

S. Daum
M. Zeitz

Klinisches Spektrum der einheimischen Sprue

Clinical spectrum of celiac disease

Die einheimische Sprue hat in den letzten Jahren zum einen durch die Entdeckung des endomysialen Autoantigens, der Gewebetransglutaminase, durch Dieterich und Schuppan, zum anderen durch den Nachweis einer früher deutlich unterschätzten Prävalenz zu Recht deutlich an Aufmerksamkeit gewonnen (2,6). Die einheimische Sprue ist definiert als immunologische, vielleicht auch toxische Reaktion der intestinalen Mukosa und des Epithels auf Gliadin und bestimmte Glutenine, einer Subfraktionen von Gluten, vorkommend in Weizen, Roggen und Gerste. Per definitionem ist diese Reaktion unter Vermeiden des auslösenden Agens reversibel. Unerlässlich für die Diagnose der einheimischen Sprue ist auf Basis der ESPGAN-Kriterien von 1990 der Nachweis von typischen intestinalen Veränderungen unter glutenhaltiger Kost, die unter glutenfreier Diät rückläufig sein müssen. Für die Diagnose wünschenswert ist das Vorhandensein von klinischen Beschwerden und Sprue-assoziierten Antikörpern, wie Anti-Gliadin-IgA, Anti-Endomysium-IgA oder Anti-Transglutaminase-IgA, im Serum, welche sich unter glutenfreier Diät bessern bzw. normalisieren sollten. Allerdings können sowohl Klinik wie auch Sprue-assoziierte Antikörper im Serum bei atypischen Formen, wie sie heutzutage gehäuft diagnostiziert werden, fehlen. Daher können eine ganze Reihe von milden Verlaufsformen oder Formen, bei denen die gastrointestinale Symptomatik nicht im Vordergrund steht und die Sprue-assoziierten Antikörper im Serum ebenfalls fehlen, diagnostisch und therapeutisch Probleme bereiten (7).

Klassische Verlaufsform

Die klassische Form der einheimischen Sprue, wie sie von den Erstbeschreibern Dicke et al. 1953 dargestellt wurde, findet sich gerade im Erwachsenenalter eher selten (5). Diese ist vor allem gekennzeichnet durch die Malabsorption mit großen voluminösen, teilweise Fettstühlen und nachfolgend eine Gewichtsab-

nahme trotz ausreichender Nahrungszufuhr. Eine erhöhte Stuhlfrequenz und abdominelle Beschwerden können, müssen aber nicht vorliegen. Bei der klinischen Untersuchung findet man ein vorgewölbtes Abdomen, eine trockene Haut und verhältnismäßig schlanke Extremitäten. Diese Symptome sollten unter einer überprüft strengen glutenfreien Diät innerhalb weniger Wochen rückläufig sein. Die Normalisierung der intestinalen Morphologie dauert dagegen sehr viel länger und kann in einzelnen Fällen trotz einer strengen Diät dauerhaft milde Zeichen einer Enteropathie wie z.B. eine Vermehrung der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) aufweisen.

kurzgefasst: Das klassische Krankheitsbild der einheimische Sprue mit starker Gewichtsabnahme und Fettstühlen wird im Vergleich zu den atypischen milden Formen heutzutage verhältnismäßig deutlich seltener diagnostiziert.

Atypische Formen

Gastrointestinale Symptomatik

Neben der klassischen haben die atypisch verlaufenden Formen in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Hierunter fallen Patienten mit einer „stillen“, „latenten“ oder „potenziellen“ einheimischen Sprue. „*Silente*“ einheimische Sprue bedeutet, dass nur sehr geringe oder gar keine klinischen Symptome, aber klassische histologische Duodenalveränderungen oder ein klassisches Antikörpermuster bei nur geringen Duodenalveränderungen vorliegen. Von einer „*latenten*“ einheimischen Sprue spricht man, wenn unter normaler Kost bei normaler Schleimhautmorphologie evt. erhöhte IEL nachzuweisen sind, aber zu einem Zeitpunkt davor oder danach eine transformierte Mukosa mit Zottenreduktion dokumentiert wurde, die sich nach Glutentzug zurückbildet (8). Unter die Bezeichnung fallen z.B. Jugendliche, bei denen in der Kindheit eine einheimische Sprue

