

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Autoimmunerkrankungen – Ein Leitfaden für Hausärzte

Herausgegeben von M. Herold, K. Conrad und U. Sack

Übersetzte und bearbeitete Ausgabe von
„The General Practice Guide to Autoimmune Diseases“,
herausgegeben von Y. Shoenfeld und P. L. Meroni,
Pabst Science Publishers 2012



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Wichtiger Hinweis: Medizin als Wissenschaft ist ständig im Fluss. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Kenntnis, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag größte Mühe darauf verwendet haben, dass diese Angaben genau dem *Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes* entsprechen. Dennoch ist jeder Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel der verwendeten Präparate zu prüfen, um in eigener Verantwortung festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Das gilt besonders bei selten verwendeten oder neu auf den Markt gebrachten Präparaten und bei denjenigen, die vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in ihrer Anwendbarkeit eingeschränkt worden sind. Benutzer außerhalb der Bundesrepublik Deutschland müssen sich nach den Vorschriften der für sie zuständigen Behörde richten.

© 2013 Pabst Science Publishers, 49525 Lengerich

<http://www.pabst-publishers.de>

Druck: AZ-Druck, Berlin

Satz+Produktion: Hilmar Schlegel, Berlin

Cover: Agentur für zeitgemäße Kommunikation Kaner Thompson

www.kanerthompson.de

ISBN 978-3-89967-888-8

Zöliakie

Nils Olivier Olsson, Lucile Musset, Georges Chyderiotis, Bach-Nga Pham,
Alain Lachaux, Hugues Rousset, Nicole Fabien

übersetzt und geringfügig geändert von Gunter Flemming

1 Einleitung

Die Zöliakie ist eine Autoimmun-Enteropathie, ausgelöst durch eine Glutenintoleranz. Es besteht eine Assoziation zwischen der Erkrankung und den HLA-Markern DQA1*05-DQB1*0201 (HLA-DQ2) bzw. DQA1*301-DQB1*302 (HLA-DQ8). Die Erkrankung ist durch eine Entzündung der Darmschleimhaut mit totaler oder subtotaler Zottenatrophie charakterisiert.

Die Prävalenz der Zöliakie wurde lange unterschätzt, sollte aber nun anhand kürzlich entwickelter Testverfahren reevaluiert werden. Die meisten Patienten mit Zöliakie sind entweder asymptomatisch oder haben nur wenige bzw. atypische Symptome. Die globale Verteilung weist eine Häufung der Erkrankung in der Bevölkerung von Nordeuropa, den Maghreb-Ländern (Nordwestafrika), Australasien und den USA auf, wohingegen die Prävalenz in Asien und dem subsaharischen Afrika sehr gering ist. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass 0,5 bis 1,0 % der Bevölkerung in Westeuropa und Nordamerika an Zöliakie leiden.

Während Frauen zwei- bis dreimal häufiger als Männer an der Erkrankung leiden, sind Kinder beider Geschlechter gleichhäufig betroffen.

Die Krankheit wird in jedem Alter diagnostiziert. Es zeigen sich zwei Altersgipfel: Klassisch ist der Beginn in der Kindheit zwischen 6 Monaten und 2 Jahren, nachdem Gluten in die Beikost des Kleinkindes eingeführt wurde; der zweite Altersgipfel ist im Erwachsenenalter zwischen 20–40 Jahren. Aber auch Spätmanifestationen jenseits des 65. Lebensjahres sind keine Seltenheit. Die ersten klinischen Zeichen der Erkrankung treten bei 73 % der Betroffenen vor dem ersten Lebensjahr auf. Die Sicherung der Diagnose erfolgt bei 58–77 % der Fälle vor dem zweiten Lebensjahr.

