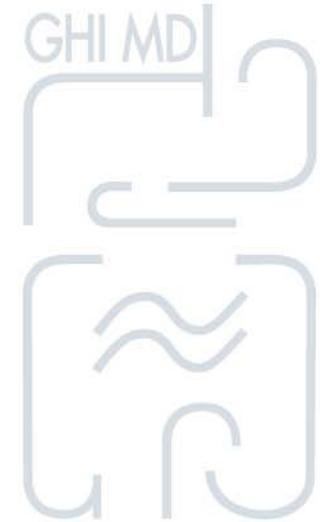




OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE
FAKULTÄT



Sprue/Zöliakie und Malabsorption

Ulrike v. Arnim

Direktor: Peter Malfertheiner
Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

- Zöliakie - Aretaeus v. Cappadozien, 2. Jh. n. Chr. , Kolliakos (griech.: koilia=Bauch)
- Sprue - Ursprung Flämisch (sprouw = Bläschen, Mundschleimhautentzündung)
- 1888 erstmals durch den Engländer Samuel Gee in London klinisch genau beschrieben
- 1950 Holländer Dicke: Dissertation toxischer Effekt des Glutens aus Mehlprodukten bei der Entstehung der Sprue (Nachkriegszeit)
- 1954 Pauley chirurgische Präparate mit typ. SH-Läsionen

- 1950`s in Europa 1: 4.000-1: 8.000 (klinisch)
- 1970`s 1:300 – 1:500 (Serologie+Biopsie)
- USA Blutspender: 1:250 (EMA)
- Dänemark: steigende Prävalenz 1:10.000 → 1:300

- erster Altersgipfel 9 Mon. u. 3 Jahre, zweiter nach 4. Lebensjahrzehnt
- Italien: 15 % ED Zöliakie >65 J, litten seit 11 ± 19 J. vor ED unter Symptomen
- Finnland: Prävalenz 2 % durch Biopsie bestätigte Zöliakie bei 52 – 74 jährigen
- USA (13.145 Pers.):
 - 1:22 Verw. I. Grades,
 - 1:39 Verw. II. Grades,
 - 1:56 symptomat. Pat. und
 - 1:133 nicht Risikogruppe.

