

Laborärzte Singen

Prof. Dr. med. J. Blessing

Dr. med. F. Blessing

Dr. med. L. Hehmann und Kollegen

Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin,
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Virchowstraße 10 c

78224 Singen

Tel.: 07731-9956-0

Fax: 07731-9826831

www.labor-blessing.de

Zöliakie - Diagnose und Verlaufskontrolle

Epidemiologie und Klinik

Die Zöliakie (einheimische Sprue) ist eine immunologisch bedingte Erkrankung des Dünndarms, verursacht durch eine **Unverträglichkeit gegenüber dem Klebereiweiß Gluten**, welches in Weizen, Roggen und Gerste vorkommt. Sie führt bei Kindern oder Erwachsenen mit entsprechender genetischer Disposition zu mehr oder weniger schweren Schleimhautveränderungen (intraepitheliale Lymphozytose, Zottenatrophie und Hyperplasie der Krypten) mit Diarrhoe, Malabsorption sowie ggf. Wachstums- und Entwicklungsstörungen. Die Zöliakie kommt gehäuft vor bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel und beim Down-Syndrom, außerdem gibt es **Assoziationen zu anderen Autoimmunerkrankungen** (z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Sjögren-Syndrom, autoimmun bedingte Schilddrüsenerkrankungen).

Die Erkrankung ist häufiger als bisher angenommen (**Prävalenz in Europa zwischen 1:130 und 1:200**). Bei 5-10% der Kinder tritt auch eine transiente Form auf. Eine besondere klinische Verlaufsform mit primärer Beteiligung der Haut ist die Dermatitis Herpetiformis Duhring (subepidermale Blasenbildung mit erythematösen, ekzematösen, artikariellen und pruriginösen Hautveränderungen). Die Therapie besteht

(mit Ausnahme der transienten Form) in einer lebenslangen glutenfreien Diät.

Diagnostik

Die klassischen Diagnosekriterien der Zöliakie (ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) beruhen auf der histologischen Beurteilung der Dünndarmschleimhaut, wobei der Serodiagnostik eine ergänzende bzw. bestätigende Funktion zukommt.

Aufgrund der aktuellen **Fortschritte in der Serodiagnostik** wird eine alternative diagnostische Vorgehensweise unter stärkerer Berücksichtigung der Serologie gegenwärtig diskutiert.

Histologie

Der Nachweis der typischen Zottenatrophie in einer 1. Dünndarmbiopsie unter normaler Ernährung, Rückbildung der Veränderungen und klinische Remission innerhalb weniger Wochen in der 2. Biopsie unter streng glutenfreier Diät sind die klassischen Kriterien zur Diagnosesicherung.

Eine 3. Dünndarmbiopsie nach Glutenprovokation wird nur in unklaren Fällen empfohlen oder bei Kindern, bei denen die erste Biopsie vor dem zweiten Lebensjahr durchgeführt wurde.

Bei negativem Biopsiebefund trotz eindeutig positiver Serologie ist ggf. eine Kontrolle zu empfehlen, da die typischen Veränderungen gelegentlich nur fleckförmig ausgeprägt sein können.

Serologie

Endomysium- bzw. Gewebstransglutaminase-Antikörper

Die Gewebstransglutaminase (tTG, tissue transglutaminase) wurde 1997 als das Hauptantigen der schon länger bekannten Endomysium-AK entdeckt. Die entsprechenden rekombinanten Tests haben aufgrund besserer Quantifizierbarkeit und Reproduzierbarkeit die klassischen Endomysium-AK-Tests weitgehend verdrängt. Die Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar. Üblicherweise werden die tTG-IgA-Antikörper bestimmt.

tTG-IgA: **Sensitivität >95%** (bei Kinder unter 2 Jahren ca. 80%), **Spezifität ca. 98%**.

tTG-IgG sind weniger spezifisch, jedoch als Alternative bei IgA-Mangel sowie bei Kindern unter 2 Jahren zu verwenden.

