

**Dr.med. Rudolf Hermann**

Facharzt FMH für Innere Medizin  
speziell Gastroenterologie  
Steigstrasse 40  
8200 Schaffhausen

Telefon  
+41 (0)52 625 16 91  
Telefax  
+41 (0)52 624 90 10  
e-mail  
hermann@hepaline.ch

## Zöliakie - Sprue

Die Zöliakie - Synonyme: (Nicht-tropische) Sprue, Gluten-sensitive Enteropathie - ist eine chronische Entzündung des Dünndarms mit charakteristischen, nicht jedoch krankheitsspezifischen histologischen Merkmalen, welche zu einem Malabsorptions-Syndrom und/oder immunologischen Begleiterkrankungen führen kann. Die Entzündung wird bei entsprechender genetischer Disposition durch bestimmte Getreideproteine, sogenannte Gliadine, welche der Alkohol-löslichen Fraktion der Glutene entsprechen bzw. analogen Proteinen in Roggen, Gerste und Hafer aktiviert. Die klinischen Symptome treten häufig in der frühen Kindheit nach Beginn der Ernährung mit Getreide-Produkten auf. In den vergangenen Jahren hat jedoch insbesondere die ‚silent sprue‘, eine Verlaufsform der Zöliakie, welche sich häufig erst im Erwachsenenalter apperzept oder inapperzept manifestiert, zunehmende Beachtung gefunden.

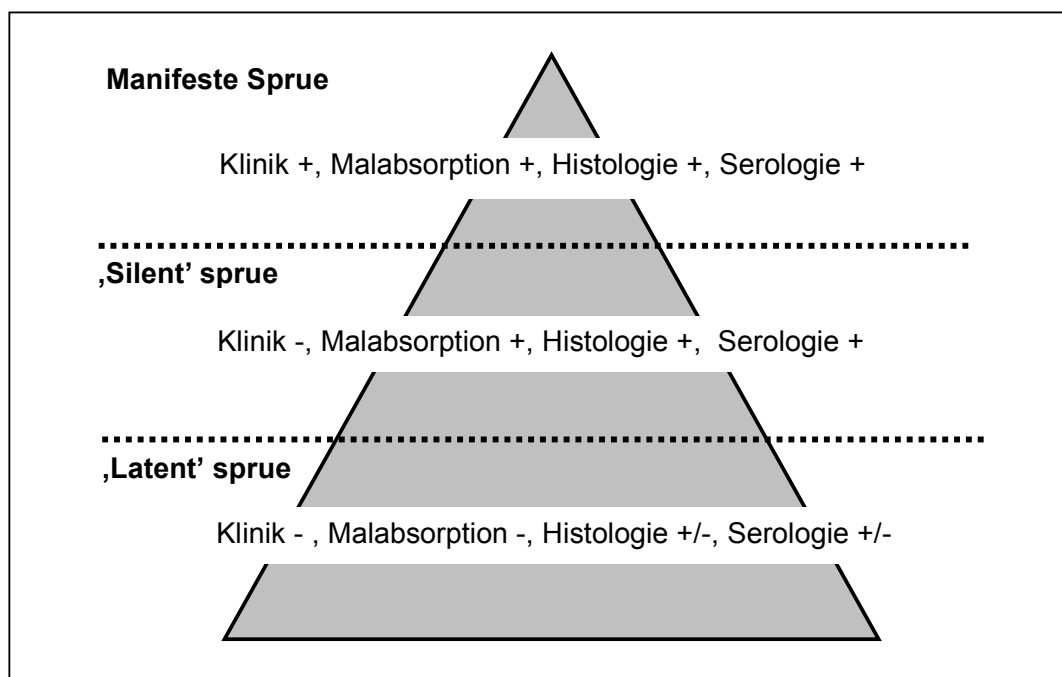


Abb. 1 ‚Sprue-Pyramide‘ (adaptiert nach 5)

## 1. Epidemiologie

Entgegen früherer epidemiologischer Daten, welche sich v.a. auf die klinisch manifeste Sprue bezogen, haben neuere Untersuchungen mit den heute zur Verfügung stehenden hochsensitiven und -spezifischen Antikörpern eine wesentlich höhere Prävalenz von 1:85-500 ergeben vs. 1:330-10'000 für die klinisch manifeste Sprue ergeben, d.h. das Verhältnis beträgt ~10:1<sup>1,2</sup>. Diese Prävalenzdaten beziehen sich auf Westeuropa und die USA. In Japan, China und Zentral-Afrika z.B. ist die klassische Sprue hingegen praktisch unbekannt.

