

Zöliakie oder nicht?

Dr. med. univ. (A) Danièle Boullanger^a, Dr. med. Rainer Kaaden^b, KD Dr. med. Christian Studer^c

^a Pilatus Praxis, Luzern, ^b Gastroenterologie, Spital Linth, Uznach, ^c Institut für Hausarztmedizin und Community Care, Universität Luzern, Luzern

Hintergrund

Gastrointestinale Beschwerden führen oft zu Konsultationen in der Hausarztpraxis. Mit einer Inzidenz von 1:132 für die Schweiz stellt die Zöliakie eine wichtige Differentialdiagnose dar [1]. Ihre Prävalenz liegt bei 1%, mit einem Häufigkeitsgipfel im Kindesalter respektive zwischen der zweiten und fünften Lebensdekade. Bei 20% aller Patientinnen und Patienten wird die Diagnose allerdings erst nach dem 60. Lebensjahr objektiviert [2]. Pathogenetisch führt eine gluteninduzierte Reaktion bei genetischer Prädisposition zu einer Lymphozyteninfiltration in die Dünndarmmukosa mit Veränderung der Krypten-Zotten-Relation bis zur kompletten Zottenatrophie, wodurch eine konsekutive Malabsorption ausgelöst wird. Aus diesen Veränderungen resultiert eine hohe Variabilität der Symptomatik, weshalb 80–90% der Betroffenen lange keine Kenntnis von ihrer Erkrankung haben [2]. Die leitliniengerechte Diagnostik der Zöliakie bei Erwachsenen bedingt die Kombination von Klinik, Serologie und Histologie. Nebst dem Nachweis des zöliakieassoziierten Immunglobulin-A-(IgA)-Antikörpers gegen Tissue-Transglutaminase (tTG-IgA-AK) und dem histologischen Korrelat entsprechend der Marsh-/Oberhuber-Klassifikation (Abb. 1) ist es wichtig, bei dem variantenreichen Erscheinungsbild die Zöliakie in jede einschlägige differentialdiagnostische Überlegung einzubeziehen.



Danièle Boullanger

Im vorliegenden Fall soll auf eine Sonderform der Zöliakie aufmerksam gemacht und die Diagnosefindung wie auch die Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsbildern aufgezeigt werden.

Fallbericht

Anamnese und Status

Eine anfänglich leicht adipöse 63-jährige Patientin stellt sich wegen ungewollter Gewichtsabnahme von 20 kg innerhalb von 18 Monaten vor. Neben vermehrter Müdigkeit, postprandialen Bauchschmerzen, wechselhaftem Stuhlgang ohne Blutbeimengung beklagt die Patientin vermehrte Diarrhoe-Episoden. Fragen nach Nahrungsmittelunverträglichkeit, Änderung der Essgewohnheiten oder der Bewegungshäufigkeit sowie Fernreisen werden verneint. Die Frage nach Nikotinkonsum beantwortet die Patientin mit Ja. Die Patientin war stets normoton und ohne antihypertensive Therapie. Zur Vorgeschichte werden intermittierend auftretende Synovialitiden beider Hand-, diverser Finger- und Fussgelenke erwähnt. Bei positivem Rheumafaktor wurde eine rheumatoide Arthritis vermutet, die mittels Methotrexat und Folsäure behandelt wurde. Mit der Zeit traten vermehrt Hautveränderungen (teils erythrosquamös, teils erythropustulös palmoplantar) begleitet von Mundwinkelrhagaden auf, so dass retrospektiv eine Psoriasis-Arthritis diagnostiziert wurde.

