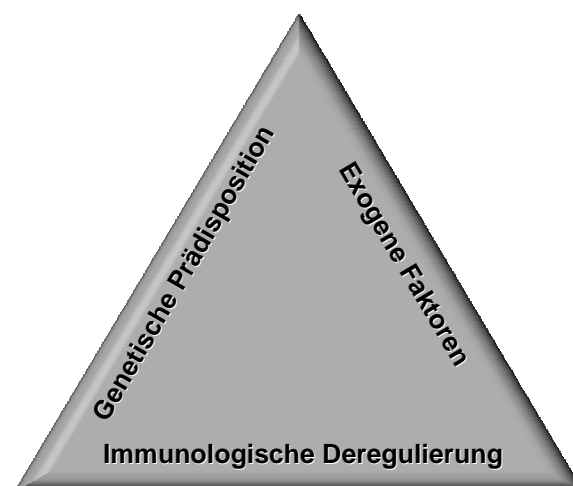


Pathomechanismus und Diagnostik der Zöliakie

PD Dr. Arno Kromminga
Labor Lademannbogen

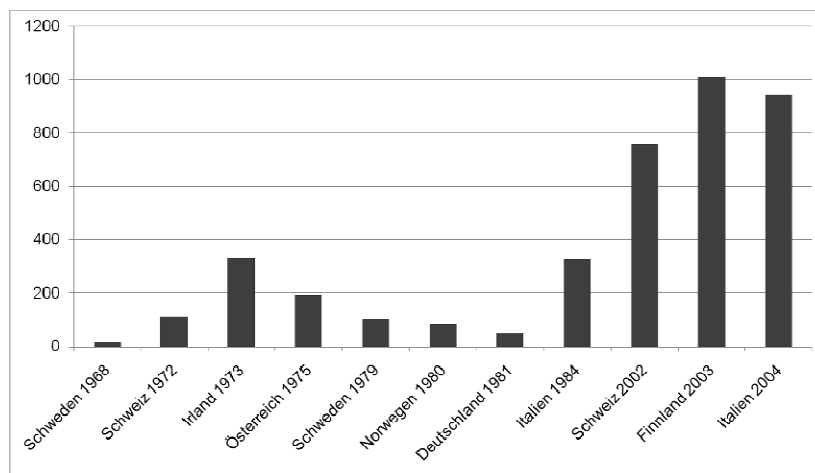
Ätiologie autoimmuner Prozesse



Glutenfreie Lebensmittel



Prävalenz in Europa



Klassifikation von NM-Unverträglichkeiten



Immunologisch vermittelte Hypersensitivitäten

- Allergien
- Autoimmunerkrankungen

Nicht-Immunologisch vermittelte Intoleranzen

- Enzymopathien
- Psychogen
- Pharmakologisch
- Infektiös

Klinisches Erscheinungsbild



Minderwuchs



Vorgewölbttes Abdomen



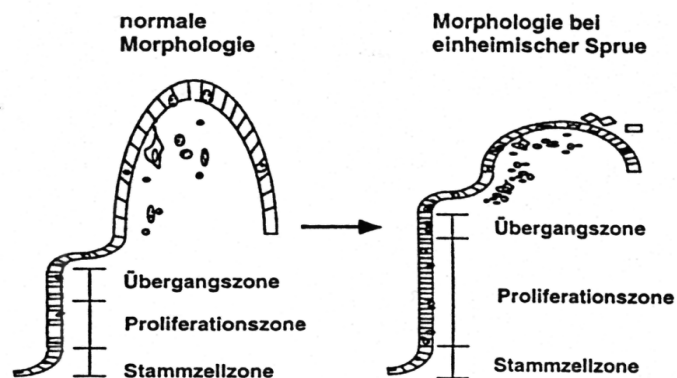
Minderwuchs verzögerte Pubertät

Typische Symptome



- Massige Durchfälle mit fettigem Glanz
- Bauchschmerz
- Blähungen, „dicker Bauch“
- Gewichtsverlust / Gedeihstörung
- Übelkeit, Erbrechen
- Verstopfung

