

Zöliakie und Down-Syndrom

TEXT: JOBST HENKER

Die Zöliakie ist eine häufige, dauerhaft bestehende Darmerkrankung, die alle Lebensalter betrifft. Patienten mit bestimmten, meist immunologischen Erkrankungen neigen dazu, eine Zöliakie zu entwickeln. Bei einem solchen gemeinsamen Auftreten zweier Erkrankungen spricht man von Assoziation. Auch das Down-Syndrom ist mit der Zöliakie assoziiert. Dieser Zusammenhang soll im Folgenden, nach der Beschreibung des Krankheitsbildes der Zöliakie, erläutert werden.

Beim Treffen der Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Down-Syndrom-Ambulanzen am 13.5.2011 in Dresden stand u.a. das Thema Zöliakie auf dem Programm. Prof. Jobst Henker hielt dazu einen kurzen Vortrag. Eine Zusammenfassung stellte er *Leben mit Down-Syndrom* zur Verfügung.

Was ist Zöliakie?

Man kann die Zöliakie als eine immunologisch bedingte, lebenslang bestehende Enteropathie (chronische Darmerkrankung), ausgelöst durch das Klebereiweiß Gluten bei genetisch prädisponierten Personen, definieren. Was heißt das im Einzelnen?

Der die Zöliakie auslösende Schadstoff ist das Gluten, das sich im Mehlkörper unserer heimischen Getreidearten Weizen, Gerste, Roggen und Hafer befindet.

Das Klebereiweiß hat eine wichtige Funktion beim Backprozess, da es durch die Hitzeeinwirkung gerinnt und so das vorher getriebene Backstück luftig und hoch hält. Bei empfänglichen Personen löst

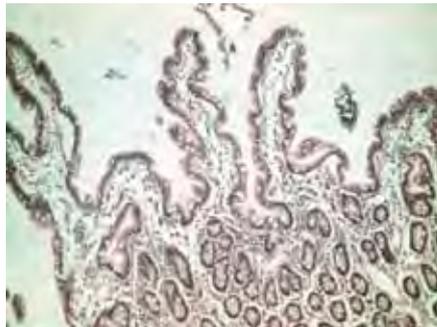


Abb. 2: Feingewebliche (histologische) Untersuchung einer a) normalen, zottenhaltigen und einer b) zottenlosen Schleimhaut

das Gluten eine immunologische Reaktion am Dünndarm aus mit der Folge, dass die Schleimhautzotten (kleine, millimetergroße Ausstülpungen) zugrunde gehen und eine zottenlose Schleimhaut die Folge ist (Abb. 1 und 2).

Die im Normalfall bei einem Erwachsenen etwa 100 m² betragende innere Dünndarmoberfläche verringert sich dadurch auf die Hälfte oder ein Drittel. Damit kann der Dünndarm nur noch teilweise seiner Funktion nachkommen, nämlich der Aufnahme von in der Nahrung enthaltenen Makro- und Mikronährstoffe. Makronährstoffe sind die Energielieferanten Fette, Eiweiße und Kohlenhydrate, Mikronährstoffe sind Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine. Damit werden dem Organismus diese lebenswichtigen Stoffe nur mangelhaft zur Verfügung gestellt und die Folgen sind u.a. ungenügendes Gedeihen im Kindesalter, Gewichtsabnahme, Leistungsinsuffizienz sowie krankhafte Stuhlentleerungen (gehäuft, durchfällig, übel riechend, fettglänzend).

Die Zöliakie ist keine Erbkrankheit, aber sie kommt in Familien gehäuft vor. Es wird die Bereitschaft vererbt, an einer Zöliakie zu erkranken, deren Manifestation aber noch an bestimmte Umweltbedingungen

geknüpft ist. Die angeborene Bereitschaft, an einer Zöliakie zu erkranken, ist an ein bestimmtes Genmerkmal, das HLA-System (engl. human leukocyte antigen) bzw. an das humane Leukozytenantigen-System gebunden. Träger des Erbmerkmals HLA-DQ2 oder HLA-DQ8 sind prädestiniert, an einer Zöliakie zu erkranken; oder anders ausgedrückt, nahezu 100 % aller Zöliakiepatienten tragen das Merkmal HLA-DQ2 oder HLA-DQ8.