## 2. Pathogenese<sup>3,4,12</sup>

Die Zöliakie wird heute als (auto)-immunologische Erkrankung von Personen mit entsprechender genetischer Disposition verstanden, welche durch Gliadin oder analoge Proteine (Prolamine) in Roggen (Secaline), Gerste (Hordeine) und Hafer (Avenine) getriggert wird. Von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) wird z.B. Gliadin zusammen mit dem HLA-Klasse-II-Antigen HLA-DQ2 oder -DQ8 präsentiert und dadurch eine T-Zell-Antwort vermittelt, welche u.a. gegen das Enzym ‚tissue-transglutaminase‘ (tTGA) als Haupt-Epitop gerichtet ist. Die Aktivierung der inflammatorischen Zytokin-Kaskade (Interferon gamma, TNF-alfa, Interleukin 4) führt darauf zur Mucosaschädigung i.S.e. Enteritis, die Aktivierung von Plasmazellen zur Antikörper-Produktion. Reis- und Mais-Proteine sind in dieser Form nicht immunogen.

Die Bedeutung der genetischen Disposition wird durch die Beobachtung unterstrichen, dass 5-15% der erstgradig Verwandten von Zöliakie-Patienten, 30-40% von HLA-identischen Geschwistern und ~ 75% der eineiigen Zwillinge ebenfalls erkranken. Eine genetische Testung (HLA-DQ2-Typisierung in 95% positiv) ist möglich; aufgrund der größeren klinischen Relevanz erfolgt die Untersuchung von erstgradig Verwandten jedoch vorzugsweise mittels Antikörper-Screening.

## 3. Klinik<sup>2,4,5</sup>

### 3.1. Einteilung (Abb.1)

In der Gruppe der *manifesten Sprue* weist nur ein kleinerer Teil der erwachsenen Patienten von 25-50% die klassischen Symptome mit voluminöser, faulig-riechender, flockiger Diarrhoe, Blähungen und Flatulenz sowie ein typisches Malabsorptionssyndrom auf. Häufiger ist die oligosymptomatische Sprue mit unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, rascher Erschöpfbarkeit, psychischer Irritabilität, depressiven Symptomen, Parästhesien, Taubheitsgefühl oder motorischem Schwächegefühl und unspezifischen Abdominalbeschwerden ohne Diarrhoe.

Die ‚*silent sprue*‘ manifestiert sich in Form eines klinisch nicht apperzepten Malabsorptionssyndrom z.B. durch isolierten Eisenmangel bzw. eine Osteopenie. Die Krankheitsaktivität lässt sich histologisch und durch positive Antikörper erkennen, die Sensitivität der Antikörper-Tests ist jedoch vermindert<sup>11</sup>.

Die ‚*latent sprue*‘ stellt lediglich eine ‚Dispositions-Stufe‘ dar und lässt (noch) sämtliche klinisch und laborchemisch feststellbaren Symptome vermissen. Eine geringgradig histologische Aktivität und/oder positive Antikörper weisen auf die mögliche Entwicklung einer Sprue hin.

## 3.2. Manifestationsalter und Klinik

Die Sprue ist v.a. eine Krankheit des Kleinkindes im Alter zwischen 4 und 24 Monaten, wo sie sich typischerweise durch eine Gedeihstörung – primär Wachstumsstörung, sekundär fehlende Gewichtszunahme bzw. -Abnahme -, abdominale Blähungen, Nausea, Erbrechen, häufig mit einer Diarrhoe, seltener auch durch eine Obstipation manifestiert. Bei schwerer unbehandelter Sprue kommen die Sekundär-Symptome der Malabsorption hinzu. Aus nicht genau bekannten Gründen nimmt die Sprue-Inzidenz bei Kindern jedoch ab und die Erstmanifestation verschiebt sich mehr ins Erwachsenenalter<sup>6</sup>.