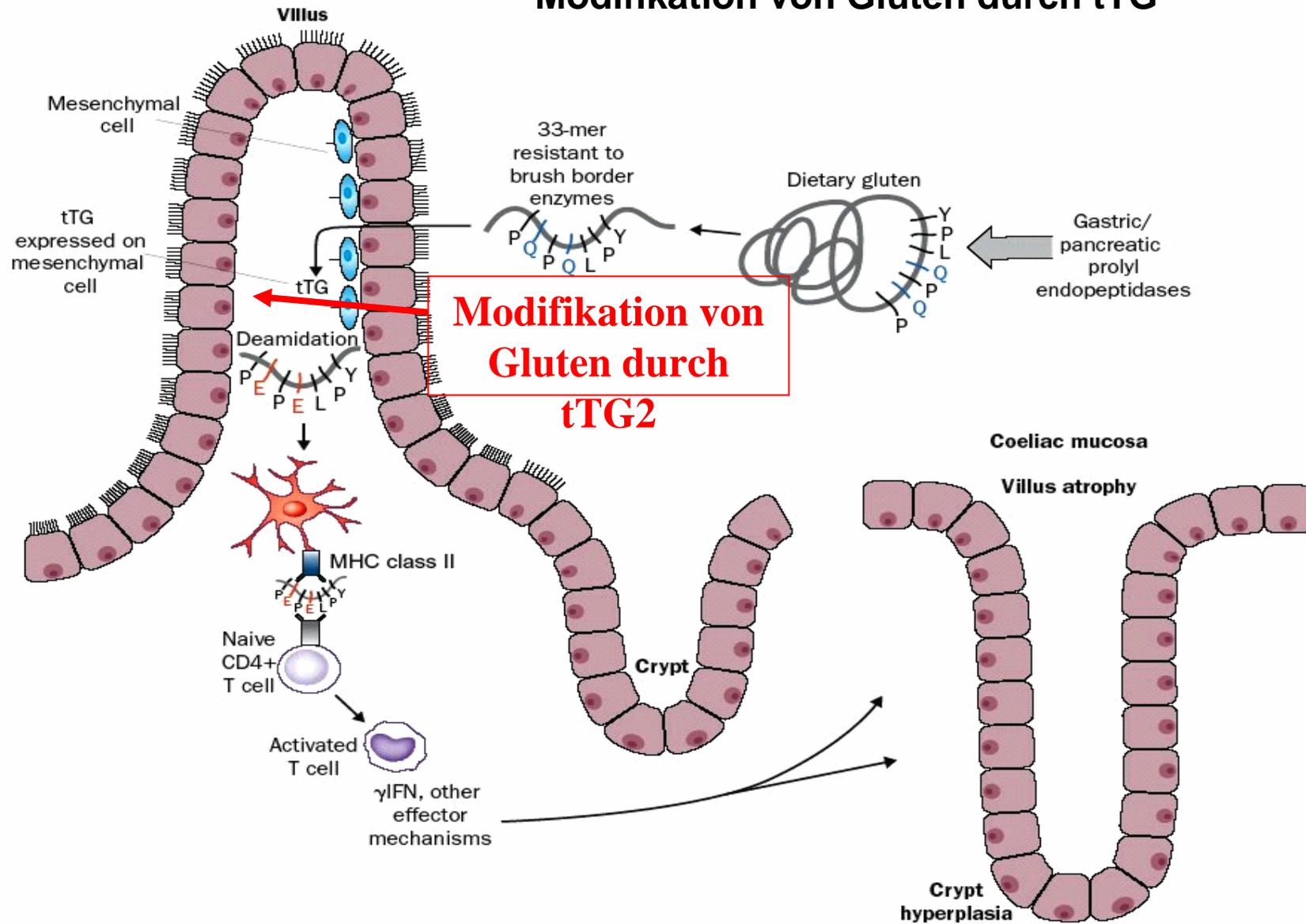
Patel, D et al. 2005 Gastroenterology

Vilppula A et al. 2008 Dig Liver Dis

Fasano A et al. 2003 Arch Intern Med

Ascher, H, et al. 1994 Lancet

Modifikation von Gluten durch tTG



- Dünndarmerkrankung, die
 - durch eine Malabsorption,
 - abnorme Zottenarchitektur der Dünndarmschleimhaut
 - eine Überempfindlichkeit auf Gluten (Weizenkleberprotein) charakterisiert ist
- unter glutenfreier Ernährung bilden sich die strukturellen Veränderungen zurück und treten bei Glutenexposition erneut auf.

klassische Zöliakie / Sprue

- komplette Zottenatrophie und
- typische gastrointestinale Symptome
 - Steatorrhoe
 - Gewichtsverlust
 - Blähbauch
 - (Schwäche)

Schweregrad der intestinalen Läsionen korreliert nicht mit den klinischen Symptomen

Atypische Zöliakie / Sprue

- komplette villöse Atrophie
- klinische Symptome (keine gastrointest.)
 - Eisenmangel,
 - Osteoporose,
 - Kleinwuchs/ Infertilität
 - abnorme Leberfunktion (↑ TA)

„historische Bezeichnung“ stellt die häufigste Erscheinungsform der Zöliakie dar

latente Zöliakie / Sprue

— zwei Varianten identifiziert

- früher bestand Zöliakie (z.B. Kindheit), die auf GF-Diät ansprach, jetzt sind Pat. asymptomatisch unter glutenhaltiger Kost, fast immer EMA/tTG-positiv, follow up sinnvoll.
- Normale Mukosa in früheren Jahren diagnostiziert, aber Zöliakie entwickelte sich später