2 Fachärztliche Diagnostik

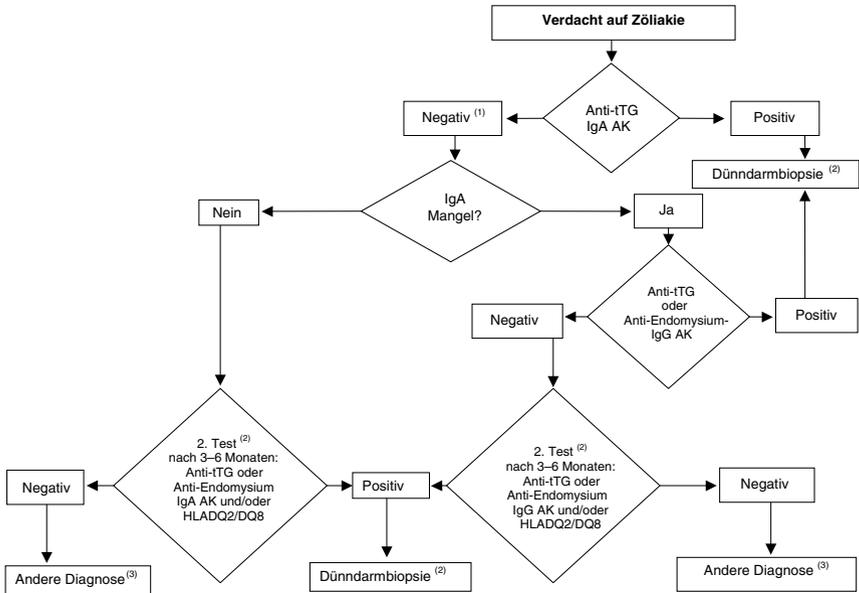
Die Föderation der internationalen Gesellschaften für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (FISPGHAN) haben 2008 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Zöliakie veröffentlicht [1]. Diese Leitlinie wurde 2011 von der europäischen Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) reevaluiert [2].

Wenn bei Kindern oder Erwachsenen der Verdacht auf eine Zöliakie besteht, sollte Serum auf Anti-Gewebstransglutaminase (anti-tissue transglutaminase, tTG) IgA-Antikörper mit einer Technik untersucht werden, welche humane rekombinante Transglutaminase als Antigen verwendet. Antikörper- und histologische (Biopsien) Untersuchungen sollten nur durchgeführt werden, wenn sich der Patient glutenhaltig ernährt, andernfalls können die Untersuchungen falsch negativ ausfallen. Wenn der Test auf Anti-tTG IgA-Antikörper negativ oder grenzwertig ausfällt, dann wird eine Untersuchung auf Anti-Endomysium-IgA-Antikörper empfohlen. Bei Kindern mit Verdacht auf Zöliakie, bei denen Anti-tTG IgA-Antikörper unter glutenhaltiger Ernährung nicht nachweisbar sind und ein IgA-Mangel ausgeschlossen ist, sollte ein zweites Screening auf Anti-tTG IgA-Antikörper oder Anti-Endomysium IgA-Antikörper innerhalb von 3–6 Monaten erfolgen. Bei Patienten mit IgA-Mangel wird eine Untersuchung auf Anti-tTG IgG-Antikörper oder Anti-Endomysium IgG-Antikörper nach den gleichen Maßgaben wie für IgA-Antikörper empfohlen.

Die Diagnose einer Zöliakie ist gesichert, wenn in Dünndarmbiopsien der Nachweis einer totalen oder subtotalen Zottenatrophie in Verbindung mit Kryptenhyperplasie und lymphozytären Infiltraten im Oberflächenepithel gelingt. Da diese histologischen Veränderungen unregelmäßig verteilt auftreten können, soll-

Tabelle 1. Diagnostische Kriterien der Zöliakie.

Klinische Zeichen
Chronische Diarrhoe
Bauchschmerzen
Malabsorption
Komplette Normalisierung unter Therapie mit einer strikt glutenfreien Diät
Histologische Kriterien (Dünndarmbiopsie)
Zottenatrophie
Kryptenhyperplasie
Intraepitheliale Lymphozytenanreicherung
Serologische Kriterien
IgA Anti-Gewebstransglutaminase- oder IgA Anti-Endomysium-Antikörper (IgG Anti-Gewebstransglutaminase- oder IgG Anti-Endomysium-Antikörper bei Patienten mit IgA-Mangel)



- (1) Interpretation hängt ab von der Compliance der glutenfreien Diät;
 (2) Entscheidung in Abhängigkeit des klinischen Kontextes;
 (3) Dünndarmbiopsien können in bestimmten Situationen trotzdem notwendig sein, bei Erwachsenen und wenn ein starker Verdacht auf eine Zöliakie besteht.

Abkürzungen: **AK**, Antikörper; **tTG**, Gewebstransglutaminase (tissue transglutaminase)

Abbildung 1. Diagnostischer Algorithmus für Zöliakie.

ten stets mehrere Biopsien aus dem Duodenum entnommen werden. Da die heute verwendeten Tests für Anti-tTG und Anti-Endomysium Antikörper eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, sind Kontrollbiopsien nach dem Beginn der glutenfreien Diät nicht mehr notwendig. Kontrollbiopsien sollten nur bei Patienten durchgeführt werden, welche unzureichend auf die glutenfreie Diät ansprechen.