Institut
Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie, Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Campus Benjamin Franklin

Korrespondenz

Dr. med. S. Daum · Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Rheumatologie und Infektiologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin · Hindenburgdamm 30 · 12200 Berlin ·
Tel.: 49/30/84452392 · Fax: 49/30/84454141 · E-Mail: severin.daum@charite.de

eingereicht: 5.5.2004 · akzeptiert: 22.7.2004

Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831379

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S79–S81 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

gesichert nachgewiesen wurde, und die nach Jahren wieder zu einer Normalkost zurückkehren, ohne erneut histologische, serologische oder klinische Zeichen der einheimischen Sprue zu entwickeln (11). Von einer „potenziellen“ einheimischen Sprue spricht man, wenn zu keinem Zeitpunkt Veränderungen in der Zotten-Krypten-Struktur nachgewiesen werden konnten oder zum Untersuchungszeitpunkt vorliegen, aber trotzdem eine einheimische Sprue als Ursache des klinischen Beschwerdebildes vorliegen kann. Identisch zur „latenten Sprue“ kann man zelluläre Veränderungen, wie die Vermehrung der IEL oder das so genannte „coeliac like intestinal antibody pattern“, im Succus entericus nachweisbare Antikörper gegen Gliadin, beta-Laktoglobulin und Ovalbumin – bei gleichzeitigem Fehlen dieser Antikörper im Serum – finden. Beide Patientengruppen können klinisch asymptomatisch sein. Eine Vermehrung von IEL stellt eine unspezifische Reaktion dar und wird auch bei gastrointestinalen Infektionen, typischerweise bei der Lambliasis, gesehen. Von besonderem Interesse ist diese Fragestellung in der großen Gruppe der Patienten mit Reizdarmsyndrom und diarrhoischer Komponente. Auch wenn randomisierte prospektive Studien fehlen, scheint ein Teil dieser Patienten von einer glutenfreien Diät zu profitieren (14). Möglicherweise stellt der Nachweis der Sprue-assoziierten Antikörper im Succus entericus eine diagnostische Möglichkeit dar, inwieweit ein Ansprechen zu erwarten ist.

Extraintestinale Symptomatik

Neben den eben beschriebenen gastrointestinalen Beschwerdebildern existiert eine Vielzahl von nicht-gastroenterologischen Erkrankungen, die mit der einheimischen Sprue assoziiert bzw. Manifestationsformen darstellen. Klassisch beschrieben ist die Dermatitis herpetiformis. Hier finden sich makroskopisch häufig symmetrisch juckende Bläschen vor allem an Ellenbogen, Knien, Oberschenkel, Gesicht, Hals und Stamm. Mikroskopisch zeigen sich granuläre IgA-Ablagerungen im Bereich des dermoepidermalen Übergangs. Das Autoantigen stellt hier die mit der Gewebetransglutaminase eng verwandte epidermale Transglutaminase dar. Bei der Dermatitis herpetiformis besteht eine fast 100%-ige Konkordanz mit dem Vorliegen von Sprue-assoziierten Antikörpern bzw. Veränderungen in der Duodenalarchitektur inklusive erhöhter Anzahl der IEL (12).

Andere milde Verlaufsformen stellen die chronische Eisenmangelanämie, die unter glutenfreier Diät regredierende Transaminasenerhöhung, eine Osteopenie/ Osteoporose und andere Erkrankungen dar (Tab.1) (7). Bisher wenig bekannt ist eine deutlich erhöhte Rate von Aborten bei einheimischer Sprue, die sich unter Einhalten einer glutenfreien Diät normalisiert (9). Weiter wurden auf dem „International Symposium on Celiac Disease 2004“ kürzlich Daten präsentiert, die eine Assoziation der einheimischen Sprue mit akuten abdominalen Beschwerden aufwiesen, die zur Einweisung in eine chirurgische Klinik führten (13).

