

Zöliakie: HLA-Untersuchung ergänzt die Serologie und erspart invasive Diagnostik

Die Zöliakie (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 Zöliakie, viele Patienten werden aber trotz klinischer Symptome und guter Behandlungsmöglichkeiten nicht richtig diagnostiziert. Bis zu 20 % der Verwandten ersten Grades von Zöliakie-Erkrankten, 75 % der eineiigen und 30 % der zweieiigen Zwillinge entwickeln im Laufe ihres Lebens ebenfalls eine Zöliakie.

Symptome und Auslöser

Ausgelöst wird die Zöliakie durch Gluten, ein in vielen Getreidearten (z.B. Weizen, Roggen, Gerste und Hafer) enthaltenes Klebereiweiß. Bei Zöliakiepatienten 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.

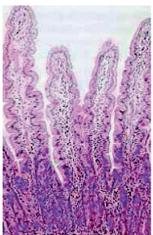


Abb. 1: Darmschleimhaut eines gesunden Menschen mit gut differenzierten Zotten

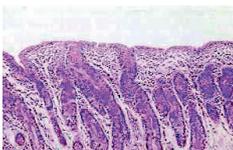


Abb. 2: Darmschleimhaut eines an Zöliakie erkrankten Menschen: entzündliche Infiltrate, Zottenverlust, Schleimhautverflachung bis zur Atrophie.

Erste Symptome können in jedem Lebensalter auftreten. Leitsymptome der frühkindlichen Zöliakie sind chronisch rezidivierende Diarrhoen, schmerzhaftes Blähungen, aufgetriebener Bauch, Ge-
deihstörung und Minderwuchs. Im Erwachsenenalter werden neben den klassischen Symptomen häufig auch atypische Verlaufsformen beobachtet.

Müdigkeit/Erschöpfung, (Eisenmangel-) Anämie, Arthritis, Osteoporose, Myopathie, Oedeme und Infertilität 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 Zöliakie. 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 Zöliakie. Ca. 90 % der Zöliakiepatienten 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 Zöliakie. Da aber auch ca. 30 % der Gesunden diese Moleküle tragen, müssen weitere, bisher unbekannte Risikofaktoren eine zusätzliche Rolle spielen. In wenigen Fällen kann bei Zöliakie-Patienten auch die Konstellation DQ2.2 (molekularbiologisch: DQA1*0201 – DQB1*0202) zusammen

mit DQ 7 . 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, dem Sanger-Sequencing, 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 Zöliakie und werden auch im Laufe ihres Lebens nicht an Zöliakie erkranken. Die gezielte molekularbiologische Bestimmung der Zöliakie-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 Zöliakie-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 Zöliakiepatienten einen IgA-Mangel aufweisen und in diesem Fall die IgA-Antikörperbestimmungen falsch negativ ausfallen können. Wird der Zöliakieverdacht auch durch die serologischen Untersuchungen noch nicht endgültig geklärt, bleibt als Goldstandard weiterhin die Durchführung einer Dünndarmbiopsie.

Zöliakie 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 Zöliakie

Bitte eine Einverständniserklärung nach dem Gendiagnostikgesetz 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 Zöliakie Gesellschaft e.V., <http://www.dzg-online.de/>

Literatur

1. S. Husby et al.: European Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease; JPGN 70(1):141-156 (2020)
2. J. Felber, et al.: Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Zeitschrift für Gastroenterologie 60 (05): 790-856 (2022)

Stand: 7/2024

