

Zöliakie – das Chamäleon unter den Erkrankungen

J. Henker¹, D. Aust², M. Laaß³

Die Zöliakie ist eine autoimmunologisch bedingte, lebenslang bestehende Enteropathie mit Systemcharakter. Die extraintestinalen Manifestationen können nahezu alle Organe betreffen. Ausgelöst wird die Erkrankung durch das Klebereiweiß Gluten bei genetisch prädisponierten Personen. Die genetische Disposition besteht in der nahezu hundertprozentigen Positivität der Zöliakiepatienten für die genetischen Marker HLA-DQ2 und -DQ8. Umgekehrt schließt eine Negativität dieser Allele eine Zöliakie mit fast hundertprozentiger Sicherheit aus. Die Häufigkeit der Zöliakie ist regional unterschiedlich. Für Skandinavien werden Zahlen um ein Prozent genannt. In den letzten Jahren ist scheinbar eine echte Zunahme der Zöliakie – auch in Deutschland – zu beobachten. Hier liegt die Prävalenz nach einer kürzlich publizierten Studie basierend lediglich auf der Untersuchung eines einzelnen Antikörpers und ohne histologische Bestätigung bei Kindern und Jugendlichen bei 0,9 Prozent [1]. Die Methodik und Bewertung der Ergebnisse dieser Studie sind nicht unwidersprochen [2,3]. In einer biopsiegeprüften Studie aus dem Raum Dresden von 2002 ergab sich eine Häufigkeit von 0,2 bis 0,3 Prozent [4].

Wichtig ist, dass wegen der Variabilität der Symptomatik auch immer an das Vorliegen einer Zöliakie gedacht wird, ansonsten ist diese Erkrankung unterdiagnostiziert mit allen daraus entstehenden Folgen für den Betroffenen in Form einer höheren Morbidität und Mortalität bei Nichterkennung der Erkrankung [5].

Die Annahme, dass durch Gabe kleiner Glutenmengen ab dem 5. Le-

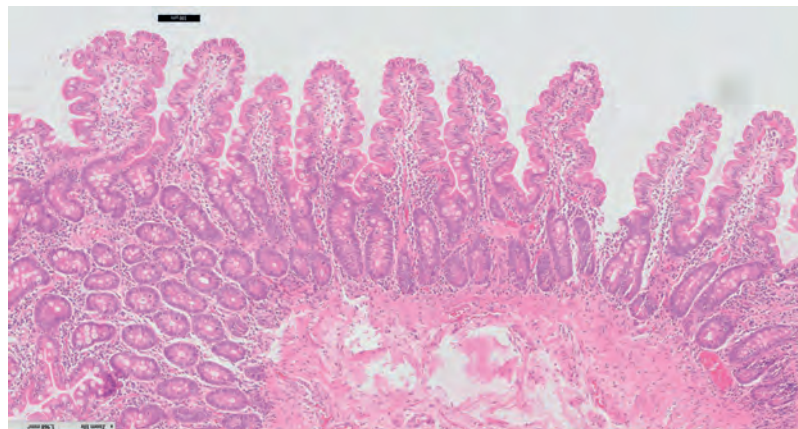


Abb. 1a: Normale Dünndarmmukosa mit regelrechtem Zotten-Kryptenverhältnis (Marsh Typ 0) © D. Aust

bensmonat – auch bei voll gestillten Kindern – ein geringeres Zöliakierisiko besteht, konnte in verschiedenen Studien nicht bestätigt werden. Diagnostiziert wird eine Zöliakie durch den serologischen Nachweis zöliakiespezifischer Antikörper und die histologische Bestätigung der Dünndarmschleimhautveränderung entsprechend den Marsh-Kriterien [6] in der Modifikation nach Oberhuber [7] (Abb. 1):

- Typ 0: normale Mukosa
- Typ I: (infiltrativer Typ): Vermehrung der Zahl intraepithelialer Lymphozyten (>25 IEL/100 Epithelzellen)
- Typ II: (hyperplastischer Typ): Kryptenhyperplasie, schlanke hohe Zotten
- Typ III (destruktiver Typ): IIIa: Kryptenhyperplasie, milde (partielle) Zottenatrophie; IIIb: Kryptenhyperplasie, hochgradige (subtotale) Zottenatrophie; IIIc: Kryptenhyperplasie, totale Zottenatrophie

Im histologischen Befund müssen immer die Zottenhöhe, die Kryptentiefe und die Zahl der intraepithelialen Lymphozyten beschrieben sein. Bei einer hochgradigen Zottenatrophie kann diese sogar endoskopisch sichtbar sein (Abb. 2). Vorteilhaft ist es, bereits mit einer stereomikroskopischen Beurteilung der Biopsien, den Schleimhautbefund einzuschätzen (Abb. 3).