Diagnostiziert wird eine Zöliakie, indem mit einem Suchtest die Erkrankung wahrscheinlich gemacht wird, die dann durch eine Gewebeentnahme aus dem Dünndarm zur Bestätigung der Zottenverkürzung oder des totalen Zottenverlustes bestätigt werden muss. Beim Suchtest wird das Vorhandensein von zöliakiespezifischen Antikörpern im Blut untersucht. Aktuell werden Antikörper gegen Gewebstransglutaminase oder die Endomysium-Antikörper (EmA) bestimmt. Die Gewebeentnahme (Schleimhaut-Biopsie) erfolgt mit Hilfe einer Magen-Dünndarmspiegelung (Gastro-Duodenoskopie).

Die Häufigkeit der Zöliakie beträgt in Deutschland wenigstens 1:500 (Abb. 3), wahrscheinlich liegt sie aber höher bei 1:200 bis 1:300.

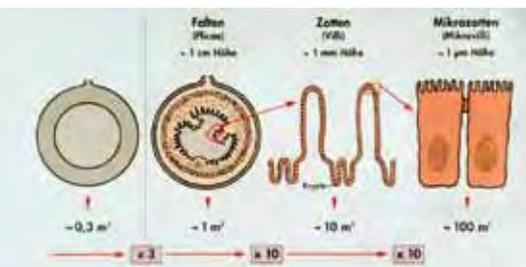


Abb.1: Innere Oberfläche des Dünndarmes

Abb. 3: Weltweite Häufigkeit der Zöliakie, modifiziert nach Fassano A und Catassi C¹³

Gebiet	Prävalenz auf Grund klinischer Diagnose	Prävalenz auf Grund der Screeningdaten
Weltweit (Durchschnitt)	1:3345	1:266
Sahara	?	1:70
Vereinigtes Königreich (UK)	1:300	1:112
Finnland	1:1000	1:130
USA	1:10000	1:133
Italien	1:1000	1:184
Schweden	1:330	1:190
Niederlande	1:4500	1:198
Norwegen	1:675	1:250
Brasilien	?	1:400
Dänemark	1:10000	1:500
Deutschland	1:2060	1:500
Slowenien	?	1:550

Quelle: Fasano & Catassi, Gastroenterology 2001; 120:636-651

Therapie

Behandelt wird die Zöliakie, indem jegliches Gluten lebenslang strikt aus der Nahrung entfernt wird. Unter einer solchen glutenfreien Ernährung erholt sich die Dünndarmschleimhaut, damit normalisieren sich auch die krankhaft veränderten Zotten und der Allgemeinzustand der Patienten bessert sich rasch.

Das Prinzip der glutenfreien Ernährung besteht darin, dass folgende Nahrungsmittel verboten sind: Weizen, Roggen, Gerste, Dinkel, Kamut und daraus gefertigte Produkte. Beim Hafer ist seine zöliakieauslösende Wirkung noch nicht endgültig geklärt.

Erlaubt sind: Mais, Reis, Hirse, Buchweizen, Wildreis, Obst, Gemüse, Milch, Milchprodukte, Fleisch, Fisch, Eier.

Da Gluten oft in versteckter Form in scheinbar glutenfreien Lebensmitteln enthalten ist, muss bei einer neu entdeckten Zöliakie unbedingt eine qualifizierte Diätberatung erfolgen. Bei Fragen steht auch jederzeit die Deutsche Zöliakiegesellschaft als Ansprechpartner zur Verfügung: DZG – Deutsche Zöliakiegesellschaft e.V. Kupferstr. 36, 70565 Stuttgart Tel.: +49 (0)711 459981-0, Fax: +49 (0)711 459981-50 E-Mail: info@dzg-online.de, Web: http://www.dzg-online.de

Zöliakie und Down-Syndrom

In Tabelle 1 sind die am häufigsten mit der Zöliakie assoziierten Erkrankungen aufgeführt. Oft werden auch eine Eisenmangel-Anämie (Blutarmut) oder ein Minderwuchs als mit der Zöliakie assoziierte Krankheitszustände aufgefasst, was nicht korrekt ist, da der Eisenmangel Folge der Dünndarm-Schleimhautschädigung ist, wie auch der Minderwuchs, da die Resorptionsfähigkeit (Aufnahmefähigkeit) des Darmes – wie schon erwähnt – für Makro- und Mikronährstoffe reduziert ist.