Mit einheimischer Sprue gehäuft assoziierte eigenständige Erkrankungen

Daneben muss man Erkrankungen unterscheiden, die möglicherweise aufgrund eines ähnlichen HLA-Haplotyps oder aufgrund eines dauerhaft stimulierten intestinalen Immunsystems vermehrt bei einheimischer Sprue auftreten. Hierzu zählt vor

Tab.1 Erkrankungen, die bei einheimischer Sprue gehäuft auftreten.

Malabsorptions-assoziiert
Anämie
Osteoporose/Kleinwuchs
Polyneuropathie
Nicht-Malabsorptions-assoziiert
aphtöse Stomatitis
chronische (autoimmune) Hepatitis
chronische autoimmune Gastritis
Dermatitis herpetiformis
Diabetes mellitus Typ 1
Infertilität/ Frühgeburten/ Aborte
Kollagenosen/ rheumatoide Arthritis
Psoriasis und andere dermatologische Erkrankungen
psychiatrische/ neurologische Erkrankungen
Thyreoiditis
Zahnschmelzhypoplasie

Tab.2 Konstellationen mit erhöhtem Risiko für Entwicklung einer einheimischen Sprue.

1./2.-gradige Angehörige von Patienten mit einheimischer Sprue
HLA-Typ DQ2/DQ8
IgA-Mangel
sehr frühe glutenhaltige Ernährung
Down-Syndrom
Turner-Syndrom

allem der Diabetes mellitus Typ 1, welcher in ca. 10% der Fälle mit dem Nachweis einer einheimischen Sprue assoziiert ist. Auf Basis der Möglichkeit eines Screenings mittels Serum-Antikörper konnten in den letzten Jahren weitere Assoziationen für Kollagenosen, die Gluten-induzierte zerebelläre Ataxie, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen sowie die autoimmune Hepatitis, die bis zum akuten Leberversagen führen kann, nachgewiesen werden (7).

Eine erhöhte Inzidenz mit einer einheimischen Sprue ist weiter beschrieben für den primären IgA-Mangel und das Down-Syndrom (7), so dass bei diesen Erkrankungen auch ohne offenkundige Symptome ein Antikörper-Screening empfohlen werden kann. Bei Vorliegen eines IgA-Mangels sollte an den Einsatz entsprechender Anti-IgG-basierter Tests gedacht werden (Tab.2).

kurzgefasst: Zu den atypischen Manifestationen der einheimischen Sprue zählen inzwischen nicht nur internistische Krankheitsbilder wie Leber- und Gelenkerkrankungen, sondern auch gynäkologische, dermatologische und neurologische Erkrankungen. Daneben sollte das erhöhte Risiko einer einheimischen Sprue immer bei Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1, eines IgA-Mangels und anderer autoimmuner Erkrankungen bedacht werden.

Refraktäre Sprue

Im Gegensatz zu den bisher dargestellten Krankheitsbildern stellt die refraktäre Sprue nicht nur eine diagnostische, sondern auch eine therapeutische Herausforderung dar. Als refraktäre Sprue bezeichnet man jede Enteropathie, die trotz einer glaubhaften und überprüften strengen glutenfreien Diät über mindestens 6 Monate zu keiner histologischen und klinischen Verbesserung führt. Die refraktäre Sprue kann primär – ohne Phase einer Besserung unter glutenfreier Diät – oder sekundär – nach einer Phase der Besserung unter glutenfreier Diät – auftreten. Weiter kann die refraktäre Sprue mit und ohne Assoziation mit der einheimischen Sprue auftreten. Unter diesem Krankheitsbild werden eine Vielzahl von Erkrankungen subsummiert, die einer sehr speziellen Diagnostik und Therapie bedürfen (3). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten ohne Klonalitätsnachweis des T-Zellrezeptor- γ oder β -Gens in den Duodenalbiopsien und ohne Verlust verschiedener Antigene auf IEL (CD8, T-Zellrezeptor $\alpha\beta$) von einer immunsuppressiven Therapie profitieren, während Patienten mit Nachweis derselben einen sehr viel schlechteren Verlauf aufweisen (10). Aufgrund dieser Daten erscheint eine Einteilung in refraktäre Sprue Typ I (ohne Nachweis Lymphom-assoziiierter Eigenschaften) und refraktäre Sprue Typ II (mit Nachweis Lymphom-assoziiierter Eigenschaften) sinnvoll, die möglichst einem spezialisierten Zentrum zur weiterführenden Diagnostik und Therapieeinleitung zugewiesen werden sollten.

