

FACHINFORMATION

DIAGNOSTIK DER ZÖLIAKIE



DIAGNOSTIK DER ZÖLIAKIE

Ätiologie und Epidemiologie

Ursache der Zöliakie ist eine durch das Immunsystem vermittelte Systemerkrankung, die bei genetisch anfälligen Personen Unverträglichkeitsreaktionen gegen das in Weizen, Roggen, Dinkel und Gerste vorkommende Klebereiweiß Gluten hervorruft.

Bestandteil des Glutens ist Gliadin, ein Prolamin; Prolamine sind spezifische Getreideeiweiße mit einem hohen Anteil an den Aminosäuren Prolin und Glutaminsäure. Das im Endomysium, fibrillären Strukturen auf glatten Muskelfasern der Darmschleimhaut, lokalisierte Enzym Tissue-Transglutaminase (tTG) modifiziert die Gliadinpeptide, die dann eine lokale Immunreaktion mit Aktivierung intestinaler T-Zellen und Antikörperbildung verursachen.

Umweltfaktoren wie Pilzinfektionen oder Alkoholkonsum können im Erwachsenenalter eine erhöhte Aktivität der tTG bewirken und somit die Entstehung der Zöliakie fördern. Die Prävalenz ist großen geographischen Schwankungen unterworfen und liegt in Deutschland bei etwa 1:500 mit einer Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Allerdings vermutet man, dass nur etwa 10–20% der betroffenen Patienten umfassend diagnostiziert sind.

Symptome

Gastrointestinale Symptome, aber auch extra-intestinale Krankheitserscheinungen (z. B. die Dermatitis herpetiformis Duhring) können durch eine Zöliakie verursacht werden.

Die neue (European Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) differenziert im diagnostischen Vorgehen zwischen erkrankten Patienten und solchen mit einem erhöhten Risiko für Zöliakie; sie unterscheidet folgende Formen:

- Klassische Form
- Atypische Form
- Asymptomatische Form
- Refraktäre Form
- Frühe Form

Intestinale Symptome:

Die klassischen intestinalen Symptome der Zöliakie bestehen in Durchfällen, Gewichtsverlust und Malabsorptionsstörungen, treten bevorzugt im Säuglings- oder Kleinkindalter (erstes bis fünftes Lebensjahr) auf, oft verbunden mit Gedeihstörungen, Wachstumsverzögerung und endokrinen Störungen. erwachsenen Bei etwa 40% der Betroffenen fehlen gastrointestinale Symptome vollständig und man spricht von einer atypischen Zöliakie mit oligo- oder monosymptomatischem Verlauf. Von einer asymptomatischen oder stummen Zöliakie spricht man bei positiven Antikörperbefunden, den typischen HLA-Befunden (s. auch Diagnose) oder charakteristischen Befunden in der Dünndarmbiopsie ohne Auftreten von Krankheitssymptomen. Auch bei der latenten Verlaufsform der Zöliakie finden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung nahezu symptomfreie Patienten. Anders als bei dem asymptomati-

DIAGNOSTIK DER ZÖLIAKIE

schen Verlauf der Zöliakie haben diese Patienten in der Vergangenheit typische intestinale Symptome einer Zöliakie gezeigt, die sich jedoch auch unbehandelt zurückgebildet haben. Therapierefraktäre Verlaufsformen der Zöliakie finden sich insbesondere beim klassischen und atypischen Verlauf der Zöliakie, wenn bei positiver Serologie und charakteristischer Histologie kein erkennbares Ansprechen der Erkrankung auf glutenfreie Kost erreicht werden kann. Als eine frühe, seronegative Verlaufsform werden solche Varianten bezeichnet, bei denen Patienten eine typische Klinik einer Zöliakie aufweisen und auch schnell auf die glutenfreie Diät ansprechen. Der Krankheitsprozess hat erst kurzfristig eingesetzt, sodass bei dieser Verlaufsform Antikörper noch nicht gebildet wurden. Die Patienten weisen die typischen HLA- Merkmale auf.

Extraintestinale Symptome:

Zu den häufigsten extraintestinalen Symptomen zählen Osteoporose, chronische Arthritis, psychiatrische Auffälligkeiten und eine Eisenmangelanämie. Erytheme, Plaques und herpetiformen Bläschen der Dermatitis herpetiformis Duhring treten bei etwa 5 bis 10 % aller Zöliakiepatienten auf.