Tabelle 1: Häufigkeit einiger mit der Zöliakie assoziierten Erkrankungen

Erkrankung	Häufigkeit
Diabetes mellitus Typ 1	2–8 %
Down-Syndrom (Trisomie 21)	3,8–16,9 %
Ullrich-Turner-Syndrom	4–8 %
Selektiver IgA-Mangel	2–3 %
Williams-Beuren-Syndrom	~ 8–10 %
Schilddrüsenerkrankungen	
- Hyperthyreose	1 %
- Hypothyreose	2,4 %
- Thyreoiditis	0,3 %
Dermatitis herpetiformis Duhring	?
Vitiligo (Weißfleckenkrankheit)	0,4–1,9 %
Verwandte ersten Grades	~ 10 %

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass das Down-Syndrom eine hohe Assoziationsrate zur Zöliakie hat; wenigstens einer von 25 Pati-

enten mit Down-Syndrom hat eine Zöliakie (1:25). Es gibt aber auch Mitteilungen in der Fachliteratur, dass jeder sechste Down-Syndrom-Patient zusätzlich diese Zweiterkrankung hat (1:6). Die regionalen Unterschiede lassen sich aus folgender Aufstellung erkennen, in der nur Untersuchungen berücksichtigt wurden, bei denen die Zöliakie nach positivem Antikörpertest auch mit einer Gewebeprobe aus dem Dünndarm (Dünndarmbiopsie) bewiesen wurde.

Jansson U, Johansson¹ C (1995): Schweden 11 (= 16,9 %) von 65 Patienten mit DS hatten zusätzlich eine Zöliakie.

Gale, L. et al.² (1997): Australien 2 (= 3,9 %) von 51 Patienten mit DS hatten zusätzlich eine Zöliakie.

Pueschel SM et al.³ (1999): USA 4 (= 3,8 %) von 105 Patienten mit DS hatten zusätzlich eine Zöliakie.

Zachor DA et al.⁴ (2000): USA 5 (= 6,7 %) von 75 Patienten mit DS hatten zusätzlich eine Zöliakie.

Bonomico, R Q et al.⁵ (2001): Italien 55 (= 4,6 %) von 1202 Patienten mit DS hatten zusätzlich eine Zöliakie.

Nishihara RM et al.⁶ (2005): Brasilien 4 (= 5,6 %) von 71 Patienten mit DS hatten zusätzlich eine Zöliakie.

Interessant ist an dieser Stelle der Vergleich der Häufigkeit mit Typ-1-Diabetikern und Verwandten 1. Grades (Geschwister, Eltern, Kinder) von Zöliakie-Patienten:
 Zöliakie bei Typ-1-Diabetikern 1:30
 Zöliakie bei Verwandten 1. Grades 1:10
 Zöliakie beim Down-Syndrom 1:6 bis 1:25

Die Ursache(n) für das gemeinsame Vorkommen von Down-Syndrom und Zöliakie ist unbekannt.

Bekannt sind allerdings immunologische Fehlfunktionen bei Patienten mit Down-Syndrom, die sich in häufigen Infekten und der Neigung zu Autoimmunerkrankungen äußern [Diabetes, Thyreoiditis (Schilddrüsenentzündung), Hypothyreoidismus (Schilddrüsenunterfunktion), Zöliakie, Lupus erythematodes, Arthropathien (chronische Gelenkerkrankungen)].

Auch bei Patienten mit Down-Syndrom und Zöliakie besteht fast ausnahmslos das HLA-DQ2- oder HLA-DR3-Erbmuster.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich die wichtige Frage, ob bei Betroffenen mit einem Down-Syndrom mittels eines Anti-

körper-Screening-Tests nach einer Zöliakie gesucht werden sollte, auch wenn keine auf die Zöliakie hinweisende Krankheitszeichen bestehen.

Diese Frage muss in zweierlei Hinsicht mit „ja“ beantwortet werden.

Erstens gibt es bei der Zöliakie sogenannte stumme Verläufe, bei denen wenige oder keine zöliakietytischen Krankheitszeichen bestehen. Dennoch kann auch in diesen Fällen die Dünndarmschleimhaut stark geschädigt sein mit all den genannten Folgen. Ein zweiter Grund ist die erhöhte Rate an bösartigen Erkrankungen, wenn eine Zöliakie nicht erkannt oder nicht konsequent mit einer glutenfreien Kost behandelt wird. Da bei Patienten mit Down-Syndrom sehr wahrscheinlich eine erhöhte Erkrankungsrate für Blutkrebs (Leukämie) und andere bösartige Erkrankungen besteht⁷⁻¹¹, sollten diesbezüglich weitere Risiken nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. In diesem Zusammenhang muss auch erwähnt werden, dass auch ein geringeres Risiko für eine Krebserkrankung bei Patienten mit Down-Syndrom beschrieben worden ist¹².

Ein Problem stellt das Dünndarmlymphom (Darmkrebserkrankung) dar. Bei unerkannter oder nicht entsprechend behandelte Zöliakie besteht für die Betroffenen

ein erhöhtes Risiko, eine solche bösartige Erkrankung zu bekommen im Vergleich mit der Normalbevölkerung. Diesbezüglich gibt es aber keine Daten für Patienten mit Down-Syndrom und Zöliakie.

