

Publication of the Month

September 09/10: Ursache, Ausbruch und Verlauf von Zöliakie

Tjon JM, van Bergen J, Koning F

Celiac disease: how complicated can it get? (Zöliakie: wie kompliziert kann sie werden?)

Immunogenetics, DOI 10.1007/s00251-010-0465-9

Einführung:

Früher war alles einfach: Zöliakie war eine seltene Krankheit mit einer Prävalenz von 1:1000. Die Betroffenen waren HLA-DQ2- oder HLA-DQ8-positiv und konnten mit einer glutenarmen Ernährung wirksam behandelt werden.

Heute wissen wir, dass in Westeuropa und den USA etwa 1 % der Bevölkerung an einer Zöliakie leidet, wobei die Erkrankung bei den meisten Betroffenen unerkannt bleibt. Trotz zunehmendem Verständnis der Immunpathologie von Zöliakie – Entzündung der Lamina propria und des Epithels – bleibt unklar, was die Entwicklung von Zöliakie auslöst und warum die Patienten unterschiedlich betroffen sind. Die Zöliakie hat sich zudem durch die Entdeckung der refraktären Zöliakie (RCD) und der RCD-assoziierten Lymphome, die auf eine glutenfreie Ernährung nicht ansprechen, zu einer weitaus komplizierteren Krankheit entwickelt.

Zusammenfassung:

Zöliakie betrifft 1 % der Bevölkerung in Westeuropa und den USA und ist eine mit Gewebeschäden, sogenannter Zottenatrophie, und Zunahme der intraepithelialen Lymphozyten (IEL) einhergehende Glutenintoleranz des Dünndarms. Die meisten Patienten können durch eine lebenslange glutenfreie Diät beschwerdefrei leben. Einige wenige Zöliakie-Erkrankte (3 %) sprechen auf eine glutenfreie Behandlung jedoch nicht an; bei ihnen tritt eine refraktäre Zöliakie mit erhöhtem Risiko für maligne Lymphome auf.

Die Entstehung von Zöliakie ist vor allem auf genetische Prädisposition zurückzuführen. Menschen mit Genen für die humanen Leukozytenantigene HLA-DQ2, insbesondere HLA-DQ2.5 und HLA-DQ8, haben ein erhöhtes Risiko, an Zöliakie zu erkranken. Dabei sind homozygote Träger weitaus häufiger betroffen als heterozygote. HLA-DQ ist ein Zelloberflächenrezeptor, der sich auf Antigen-präsentierenden Zellen befindet. Die Antigen-präsentierenden Zellen binden Gliadinpeptide mit ihren HLA-DQ-Molekülen und präsentieren diese CD4⁺-T-Zellen. Im Gegensatz zu deamidiertem Gliadin hat normales Gliadin eine geringere Bindungsaffinität gegenüber HLA-DQ2 und HLA-DQ8 und somit eine niedrigere Reaktivität. Bei einer Darminfektion führt jedoch die Pathogen-induzierte Entzündung in Verbindung mit der niedrigen Reaktivität zu Gewebeschäden mit nachfolgender Ausschüttung und Aktivierung von Gliadin-deamidierender Gewebstransglutaminase 2 (TG2). Deamidiertes Gliadin hat eine hohe Bindungsaffinität gegenüber HLA-DQ2 und HLA-DQ8, was die Immunreaktion der CD4⁺-T-Zellen in der Lamina propria verstärkt und zu einer größeren Menge von TG2 und Interleukin 15 (IL-15) führt. Die Hochregulierung von IL-15 bei Zöliakie verursacht eine chronische Entzündung des Darmepithels.

Wie an dieser Stelle dargestellt ist der Krankheitsausbruch das Ergebnis einer Reihe unglücklicher Ereignisse, die für sich genommen nicht zur Entstehung der Krankheit führen würden, aber in Kombination miteinander eine verheerende Wirkung haben.

Anmerkung:

Die Übersichtsarbeit ist eine gute Zusammenfassung aller Faktoren, die zur Zöliakie und zu einer möglichen Resistenz gegenüber glutenfreier Ernährung führen können. Sie verdeutlicht außerdem die Widersprüchlichkeiten hinsichtlich Krankheitsausbruch und -verlauf. In der Arbeit wird auch darauf hingewiesen, dass Zöliakie und deren mögliche schwerwiegenden Komplikationen lange unterschätzt wurden.