Beim Erwachsenen liegt die Hauptmanifestation in der 5. Dekade mit 20% Erstmanifestationen nach dem 60. Lebensjahr<sup>7</sup>. Frauen sind bis zu dreimal häufiger betroffen als Männer. Je später der Zeitpunkt der Erstmanifestation bzw. Erstdiagnose ist, desto grösser ist auch der Anteil der mildereren Manifestationsformen. Die ‚silent sprue‘ und v.a. die ‚latent sprue‘ haben zudem im Langzeitverlauf eine beträchtliche Tendenz zur spontanen Rückbildung in bis zu 47%<sup>8</sup>. Die Häufigkeit immunologischer Begleiterkrankungen steigt mit zunehmender Krankheitsdauer an<sup>23</sup>.

## 3.3. Symptomatik

### 3.3.1. Häufige Symptome:

- Eisenmangel mit/ohne Anämie
- Osteopenie
- Diarrhoe

### 3.3.2. Seltene Symptome

- Stomatitis aphthosa, Glossitis, Stomatitis
- Unspezifische Abdominalbeschwerden (Dyspepsie)
- Steatorrhoe
- Sekundäre Laktose-Intoleranz
- Folsäure-, Vit.D-, Vit. A-, Vit.K-Mangel
- Osteoporose, Osteomalacie
- Hypertransaminasämie
- Allgemeine Müdigkeit, rasche Erschöpfbarkeit
- Angststörung, Depression
- Muskelkrämpfe, Polyneuropathie, Ataxie, Epilepsie
- Follikuläre Hyperkeratose, Alopezie
- Infertilität, Abort

### 3.3.3. Begleiterkrankungen:

- Primäre biliäre Zirrhose
- Diabetes mellitus Typ I
- Sjögren-Syndrom
- Selektiver IgA-Mangel
- Autoimmun-Thyreoiditis
- Mikroskopische Colitis
- Rheumatoide Arthritis
- IgA-Nephropathie
- Dermatitis herpetiformis Duhring

## 4. Diagnostik

### 4.1. Sprue-Antikörper

Die heute verfügbaren Antikörper-Tests erleichtern durch Ihre ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität die Sprue-Diagnostik ganz erheblich und haben v.a. die klinische Bedeutung der ‚silent sprue‘ erkennen lassen. Weiter ermöglichen sie ein Monitoring der Krankheitsaktivität oder die diagnostische Zuordnung extraintestinaler Symptome.

Test	Sensitivität	Spezifität	Positiver Prädikativer Wert	Negativer Prädikativer Wert
Anti-Gliadin -IgA	55-92%	81-94%	85-93%	65-77%
Anti-Gliadin-IgG	69-85%	73-90%	20-95%	41-88%
Anti-Transglutaminase-IgA*	95-98%	93-95%	91-95%	96-98%

Tab.1 Sprue-Antikörper – Allgemeine diagnostische Wertigkeit<sup>9,10</sup> (\*IgA Anti-tTGA-ELISA)

- Anti-Endomysium-Antikörper (EMA) basieren auf dem indirekten Immunfluoreszenz-Nachweis (ELISA) von IgA gegen menschliches Nabelschnurgewebe oder glatte Muskulatur von Affen-Oesophagus-Gewebe. Das Antigen bildet dabei die Gewebe-Transglutaminase (t-TGA), weshalb die Sensitivität und Spezifität dem Anti-tTGA-ELISA vergleichbar ist - EMA-Sensitivität 1-2% höher, EMA-Spezifität 1-2% geringer -. Neue Studien mit rekombinanter humaner tTGA ergeben noch bessere Resultat mit einer Sensitivität und Spezifität >99%<sup>22</sup>.
- 2-10% der Sprue-Patienten weisen einen IgA-Mangel auf, weshalb sich bei der Erstdiagnostik die Bestimmung von Anti-Transglutaminase- oder Anti-Gliadin-IgG empfiehlt<sup>4</sup>.
- Die Antikörper-Prävalenz steht in engem Zusammenhang mit der klinischen bzw. histologischen Krankheitsaktivität<sup>11</sup> (Tab. 2):

Test	Histologische Aktivität				
	Marsh I	Marsh II	Marsh IIIa	Marsh IIIb	Marsh IIIc
Positive Anti-Gliadin -IgA+IgG	0%	30%	77%	84%	90%
Positive Anti-Endomysium-IgA	0%	40%	89%	92%	97%

Tab.2 Sprue-Antikörper – Spezifische diagnostische Wertigkeit<sup>11</sup>

- Bei Einhalten einer strikten Gliadin-freien Diät werden die IgA-Anti-Gliadin- und Anti-Transglutaminase bzw. -Endomysium-Antikörper innerhalb von 3-6 Monaten negativ.
- Anti-Gliadin-IgA-Antikörper sind relativ einfach quantifizierbar und eignen sich deshalb - ausser bei IgA-Mangel - am besten zur Verlaufskontrolle.

