021/021 2014
- Husby, S. et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012; 54: 136– 160
- Esch, C. E. et al.: Specific celiac disease antibodies in children on a gluten-free diet. Pediatrics 2011; 128: 537 - 552