

# Koexistenz von Zöliakie und Williams-Beuren-Syndrom

Prof. Dr. Rainer Pankau

## Einleitung

Gedeihstörung, rezidivierendes Erbrechen und Durchfälle sind neben dem Kleinwuchs Symptome, die nicht nur beim Williams-Beuren-Syndrom (WBS) sondern auch der Zöliakie auftreten können. Ausgehend von der Tatsache, dass beide Erkrankungen unabhängig voneinander sind, ist das Vorliegen der Kombination bei einer geschätzten Inzidenz des WBS von etwa 1:8000 Lebendgeborene und der Häufigkeit der Zöliakie in Mitteleuropa von 1:1000 sehr selten (1:8000000) und damit in Deutschland etwa alle 11 Jahre hypothetisch zu beobachten, wenn man von einer Geburtenrate ausgeht, die im Kalenderjahr 2004 bei 712000 lag. Hinweise aus der Literatur neben einer eigenen Beobachtung lassen vermuten, dass die Koexistenz beider Erkrankungen häufiger ist. Daher soll im folgenden auf die klinische Besonderheit dieser Koexistenz anhand eines eigenen Fallberichtes und einer anschließenden Untersuchung über Serummarker zur Diagnostik der Zöliakie bei einer größeren Gruppe von WBS-Patienten eingegangen werden.

## Ergebnisse

Unser Patient wurde als erstes Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern in der 42. Schwangerschaftswoche geboren. Die Größe betrug 48 cm, das Gewicht 2950 g bei einem Kopfumfang von 31 cm. Im Alter von 2;3 Jahren wurde die Diagnose des Williams-Beuren-Syndrom klinisch gestellt und im Verlauf molekularzytogenetisch bestätigt. Seit der Geburt bestanden gastrointestinale Beschwerden in Form einer Trinkschwäche mit anschließend schlechtem Essverhalten, rezidivierendem Erbrechen und Durchfällen seit dem 2. Lebensjahr. Aufgrund des progredienten Kleinwuchses mit progredientem Körperlängendefizit im Vergleich zu den Wachstumsstandards für das WBS (Pankau et al. 1992) und einer unzureichenden Gewichtszunahme stellte sich im Alter von 5;9 Jahren der Verdacht auf eine Zöliakie (Abbildung 1). Diese wurde durch den Nachweis spezifischer Antikörper (Gliadin-IgG-AK 1:10, Endomysium-IgA-AK positiv, einer Eisenmangelanämie und einer subtotaalen Zottenatrophie mit Kryptenhyperplasie sowie eines lymphozytären Infiltrats in der Dünndarmbiopsie bestätigt. Nach Einführung der gliadinfreien Ernährung kam es innerhalb von sechs Monaten zu einer Gewichtszunahme von 2,5 kg. Während des ersten Behandlungsjahres zeigte unser Patient ein Aufholwachstum sowie eine weitere deutliche Gewichtszunahme, wobei der BMI von 13,5 kg/m<sup>2</sup>, ein Wert der altersbezogen unterhalb der 5. Perzentile lag auf 15,0 kg/m<sup>2</sup> anstieg, ein Bereich der zwischen 25. und 50.

Perzentile lag. Gleichzeitig normalisierte sich das rote Blutbild, die Gliadin- und Endomysium-IgA-AK wurden negativ. Zwischenzeitlich ist unser Patient 19;4 Jahre alt ...