Trotz der genannten unterschiedlichen Auffassungen sollte jeder Patient mit einem Down-Syndrom mit Hilfe eines Antikörper-Screenings in regelmäßigen Abständen beginnend um das 3. Lebensjahr auf das Vorhandensein einer Zöliakie untersucht werden.

Bei negativem Antikörperbefund ist im Intervall eine erneute Testung durchzuführen, da sich die Zöliakie in jedem Lebensalter manifestieren kann und ein vorher negativer Antikörperbefund dann positiv ist. Alternativ kann einmalig der HLA-Status bezüglich DQ2 und DQ8 bestimmt und nur im positiven Fall weiterhin ein Antikörper-Screening durchgeführt werden.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Zöliakie muss aber unabhängig vom HLA-Status erneut eine serologische Testung erfolgen.

Wird bei einem Patienten mit Down-Syndrom zusätzlich eine Zöliakie diagnostiziert, muss mit den Eltern die Notwendigkeit einer glutenfreien Kost besprochen werden, die bei einer klinischen Symptomatik aber zwingend erforderlich ist.

Literatur

1. Jansson U, Johansson C: J Pediatr Gastroenterol Nutr (1995); 21:443-445.
2. Gale, L. et al. Gut (1997); 40:492-496
3. Pueschel SM et al. Acta Paediatr (1999); 88:953-956
4. Zachor DA et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr (2000);31:275-279
5. Bonomico, R Q et al J Pediatr Gastroenterol Nutr (2001);33:139-143.
6. Nisihara RM et al. J Pediatr (Rio J) (2005); 81:373-376.
7. Goldacre M J et al. Arch Dis Child (2004); 89:1014-1017.
8. Hasle H et al. Lancet (2000);355:165-169.
9. Altmann AE et al. Br J Cancer (1998); 78:1244-1249.
10. Boker LK et al. Int J Cancer (2001); 93:741-744.
11. Hermon C et al. Ann Hum Genet. (2001); 65:167-176.
12. Yang Q et al. Lancet (2002); 359:1019-1025.
13. Fassano A und Catassi C. Gastroenterology (2001); 120: 636-651.

Prof. Dr. med. Jobst Henker

E-Mail: Jobst.Henker@uniklinikum-dresden.de

Pulmonale Komplikationen und chronische Erkrankungen bei Kindern mit Down-Syndrom

TEXT: MARILYN J. BULL/ ÜBERSETZUNG: PATRICIA GIFFORD

Ein Programm für klinische Betreuung und Forschung

In einem am 20. Dezember 2010 online veröffentlichten Editorial für The Journal of Pediatrics, Issue Nr. 158, februar 2011 fasst die Autorin Marilyn J. Bull zwei Beiträge zusammen, die in dieser Ausgabe des Fachblattes veröffentlicht wurden:

- *Variation Over Time in Medical Conditions and Health Service Utilization of Children with Down Syndrome* von Kelly Thomas, Jenny Bourke, Sonya Girdler, Ami Bebbington, Peter Jacoby, Helen Leonard
- *Pulmonary Complications of Down Syndrome during Childhood* von Karen M. McDowell, Daniel I. Craven

Editorial

Verbesserte gesundheitliche Versorgung

Zwei wichtige Artikel wurden in dieser Ausgabe von The Journal veröffentlicht und beide leisten einen wichtigen Beitrag für Mediziner, Forscher und das Gesundheitswesen insgesamt. Die Überlebensrate von Kindern mit Down-Syndrom hat sich als Folge von Änderungen bei der gesundheitlichen Versorgung und Verfügbarkeit von Ressourcen stetig verbessert. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von gesundheitlichen Folgeproblemen durch Herzfehler ist um 70 % gesunken. Dies war im

Zeitraum zwischen 1997 und 2004 auch der Fall bei episodischen Erkrankungen, Infektionen und Krankenhauseinweisungen und ist zurückzuführen auf die verbesserte gesundheitliche Versorgung. Bei Kindern mit Down-Syndrom erfolgt ein systematischeres Screening auf Sehfehler und Schilddrüsenprobleme, wodurch die Erkennungsraten steigen, was wiederum für diese Erkrankungen äußerst wichtig ist, denn mit einer frühen Erkennung und Behandlung kann die Lebensqualität der betroffenen Personen häufig deutlich verbessert werden. Bemerkenswert ist jedoch, dass 2004 zwei Drittel aller Eltern von Er-