Zöliakiespezifische Antikörper sind IgA- und IgG-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase2 (tTG) und

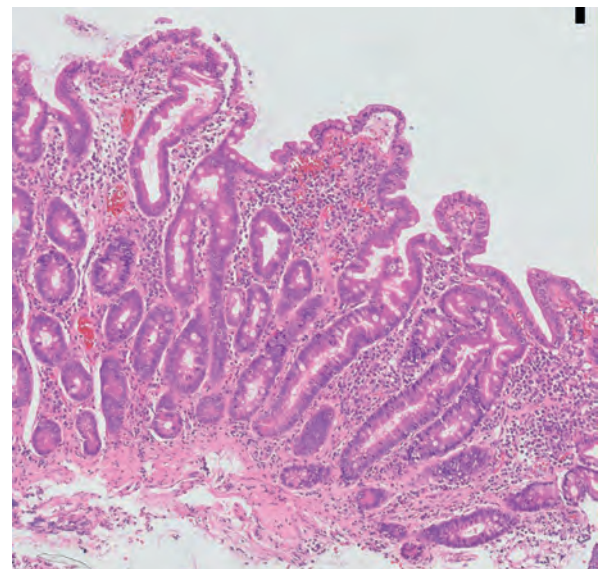


Abb. 1b: Subtotale Zottenatrophie mit verkürzten Zotten und elongierten Krypten (Marsh Typ IIIb) © D. Aust

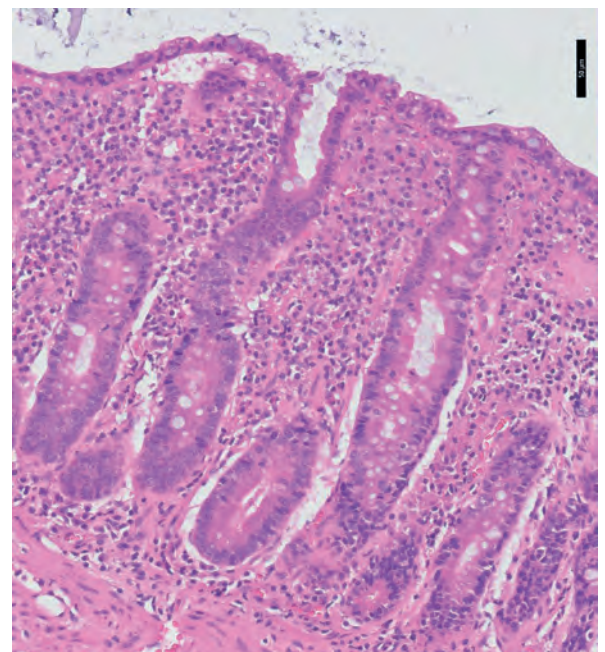


Abb. 1c: Totale Zottenatrophie mit vollständigem Zottenverlust und elongierten Krypten; reichlich rundzellige Infiltration (Typ Marsh IIIc) © D. Aust