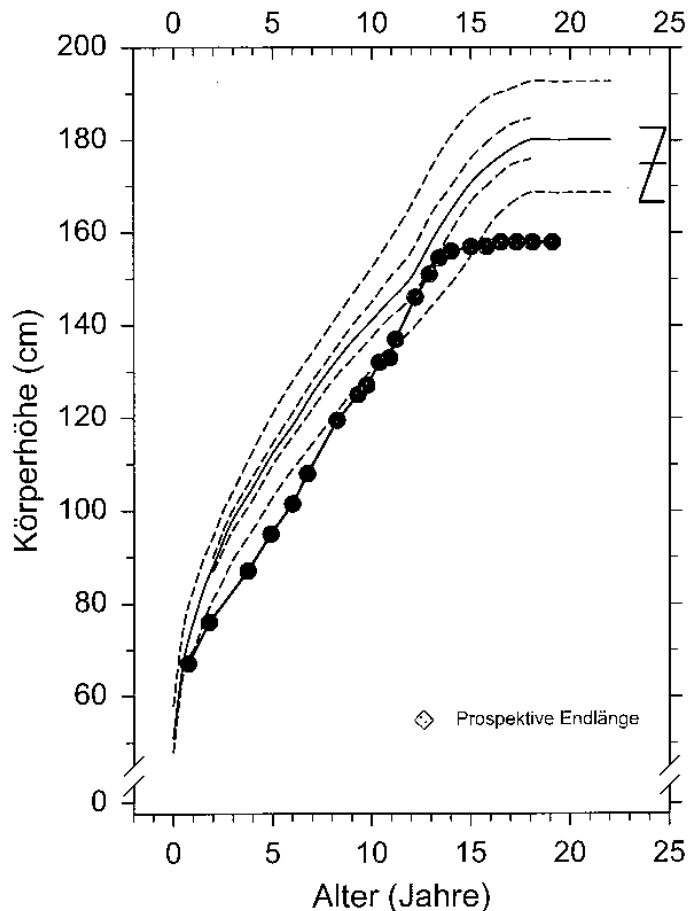


Abb. 1: Entwicklung der Körperhöhe mit zunehmendem Alter

Da im gleichen Jahr Pittschieler et al. (1993) einen weiteren Fall aus Norditalien publizierten, bei denen sie neben dem WBS mit 2 Jahren eine Zöliakie diagnostizieren, haben wir bei 71 WBS-Patienten im Alter zwischen 3 und 50 Jahren (Median 10 Jahre) serologische Untersuchungen durchgeführt, die als spezifische Marker für eine Zöliakie angesehen werden (Santer et al. 1996). Der sensitivste Serumparameter zur Diagnostik einer Zöliakie nach dem 2. Lebensjahr ist der Nachweis von Endomysium-IgA-AK (Bürgin-Wolff et al. 1991). Dieser Marker war nur bei jenem Patienten positiv, bei dem wir auch zuvor eine Zöliakie diagnostiziert hatten und bei den verbleibenden 70 WBS-Patienten negativ. Der Nachweis von Gliadin-AK ist ebenfalls zur Diagnostik einer Zöliakie geeignet, ist aber ein leicht niedrigerer sensitiver, aber deutlich niedrigerer spezifischer Marker in dieser Altersgruppe. Wir fanden bei einem der 70 WBS-Patienten einen grenzwertigen Gliadin-IgA-AK in einer Serumprobe, die in einer zweiten negativ war. Bei 13 von 70

Patienten (19 %) waren die Gliadin-IgG-AK positiv. Dieses Ergebnis bestätigte sich in einer zweiten Serumprobe bei 11 Patienten, bei einem weiteren war die Kontrolle negativ, für einen Patienten war keine zweite Serumprobe verfügbar. Bei allen 71 Patienten konnte ein selektiver Immunglobulin A Mangel ausgeschlossen werden.

Bei jenen 13 Patienten mit positiven Gliadin-IgG-AK wurde keine Dünndarmbiopsie vorgenommen. Damit ist für diese Patientengruppe die Diagnose einer Zöliakie nicht sicher ausgeschlossen. Allerdings unterscheiden sich die klinischen Daten und weitere Laborbefunde dieser Patienten nicht von jenen mit negativen Gliadin-IgG-AK.

## Diskussion

Die Kombination aus Zöliakie und numerischen Chromosomenaberrationen wie dem Down-Syndrom oder dem Ullrich-Turner-Syndrom ist bekannt (Nilhorst et al. 1993; Bonamico et al. 1998). Der erste Fallbericht einer Koexistenz aus WBS und Zöliakie erschien 1986 von Castro und Mitarbeitern (Castro et al. 1986). In der Folgezeit sind dann drei weitere Kasuistiken mit gleicher Kombination erschienen (Pankau et al. 1993; Pittschieler et al. 1993; Chiaravallotti et al. 1995). In Kenntnis dieser Einzelfälle und der Publikation von Santer et al. (1996) hat die Arbeitsgruppe um Giannotti 2001 ebenfalls serologische Untersuchungen bei 63 WBS-Patienten im mittleren Alter von 11,1 Jahren (SD 7,8 Jahre) durchgeführt (Giannotti et al. 2001). Bestimmt wurden wiederum die Gliadinantikörper IgA und IgG sowie die Endomysium-IgA-AK, die alle drei positiv bei sieben Patienten waren. Bei sechs von diesen konnte daraufhin die Verdachtsdiagnose durch den typischen histologischen Befund in der Dünndarmbiopsie bestätigt werden; für einen wurde die Zustimmung zur Biopsie verweigert. Zwei Patienten zeigten isolierte positive Gliadin-IgA-AK, bei 54 Patienten waren alle drei serologischen Marker negativ. Bei allen sechs WBS-Patienten mit gesicherter Zöliakie besserte sich die klinische Symptomatik unter gliadinfreier Ernährung, gleichzeitig kam es zur Normalisierung der Serummarker. Damit lag die Prävalenz für eine Zöliakie in dieser Patientengruppe bei 9,5 % und ist vergleichbar mit der für das Down- bzw. Ullrich-Turner-Syndrom geschätzten Prävalenz von 4 bis 15 %.

