

Zöliakie: Beim Erwachsenen häufig unerkannt - eine diagnostische Herausforderung ?

Ø Das Problem

Zöliakie (hier synonym verwendet für einheimische Sprue) ist eine Erkrankung, die mit schwerwiegenden Komplikationen für den Patienten verbunden ist, aber – einmal erkannt – effektiv behandelt werden kann. Experten schätzen, dass in Europa nur 1 von 5-10 Fällen mit Zöliakie erkannt wird. Warum ist die Diagnoserate so niedrig, obwohl wir über hochwertige Diagnoseverfahren verfügen, die Diagnose-Algorithmen einfach sind und die Zöliakie in den Fachjournals ausgiebig besprochen wird ? Als wichtige Gründe werden eine geringe medizinische Aufmerksamkeit und eine fehlende Infrastruktur für Zöliakie-Patienten genannt [1]. Da viele Patienten, insbesondere im Erwachsenen-Alter, nur uncharakteristische Symptome aufweisen, ist es wichtig, solche Konstellationen zu definieren, die zur Verdachtsdiagnose Zöliakie führen und eine gezielte diagnostische Abklärung auslösen.

Dieser Beitrag fasst aktuelle Aspekte der Diagnostik der Zöliakie zusammen, wobei besonderes Augenmerk gelegt wird auf:

- A) Die Auswahl der (erwachsenen) Patienten, bei denen nach einer Zöliakie gefahndet werden soll.
- B) Den Stellenwert der serologischen Marker und ihr Verhältnis zur histologischen Diagnostik der Zöliakie.

Ø Zöliakie: Grundlagen

§ **Definition der Zöliakie:**

- § Permanente, d.h. lebenslange Intoleranz gegenüber der Alkohol-löslichen Glutenfraktion des Weizens (=Gliadin) sowie Prolaminen aus Roggen, Gerste (und Hafer).
- § Charakteristische, T-Zell-vermittelte Entzündung des Dünndarms mit nachfolgender Villusatrophie und Malabsorption. Zöliakie ist eine definitive Autoimmunerkrankung.
- § Die Einhaltung einer glutenfreien Kost führt zu einer prompten Normalisierung.

Die **Inzidenz der Zöliakie** in Deutschland wird nach neueren Daten auf etwa 1:250 (USA - 1:133 nach neueren Daten) geschätzt. Mit der weiteren Verfeinerung der Nachweismethoden von Zöliakie-assoziierten Antikörpern und dem breiteren Einsatz der HLA-DQ-Genotypisierung ist mit höheren Inzidenz-Zahlen (über 1 %) zu rechnen.

Während die Diagnostik der Zöliakie beim Kind in der Regel schnell erfolgt, bereitet die Diagnose beim Erwachsenen oft erhebliche Probleme, da sich die Erkrankung hinter einer Vielfalt von Symptomen verbergen, oligosymptomatisch und lange latent verlaufen kann. Zöliakie-Patienten sind in hohem Maße gefährdet, intestinale maligne Lymphome zu entwickeln. Eine lebenslange Glute-freie Diät hat eindeutig einen protektiven Effekt hinsichtlich der Lymphom-Entstehung beim Zöliakie-Patienten.

Ø Welche Patienten sollen auf Zöliakie gescreent werden ?

Mehr als 50 % der erwachsenen Zöliakie-Patienten zeigen keine gastrointestinalen Symptome; Eisenmangel ist häufig das einzige Zeichen. Deshalb ist es wichtig, Symptome,

Begleit- und Folge-Erkrankungen zu kennen, die auf eine Zöliakie hinweisen können. Verschiedene Studien wiesen nach, dass eine systematische Schulung von Allgemeinmedizinern zum Thema Zöliakie zu einer Vervielfachung der Diagnoserate führte.

Besonders augenfällig ist die Assoziation der Zöliakie mit weiteren Autoimmunerkrankungen, weshalb eine (genetisch fixierte) gestörte Immunregulation bei diesen Patienten anzunehmen ist. Je länger die Gluten-Exposition besteht, desto häufiger werden Autoimmunerkrankungen gefunden.

Die nachfolgende Tabelle ist aus 2 Übersichtsarbeiten zusammengestellt (modifiziert nach [1] und [2]), zusätzliche Angaben im Anhang (Klinik der Zöliakie).