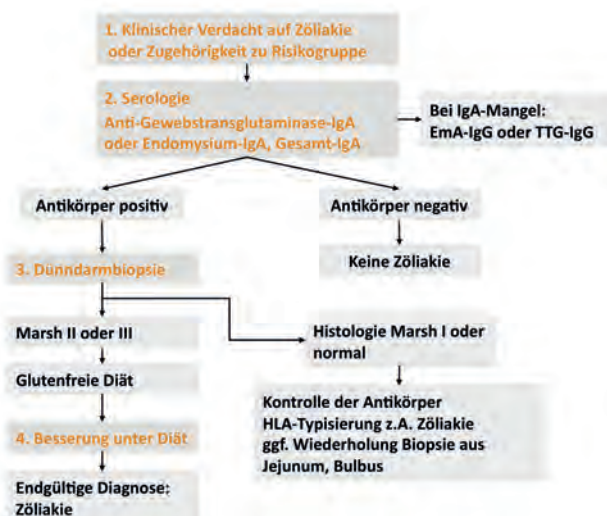
¹ Kinderzentrum Dresden-Friedrichstadt

² Institut für Pathologie Universitätsklinikum Dresden

³ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Dresden

Endomysium (EmA). Ein selektiver IgA-Mangel (Bestimmung von Gesamt-IgA) muss vorher ausgeschlossen werden (Prävalenz 1:400-1:500), da bei dessen Vorliegen Endomysium- und Transglutaminase-IgA-Antikörper nicht nachweisbar sein können. Zur Vorfelddiagnostik genügt die Bestimmung eines Antikörpers (tTG oder EmA); beide sind genügend sensitiv und hinreichend spezifisch. Es besteht allerdings keine hundertprozentige Übereinstimmung der beiden genannten Antikörper, sodass die Bestimmung beider Antikörper eine bessere Aussage erlaubt. Die Bestimmung von Antikörpern gegen deamidierte Gliadinpeptide sind für die Primärdiagnostik nicht geeignet. Schnelltests mit Kapillarblut, Speichel- oder Stuhltests können gar nicht zur Zöliakie-Diagnostik empfohlen werden. Diskrepanze serologische und histologische Befunde erfordern eine weiterführende Diagnostik (HLA-Typisierung, Differenzierung der intraepithelialen Lymphozyten: γ/δ -T-Lymphozyten, Bildgebung).

Folgender diagnostischer Algorithmus ist zu empfehlen:



In diesem Zusammenhang muss auf die zöliakieähnliche Enteropathie bei der Behandlung einer arteriellen Hypertonie mit dem Angiotensin-II-Rezeptorenblocker Olmesartan hingewiesen werden. Dabei kann es zu einem schweren, lebensbedrohlichen Malabsorptionssyndrom mit zöliakieähnlichen histologischen Verände-

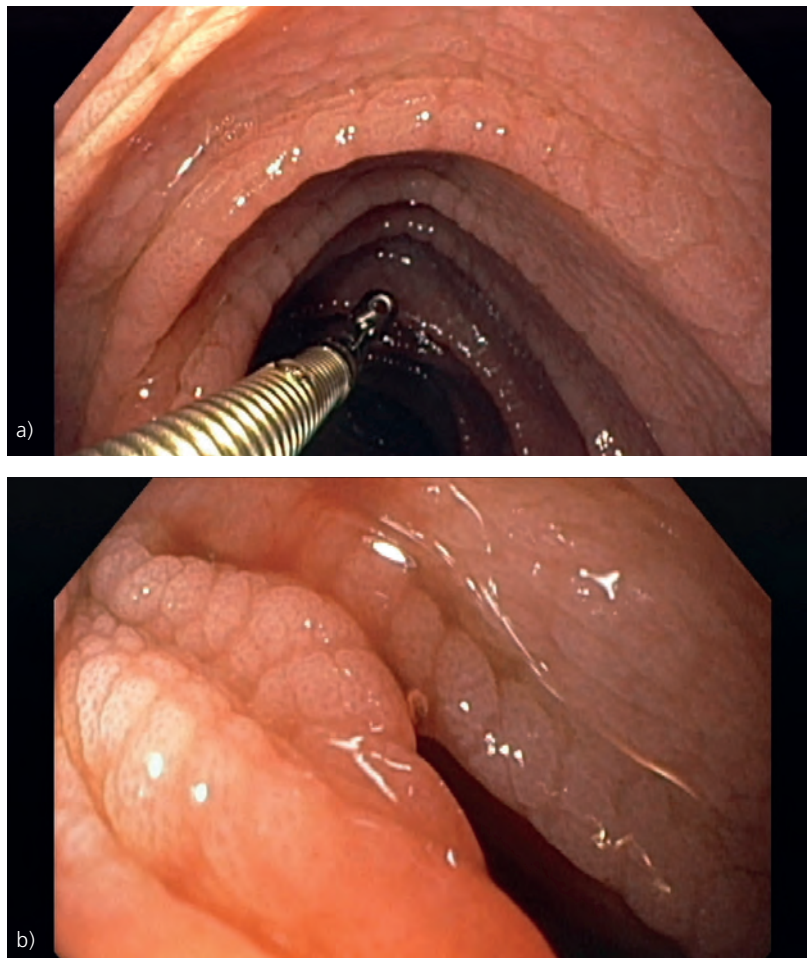


Abb. 2: Endoskopisches Bild der Zöliakie mit totaler Zottenatrophie im Duodenum
a) Entnahme einer Biopsie, Mosaikmuster der Mukosa, eingekerbte Kerkring-Falten, engl. scalloping (scallop shell = Kammuschel)
b) sichtbare Kryptenöffnungen
© M. Laaß

rungen an der Dünndarmmukosa, fraglich ist, muss eine Reihe von aber ohne entsprechenden Antikörpernachweis kommen. Ehe eine antikörper-negative Zöliakie angenommen wird, deren Existenz allerdings Lymphozyten nicht pathogno-