## 4.2. Histologie

Die Dünndarmbiopsie aus der pars II und III duodeni bleibt trotz der hohen hohen Spezifität der Antikörper-Test ein zentrales Element in der Zöliakie-Diagnostik. Das histopathologische Spektrum reicht dabei von einer minimalen Vermehrung intraepithelialer Lymphocyten bis zur vollständigen Zottenatrophie. Die Veränderungen bleiben auf die Mucosa und in der Regel auf das Duodenum und das proximale Jejunum beschränkt.

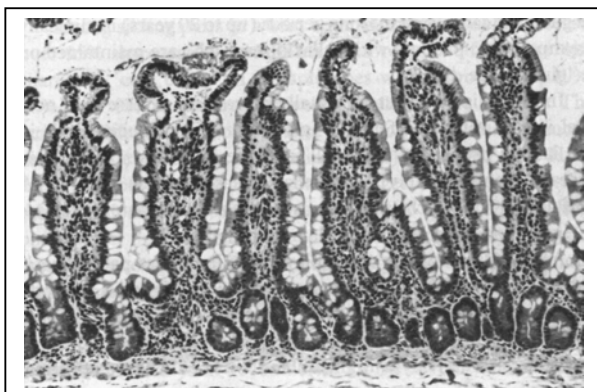


Abb.2 Normale Dünndarmmucosa

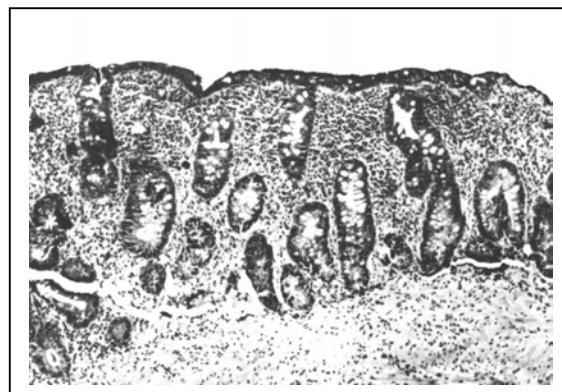


Abb.3 Sprue Marsh IIIc

Charakteristische histopathologische Elemente sind:

- Vermehrung intraepithelialer Lymphocyten sowie Vermehrung der Lymphocyten und Plasmazellen in der Lamina propria, häufig vermischt mit Eosinophilen
- Verminderte Zottenlänge, Vertiefung der Krypten
- Verminderte Zotten:Krypten-Relation (Normal >4-5:1)
- Erhöhte Mitosenzahl
- Abnorme Enterocyten (Kuboide anstatt zylindrische Zellen, Verlust der basalen Kern-Polarität, Verlust des Bürstensaums)

Das histologische Grading wird üblicherweise nach der von Marsh vorgeschlagenen Klassifikation von vorgenommen:

<b>Modifizierte Marsh-Klassifikation<sup>13</sup></b>					
Histologisches Kriterium	Marsh I	Marsh II	Marsh IIIa	Marsh IIIb	Marsh IIIc
Intraepitheliale Lymphocyten pro 100 Enterocyten	>40	>40	>40	>40	>40
Krypten	Normal	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie	Hyperplasie
Zotten	Normal	Normal	Leichte Atrophie	Subtotale Atrophie	Totale Atrophie

Die histopathologischen Veränderungen sind charakteristisch, nicht jedoch spezifisch für eine Sprue (cf. Ziff.5). Die definitive Diagnose kann deshalb nur im Kontext mit Klinik und Serologie bzw. aus dem Verlauf unter Gliadin-freier Diät gestellt werden.