§ Klinische Ansätze zur Identifizierung von Patienten für das Zöliakie-Screening

1. Screening (Case-Finding) bei folgenden **primären klinischen Symptomen**:

- § Anämie
- § Eisen-, Folat-, Vit. B12-Mangel
- § Häufige oder chronische Müdigkeit, Leistungsinsuffizienz
- § Anhaltende gastrointestinale Beschwerden: ->
 - Diarrhoe und/oder Obstipation oder „Reizdarmsyndrom“
 - Abdominelle Schmerzen, Verdauungsstörungen, Blähungen, Flatulenz

2. **Screening asymptomatischer Verwandter 1.Grades** von Patienten mit bestätigter Zöliakie (Prävalenz 1:20)

3. **Screening von Patienten mit allgemeinen Beschwerden, die bei einer Zöliakie auftreten können**, ohne Auftreten von gastrointestinalen Symptomen oder Anzeichen von Verdauungsstörungen (* sind definitive Assoziationen, Prävalenz in %):

- § Autoimmune Thyreopathien *(4-8%)
- § Autoimmune Hepatopathien *(6-8%)
- § Diabetes mellitus Typ I *(4-10%)
- § Down-Syndrom *, Turner-Syndrom *
- § Dermatitis herpetiformis *
- § Selektiver IgA-Mangel *
- § Rheumatoide Arthritis *
- § Sjögren-Syndrom *(2-15%)
- § IgA-Nephropathie *(4%)
- § Vitamin-D-Mangel / Osteoporose / Osteopenie
- § Vitamin-K-Mangel / Gerinnungsstörungen
- § Chronischer Kopfschmerz / Migräne
- § Infertilität / wiederholte Fehlgeburt

- § Alopezie
- § Polyneuropathie/Ungeschicklichkeit Ataxie)/Steifigkeit/Epilepsie
- § Pubertas tarda
- § Unklare Erhöhung der Transaminasen bei ausgeschlossener Hepatitis

4. Weitere mögliche Krankheits-Assoziationen (außer den oben genannten)

- § Cystische Fibrose
- § Sarkoidose
- § Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- § SLE
- § Vaskulitis
- § Polymyositis
- § Myasthenia gravis
- § Schizophrenie
- § Autoimmun-Myokarditis / Kardiomyopathie
- § Autoimmune polyglanduläre Endokrinopathie, M.Addison

5. Recherche in der Patienten-Geschichte:

- § Patienten, die Eisen, Folat, Vitamin B12, Insulin, Thyroxin, Thyreostatica oder Bisphosphonate verschrieben bekommen haben.

Die Diagnostik der Zöliakie fußt nach den international anerkannte ESPG-HAN-Kriterien auf 4 Kriterien:

- | | |
|--|--|
| <p>1. Symptome</p> <p>2. Serologie</p> <p>3. Histologie</p> | <p>4. Normalisierung der Symptome und Histologie unter glutenfreier Ernährung</p> |
|--|--|

Ø Serologische Zöliakie-Diagnostik

Ein Diagnose-Algorithmus (FARELL et a.l., NEJM) findet sich im Anhang.

§ Welche Antikörper sollen untersucht werden ?

Angaben über Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Immunoassays zum Nachweis Zöliakie-spezifischer Antikörper schwanken abhängig vom Patientenkollektiv und dem Test-Hersteller. Für die wichtigsten Immunoassays lassen sich Literatur-Daten wie folgt zusammenfassen:

Tabelle: Sensitivität und Spezifität für serologische Tests bei unbehandelter Zöliakie

Serologischer Test	Sensitivität %	Spezifität %
--------------------	----------------	--------------

Endomysium-IgA-AK (Immunfluoreszenztest), EMA	92 - 96	90 – 96
Gliadin-IgA-AK, AGA	83 - 96	86 - 89
Transglutaminase-IgA-AK, Immunoassay mit humanem Antigen (tTGA)	96 - 100	96 - 100

Da keiner der verfügbaren Antikörper-Nachweise 100 % der Zöliakie-Patienten abdeckt, wird **die Kombination von Immunoassays für den Nachweis von AK gegen Endomysium, Gliadin und Transglutaminase empfohlen**. Durch diese Kombination nähert sich die Sensitivität der Diagnostik 100 % bei hoher Spezifität. Diese 3 Nachweissysteme werden auch in unserem Labor eingesetzt.