Tab. 1: Vor der Annahme einer sero-negativen Zöliakie müssen folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden:

- Fremdeiweißallergie (bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren)
- Dünndarmlymphom
- Immunmangelsyndrome (IgA-Mangel, Hypogammaglobulinämie)
- CVID (common variable immunodeficiency)
- Autoimmun-Enteropathie
- Morbus Crohn mit Dünndarmbefall
- HIV-Enteropathie
- Tropische Sprue
- Bakteriell-Überwucherungssyndrom des Dünndarms
- Lambliaisis
- Zustand nach akuter bakterieller oder viraler Gastroenteritis
- NSAR-Duodenopathie
- Eosinophile Gastroenteritis
- Olmesartan-Therapie

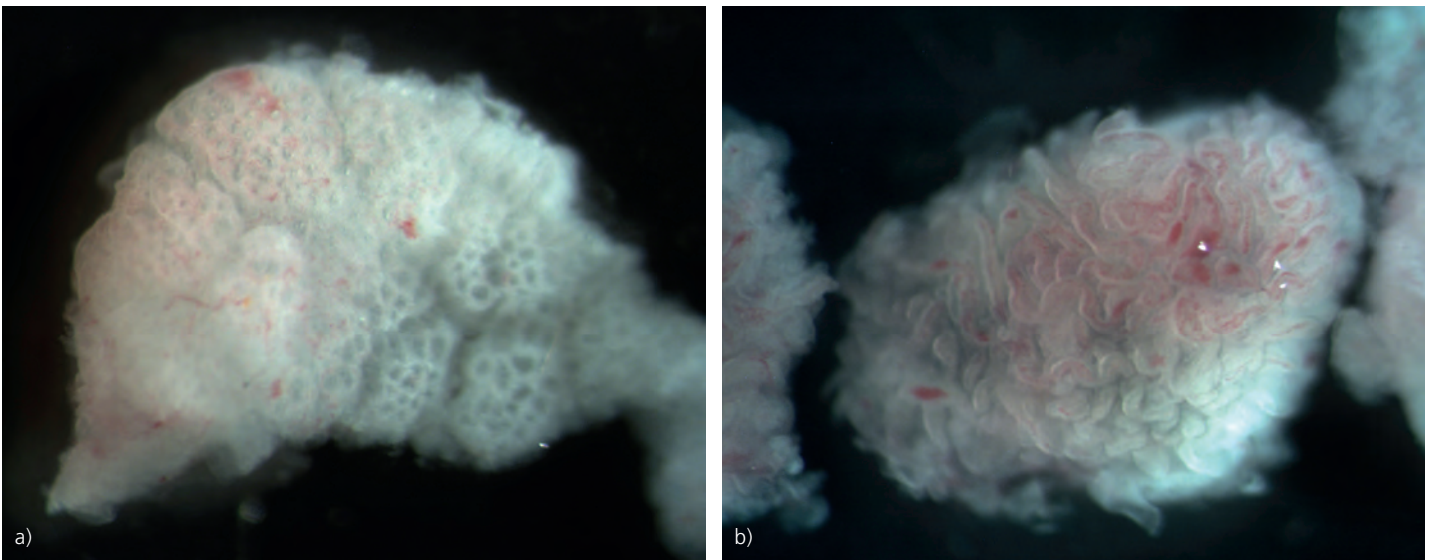


Abb 3: a) Stereomikroskopisches Bild einer totalen Zottenatrophie im Duodenum (sogenanntes Pflastersteinrelief), b) Normalbefund

© M. Laaß

nisch für eine Zöliakie sind, sondern auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen zu beobachten sind.

Das variable Erscheinungsbild der Zöliakie (Abb. 4), die dadurch auch als Chamäleon unter den Erkrankungen bezeichnet wird, kann einerseits durch die funktionsgestörte Dünndarmmukosa erklärt werden, und andererseits durch eine gemeinsame

Ursache von Zöliakie und anderen, insbesondere autoimmunologischen Erkrankungen.