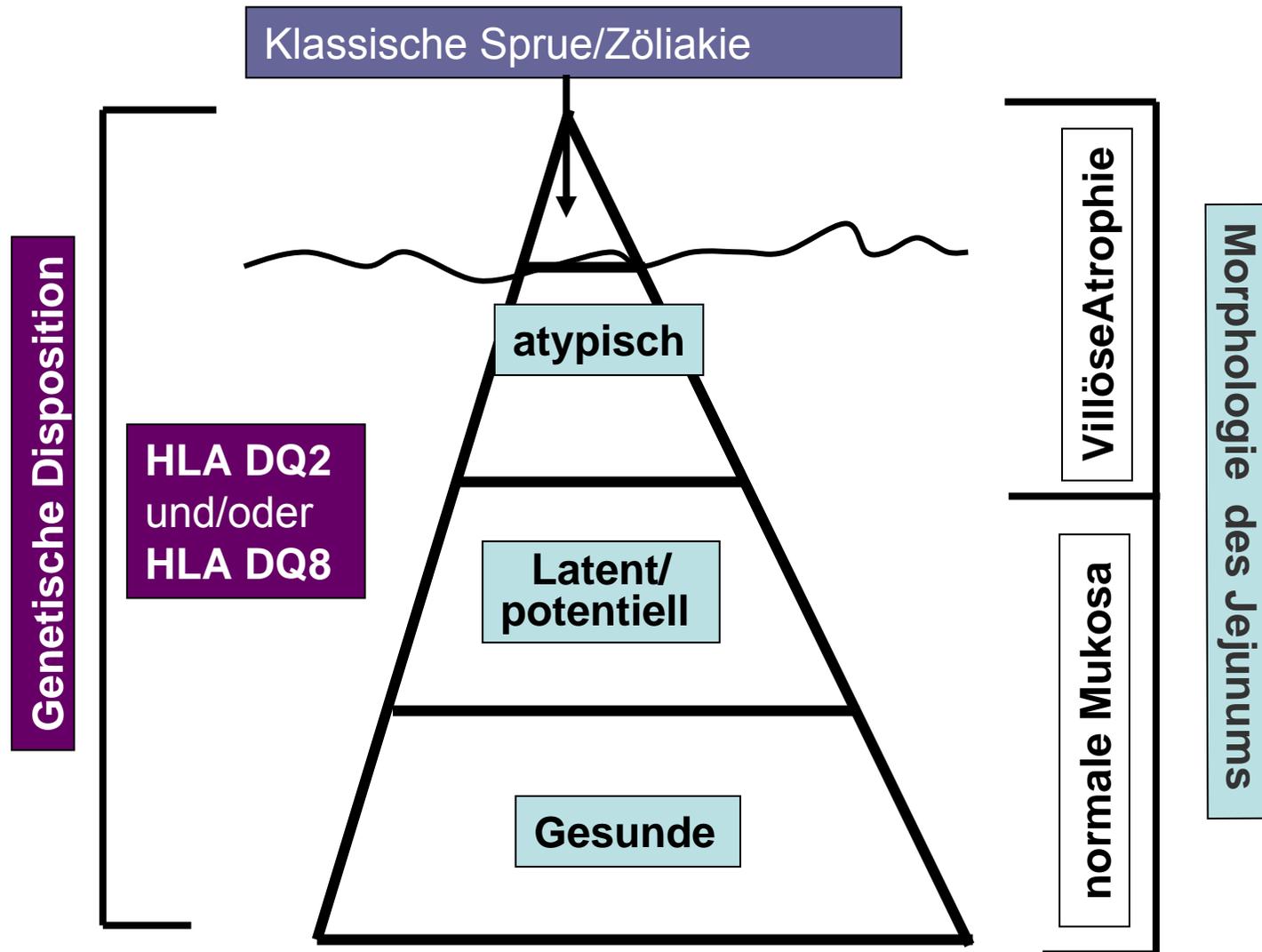
seltene Form, nur in Casereports

potentielle Zöliakie / Sprue

- genetische Disposition (HLA – DQ2)
- Verw. I. Grades
- EMA positiv,
- noch normale Dünndarmmukosa (evtl. erhöhte IEL)
- CD wird nach Monaten/Jahren auftreten (aktive Zöliakie 6-20%, latent/ potentiell ca. 50%)

„stille“ Zöliakie / Sprue

- villöse Atrophie bei asymptomatischen Patienten
 - z.B. positive Zöliakieanamnese oder
 - während einer ÖGD aus anderen Gründen (Zufallsdiagnose)