Die Ätiologie der Zöliakie ist bis heute nicht geklärt. Als gesichert gilt, dass ein spezifischer HLA-Status die Entstehung einer Zöliakie begünstigt und somit auch genetische Faktoren bei der Manifestation eine bedeutende Rolle spielen. Grillo et al. (2000) sind der Frage nachgegangen, ob die Region 7q11.23 eine Kandidatenregion für die Zöliakie darstellt und damit Gene gefunden werden können, die mit dieser Erkrankung assoziiert sind. Bei 74 Patienten mit gesicherter Zöliakie, deren Eltern und 70 Geschwis-

tern und einem Zwillingsspaar wurde mit Hilfe des ELN 17 Mikrosatellitenmarkers, der im Intron 17 des Elastinogens liegt, diese Region untersucht. Die Ergebnisse ließen keinen Zusammenhang zwischen der Zöliakie und dieser Genregion erkennen. Die Autoren wiesen aber gleichzeitig darauf hin, dass damit nur ein sehr kleiner Abschnitt, der etwa 1,6 Mb umfassenden Deletion für das WBS untersucht wurde. Überraschenderweise wurde unter den 74 Patienten mit einer Zöliakie auch einer mit einem WBS entdeckt. Insgesamt bleibt auch weiterhin die Ursache einer erhöhten Prävalenz für die Zöliakie beim WBS ungeklärt.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Giannotti et al. (2001) haben wir bei 70 untersuchten WBS-Patienten keinen entdeckt, deren serologische Markerkombination für eine Zöliakie sprachen. Der alleinige Nachweis eines Gliadinantikörpers reicht zur Indikation einer Dünndarmbiopsie nicht aus. Zu einem gleichen Ergebnis kamen Giannotti et al. (2001), die diese Diagnostik nur bei positivem Endomysium-IgA-AK empfahlen. Auch die beiden Arbeitsgruppen um Bonamico und Gale konnten bei Patienten mit dem Down - Syndrom Gliadinantikörper im Serum nachweisen, ohne dass bei diesen eine Zöliakie vorlag (Bonamico et al. 1996; Gale et al. 1997).

Die unterschiedlichen Prozentangaben einer Koexistenz aus Zöliakie und WBS in den beiden vorgestellten Studien (Santer et al. 1996; Giannotti et al. 2001) kann mit den unterschiedlichen Populationen erklärt werden und der damit verbundenen Inzidenz für die Zöliakie, die in Europa sehr variiert. Sie liegt beispielsweise in Griechenland mit 0,13 auf 1000 Geburten niedrig und in Schweden mit 4,3 auf 1000 deutlich höher (Greco et al. 1992; Stenhammar et al. 1993). Santer et al. (1996) untersuchten ausschließlich deutsche WBS-Patienten. Die geschätzte Inzidenz einer Zöliakie für eine deutsche Population liegt bei etwa 1:1000. Bei Giannotti et al. (2001) waren es italienische WBS-Patienten. In Italien liegt die Inzidenz einer Zöliakie bei 3,9:1000 und damit um das vierfache höher.

An eine Zöliakie beim Williams-Beuren-Syndrom sollte immer dann gedacht werden, wenn sich nach Einführung einer gliadinhaltigen Kost klinische Symptome wie rezidivierendes Erbrechen, Durchfälle, schlechtes Essverhalten verstärken und sich das Kind gleichzeitig nicht mehr auf der individuellen Längen- sowie Gewichtsperzentile weiter entwickelt.