Historisch gesehen, war der Nachweis von anti-endomysialen AK (EMA) in der Immunfluoreszenz der erste wertvolle serologische Zöliakie-Marker. Später wurden Nachweismethoden für Gliadin-Antikörper entwickelt. 1997 konnte die Gewebs-Transglutaminase (tTG) als das relevante Auto-Antigen der Zöliakie identifiziert werden, sodaß rasch Immunoassay dafür entwickelt wurden. Mit jedem dieser Schritte wurde die diagnostische Effizienz der serologischen Zöliakie-Diagnostik verbessert werden, wobei tTG die bisher besten Noten bekommt.

Als Beweis der Zöliakie wird die Rückbildung der Symptome bei glutenfreier Ernährung gewertet, parallel dazu verschwinden auch die serologischen Marker. IgA-AGA fallen nach 2-6 Monaten ab, IgA-EMA bleiben länger bestehen, in bis zu 10 % noch nach 2 Jahren positiv.

§ **Müssen auch IgG-AK untersucht werden ? Häufig IgA-Mangel !**

Bekanntlich spielen bei Schleimhaut-assoziierten immunologischen Prozessen Antikörper der **IgA**-Klasse die Hauptrolle. Dennoch ist es gerade bei Zöliakie wichtig, auch IgG-Ak mit zu untersuchen, da Zöliakie häufig (ca. 10 % der Fälle) mit einem **genetischen IgA-Immundefekt** assoziiert ist. Bei IgA-defizienten Patienten würde beim negativen Ausfall z.B. eines Gliadin-IgA-Tests ein falsch negativer Befund resultieren. Der Patient ist hier nicht in der Lage IgA zu bilden, wohl aber IgG. Deshalb wird heute auf den Nachweis der Zöliakie-spezifischen **IgG-AK** nicht verzichtet. Heute wird von vielen Autoren gefordert, daß die Patienten generell auf einen IgA-Mangel hin untersucht werden sollten.

§ **Können Antikörper unabhängig von der Ernährung untersucht werden ?**

Die mit Zöliakie assoziierten Antikörper und auch die histologischen Veränderungen sind nur sicher nachweisbar, wenn der Patient Gluten (für längere Zeit) mit der Nahrung zu sich nimmt. Das wird in der Praxis häufig nicht beachtet. Deshalb muß als erstes nach der Ernährung gefragt werden. Sollte sich der Patient bereits Gluten-frei ernähren, sollte eine Gluten-haltige Diät über 4 Wochen befolgt werden (etwa 4 Scheiben Brot entsprechend 20 g Gluten täglich). Sollte eine Gluten-Diät verweigert werden oder nicht möglich sein, muß auf die Serologie verzichtet werden. Hier kann nach initialer HLA-DQ-Typisierung eine endoskopische Biopsie nach kurzer Glutenstimulation (20 g Gluten führen bereits nach 4 Stunden zu histologischen Veränderungen) folgen.

§ **Stellenwert der HLA-Typisierung bei Zöliakie**

Das Vorliegen der HLA-Haplotypen DQ2 oder DQ8 gilt als notwendig (nicht ausreichend) für die Entwicklung der Zöliakie. Negativer Nachweis dieser Konstellation bedeutet keine Zöliakie. Für ein Screening ist die HLA-Typisierung allerdings nicht geeignet, da 20 % der Bevölkerung diese HLA-DQ-Haploptypen aufweisen. Die Verfügbarkeit der Genotypisierung für HLA-DQ wird die serologischen Zöliakie-Tests ergänzen. Sinnvoll ist ihr Einsatz v.a. bei Diskrepanzen zwischen serologischem Ergebnis und histologischem Befund.

§ **Nachweis von Gliadin-AK im Stuhl**

Seit kurzem sind Tests zum Nachweis von IgA gegen Gliadin im Stuhl verfügbar.

Vorteil: sie reflektieren das Geschehen vor Ort, reagieren schnell auf Gluten-freie Diät.

Nachteil: die Testsysteme sind noch nicht in großen Studien validiert. Insbesondere in der pädiatrischen Diagnostik werden diese Tests schnell Verbreitung finden, da auf eine Blutentnahme verzichtet werden kann.

Umdenken in der Diagnostik ? Serologie vs. Biopsie ...