Chameleon

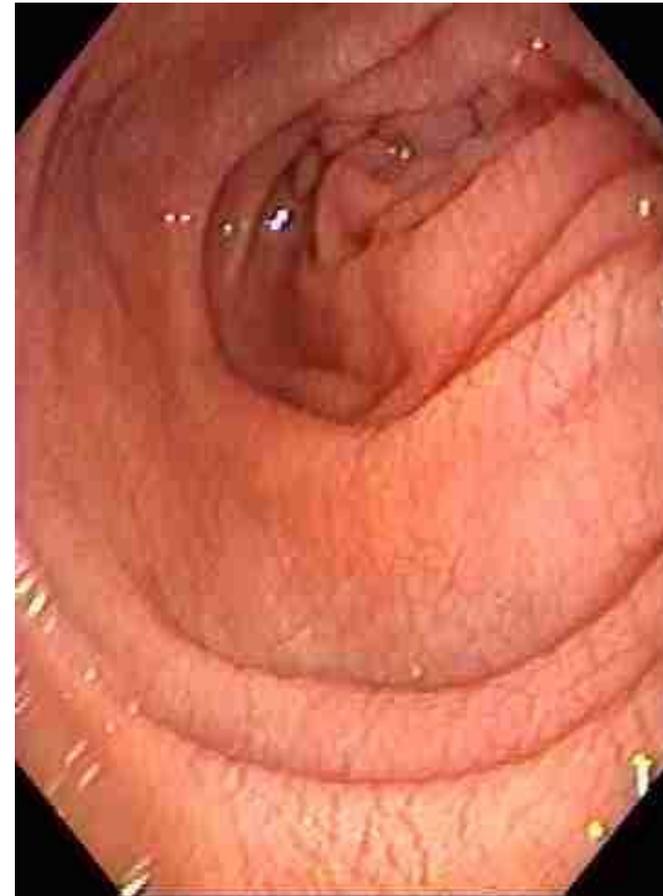


- | | |
|---|--|
| • Ig A Endomysium-AK (EMA) | Sensitivität 85-98%,
Spezifität 97-100% |
| • IgA Gewebs-Transglutaminase AK (tTG) | Sensitivität 90-98%,
Spezifität 95-97% |
| • IgA Antigliadin AK (IgA-AGA) | Sensitivität 80-90%,
Spezifität 85-95% |
| • IgG Antigliadin AK (IgG-AGA) | Sensitivität 75-85%,
Spezifität 75-90% |

Gewebs-transglutaminase AK ist das Autoantigen der EMA's

(Dietrich et al. 1997)

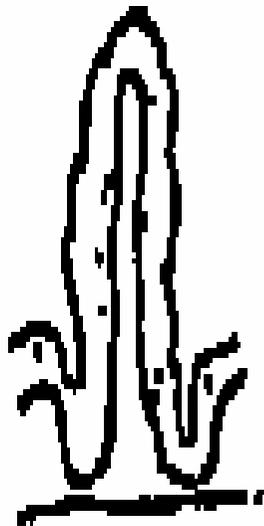
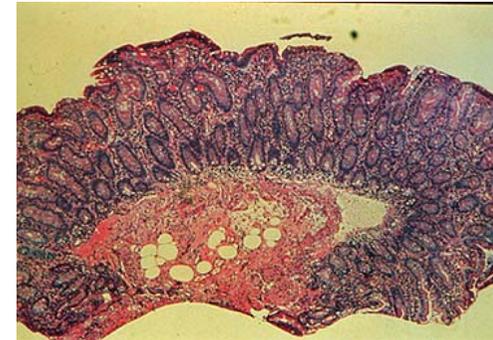
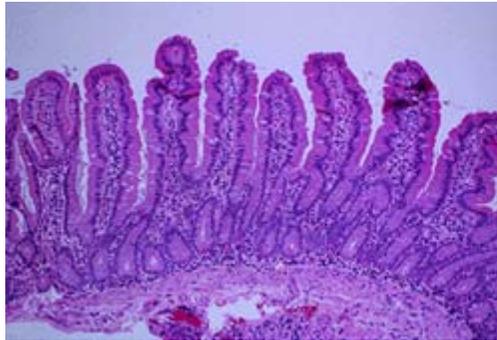
- Diagnostischer Goldstandard ist der endoskopisch-histologische Schleimhautbefund nach modifizierten Marsh-Kriterien
- Entnahme von 3 -(4) Biopsien aus dem distalen Duodenum, da bei atypischer Form nicht immer flächige Ausbreitung
- unter endoskopischer Sicht kann oft durch das Fehlen von Falten im Duodenum der Verdacht auf eine Sprue geäußert werden