Eine Zusammenfassung der diagnostischen Kriterien und ein Algorithmus für die Diagnosestellung einer Zöliakie sind in Tabelle 1 und Abb. 1 dargestellt.

3 Anforderungen an den Hausarzt

Die klinischen Symptome einer Zöliakie können sowohl durch die Beteiligung des Gastrointestinaltraktes im Sinne einer Malabsorption von Nährstoffen und Vitaminen aber auch durch die gestörte Immunhomöostase als extraintestinale Manifestationen entstehen. Die klinischen Manifestationsformen sind sehr variabel (Tabelle 2 und 3, [3–5]).

Tabelle 2. Klinische Zeichen und Symptome der Zöliakie.

Säuglinge/Kleinkinder	Diarrhoe oder Obstipation
	Anorexie
	Erbrechen
	Extraintestinale Manifestationen (Tabelle 3)
	Ausladendes Abdomen
Kinder	Chronische Diarrhoe oder Obstipation
	Bauchschmerzen
	Erbrechen
	Extraintestinale Manifestationen (Tabelle 3)
Erwachsene	Chronische Diarrhoe
	Steatorrhoe
	Bauchschmerzen
	Extraintestinale Manifestationen (Tabelle 3)

Es gibt drei Formen der Zöliakie:

1. asymptomatisch, komplett silente Form, Nachweis durch serologische oder histologische Befunde,
2. oligosymptomatisch: Vorhandensein einiger weniger Symptome, subklinische Form,
3. symptomatisch, die klassische Form der Zöliakie.

Die a- bzw. oligosymptomatischen Formen sind häufiger als die symptomatische Form. Die Schwere des Erkrankungsbildes muss nicht mit dem Schweregrad der mukosalen Entzündung korrelieren, so gibt es auch asymptomatische Patienten mit totaler Zottenatrophie.

Säugling/Kleinkind: Die klassische Symptomatik umfasst eine chronische Diarrhoe mit Malabsorption, Zeichen einer Malnutrition unterschiedlichen Schweregrades und ein distendiertes Abdomen (Abb. 2). Anorexie ist dabei fast immer und Erbrechen häufig vorhanden. Nach der Einführung von glutenhaltiger Kost sollte jede Beeinträchtigung der Gewichtsentwicklung an eine Zöliakie denken lassen.

Kind: Die Symptome sind oft nicht eindeutig. Diarrhoe spielt meist nur eine untergeordnete Rolle. Gastrointestinale Probleme wie Bauchschmerzen, Erbrechen oder Obstipation können auftreten. In einem Teil der Fälle sind rasche Ermüdbarkeit, Wachstums- und Pubertätsverzögerung oder extraintestinale Manifestationen führend (siehe auch folgender Paragraph).



Abbildung 2. Ausladendes Abdomen bei einem Kind mit Zöliakie.

Erwachsene: Die Diagnose einer Zöliakie kann zügig gestellt werden, wenn die typischen gastrointestinalen Beschwerden wie chronische Diarrhoe mit Steatorrhoe und Bauchschmerzen vorhanden sind. Wenn aber nur wenige unspezifische oder extraintestinale Symptome vorliegen, so ist die Diagnosestellung schwieriger.

Extraintestinale Manifestationen, welche Folge der Malabsorption sind, werden in Tabelle 3 zusammengefasst: Anämie, verzögerte Wachstums- oder Pubertätsentwicklung im Kindesalter, Knochen- oder Gelenkschmerzen aufgrund der Osteopenie oder Osteoporose, neurologische Störungen wie periphere Neuropathien, Muskelerkrankungen mit rezidivierenden Krämpfen oder Tetanie, Gewichtsverlust bis hin zur Mangelernährung, manchmal mit Ödemen, Müdigkeit, Blutungen und Hämatomen können im Rahmen einer Zöliakie auftreten.

Extraintestinale Manifestationen, welche vermutlich nicht Folge der Mangelernährung sind, aber bei atypischen Zöliakieformen auftreten, sind ebenfalls in Tabelle 3 dargestellt: Neurologische Erkrankungen, Dermatitis herpetiformis, Leberfunktionsstörungen, Fertilitätsstörungen, Aphthen, IgA-Nephropathie, Myokarditis, hämorrhagische Alveolitis und Arthritis können bei einigen Patienten beobachtet werden.

