



## Zoeliakie: HLA-Untersuchung ergänzt die Serologie und erspart invasive Diagnostik



Die Zoeliakie (einheimische Sprue, Glutenintoleranz) ist eine systemische, chronische Autoimmunerkrankung mit primärem Befall des Dünndarms. Sie zeichnet sich durch eine ausgeprägte genetische Veranlagung mit entsprechender familiärer Häufung aus. Ca. 0,5% bis 1% der deutschen Bevölkerung leiden aktuellen Schätzungen zufolge an Zoeliakie, viele Patienten werden aber trotz klinischer Symptome und guter Behandlungsmöglichkeiten nicht richtig diagnostiziert. Bis zu 20 % der Verwandten ersten Grades von Zoeliakie-Erkrankten, 75% der eineiigen und 30% der zweieiigen Zwillinge entwickeln im Laufe ihres Lebens ebenfalls eine Zoeliakie.

### Symptome und Auslöser

Ausgelöst wird die Zoeliakie durch Gluten, ein in vielen Getreidearten (z.B. Weizen, Roggen, Gerste und Hafer) enthaltenes Klebereiweiß. Bei Zoeliakiepatienten kann das Gluten an Antigen-präsentierende Zellen des Immunsystems binden. Eine daran anschließende, T-Zell-vermittelte Immunreaktion führt zur Zottenatrophie des Dünndarms mit funktioneller Schädigung der Dünndarmschleimhaut. Folge ist eine Maldigestion und -absorption der zugeführten Nahrung.



Darmschleimhaut eines gesunden Menschen mit gut differenzierten Zotten.



Darmschleimhaut eines an Zoeliakie erkrankten Menschen: entzündliche Infiltrate, Zottenverlust, Schleimhautverflachung bis zur Atrophie.

Erste Symptome können in jedem Lebensalter auftreten. Leitsymptome der frühkindlichen Zoeliakie sind chronisch rezidivierende Diarrhoen, schmerzhafte Blähungen, aufgetriebener Bauch, Gedeihstörung und Minderwuchs. Im Erwachsenenalter werden neben den klassischen Symptomen häufig auch atypische Verlaufsformen beobachtet. Müdigkeit/Erschöpfung, (Eisen-

mangel-)Anämie, Arthritis, Osteoporose, Myopathie, Oedeme und Infertilität und können dann die Anzeichen der systemischen Erkrankung sein.

### HLA-Gene als Risikofaktoren

Die HLA-Gene DQ2 und DQ8 haben eine große Bedeutung als genetische Risikofaktoren bei der Manifestation der Zoeliakie. Die HLA-Moleküle binden Peptidfragmente und präsentieren sie auf der Zelloberfläche. Hierdurch wird eine T-Zell-basierte Immunreaktion aktiviert. Nur ganz bestimmte, mit molekularbiologischen Techniken zu diagnostizierende Untertypen des HLA DQ2- und DQ8- Komplexes besitzen die Eigenschaft, Gluten zu binden und zu präsentieren, und bahnen damit die Erkrankung an Zoeliakie. Ca. 90% der Zoeliakiepatienten tragen HLA-Moleküle des Komplexes DQ2.5 (molekularbiologisch: DQA1\*0501 – DQB1-\*0201). Weitere ca. 5% weisen die ähnlichen HLA-Moleküle des DQ8-Komplexes (molekularbiologisch: DQA1\*0301 und DQB1\*0302) auf. DQ2.5 und DQ8 sind somit die beiden wichtigsten, genetisch determinierten Risikofaktoren der Zoeliakie. Da aber auch ca. 30% der Gesunden diese Moleküle tragen, müssen weitere, bisher unbekannte Risikofaktoren eine zusätzliche Rolle zu spielen. In wenigen Fällen kann bei

Zoeliakie-Patienten auch die Konstellation DQ2.2 (molekularbiologisch: DQA1\*0201 – DQB1\*0202) zusammen mit DQ7.5 (molekularbiologisch: DQA1\*0505 – DQB1\*0301) gefunden werden, und die vollständige Ausprägung von DQ2.5 oder DQ8 kann fehlen. Es wurden auch Patienten beschrieben, die weder HLA-DQ2.5, DQ8 noch DQ2.2/DQ7.5 positiv sind. Nahezu alle dieser Patienten zeigen aber wenigstens ein Merkmal des DQ2.5, nämlich DQA1\*0501 oder DQB1\*0201. Mit unserem modernen, molekularbiologischen Verfahren werden alle HLA-Typen und –Untertypen zuverlässig erkannt.

**Patienten, die keines der beschriebenen HLA-Merkmale aufweisen, leiden mit sehr großer Wahrscheinlichkeit (bis zu 99,9%) nicht an Zoeliakie und werden auch im Laufe ihres Lebens nicht an Zoeliakie erkranken. Die gezielte molekularbiologische Bestimmung der Zoeliakie-assoziierten HLA-Merkmale aus einer einzigen EDTA-Blutprobe stellt damit einen exzellenten Ausschlusstest mit sehr hohem negativen Vorhersagewert und lebenslanger Gültigkeit dar.**

### Serologische Tests zur Diagnosesicherung

Zur positiven Sicherung der Diagnose stehen natürlich auch weiterhin die bekannten serologischen Tests zur Verfügung. Vor allem die IgA- und IgG-Antikörper gegen Gewebstransglutmaninase (tTG) und Endomysium (EMA) sind geeignete serologische Zoeliakie-Marker, die Antikörper gegen das Klebereiweiß Gliadin haben dem gegenüber eine geringere Spezifität. IgA haben zumeist eine höhere Aussagekraft hinsichtlich einer aktiven Erkrankung als die IgG. Zur Bewertung der IgA-Tests ist es aber wichtig, dass immer auch der Gesamt-

IgA-Gehalt im Serum mitbestimmt wird, da 2 bis 6% der Zoeliakiepatienten einen IgA-Mangel aufweisen und in diesem Fall die IgA-Antikörperbestimmungen falsch negativ ausfallen können. Wird der Zoeliakieverdacht auch durch die serologischen Untersuchungen noch nicht endgültig geklärt, bleibt als Goldstandard weiterhin die Durchführung einer Dünndarmbiopsie. Zoeliakie ist nicht heilbar. Die Erkrankten können aber symptomfrei leben, wenn sie eine streng glutenfreie Diät einhalten, unter der sich die Dünndarmschleimhaut strukturell und funktionell vollständig erholen kann.

### Anforderung

#### HLA-Typisierung auf Zoeliakie.

Bitte eine Einverständniserklärung nach dem Genodiagnostikgesetz beifügen. Die Untersuchung ist im Leistungsumfang der gesetzlichen und privaten Krankenkassen enthalten. Bei KV-Patienten erfolgt keine Anrechnung auf das Laborbudget.

### Material

2 ml EDTA-Blut (separat nur für diese Analyse)

### Weiterführende Informationen

Internetauftritt der Deutschen Zoeliakie Gesellschaft e.V., <http://www.dzg-online.de/>

S. Husby et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease; JPN 54:1, 136 – 160 (2012)