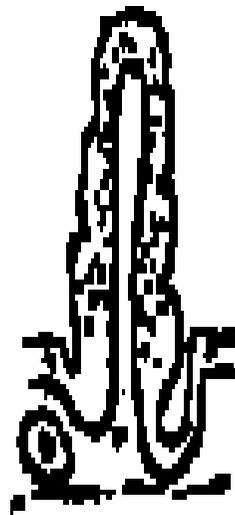
**Endoskopischer Aspekt des/
Zottenverlustes/villöse Atrophie**

Modifizierte MARSH Klassifikation

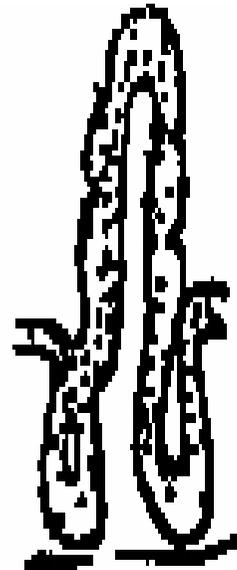
	<u>IEL</u> (intraepitheliale Lymphozyten)	<u>Krypten</u>	<u>Zotten</u>
Typ 0	< 40	Normal	Normal
Typ 1	> 40	Normal	Normal
Typ 2	> 40	Hypertroph	Normal
Typ 3a	> 40	Hypertroph	Leicht atrophisch
Typ 3b	> 40	Hypertroph	Deutlich atrophisch
Typ 3c	> 40	Hypertroph	Fehlen



"Pre-infiltrative"
(Type 0)



"Infiltrative"
(Type 1)



"Hyperplastic"
(Type 2)



"Destructive"
(Type 3)



Lymphom
"Hypoplastic"
(Type 4)

Differentialdiagnosen der intest. villösen Atrophie

- Bakterielle Fehlbesiedlung (SIBO)
- M. Crohn
- Eosinophile Gastroenteritis
- Lamblien
- Lymphom
- peptische Duodenitis
- post- Gastroenteritis
- Tropische Sprue
- Zollinger Ellison Syndrom
- CVID
- Autoimmune Enteropathie

Biopsie und AK positiv

- Diagnose sicher
- GF-Diät
- Ansprechen >90%
- Kontrollbiopsie nach 1 Jahr
(*optional*)

Biopsie negativ, AK positiv

- Wiederholung AK-Tests:
 - humaner tTg Assay
- Spezialuntersuchung auf IEL
- orale Glutenbelastung
- erneute Biopsie
- GF Diät?

Biopsie positiv, AK negativ

- IgA Mangel?
- HLA DQ2, DQ8
- andere Ursachen für villöse Atrophie?