Diagnose

- Laborchemischer Zöliakie-spezifischer Antikörper
- Nachweis typischer HLA-DQ- Risikoallele
- Klinik und (Familien)-Anamnese
- Histologischem Nachweis

Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase endomysiale Antigene (EMA) sowie Antikörper gegen Gliadin analoge Fusionspeptide (GAF) sind bei weit über 90 % der Patienten beschrieben. Antikörper gegen Gliadin richten sich gegen ein exogenes Antigen und sind daher keine Autoantikörper. Vor der Untersuchung auf zöliakiespezifische Antikörper sollte der Patient glutenhaltige Lebensmittel zu sich nehmen, da sonst bei „Antigenkarenz“ falsch negative Befunde auftreten können. Ein selektiver IgA- Mangel sollte durch Bestimmung des Gesamt-IgA ausgeschlossen werden. Die Bestimmung der Antikörper gegen tTG sowie gegen deamidiertes Gliadin (GAF) erfolgt als Enzymimmunoassay, der gegen Endomysium als IFT, jeweils mit Differenzierung zwischen IgG und IgA. Die höchste Krankheitspezifität haben Antikörper des IgA-Isotyps. Ein negatives Ergebnis der tTG- IgA-Bestimmung ist nur bei normal hohen Gesamt-IgA- Konzentrationen relevant.

Folgende Tests werden in unserem Laboratorium durchgeführt:

- Antikörper gegen Gewebstransglutaminase Typ 2 tTG-IgA (EIA): Test der ersten Wahl, diagnostischer Suchtest bei Patienten ohne IgA-Mangel
- Antikörper gegen deamidierte Gliadin-Peptide (Gliadin analoge Fusionspeptide) IgG und IgA (EIA): zusätzliche Verbesserung Sensitivität insbesondere Patienten mit IgA-Mangel

DIAGNOSTIK DER ZÖLIAKIE

- Antikörper gegen Endomysium (EMA)-IgA (IFT): nur als Bestätigungstest bei 10-fach erhöhtem tTG-IgA; zusammen mit positiver HLA-Serologie Diagnosesicherung auch ohne Dünndarmbiopsie (s. u.), spezielle Anforderung notwendig
- Antikörper gegen Gewebstransglutaminase Typ 2 tTG-IgG (EIA): zusätzlich bei Patienten mit IgA-Mangel und negativem tTG-IgA, spezielle Anforderung notwendig
- HLA-Typisierung zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose „Zöliakie“ (HLA-DQ2- oder -DQ8-positiv)

Personen, die diese Risikoallele nicht tragen, leiden höchstwahrscheinlich nicht an Zöliakie („Ausschlussdiagnostik“). Da auch ca. 30 % aller Gesunden diese Merkmale tragen, ist die HLA-Typisierung erst nach dem positiven Antikörpernachweis zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose „Zöliakie“ geeignet. Die HLA-Genotypisierung kann unabhängig vom Entzündungszustand erfolgen.

Gemäß den neuen Leitlinien der ESPGHAN kann bei einer Symptomatik mit gastrointestinaler Manifestation und sehr hohen zöliakiespezifischen Antikörpertitern die Diagnose einer Zöliakie ohne Durchführung einer Biopsie gestellt werden. Hier gelten folgende Diagnosekriterien

- tTG2-IgA-Titer mindestens das 10-fache des oberen Grenzwerts zum normalen (>200 RE/ml)
- Bestätigung der Seropositivität durch Bestimmung von EMAIgA in einer 2. Blutprobe
- HLA-DQ2 und/oder -DQ8 positiv, ebenfalls aus der 2. Blutprobe
- Klassische gastrointestinale Symptome mit chronischer Diarrhö, Steatorrhö sowie Gedeihstörung

Therapie

Therapeutisch ist eine konsequente, lebenslang glutenfreie Diät einzuhalten; alle Lebensmittel mit Anteilen aus Weizen, Roggen, Dinkel und Gerste sind untersagt. Erlaubt sind Reis, Hirse, Mais, Hafer oder Buchweizen, wenn die entsprechenden Produkte nicht mit Weizen, Roggen, Gerste o. ä. verunreinigt