Die geschädigte Dünndarmmukosa hat eine Resorptionsstörung mit der Folge eines Mangels an Makro- und Mikronährstoffen zur Folge. So kann es zu einem Eiweißmangel mit allen Folgen kommen, bei 40 bis 50 Prozent der Betroffenen besteht vor

Diagnosestellung ein(e) Eisenmangel(anämie), bei 7 bis 20 Prozent ein Folsäuremangel, ein Vitamin-B12-Defizit in 17 bis 37 Prozent ein Magnesium-Mangel, der unter anderem Schwindel, Kopfschmerzen und Muskelbeschwerden verursachen kann, bei bis zu 20 Prozent. Weiterhin ist nicht selten ein Mangel an Kalzium und Zink zu beobachten. Ein Zinkmangel besteht etwa bei jedem

Tab. 2: Modifizierte Oslo-Klassifikation der Zöliakie [14]

Zöliakieform	Charakteristika	Glutenfreie Diät
Klassische Zöliakie	Gastrointestinale Symptome, Zeichen der Malabsorption; positive zöliakiespezifische Antikörper, Histologie: Marsh 2 oder 3, HLA-DQ2- oder DQ8-Positivität.	ja
Atypische (extraintestinal manifestierte) Zöliakie	Überwiegen von oder ausschließlich extraintestinale Symptome mit Umbau der Dünndarmschleimhaut und Zottenschwund, Nachweis immunologischer Marker bei genetischer Disposition (HLA-DQ2- bzw. -DQ8-Positivität), Beispiele: IgA-Nephropathie, Dermatitis herpetiformis Duhring, Lungenhämösiderose, kryptogene Leberzirrhose, ZNS-Erkrankungen.	ja
Silente (asymptomatische) Zöliakie	Die Diagnose wird im Rahmen einer Antikörperbestimmung bei bestimmten Symptomen, assoziierten Erkrankungen oder genetischen Konstellationen gestellt. Die Zöliakie-Symptomatik fehlt oder ist nur diskret vorhanden (mono- oder oligosymptomatische Zöliakie). Häufig liegt nur eine Eisenmangelanämie oder ein Kleinwuchs vor. Sowohl Zöliakie-Serologie als auch Duodenalschleimhaut sind charakteristisch ausgeprägt. Gelegentlich offenbaren sich erst nach Einführung einer glutenfreien Diät vorher nicht wahrgenommene Symptome.	ja
Subklinische Zöliakie	Keine klinischen Symptome, aber pathologische Laborwerte (Eisen- oder Folsäuremangel, erhöhte Transaminasen); HLA-DQ2- oder DQ8-Positivität; positive zöliakiespezifische Antikörper, Histologie: Marsh 2 oder 3,	ja
Potenzielle Zöliakie	Keine oder unspezifische Symptome, normale Dünndarm-Mukosa oder histologischer Typ Marsh 1, HLA-DQ2- oder DQ8-Positivität, positive zöliakiespezifische Antikörper, Manifestation einer Zöliakie jederzeit möglich.	nein
Refraktäre Zöliakie	Therapieresistente Form mit Zeichen der Malabsorption und Zottenatrophie trotz glutenfreier Diät; erhöhtes Risiko für ein intestinales T-Zell-Lymphom	ja

Tab. 3: Mit der Zöliakie assoziierte (meist autoimmunologische) Erkrankungen:

- Haut: Dermatitis herpetiformis, Alopezie, Vitiligo, Psoriasis (?)
- Schilddrüse: Autoimmunthyreoiditis
- Diabetes mellitus Typ 1
- Nebennierenrinden-Unterfunktion (Mb. Addison)
- Lunge: Hämosiderose, allergische Alveolitis
- Leber: Primär biliäre Zirrhose, Autoimmunhepatitis, Hepathopathie (erhöhte Transaminasen bis Leberversagen)
- Herz: Myocarditis, Kardiomyopathie
- Polyglanduläres Autoimmunsyndrom
- Lymphozytäre Autoimmungastritis
- Darm: Mb. Crohn, Mikroskopische Kolitis
- Niere: IgA-Nephritis
- Osteopathie (Osteoporose/Osteomalazie)
- ZNS: Ataxie, Epilepsien, psychische und psychiatrische Erkrankungen, intrazerebrale Verkalkungen
- Genetische Erkrankungen: Ullrich-Turner-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom, Trisomie 21

zweiten Zöliakiekranken vor der Diagnosestellung. Er kann zu Wachstumsstörungen, Verzögerung der Pubertätsentwicklung, schlechter Wundheilung und verschiedenen Hautveränderungen führen. Auch wird nicht selten von Zöliakiepatienten berichtet, die vor Diagnosestellung übergewichtig waren. So waren in einer Analyse von 371 irischen Zöliakiepatienten 143 Patienten

(= 39 Prozent) übergewichtig, davon 48 mit einem BMI von über 30 [8].