Morpho-histologische intestinale Veränderungen



Morpho-histologische intestinale Veränderungen

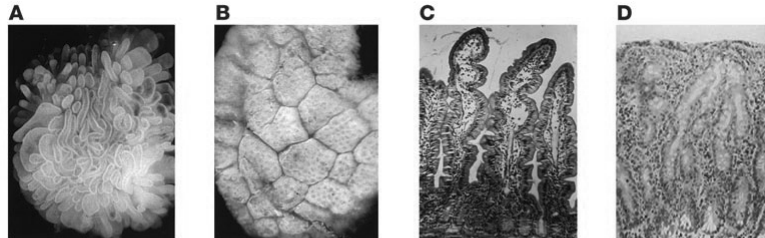


Figure 1
Small-intestinal mucosal biopsy. (A and B) Small-intestinal mucosal biopsy viewed through a dissecting microscope. The normal biopsy (A) shows numerous surface villi, whereas a biopsy from an individual with CD and total villous atrophy shows, in place of the villi, numerous surface openings to underlying crypts and surface ridges (B). (C) H&E-stained section of a normal small-intestinal mucosal biopsy. Original magnification, $\times 400$. (D) H&E-stained section of a small-intestinal mucosal biopsy from an individual with CD and total villous atrophy. Original magnification, $\times 400$. All panels reprinted with from *Gastroenterology* (1) with permission from the American Gastroenterological Association.

Kagnoff, J Clin Invest, 2007

Einteilung nach M. N. Marsh



Typ	IEL	Krypten	Zotten
0	< 40	normal	normal
1	> 40	normal	normal
2	> 40	hyperplastisch	normal
3a	> 40	hyperplastisch	leicht verkürzt
3b	> 40	hyperplastisch	stark verkürzt
3c	> 40	hyperplastisch	fehlen ganz

Das „Eisberg“-Konzept


Labor
Lademannbogen



Das „Eisberg“-Konzept


Labor
Lademannbogen



Untypische Symptome



Allgemein

Unwohlsein
Schwäche
Gewichtsverlust
Müdigkeit
Misslaunigkeit

Gastrointestinaltrakt

Durchfall
Blähungen
Übelkeit und Erbrechen
Bauchschmerzen

Fortpflanzung

Menstruationsstörungen
verminderte Fruchtbarkeit

Skelettmuskulatur

Knochenschmerzen
Rachitis
Minderwuchs
Defekte am
Zahnschmelz

Metabolismus

Anzeichen von Anämie
Ödeme
Blutungen
Krämpfe

Neuropsychiatrie

Periphere Neuropathie
Angstzustände
Depressionen

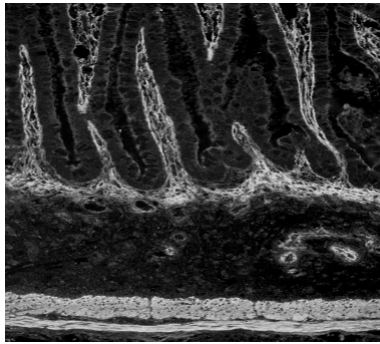
Relatives Risiko



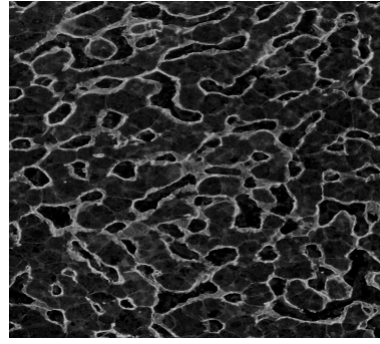
Erkrankung	%
Verwandte 1° Grades	5 - 20
Down Syndrom	7 - 17
Typ I Diabetes mellitus	5 - 7
Sjögren Syndrom	3
Autoimmunthyreoiditis	4
Selektiver IgA Mangel	7

Dermatitis herpetiformis, Turner-Syndrom, Cystische Fibrose, Juvenile rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, IgA-Nephropathien, Kardiomyopathie, Polyglandulärsymptome, Osteoporose etc

Nachweis von Antikörpern im IFT



Primatendarm



Primatenleber

Nachweis von Antikörpern [%]



		Sens.	Spez.
Gliadin	IgA	46	85
	IgG	61	84
Endomysium	IgA	68	98
Transglutaminase	IgA	96	99
	IgG	66	82

Nachweis von Antikörpern [%]



		Sens.	Spez.
Gliadin	IgA	46	85
	IgG	61	84
Endomysium	IgA	68	98
Transglutaminase	IgA	96	99
	IgG	66	82
Deamidiertes Gliadin	IgA	83	98
	IgG	88	98

Nachweis von Antikörpern bei Kindern



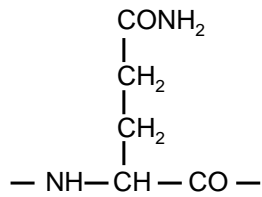
Alter	IgA DGP	IgG DGP	IgA TTG
< 12 Mo	100	97	72
12 - 18 Mo	99	96	93
18 - 24 Mo	100	100	100
Alle Kinder	98	97	86

DGP = deamidierte Gliadinpeptide
 TTG = Gewebsspezifische Transglutaminase

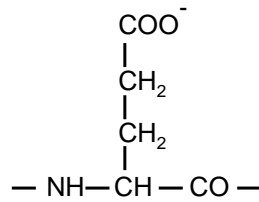
Deamidierung?