Tabelle 3. Extraintestinale Manifestationen einer Zöliakie.**Folgen des Malabsorptionssyndroms**

Eisen-, Folsäure-, Vitamin B12-Mangel	Anämie
Vitamin D- und Calcium-Mangel	Wachstums- und Pubertätsverzögerung
	Knochen- und Gelenkschmerzen durch Osteopenie und Osteoporose
Vitamin B12- und B1-Mangel	Neurologische Auffälligkeiten wie periphere Neuropathie
Magnesium- und Calcium-Mangel	Muskelerkrankungen wie Krämpfe oder Tetanie
Malabsorption des Großteils der Nahrungsmittel	Gewichtsverlust
Hypokaliämie und Elektrolytverlust	Rasche Ermüdung
Vitamin K-Mangel	Blutungen und Hämatome

Vermutlich nicht durch Malabsorption bedingt

Neurologische Erkrankungen: Depression, Epilepsie, Migräne, Ataxie
 Dermatitis herpetiformis
 Leberfunktionsstörung: erhöhte Transaminasen ...
 Reproduktionsstörungen: Infertilität, Amenorrhoe, wiederholte Aborte ...
 Aphthen
 IgA-Nephropathie
 Myokarditis
 Hämorrhagische Alveolitis
 Arthritis

Die Zöliakie ist gelegentlich mit weiteren autoimmunologischen Erkrankungen assoziiert: organ-spezifische Autoimmunerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 1 (3,6 bis 6,2 %), Autoimmun-Thyreoiditis (3 %), primäre-biliäre Zirrhose (2 %) und systemische Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses, Sjögren Syndrom). Zudem gibt es ein erhöhtes Risiko für Zöliakie bei Verwandten ersten Grades mit Zöliakie (5 bis 10 %).

Wenn der Verdacht auf eine Zöliakie besteht, sollte eine serologische Untersuchung erfolgen. Falls diese auffällig ist, sollte der Patient zu einem pädiatrischen oder Erwachsenen-Gastroenterologen zur Durchführung einer Dünndarmbiopsie überwiesen werden. Entsprechend den aktuellen Leitlinien müssen symptoma-

tische Kinder mit hohen Titern für Anti-tTG oder Anti-Endomysium IgA-Antikörpern nicht zwangsläufig endoskopiert werden, insbesondere wenn HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8 Positivität vorliegt.

4 Nachuntersuchungen

4.1 Klinische Beobachtung

Das Ansprechen auf die Glutenelimination ist meist zügig. Die gastrointestinalen Symptome bessern sich innerhalb von 2 bis 3 Wochen. Die glutenfreie Ernährung führt zur Regeneration der Dünndarmzotten bei Patienten mit Zöliakie und Abheilung von Hautläsionen bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis. Kinder mit Zöliakie unter glutenfreier Ernährung sollten regelmäßig auf gastrointestinale Symptome, Wachstum und Entwicklung untersucht werden. Sollte innerhalb von 6–8 Wochen nach Einführung der glutenfreien Diät keine ausreichende Besserung eingetreten sein, sollte nach versteckten Glutenquellen gesucht werden.

4.2 Verlauf

Die frühzeitige Diagnose einer Zöliakie und eine konsequente glutenfreie Ernährung reduzieren das Risiko schwerwiegender Komplikationen wie Osteoporose, Vitaminmangel, Spontanaborte, Neugeborene mit zu niedrigem Geburtsgewicht (bei Müttern mit Zöliakie), intestinale Lymphome und Krebs.

4.3 Blutuntersuchungen

Die strikte glutenfreie Diät führt innerhalb von 6–18 Monaten zu einer kontinuierlichen Abnahme der Anti-tTG- und Anti-Endomysium IgA-Titer, in einigen Fällen sind die Antikörper nicht mehr nachweisbar. Also sollten bei allen Patienten mit Zöliakie, deren initiales Screening für Antikörper positiv war, nach 6 und 12 Monaten die Anti-Transglutaminase oder Anti-Endomysium IgA-Antikörper (bzw. Anti-Transglutaminase oder Anti-Endomysium IgG-Antikörper bei Patienten mit IgA-Mangel) bestimmt werden. Persistierend hohe Antikörpertiter sind verdächtig für eine mangelnde Compliance bzgl. der glutenfreien Diät. Fallende oder negative Antikörpertiter sollten den Patienten in der Fortführung der glutenfreien Diät bestärken.