Neben der Resorptionsstörung besteht gleichzeitig eine Funktions- und Permeabilitätsstörung der Dünndarmmukosa mit vermehrter Durchlässigkeit von Stoffen, die toxische, metabolische und immunologische Reaktionen auslösen können. So können psychische Auffälligkeiten

im Rahmen einer Zöliakieerkrankung durchaus mit Störungen im Serotonin- und Tryptophanstoffwechsel im Gehirn erklärt werden.

Im Einzelnen können die in Tab. 2 dargestellten Zöliakie-Verlaufsformen unterschieden werden.

Die häufig mit der Zöliakie assoziierten Autoimmunerkrankungen sind in Tab. 3 aufgeführt. Darüber hinausgehend ist eine Assoziation zu bestimmten Bindegeweserkrankungen (Rheumatoid-Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom), und zu autoimmunologischen hämatologischen Erkrankungen (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie) beschrieben.

Das gemeinsame Vorkommen von Diabetes mellitus Typ1 und Zöliakie wird mit wenigstens zwei bis acht Prozent (1:50 bzw. 1:12,5) angegeben. Deshalb sollten bei Typ 1-Diabetikern in ein bis zweijährigem Abstand die zöliakiespezifischen Antikörper bestimmt werden. In den meisten Fällen manifestiert sich der Diabetes vor der Zöliakie. Ein gleiches Vorgehen wird für Patienten mit einer Autoimmun-Thyreoiditis empfohlen, die in vier bis fünf Prozent gleichzeitig an einer Zöliakie leiden. Auf den Zusammenhang von Zahnschmelzhypoplasie und Zöliakie haben wir kürzlich hingewiesen [9]. In einer eigenen Untersuchung fanden wir signifikant häufiger eine Zahnschmelzhypomineralisation bei Zöliakiepatienten. Bei Nachweis einer solchen Veränderung am Gebiss sollten die Kinder deshalb zu einem (Kinder-) Gastroenterologen zur weiteren Diagnostik überwiesen werden.

Für das gemeinsame Auftreten von Autoimmunerkrankungen gibt es im Wesentlichen folgende Überlegungen und Thesen:

- zirkulierende Antikörper, die an verschiedenen Organen autoimmunologische Reaktionen verursachen,
- ein gemeinsames HLA- Muster (HLA-DQ2- bzw. -DQ8-Positivität),
- Zytokinwirkung.