Die hohe diagnostische Effizienz der Immunoassays auf Zöliakie-assoziierte Antikörper führte zu einer Neubewertung des Einsatzes der Dünndarmbiopsie zur histologische Sicherung (siehe auch Diagnose-Baum im Anhang).

- § Bei Patienten, bei denen der klinische **Verdacht auf Zöliakie niedrigrangig (asymptomatische Patienten)** ist, kann bei negativen serologischen Ergebnissen (v.a. AK gegen Gewebstransglutaminase und Endomysium) auf eine Dünndarm-Biopsie verzichtet werden, da die Tests einen sehr hohen **negativen prädiktiven Wert** haben. In dieser Patientenpopulation hat aber auch der positive AK-Nachweis einen **hohen prädiktiven Wert**, da die Spezifität der Tests fast 100 % erreicht.
- § In Patientengruppen mit **mittlerer bis hoher Wahrscheinlichkeit einer Zöliakie** wird der Einsatz der serologischen Tests und die Bestätigung durch Histologie empfohlen. Aufgrund der hohen diagnostischen Effizienz der Sero-Marker wird empfohlen, die histologische Diagnose zu überprüfen, wenn sie nicht mit dem Laborbefund übereinstimmt. Auf die Abklärung von Diskrepanzen zwischen Serologie und Histologie wird im folgenden eingegangen.

Ø Diskrepanzen zwischen Serologie und Histologie, wie aufzulösen ?

Positive Serologie und negative Histologie ? An latente oder potentielle Zöliakie denken !

- § **Latente Zöliakie:** unter Normalkost keine histologischen Veränderungen der Dünndarmschleimhaut, keine Symptome, wohl aber Nachweis von Zöliakie-assoziierten AK. Meist lag hier früher in der Kindheit eine Zöliakie (mit Zottenatrophie) vor, die sich unter Gluten-freier Kost normalisiert hat.
- § **Potentielle Zöliakie:** gleiche Diagnose-Konstellation wie bei latenter Zöliakie (immunologische Veränderungen, auch AK nachweisbar, negative Biopsie). Bei diesen Patienten ist in Monaten bis Jahren mit der Entwicklung einer klinisch manifesten Erkrankung zu rechnen. Eine Gluten-freie Diät ist deshalb indiziert !
- § **Silente/asymptomatische Zöliakie:** oft nur diskrete Verläufe ohne Zeichen der Malabsorption/Malnutrition, aber mit positiver Serologie und Histologie.

Positive Histologie bei negativer Serologie ? Andere Ursachen einer Zottenatrophie ausschließen !

Obwohl die histologische Diagnostik den morphologischen Beweis einer Zöliakie liefert, ist das histologische Ergebnis allein nicht beweisend für diese Krankheit. DD müssen andere Ursachen ausgeschlossen werden, wenn sich die Symptome unter Gluten-freier Kost nicht bessern. Eine Reihe anderer Ursachen für Enteritis können ein ähnliches histologisches Bild liefern, angefangen von Kuhmilcheiweiß-Intoleranz bis hin zu Giardiasis und M.Crohn.

DD intestinale Zottenatrophie (Auswahl)
--

- § gA-Mangelsyndrom
- § Parasitosen (Giardia intestinalis, Kryptosporidien)
- § Eiweißintoleranz des Säuglings (Kuhmilch, Soja)
- § Tropische Sprue
- § Intestinales Lymphom
- § Bakterielle Überbesiedlung
- § Zustand nach akuten (viralen) Enteritiden

Synopsis der 4 wichtigsten diagnostischen Konstellationen von Serologie und Histologie bei der Zöliakie (modifiziert nach [2] und [3])

Histologie +	Histologie +	Histologie -	Histologie -
AK +	AK -	AK +	AK -
Diagnose Zöliakie sicher	Diagnose Zöliakie möglich, aber nicht sicher	Diagnose latente oder potentielle Zöliakie möglich	Zöliakie sehr unwahrscheinlich
Glutenfreie Diät -> Ansprechrate > 90 %	Wiederholung der AK-Tests (EMA entscheidend)	Oraler Belastungstest mit Gluten ->	Abhängig von Symptomatik Serologie und Histologie kontrollieren
Kontrollbiopsie nach 1 Jahr (optional)	Versuch mit Glutenfreier Diät, wenn negativ ->	A) Bei Auftreten von Symptomen Kontrollbiopsie (positiv = Beweis für Zöliakie)	
	Kontrollbiopsie nach 6 Monaten	B) Ohne Symptome nach Glutenbelastung: Kontroll-Biopsie nach 3-6 Monaten	
	DD Ausschluß anderer Ursachen für pathologische Dünndarm-Mukosa		