Biopsie und AK negativ

- Sprue sehr unwahrscheinlich

Malabsorption	Klinisch	Labor
Kalorien	Gew ↓ norm. Appetit	
Fett	Steatorrhoe ohne Flatulenz	Stuhlfett > 6g/d
Eiweiß	Ödeme, Muskelatrophie, Amenorrhoe	Hypalbuminämie, Hypoproteinämie
Kohlenhydrate	Wässrige Diarrhoe, Flatulenz, Milchintoleranz	H ₂ - Lactose AT patholog.
Vitamin B12	Anämie, frühe Symptome : Parästhesien, Ataxie (Vibrationsverlust)	Makrozyt. Anämie, Vit B12 ↓, pathol. Schillingtest,
Folsäure	Anämie	Macrozyt. Anämie
Vitamin B-Komplex	Cheilosis, schmerzlose Glossitis, Acrodermatitis	
Eisen	Anämie, Glossitis	Mikrozyt. Anämie, Serumeisen ↓, Ferritin ↓,
Calcium, Vitamin D	Parästhesie, Tetanie, patholog. Frakturen bei Osteoporose, pos. Chvostek/Trousseau Zeichen	Hypocalcämie, S-AP ↑, KDM ↓,
Vitamin A	Follikulär Hyperkeratose, Nachtblindheit	Serum Carotine ↓
Vitamin K	Hämatome, Blutungen	PTT ↓, Vitamin K-abhg. Faktoren ↓

- Quantitative Stuhlfettbestimmung im 72 Stundenstuhl (>6g/d), NIRA
- D-Xyloseresorptionstest (cave: Niereninsuffizienz, Sampling error)
- Laktosetoleranztest (kombiniert mit H₂-Atemtest)
- Schillingtest (Vit B₁₂-Resorption)

Merke: je pathologischer die Tests, umso umfangreicher ist der gesamte Dünndarm betroffen

Extraintestinale Manifestationen-Sprue/Zöliakie

- Ataxie, Depression, Angststörungen, Epilepsie
- Arthritis (kausale Zusammenhänge ?)
- Eisenmangel
- metabol. Knochenerkrankungen (Osteopenie/porose)
- Hyposplenismus (prophylakt. Pneumokokkenvakzination?)
- Glomeruläre IgA Nephritis
- Idiopathische pulmonale Hämosiderose (Lane-Hamilton Syndrom)

- Dermatitis herpetiformis Duhring ~ 70%
- selektiver IgA-Mangel ~ 8%
- Typ 1 Diabetes ~2-8%
- Autoimmune Schilddrüsenkrankheiten ~2-6%
- Infertilität (♂+♀)
- Down Syndrom ~16%
- Lebererkrankungen (AST<ALT↑) ~4%

(PBC, PSC, akute/chronische Hepatitis)

- strikte Einhaltung einer lebenslangen glutenfreien Diät
- Problem: keine Deklarationspflicht für Gluten z.B. in Fertiggerichten und Arzneimitteln
- 85-90% sprechen auf eine glutenfreie Ernährung an
- Bei Nichtansprechen in erster Linie Diätfehler
- Selbsthilfe-Gruppe Dt. Zöliakie-Gesellschaft (DZG)

- Keine Produkte aus Weizen, Roggen, Gerste
- Haferprodukte ?
- Keine Laktose-haltigen Nahrungsmittel initial
- Erlaubt sind: Reis, Mais, Hirse, Kartoffeln, Soya-Produkte, glutenfreie Weizenstärke
- Nahrungsmittel mit dem „glutenfrei“-Lable
- Auf Nahrungszusätze mit Gluten achten
- Kein Bier, Ale oder Lager
- Glutenfreie Medikamente

Welche Glutenmenge ist erlaubt ?

- Durchschnittliche Ernährung enthält ca. 13 g tgl. Gluten
- 1 Scheibe Brot (40 g) enthält 2.5 g Gluten
- Verzehr von 0.1g Gluten/Tag führen bereits zu Mukosaveränderungen
- Verzehr von <30-50 mg/tgl. gilt als sicher

<u>Krebsart</u>	<u>Sprue (SIR)</u>	<u>DHD (SIR)</u>
Alle Malignome	1,3	1,2
Ösophaguskarzinom	<u>4,2</u>	1,8
Magenkarzinom	0,9	1,4
Dünndarmkarzinom	<u>10,0</u>	0,0
Dickdarmkarzinom	1,9	1,0
HCC	2,7	0,4
Mammakarzinom	0,3	1,6
Maligne Lymphome	<u>5,9</u>	1,9
NHL	<u>6,3</u>	1,9
M. Hodgkin	<u>4,6</u>	<u>2,6</u>

Klassifikationen/Formen
Biopsie Goldstandard
Glutenfreie Diät lebenslang
↓ Malignomrisiko

Chameleon