### 4.3. Sprue-Diagnosekriterien

#### **ESPGAN-Sprue-Diagnosekriterien (für Personen >2 Jahre)<sup>14</sup>**

- Anamnese und Klinik kompatibel mit Zöliakie
- Serologisches Screening kompatibel mit Zöliakie
- Histologie kompatibel mit Zöliakie
- Objektivierete klinische und serologische Remission unter Gliadin-freier Diät
- Ausschluss einer anderen Dünndarmerkrankung mit Zöliakie-ähnlichen Symptomen

### 4.4. Gluten-Reexposititons-Versuch

In diagnostisch unklaren Situationen kann auch eine Gluten-Reexposition mit anschliessender Antikörperbestimmung und Kontroll-Biopsie eine definitive Diagnose ermöglichen, dies v.a.

- bei Patienten, welche bereits eine empirische Gliadin-freie Diät begonnen haben und zum Zeitpunkt der Abklärung nicht diagnostische Anti-Körper-Titer und/oder minimale histologische Veränderungen aufweisen<sup>15</sup>
- bei Patienten, welche zum Zeitpunkt der Abklärung bei normaler Ernährung nicht diagnostische Antikörper-Titer und/oder minimale histologische Veränderungen aufweisen ('Borderline-Sprue')<sup>16</sup>
- bei Patienten, bei welchen die Sprue-Diagnose (in der Kindheit) nur aufgrund einer (Kapsel-) Biopsie ohne Serologie gestellt wurde<sup>15</sup>

Nach längerdauernder Gliadin-freier Diät sollte die Reexposition mit äusserster Vorsicht erfolgen ('Gliadin-Schock').

### 5. Differentialdiagnose

#### **Differentialdiagnose der Diarrhoe mit (subtotaler) Zottenatrophie**

- Lambliasis
- Kuhmilcheiweiss-, Hühnereiweiss- und Soya-Protein-Intoleranz
- Subakute viral-bakteriell-toxische Gastroenteritis
- Morbus Crohn
- M. Whipple
- Bacterial overgrowth
- Peptische Duodenitis (Zollinger-Ellison-Syndrom)
- Eosinophile Gastroenteritis
- Common variable immunodeficiency (CVID)
- Schwere Malnutrition, Kwashiorkor
- Tropische Sprue
- Intestinales Lymphom
- Autoimmun-Enteropathie
- Kombination mit Colon irritabile (IBS)<sup>17</sup> oder Non-Ulcer-Dyspepsie (NUD)<sup>18</sup>

## 6. Therapie

Das Hauptelement der Behandlung ist eine Gluten-freie Ernährung, d.h. das Meiden aller Nahrungsmittel, welche Weizen, Roggen und Gerste enthalten. In den ersten Monaten nach Diagnosestellung sollte auch Hafer gemieden werden; später können zumindest beim Erwachsenen gewisse Mengen von Hafer (50-70g/Tag) wieder eingenommen werden<sup>19</sup>. Aufgrund der sekundären Laktose-Intoleranz sollten initial auch Milchprodukte gemieden werden.

Die Instruktion einer Gluten-freien Ernährung ist anspruchsvoll und erfordert eine Beratung und Begleitung durch eine erfahrene Ernährungsberaterin. Der Beitritt zu einer lokalen Gruppe der Schweizerischen Interessengemeinschaft für Zöliakie ist ebenfalls sehr zu empfehlen. Der Erfahrungsaustausch unter den Betroffenen ist in jeder Hinsicht bereichernd und für die Bewältigung der häufig komplexen Alltagsprobleme von unschätzbarem Nutzen.

Die Diagnose einer Sprue bedeutet für jeden Patienten einen wesentlichen Einschnitt in das bisherige Leben, nicht nur in diätetischen, sondern meist auch in sozialen Belangen. Die Verordnung einer in der Regel lebenslang einzuhaltenden Gluten-freien Diät sollte deshalb nie leichtfertig sondern nur nach gesicherter Diagnose erfolgen. Eine ‚probatorische‘ Gluten-freie Diät ist abzulehnen, da dadurch eine rasche Diagnose-Sicherung häufig verunmöglicht wird.

Neben der Gluten-freien Ernährung sollte eine ausreichende Zufuhr insbesondere von Eisen, Calcium, Magnesium, Vit. D., Vit. A, Vit. K, Folsäure und Vit. B12 kontrolliert und wenn nötig supplementiert werden.

Unter einer strikten Gluten-freien Ernährung bildet sich die klinische Symptomatik meist innert einiger Wochen vollständig zurück. Die Normalisierung der Histologie hinkt der Klinik jedoch hinterher. In einem erheblichen Teil v.a. der Erwachsenen-Sprue findet man auch nach Jahren trotz unauffälliger Klinik keine vollständige Normalisierung der Histologie<sup>20</sup>.