Glutamin (Q)



Glutamat (E)



Neo-Antigene

PLQPEQPFP
PEQLPQFEE

Immunologie trifft Immungenetik



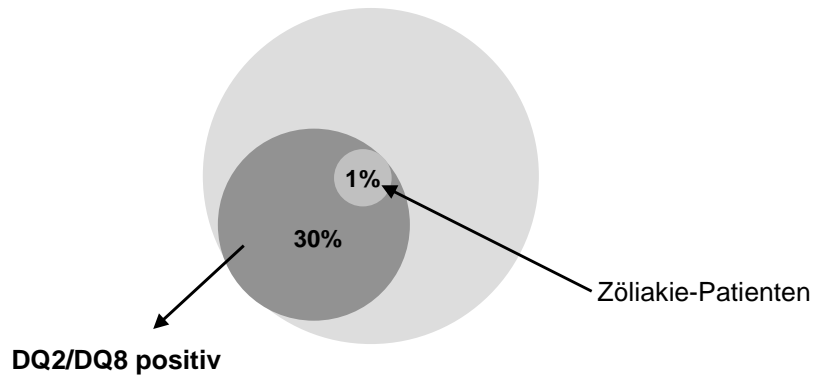
- HLA-Status von 1008 europäischen Zöliakie Patienten:

DQ2	944
DQ8	60
non	4

Karell K et al. Hum Immunol 2003;64:469–77

- 99,6% der Zöliakie waren positiv für HLA DQ2 oder DQ8.
- Prävalenz von DQ2 + DQ8 in der Gesamtbevölkerung: ca. 30%.
- Prävalenz der Zöliakie: 0,5-1%
- Nur ein kleiner Teil der DQ2 oder DQ8 positiven Personen erkrankt an Zöliakie!

Aussagekraft der HLA-Typisierung



Wie ist der diagnostische Nutzen einer HLA-Typisierung?

Indikation der HLA-Typisierung



- Diagnostische Unsicherheit, z.B. bei diskrepanten serologischen und histologischen Resultaten
- Screening von Risikogruppen:
 - Familienmitglieder 1. Grades
 - Typ 1 Diabetes
 - Down-Syndrom
 - Turner-Syndrom