5 Therapie

Zum Zeitpunkt der Diagnose sollten verschiedene Laborparameter zum Ausschluss bestimmter Mangelzustände untersucht werden: Blutbild, Elektrolyte, Eisen, Vitamin B12, Calcium/Phosphat-Haushalt, Eiweißelektrophorese, Magnesium, Leberfunktionstests und Prothrombinzeit (Quick). Nahrungsergänzungen

mit Eisen, Folsäure, Vitamin D und Calcium sind gelegentlich zu Beginn der Therapie notwendig, um Mangelzustände zu beheben.

Zöliakie ist nicht heilbar, kann aber durch eine lebenslange und konsequente glutenfreie Ernährung effektiv behandelt werden. Diese Diät basiert auf der Meidung von Weizen, Roggen und Gerste. Der Verzehr von Mais, Reis und Kartoffeln ist möglich. Eine vollständige Glutenrestriktion ist schwierig, da Gluten auch als Bindemittel und Zusatzstoff in industriell hergestellten Nahrungen und in verschiedenen Medikamenten verwendet wird.

6 Diagnostische Tests

Die initiale Testung auf Zöliakie sollte durch die Bestimmung von Anti-Gewebstransglutaminase oder Anti-Endomysium IgA-Antikörper erfolgen [1, 2].

Anti-tTG IgA-Antikörpertests haben eine hohe diagnostische Wertigkeit sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, so liegt die Sensitivität über 90 % und die Spezifität über 95 %. Anti-tTG-Antikörper werden meistens durch *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) bestimmt. Diese quantitativen Tests sind automatisiert und weit verbreitet. Tests, welche humanes rekombinantes Antigen verwenden, zeigen die besten Resultate.

Die Sensitivität und Spezifität der Anti-Endomysium IgA-Antikörpertests sind mit denen der Anti-tTG IgA-Antikörpertests vergleichbar. Dieser Referenztest sollte durchgeführt werden, wenn Anti-tTG-Antikörper nachgewiesen werden konnten, da falsch positive Anti-tTG-Antikörper, insbesondere bei Erwachsenen, beschrieben sind [2]. Der Nachteil des Anti-Endomysium Antikörper-Testverfahrens ist die zugrundeliegende Immunfloreszenzmethode (zeitaufwendig, nicht automatisiert, untersucherabhängig).

Wenn ein Anti-tTG IgA-Antikörpertest negativ oder grenzwertig positiv ausfällt, sollte ebenfalls auf Anti-Endomysium Antikörper untersucht werden. Die Wertigkeit beider Testverfahren sind zwar vergleichbar, aber die Ergebnisse sind nicht komplett identisch.

Die Bestimmung der Anti-tTG IgG oder Anti-Endomysium IgG-Antikörper sollte nur bei Patienten mit IgA-Mangel durchgeführt werden. Wenn die IgA-Serumspiegel nicht bekannt sind, sollte zum Zeitpunkt des Screenings auf Anti-tTG IgA-Antikörper eine Bestimmung des Gesamt-IgA zum Ausschluss eines IgA-Mangels erfolgen [2].

Die Nachuntersuchungen sollten im gleichen Labor durchgeführt werden, da sonst Unterschiede der Antikörper-Titer nicht vergleichbar sind, wenn verschiedene Reagenzien verwendet werden.

Test auf Anti-Retikulिन und Anti-native Gliadin-Antikörper haben eine niedrige Sensitivität und Spezifität und sollten daher nicht mehr routinemäßig bestimmt werden. Obwohl es eine neue Generation von serologischen Tests gibt, welche Antigene benutzen, die von Gliadin abgewandelt sind oder synthetische deami-

dierte Gliadinpeptide enthalten, muss der Nutzen dieser Tests noch bei Patienten ohne Anti-tTG IgA- oder Anti-Endomysium IgA-Antikörper in großen Populationen untersucht werden. Zusätzlich kann die Bestimmung der HLA-DQ2/DQ8 Marker in der Diagnostik der Zöliakie nützlich sein, um unnötige Biopsien zu vermeiden.

7 Danksagung

Wir danken Nina Crowte und Catherine Butler für die hilfreichen Kommentare.

Literatur

- [1] Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, et al. Celiac Disease Working Group, FISPGHAN. Federation of International Societies of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 214–9
- [2] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. The ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis 2011. ESPGHAN Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease in Children and Adolescents: An Evidence-based Approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; in press.
- [3] Bizzaro N, Tonutti E. Celiac Disease. In: Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. *Diagnostic criteria in autoimmune diseases*. Totowa (NJ): Humana Press, 2008: 335–8.
- [4] Evans KE, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Is it time to screen for adult coeliac disease? [2028?] *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 833–8.
- [5] Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson ABR. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259–72.