## 7. Kontrolluntersuchungen

Frequenz und Umfang der Kontrolluntersuchungen richten sich im Wesentlichen nach dem initialen Ausmaß der Malabsorption, der Begleitkrankheiten und der histologischen Veränderungen.

Sofern initial nur geringgradige entzündliche Veränderungen vorgelegen haben, reicht vor allem beim Erwachsenen eine Verlaufskontrolle mittels Antikörper - Anti-Gliadin-IgA (sofern initial positiv) und/oder Anti-tTGA – aus. Bei ausgeprägteren oder allenfalls unklaren klinischen oder histologischen Veränderungen sollte eine endoskopisch-biopsische Kontrolle nach 6 Monaten vorgenommen werden. Bei asymptomatischen Patienten ohne Zeichen der Malabsorption empfiehlt sich im weiteren Verlauf eine jährliche Kontrolle der Antikörper, des hämatologischen Status, von Calcium, Ferritin, Folsäure sowie der alkalischen Phosphatase<sup>3</sup>.

## 8. Komplikationen

Ein fehlendes klinisches Ansprechen auf eine Gluten-freie Ernährung ist meistens auf Diätfehler oder eine mangelnde Compliance zurückzuführen. Wenn die Überprüfung der häufigsten Differentialdiagnosen, insbesondere betreffend Colon irritabile, Laktose-Intoleranz, Lambliasis, mikroskopischer Colitis oder Pankreas-Insuffizienz negativ ausfällt, sollte eine Komplikation in Betracht gezogen werden.

## Komplikationen der Sprue

- Refraktäre Sprue
- Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom (Non-Hodgkin-Lymphom)
- Ulcerative Jejuno-Ileitis
- Kollagen-Sprue
  
- Karzinome des Oropharynx, Oesophagus und Dünndarms

Das Risiko der Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms und die damit verbundene Letalität ist vor allem bei Patienten mit schlechter Diät-Compliance gegenüber der Normalbevölkerung in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung um den Faktor 2 erhöht; in den Folgejahren hingegen entspricht die Letalität der Sprue derjenigen der Normalbevölkerung<sup>21</sup>.

### Referenzen:

- 1 Not T et al. Celiac risk in the USA : high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-498.
- 2 Fasano A et al. Current approaches to diagnoses and treatment of celiac disease : An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651.
- 3 American Gastroenterological Association Medical Position Statement : Celiac Sprue. *Gastroenterology* 2001;120:1522-1525.
- 4 Farrell R.J. et al. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-188.
- 5 Feighery C. Coeliac disease. *BMJ* 1999 ;319:236-239.
- 6 Greco I. Epidemiology of coeliac disease. In : Mäki M. et al. Coeliac disease. Proceedings of the seventh international symposium on coeliac disease. Coeliac disease Study group, 1997;9-14.
- 7 Hankey G.L. et al. Coeliac disease in the elderly. *Gut* 1994;35 :65-67.
- 8 Johnston S.D. et al. Serological markers for coeliac disease : changes with time and relationship to enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10 :259-264.
- 9 Baldas V et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-631.
- 10 Sulkanen S et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-1328.
- 11 Tursi A et al. Low prevalence of Antigliadin and Anti-Endomysium Antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507-1510.
- 12 Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-242.
- 13 Oberhuber G. et al. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-1194.
- 14 McNeish AS et al. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1979;54:783-786.
- 15 Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-216.
- 16 Wahab PJ et al. Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1464-1469.
- 17 Sanders DS et al. The prevalence of coeliac disease in patients fulfilling the ROME II criteria for Irritable Bowel Syndrome: A case control study. *DDW 2001, Abstract 103, A-21.*
- 18 Bardella MT et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with, dyspepsia. *Arch Int Med* 2000;160:1489-1491.
- 19 Janatuinen et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995;333:1033-1037.
- 20 Grefte JM et al. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Path* 1988;41:886-891.
- 21 Corroa G et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet* 2001;358:356-361.
- 22 Seissler J et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase measured by radioligand assay: evidence for high diagnostic sensitivity for celiac disease. *Horm Metab Res* 1999;31:375-379.
- 23 Ventura A et al. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117:297-303.