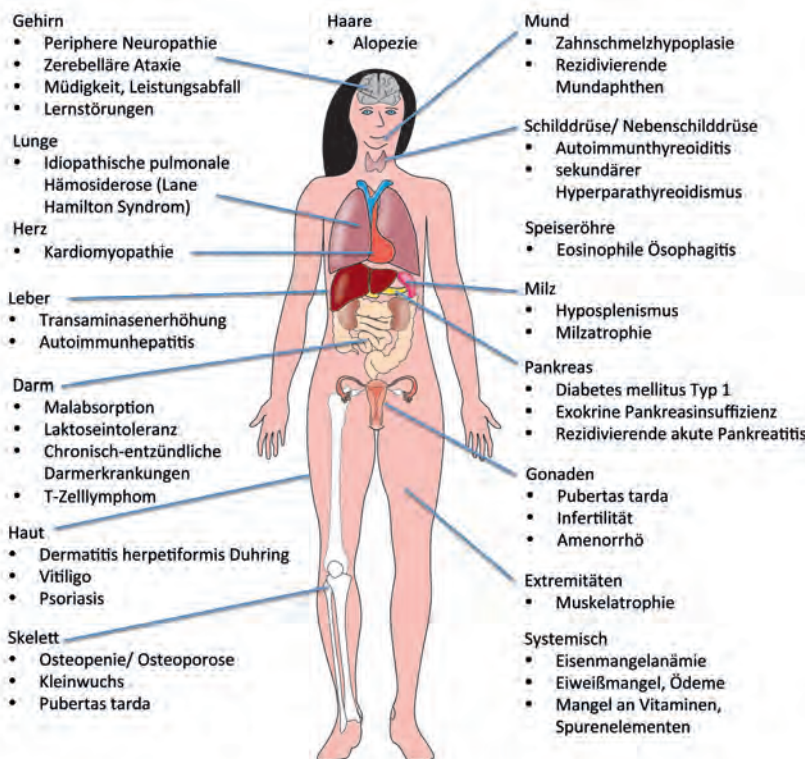


Abb. 4: Manifestationen, Assoziationen und Komplikationen der Zöliakie. © M. Laaß

Tab. 4: Symptome oder Erkrankungen, bei denen an das Vorliegen einer Zöliakie gedacht werden sollte:

- Gedeihstörung/Gewichtsabnahme
- Kleinwuchs, verminderte Wachstumsgeschwindigkeit
- Pubertas tarda
- Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz
- dyspeptische Beschwerden
- chronische Diarrhö oder Obstipation
- Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
- Anämie, Eisenmangel
- Infertilität unklarer Ursache bei Frauen
- Vitaminmangelzustände
- Osteopathie (Osteoporose/Osteomalazie)
- Bindegewebs- und Gelenkerkrankungen
- neurologische und psychiatrische Erkrankungen unklarer Genese
- rezidivierende Mundaphthen
- erhöhte Transaminasen
- exokrine Pankreasinsuffizienz
- Zahnschmelzdefekte
- Alopezie
- Verwandte 1. Grades von Zöliakiepatienten

Zu wenig werden in der täglichen Praxis die Zusammenhänge von Zöliakie, Fertilität (Frauen) und Schwangerschaft beachtet. Es ist bekannt, dass Frauen mit einer unbekanntem bzw. unbehandelten Zöliakie in der Regel eine späte Menarche, eine frühe Menopause, eine Subfertilität und eine erhöhte Abortrate haben. Deren Neugeborene haben oft ein geringeres Geburtsgewicht und können an Neuralrohrdefekten und orofacialen Spaltbildungen leiden. Inwieweit neben dem Mangel an Mikronährstoffen, oxidativer Stress oder eine Dysregulation des Immun-

systems eine Rolle bei den Fertilitäts- und Schwangerschaftsproblemen spielen, wird derzeit diskutiert. Ein erniedrigtes Geburtsgewicht könnte auch infolge einer Plazentaschädigung durch Gliadin-Fragmente verursacht sein. In Plazenten von Müttern mit einer Zöliakie, die sich nicht glutenfrei ernährten, konnte in Trophoblasten immunhistochemisch eine Überladung mit Gliadinfragmenten und eine vermehrte Expression von Apoptosefaktoren (Fas-Liganden) nachgewiesen werden. Beides korrelierte mit einem erniedrigten Geburtsgewicht der Kinder

[10]. Die gesamte Fertilitätsproblematik haben wir an anderer Stelle ausführlich dargestellt [11].

Von den erstgradigen Angehörigen von Zöliakiepatienten leiden 10 bis 15 Prozent unter einer Zöliakie, weshalb sich bei diesen Personen ebenfalls eine entsprechende Diagnostik (Antikörperbestimmung) empfiehlt. In Tab. 4 sind die Symptome zusammengefasst, bei deren Auftreten eine Zöliakie unbedingt in die Differentialdiagnose einbezogen werden sollte.

Die Zöliakie muss lebenslang mit einer glutenfreien Diät behandelt werden. Das erfordert anfangs eine kompetente Ernährungsberatung und weiterhin eine regelmäßige Betreuung entsprechend der Leitlinie Zöliakie (S2k-Leitlinie Zöliakie – AWMF-Registrier-Nr. 021/021) bei einem (Kinder-)Gastroenterologen. Zöliakie, Weizensensitivität (Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität) und Weizenallergie sind voneinander zu differenzieren [13].

Literatur bei den Autoren

Interessenkonflikte: Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Korrespondierender Autor:
Prof. Dr. med. habil. Jobst Henker
Kinderzentrum Dresden Friedrichstadt (KiD)
Friedrichstraße 38/40, 01067 Dresden
E-Mail: Jobst.Henker@uniklinikum-dresden.de