Ø Fazit für die Praxis

1. Um die Diagnose-Rate der Zöliakie zu verbessern, muß insbesondere bei Erwachsenen an die vielfältigen klinischen Symptome und mit Zöliakie assoziierte Erkrankungen gedacht werden, die ein Screening auf Zöliakie begründen.

2. Im Labor stehen uns mit Nachweissystemen für AK gegen Endomysium, Gliadin und Gewebs-Transglutaminase leistungsfähige Werkzeuge zur Verfügung, die die Diagnostik der Zöliakie verbessert haben. Durch Kombination der Tests wird eine hohe Sensitivität in der Diagnostik erreicht.
3. Wegen des häufig mit Zöliakie assoziierten IgA-Mangels müssen auch IgG-AK mit untersucht werden.
4. Ergänzt werden die serologischen Tests durch HLA-DQ-Genotypisierung und Stuhltests auf Gliadin-IgA.
5. Die Dünndarmbiopsie mit Nachweis der Zottenatrophie liefert den histologischen Beweis einer Zöliakie. Bei Diskrepanzen zwischen Histologie und Serologie hilft ein Diagnose-Algorithmus weiter.
6. Die neuen serologischen Tests haben sich in der Primärdiagnostik, für den Ausschluß und die Therapie-Kontrolle der Zöliakie bewährt.

© dr.ekkehard schoen 2006

Literaturhinweise:

- 1) ANDERSON RD: Zöliakie-Screening. ELIA Journal Heft 11/2004, Sweden Diagnostics (Germany) 3
- 2) FARRELL R J et al.: Celiac Sprue. N Engl J Med 346 (2002), 180
- 3) CASPARY WF : Sprue – die vielen Gesichter der glutensensitiven Enteropathie. Dtsch Ärztebl 98 (2001), 3282

Links:

<http://www.Gastroenterologe.de> : Deutschsprachiges Wissens-Forum

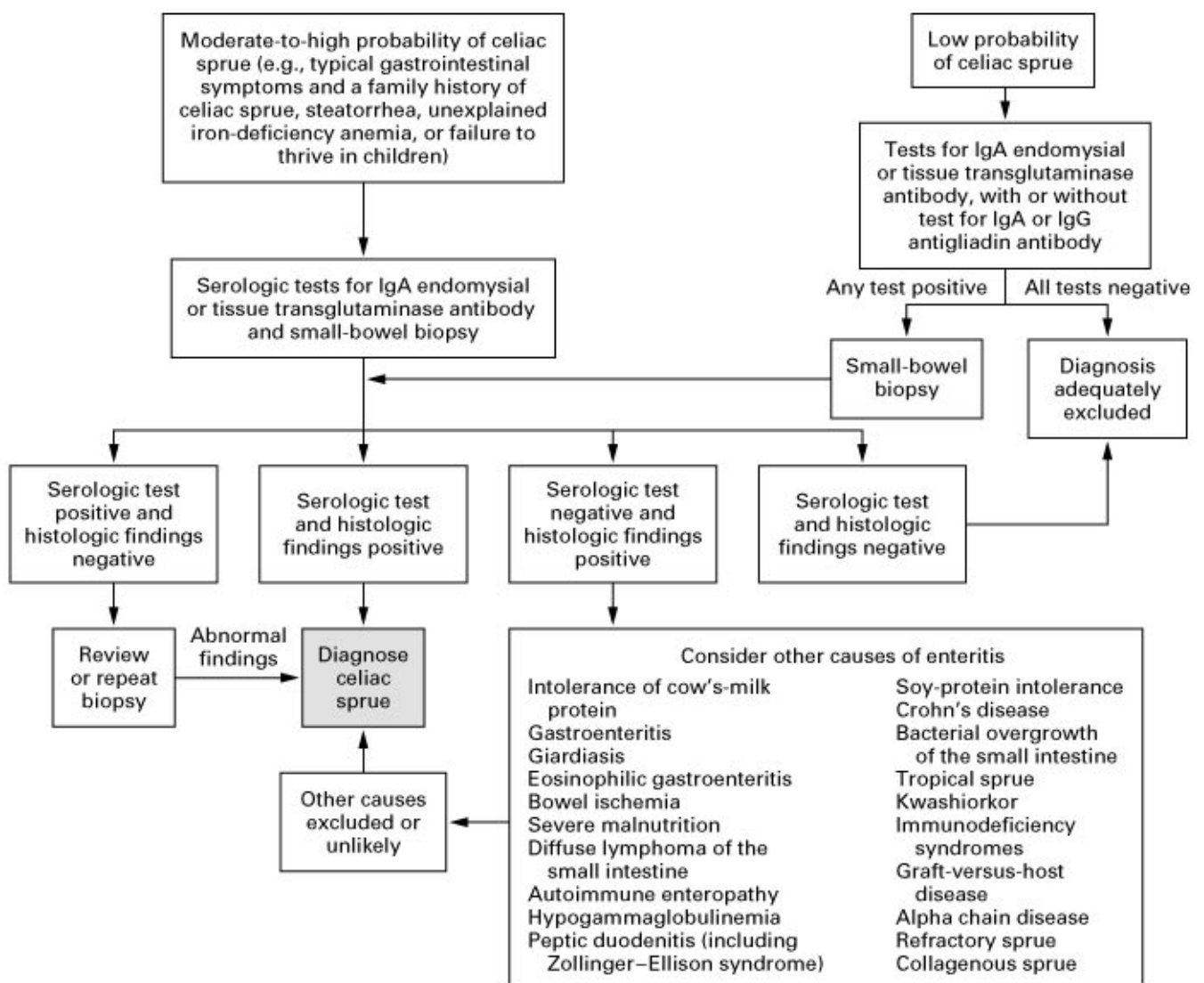
<http://www.naspgn.org>: North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition