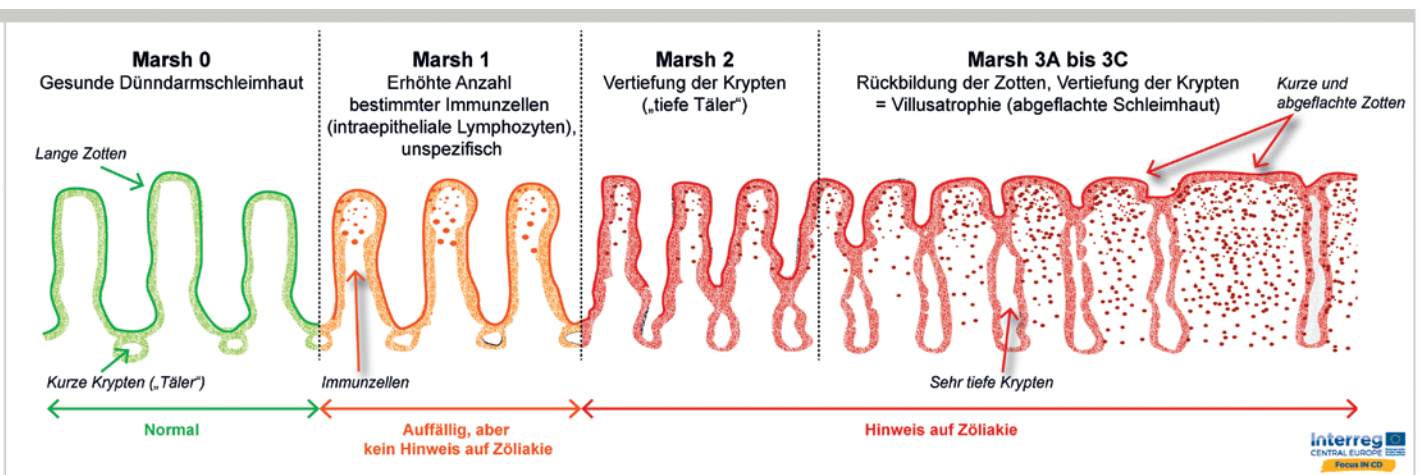


Abbildung 1: Schematische Darstellung der histologischen Veränderungen gemäss der Marsh-/Oberhuber-Klassifikation mit Lymphozyteninfiltration, Veränderung der Zotten-Krypten-Relation bis Zottenatrophie (Quelle: Interreg Central Europe, Focus IN CD, © Interreg; Nachdruck mit freundlicher Genehmigung).

Methotrexat und Folsäure wurden letztmals zwei Jahre vor dem Auftreten der intestinalen Symptomatik appliziert. Die Psoriasis-Arthritis blieb seither symptomfrei. Die aktuelle medikamentöse Therapie umfasst Calcimagon, Vitamin D₃ sowie Kaliumchlorid oral und bei Bedarf Metamizol-500-mg-Tabletten sowie lokale Kortikosteroide. Klinisch präsentiert sich die Patientin in guter Gemütsverfassung und reduziertem Ernährungszustand mit einem Body Mass Index (BMI) von 19,6 kg/m² (48,3 kg Körpergewicht bei einer Grösse von 157 cm). Die Vitalparameter, der körperliche Status und das Elektrokardiogramm sind unauffällig.

Befunde

Laborchemisch zeigt sich eine makrozytäre, hyperchrome Anämie (Hb: 101 g/l, MCV: 99 fl, MCH: 35 pg) bei Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangel (Holotranscobalamin: 12,3 pmol/l, Ec-Folat [Folsäure in Blutzellen]: 170 nmol/l). Die INR («international normalized ratio») liegt bei 1,3. Es finden sich erniedrigte Werte des Albumin-korrigierten Kalziums und Magnesiums bei normaler Nieren- und Schilddrüsenfunktion. Die Entzündungsparameter sind normal und die Stuhlmikrobiologie hinsichtlich enterovirulente *Escherichia coli*, Salmonellen, *Clostridioides difficile*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Tropheryma whipplei*, *Giardia lamblia* fällt negativ aus. Eine HIV- oder Hepatitis-B-/C-Infektion kann ausgeschlossen werden. Für ein Malignom besteht radiologisch (Computertomographie Thorax/Abdomen) sowie endoskopisch (Koloskopie) kein Hinweis. Differentialdiagnostisch werden eine intestinale Manifestation der Psoriasis-Arthritis sowie eine Zöliakie in Betracht gezogen. Der Test auf tTG-IgA-AK im Serum ergibt bei normwertigem IgA-Spiegel jedoch ein negatives Ergebnis. Gastroskopisch imponiert eine Duodenitis mit ulzero-erosiven Läsionen und makroskopisch atropher Schleimhaut (Abb. 2).

Histologisch zeigen sich massive intraepitheliale Lymphozyteninfiltrate, eine geringe Kryptenhyperplasie sowie eine fortgeschrittene Atrophie der Zotten entsprechend einer Marsh-/Oberhuber-Klassifikation Typ 3b–3c oder kurz: Marsh 3b–3c. Hinweise auf eine Besiedelung mit *Helicobacter pylori* oder auf eine chronisch atrophe Gastritis bestehen nicht.

Infolge der Diskordanz von Histologie und Serologie erfolgt eine genetische Bestimmung von HLA-DQ2 und -DQ8 mit positivem Resultat. Bei ausgewogener und insbesondere glutenhaltiger Ernährung wird bei der Patientin deshalb eine seronegative Zöliakie vermutet.