Gliadin-Antikörper

Gliadin-IgA: Spezifität ca. 86%, Gliadin-IgG ca. 80%.

Durch gemeinsame Bestimmung aller 3 Antikörper erreicht man die höchstmögliche diagnostische Sensitivität von 98%.

Seit einiger Zeit können die genannten Antikörper auch im Stuhl bestimmt werden. Die klinische Wertigkeit der **Stuhldiagnostik** ist aber noch nicht ausreichend durch Studien abgesichert, so das man diese Untersuchung

nur in Ausnahmefällen (z.B. erschwerte Blutentnahme bei Kleinkindern) bzw. ergänzend zur Serodiagnostik empfehlen kann.

Molekulargenetische Bestimmung der Prädispositionsallele

Die Zöliakie zeigt eine deutliche genetische Prädisposition (Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen bis zu 75%). Bei unklarer Serologie bzw. fraglicher Indikation zur Dünndarmbiopsie kann die **molekulargenetische HLA-Typisierung** ergänzend empfohlen werden. Es wurden verschiedene HLA-Assoziationen beschrieben, am häufigsten die Allelkombination DQA1*0501/DQB1*0201 (ca. 90-95% aller Zöliakie-Patienten) und DRB1*04-Allele DQA1*0301/DQB1*0302 (der überwiegende Anteil der restlichen 5-10%). Die genannten Allele lassen sich nur gentechnisch mit hochauflösender Subtypisierung nachweisen, die klassische HLA-Typisierung mit serologischen Methoden kann die relevanten Allele nicht unterscheiden.

Wir führen die hochauflösende Subtypisierung in unserem Labor durch. Als **Untersuchungsmaterial** ist **EDTA-Blut** oder auch ein **Mundschleimhautabstrich** geeignet.

Ein **positives Ergebnis ist zurückhaltend zu interpretieren**, da bereits ca. 25-30% der Normalbevölkerung positiv für die genannten Allele sind.

Das relative Risiko für Zöliakie ist bei positivem Testausfall zwar um den Faktor 50-250 erhöht, jedoch entwickeln –aufgrund der relativ niedrigen Prävalenz- je nach untersuchter Population nur 2-4% der positiv Getesteten tatsächlich eine Zöliakie. Auf die Biopsie zur Diagnosesicherung kann also bei dieser Konstellation nicht verzichtet werden.

Ein **negatives Ergebnis** jedoch **schließt die Erkrankung mit hoher Wahrscheinlichkeit aus**.

Vorschlag für rationelle Stufendiagnostik

Bei klinischem Verdacht oder Risikogruppe (s.o.) zunächst Serologie (tTG-IgA-, Gliadin-IgG- und Gliadin-IgA-Antikörper):

Wenn **alle Teste negativ** ausfallen: **Zöliakie unwahrscheinlich**, Verlaufskontrolle, ggf. auch Bestimmung der Prädispositionsallele empfohlen.

Wenn **nur Gliadin-IgG positiv**: ergänzend **Bestimmung von Gesamt-IgA**: bei normalem Gesamt-IgA ist eine Zöliakie unwahrscheinlich, wenn dagegen ein IgA-Mangel vorliegt, besteht eine mittlere bis hohe Zöliakie-Wahrscheinlichkeit. In diesem Fall wird eine Biopsie empfohlen, ggf. auch die Bestimmung der Prädispositionsallele.

Wenn **Gliadin-IgA und/oder tTG-IgA positiv**: Zöliakie sehr wahrscheinlich, zur Diagnosesicherung **Biopsie empfohlen**.

Therapie- bzw. Verlaufskontrolle

Zur Therapiekontrolle eignen sich vor allem die **tTG-IgA-Antikörper**. Sie bilden sich unter glutenfreier Ernährung innerhalb von 3-12 Monaten zurück, wobei die Titerabnahme der Schleimhautregeneration vorausgeht. Eine fehlende Titerabnahme innerhalb von 3 Monaten spricht für mangelnde Compliance.

Stand: 09/2005