<http://www.celiachealth.org> : Hier sehr gute Zusammenfassungen, Dia-Sammlungen zum Thema (USA)

<http://www.labtestsonline.org> : Labordiagnostik für Patienten aufbereitet

Aus Literaturstelle (2):

Diagnose-Algorithmus



Aus Literaturstelle (2):

Klinik der Zöliakie

TABLE 1. THE SPECTRUM OF CLINICAL PRESENTATIONS OF CELIAC SPRUE.

COMMON FEATURES	LESS COMMON FEATURES	ASSOCIATED CONDITIONS	COMPLICATIONS
<p>Adults</p> <ul style="list-style-type: none"> Iron-deficiency anemia Diarrhea <p>Children</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhea Failure to thrive Abdominal distention 	<p>General features</p> <ul style="list-style-type: none"> Short stature Delayed puberty <p>Gastrointestinal features</p> <ul style="list-style-type: none"> Recurrent aphthous stomatitis Recurrent abdominal pain Steatorrhea <p>Extraintestinal features</p> <ul style="list-style-type: none"> Folate-deficiency anemia Osteopenia or osteoporosis Dental-enamel hypoplasia Vitamin K deficiency Hypertransaminasemia Thrombocytosis (hyposplenism) Arthralgia or arthropathy Polyneuropathy Ataxia Epilepsy (with or without cerebral calcification) Infertility Recurrent abortions Anxiety and depression Follicular keratosis Alopecia 	<p>Definite associations</p> <ul style="list-style-type: none"> Dermatitis herpetiformis IgA deficiency Type 1 diabetes Autoimmune thyroid disease Sjögren's syndrome Microscopic colitis Rheumatoid arthritis Down's syndrome IgA nephropathy <p>Possible associations</p> <ul style="list-style-type: none"> Congenital heart disease Recurrent pericarditis Sarcoidosis Cystic fibrosis Fibrosing alveolitis Lung cavities Pulmonary hemosiderosis Inflammatory bowel disease Autoimmune hepatitis Primary biliary cirrhosis Addison's disease Systemic lupus erythematosus Vasculitis Polymyositis Myasthenia gravis Schizophrenia 	<ul style="list-style-type: none"> Refractory sprue Enteropathy-associated T-cell lymphoma Carcinoma of the oropharynx, esophagus, and small bowel Ulcerative jejunoileitis Collagenous sprue