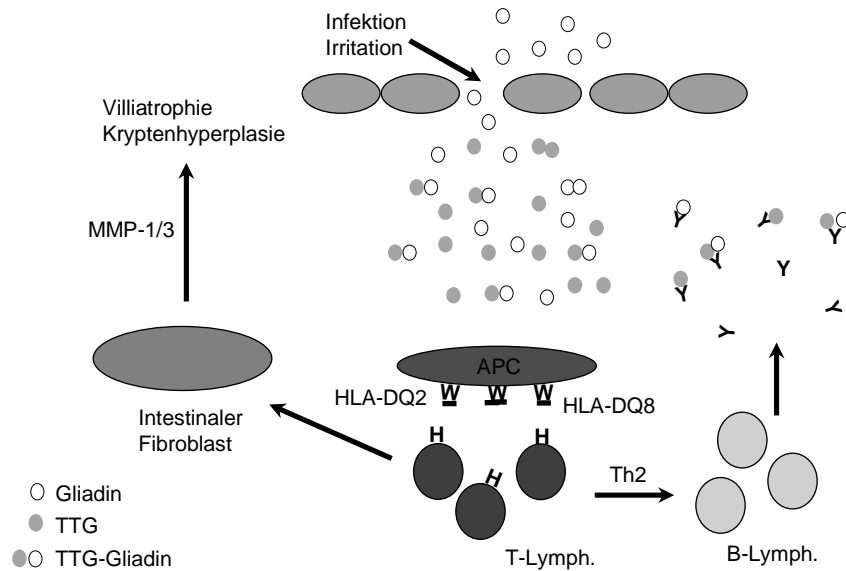
HLA-Typisierung



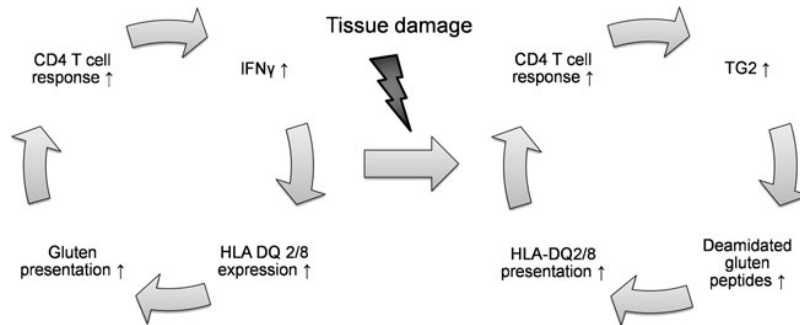
Eine HLA-Typisierung bei Verdacht auf Zöliakie ist eine

AUSSCHLUSSDIAGNOSTIK !!

Pathomechanismus

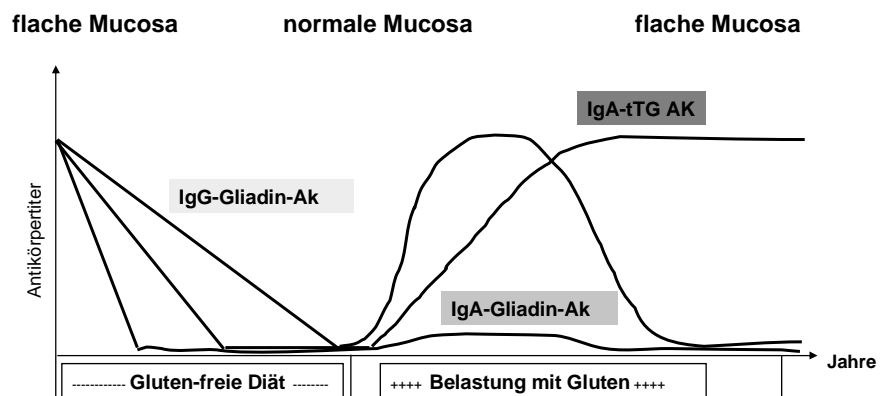


Feedback Mechanismus bei der Zöliakie

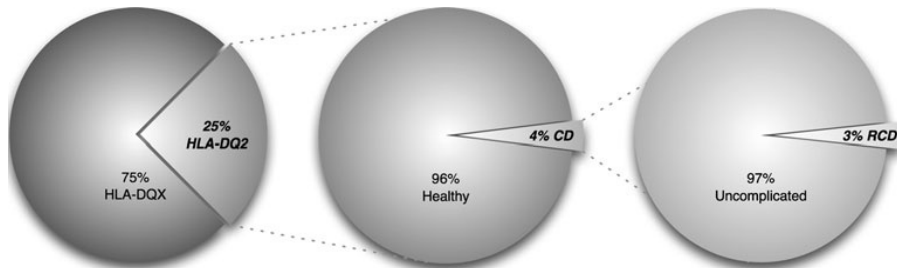


Tijon JM et al, Immunogenetics, 2010 62:641–651

Verlauf der Antikörper



Gluten-refraktäre Zöliakie



Tijon JM et al, Immunogenetics, 2010 62:641–651

Neue Therapieansätze



1. Enzymtherapie mit Propylpeptidasen (PEPs)
2. Inhibitoren der Gewebstransglutaminase
3. Blockade der HLA-DQ2-Präsentation
4. Inhibition der T-Zellaktivierung
5. Zytokintherapie (v.a. Interleukin-15)
6. Selektive Inhibition von Adhäsionsmolekülen
7. Zonulin-Rezeptor Antagonisten (AT-1001)

Schlussfolgerung



- Die Zöliakie ist eine häufige (unterdiagnostizierte) Autoimmunerkrankung mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen.
- Die Diagnostik der Zöliakie beruht auf drei Säulen:
 - Immungenetik Ausschluss
 - Autoantikörper Screening
 - Histologie Bestätigung
- AK-Nachweise sind geeignet zum Therapie-Monitoring
- Die derzeitige Therapie besteht aus glutenfreier Ernährung, neue biologische Therapieansätze sind noch in der (klinischen) Prüfung.

Diagnostik der Zöliakie