Therapie, Verlauf und Diagnose

Unter einer glutenfreien Ernährung und Substitution von Kalzium, Vitamin D, Vitamin B₁₂ und Folsäure zeigt

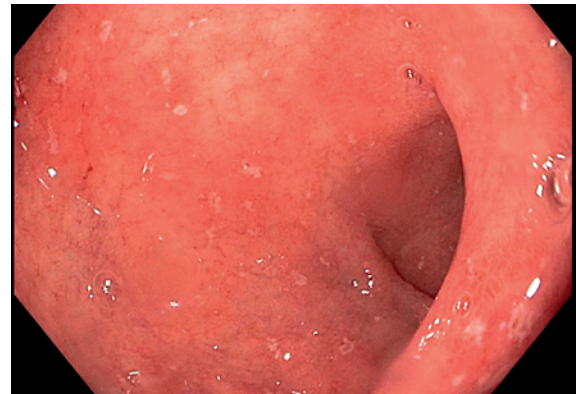


Abbildung 2: Gastroskopie: Schleimhautatrophie im Bulbus duodeni mit fehlendem Zottenflor.

sich die Patientin nach drei Monaten beschwerdefrei mit Normalisierung der Stuhltätigkeit und einer Gewichtszunahme von 3 kg. Aufgrund des guten klinischen Ansprechens unter glutenfreier Diät sowie der Befundkonstellation mit positiver Histologie und Nachweis der genetischen Marker verdichten sich nach wenigen Monaten die Belege für eine seronegative Zöliakie. In der Verlaufsendskopie 17 Monate nach Beginn der strikt glutenfreien Diät zeigt sich eine Besserung des histologischen Befundes. Die Patientin ist beschwerdefrei und hat insgesamt 15 kg zugenommen.

Diskussion

Die Zöliakie gilt als «Chamäleon» in der Medizin und zeigt insbesondere bei Erwachsenen einen oligosymptomatischen Verlauf mit heterogener Klinik. Die Sonderform einer seronegativen Zöliakie findet sich nur in 3–5% der Fälle [3]. Bei negativem tTG-IgA-AK-Test unter glutenhaltiger Ernährung basiert die Diagnose auf einem typischen histologischen Befund (Marsh-/Oberhuber-Klassifikation Typ 3), auf positiven HLA-DQ2/-DQ8-Markern und auf einer Besserung der klinischen und histologischen Befunde unter einer glutenfreien Diät [4] (Abb. 3).

Übereinstimmend zum vorliegenden Fall besteht bei der seronegativen Zöliakie eine höhere Prävalenz von gastrointestinalen Symptomen. Im Vergleich zur seropositiven Zöliakie sind die Betroffenen bei der Erstdiagnose im Median älter und haben eine höhergradige villöse Atrophie [5]. Die hierdurch verursachte Malabsorption kann eine Anämie verursachen und erhöht das Frakturrisiko um das Zwei- bis Dreifache [2]. Bei 30% der Zöliakie-Betroffenen besteht eine funktionelle Hyposplenie [3], sodass eine Auffrischung der Pneumokokken-Impfung erfolgen und die Hepatitis-B-Impfantwort überwacht werden sollen [6]. In unserem Fall zeigt sich anschaulich, dass ein negativer Antikör-

pertest trotz des hohen negativen prädiktiven Wertes die Klinikerin oder den Kliniker nicht dazu verleiten darf, eine Zöliakie auszuschliessen. Die Seronegativität könnte eine der Ursachen für die beträchtliche diagnostische Verzögerung sein, die für die Zöliakie insgesamt durchschnittlich 87 Monate (Median 24 Monate) beträgt. Bei Frauen erfolgt die Diagnose signifikant später als bei Männern [7]. Daher ist es wichtig, bei anhaltend intestinalen Symptomen, insbesondere mit Zeichen einer Malabsorption und trotz negativer Zöliakie-Serologie, eine histologische Untersuchung der Duodenalschleimhaut durchzuführen und diese durch Überprüfung der HLA-DQ2/-DQ8-Marker zu ergänzen. Erst mittels dieser differenzierten Abklärungen und nach Ausschluss infektiöser, autoimmuner oder medikamentös-toxischer Ursachen darf eine seronegative Zöliakie angenommen werden [8].