Malignome

Neben dem eben beschriebenen „frühen intestinalen T-Zelllymphom“, der refraktären Sprue Typ II, besteht für unbehandelte Patienten mit einheimischer Sprue ein ca. 40-fach erhöhtes Risiko an einem Enteropathie-Typ T-Zelllymphom (ETZL) zu erkranken. Diesem kann das Krankheitsbild einer refraktären Sprue vorausgehen, das ETZL kann sich jedoch auch primär mit Perforation, intestinaler Blutung oder Stenose manifestieren (4). Für andere gastrointestinale Malignome (hepatobiliäre-, oropharyngeale-, Ösophagus-, Pankreas- und Adenokarzinom des Dünndarms), wie auch extraintestinale Non-Hodgkin-Lymphome ist ebenfalls eine erhöhte Assoziation mit der einheimischen Sprue beschrieben (1). Die Ursache ist bisher nicht bekannt, jedoch sollten diese Daten zu einer besonderen Sensibilität bei entsprechenden Symptomen bei Patienten mit einheimischer Sprue führen.

kurzgefasst: Die Differenzialdiagnostik der unter einer glutenfreien Diät refraktären Sprue umfasst eine Vielzahl von unterschiedlichen Grunderkrankungen. Neben einem deutlich erhöhten Risiko mit unbehandelter einheimischer Sprue ein intestinales T-Zelllymphom zu entwickeln, besteht auch ein erhöhtes Risiko an anderen Malignomen zu erkranken.

Fazit

Durch die subtilere serologische und endoskopisch-histologische Diagnostik hat sich der Anteil der einheimischen Sprue-Erkrankungen hin zu den atypischen Verlaufsformen verschoben. Atypisch kann sich die einheimische Sprue aber nicht nur gastrointestinal, sondern auch extraintestinal manifestieren. Ein wesentlicher Fortschritt liegt bereits in der Fokussierung der Aufmerksamkeit auf das mögliche Vorliegen der einheimischen Sprue. Auch bei Diagnose einer silenten (asymptomatischen) oder oligosymptomatischen einheimischen Sprue empfehlen wir aufgrund des erhöhten Risikos autoimmuner aber auch maligner Erkrankungen, eine konsequente lebenslange glutenfreie Diät. Für die latente und potenzielle einheimische Sprue liegen keine Daten vor, so dass hier keine klare Empfehlung gegeben werden kann. Bei unklaren Fällen sollte die Hilfe von spezialisierten Zentren/Praxen in Anspruch genommen werden.

Literatur

- 1 Askling J, Linet M, Gridley G et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterol* 2002; 123: 1428–1435
- 2 Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200–203
- 3 Daum S, Weiss D, Hummel M et al. Frequency of clonal intraepithelial T-lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma, celiac disease and refractory sprue. *Gut* 2001; 49: 804–812
- 4 Daum S, Ullrich R, Heise W et al. Intestinal Non-Hodgkin's Lymphoma: A Multicenter Prospective Clinical Study. *JCO* 2003; 21: 2740–2746
- 5 Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42: 34–42
- 6 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 1997; 3: 797–801
- 7 Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterol* 2001; 120: 636–651
- 8 Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease-active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–151
- 9 Gasbarrini A, Sanz Torre E, Trivellini C et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet* 2000; 256: 399–400
- 10 Goerres MS, Meijer JWR, Wahab PJ et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol* 2003; 18: 487–494
- 11 Limbach A, Hoepffner W, Tannapfel A et al. Verlaufsbeobachtung von Zöliakiepatienten im Kindes- und jungen Erwachsenenalter: latente oder transiente Zöliakie? *Klin Pädiatr* 2003; 215: 76–81
- 12 Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 315–318
- 13 Sanders DS, Hopper AD, Azmy IAF et al. Association of adult coeliac disease with surgical abdominal pain: a case controlled study in patients referred to secondary care. *ISCD* 2004; P2
- 14 Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken E-O, Schulzke J-D. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2001; 121: 1329–1338