Differentialdiagnostisch existieren zahlreiche Krankheitsbilder unterschiedlicher Pathogenese, deren Gemeinsamkeit mit der Zöliakie in der Klinik, der Histologie, der immunologischen oder genetischen Veränderung oder in der Besserung unter glutenfreier Diät liegen kann. Bei der Nicht-Zöliakie-Glutensensitivität klagen die Patientinnen und Patienten über Zöliakie-ähnliche Symptome. Immunologisch und gegebenenfalls genetisch bestehen vergleichbare Veränderungen; ausserdem bilden sich die Beschwerden unter einer glutenfreien Ernährung zurück. Im Gegensatz zur Zöliakie besteht jedoch keine villöse Atrophie der Duodenalschleimhaut [9]. Umgekehrt ist die villöse Atrophie nicht pathognomonisch für eine Zöliakie. Sie tritt beispielsweise bei einer Giardiasis oder Morbus Crohn sowie bei der medikamentös induzierten Enteropathie (beispielsweise verursacht durch Olmesartan oder nicht steroidale Antirheumatika) auf [8]. Letztere wie auch die Autoimmun-Enteropathie weisen histologisch und immunologisch dieselben Merkmale wie

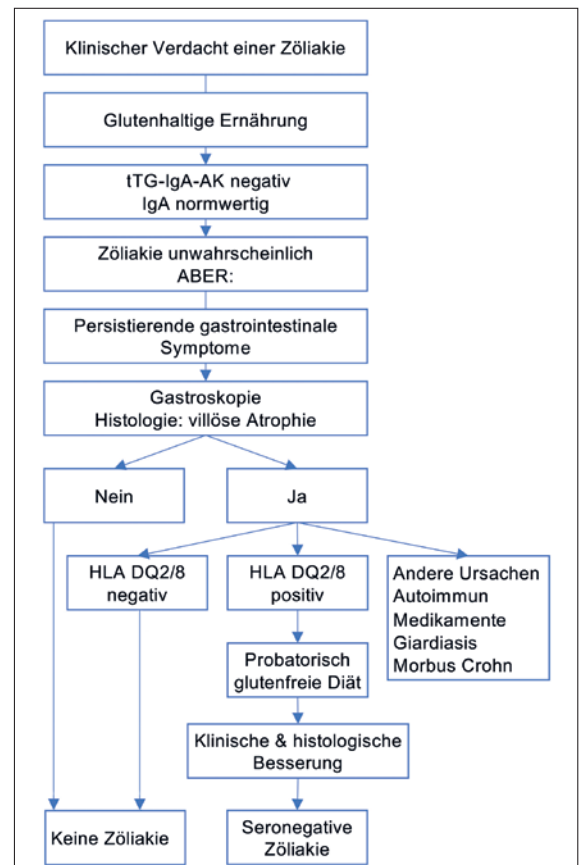


Abbildung 3: Schematische Darstellung des diagnostischen Algorithmus für seronegative Zöliakie. tTG-IgA-AK: Immunglobulin-A-Antikörper gegen Tissue-Transglutaminase.

eine seronegative Zöliakie auf. Auch in diesen Fällen sind die Betroffenen HLA-DQ2/-DQ8-positiv. Allerdings tritt bei diesen Krankheitsbildern keine Besserung unter einer glutenfreien Diät ein [10].

Letztendlich handelt es sich bei der seronegativen Zöliakie um eine Ausschlussdiagnose. Sie sollte frühestens nach einem Jahr glutenfreier Ernährung bei gutem klinischem und histologischem Ansprechen mittels Verlaufsendoskopie diagnostiziert werden [3]. Die lebenslange konsequente gluten- respektive getreidefreie Diät stellt, wie bei der seropositiven Zöliakie, aktuell die alleinige Therapie dar.

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Verdankung

Wir danken der Abteilung Gastroenterologie/Hepatologie des Luzerner Kantonsspitals für die Zurverfügungstellung der Bilder.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.08906>.

Korrespondenz:
Dr. med. univ.
Danièle Boullanger
Pilatus Praxis
Hallwilerweg 2
CH-6003 Luzern
[d.boullanger\[at\]pilatuspraxis.ch](mailto:d.boullanger[at]pilatuspraxis.ch)

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Zöliakie zeigt ein variantenreiches Erscheinungsbild. Sie ist daher grosszügig in die Differentialdiagnostik einzubeziehen.
- Die Diagnose der Zöliakie erfolgt anhand Klinik, Bestimmung von tTG-IgA-AK und IgA (Serologie) und Histologie (Dünndarmbiopsie). Die genetische Untersuchung auf HLA-DQ2/-DQ8 sollte nur in Spezialfällen durchgeführt werden.
- Die seronegative Zöliakie ist eine Sonderform der Zöliakie mit negativem tTG-IgA-AK-Untersuchungsergebnis bei glutenhaltiger Ernährung.
- Bei der seronegativen Zöliakie sind die Betroffenen älter und haben häufiger gastrointestinale Symptome.
- Aufgrund der Malabsorption besteht ein höheres Frakturrisiko; Impfungen gegen Pneumokokken sollten aufgefrischt und die Hepatitis-B-Impfantwort überwacht werden.