

Autoimmunologische, histologische und molekulargenetische Diagnostik

Klinischer Hintergrund

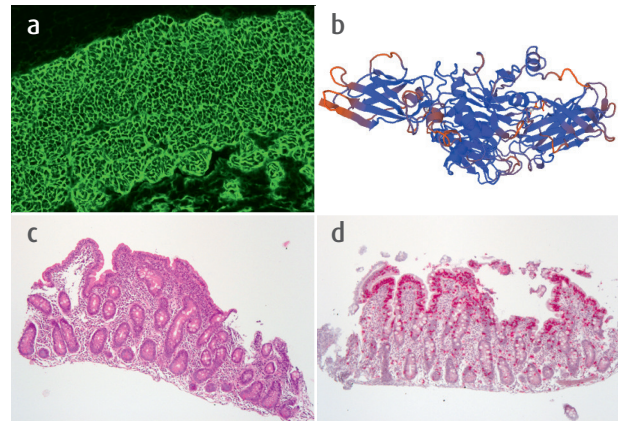
Das klinische Bild der Zöliakie ist heterogen. Neben den intestinalen Symptomen, zu denen Zeichen einer Malabsorption, abdominelle Beschwerden sowie Motilitätsstörungen gehören, zeigen sich häufig oder ausschließlich extraintestinale Symptome bzw. Komplikationen, die zudem mild ausgeprägt sein können. Die Malabsorption kann zu einem Gewichtsverlust, Wachstumsstörungen bei Kindern, Osteomalazie, Osteoporose und Zahnschmelzveränderungen führen. Auch periphere (Poly-)Neuropathie, Tetanie, Muskelschwäche, Nachtblindheit, Hämatome, Ödeme und rezidivierende orale Aphten werden gelegentlich bei Zöliakie-Patienten beschrieben. Eine blasenbildende Hauterkrankung im Sinne einer Dermatitis herpetiformis (Morbus Duhring) kann bei bis zu 25% der Zöliakie-Patienten auftreten.

Trotz der Möglichkeit einer differenzierten und rationalen Diagnostik ist die Zöliakie aufgrund ihres breiten klinischen Spektrums und bei fehlender Anwendung serologischer Screening-Methoden weit unterdiagnostiziert. Heute beträgt die diagnostische Latenz immer noch ein paar Jahre. Eine verzögerte Erstdiagnose verhindert die frühzeitige Einleitung der glutenfreien Diät, einer sehr effektiven Therapiemöglichkeit mit präventivem Potenzial.

Indikation zur Diagnostik

Die Bestimmung von IgA und Transglutaminase-Ak (IgA) ist in folgenden Fällen indiziert:

- Verdacht einer Zöliakie oder Dermatitis herpetiformis
- Screening bei Verwandten 1. und 2. Grades von Zöliakie-Patienten
- Serologische Abklärung bei Zottenatrophie unklarer Genese
- Verlaufskontrolle und Diätüberwachung bei Zöliakie
- Serologische Abklärung bei Erkrankungen mit einem erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Zöliakie
 - Down-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom
 - Autoimmunerkrankungen (Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunhepatitis [bei Kindern], Kollagenosen [z. B. Sjögren-Syndrom])



Histo- und immunpathologische Befunde bei Zöliakie

(a) Nachweis von IgA-Autoantikörpern gegen Endomysium mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Esophagus. (b) Schematische Darstellung der Transglutaminase 2 (erzeugt mit Swiss Model, <http://swissmodel.expasy.org/interactive>). (c) Zöliakie Typ 3b der Marsh-Klassifikation, HE-Färbung mit stummelförmig verkürzten Dünndarmzotten. (d) CD8-Immunhistochemie eines Oberflächenepithels mit durchschnittlich 60–70 T-Lymphozyten/100 Enterozyten im lymphozytären entzündlichen Infiltrat in der Lamina propria (x 100).

- Selektiver IgA-Mangel
- Juvenile chronische Arthritis
- Osteoporose
- Reizdarmsyndrom
- Minderwuchs
- Vitiligo
- Erhöhte Abortrate

Das Wichtigste auf einen Blick

Die Zöliakie ist eine häufige entzündliche Erkrankung, die bei genetischer Prädisposition durch glutenhaltige Nahrungsmittel ausgelöst wird. Bei klinischem Verdacht auf eine Zöliakie sollten primär Transglutaminase-Ak (IgA) bestimmt und ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden. Diese Empfehlung gilt für alle Altersgruppen. Bei vermindertem Gesamt-IgA sollten Gliadin-Ak (deamidiert, IgG), Endomysium-Ak (IgG) oder Transglutaminase-Ak (IgG) untersucht werden. Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der serologischen und histopathologischen Zöliakie-Diagnostik ist eine regelmäßige und ausreichende Zufuhr von Gluten.

Diagnostik der Zöliakie

Die Diagnose stützt sich auf folgende Befunde:

- Klinik und Anamnese (auch Familienanamnese)
- Nachweis Zöliakie-spezifischer Antikörper
- Histologischer Nachweis einer Enteropathie (Marsh 1-3)
- Ggf. molekulargenetischer Nachweis der HLA-Risikoallele DQ2 und DQ8

Nachweis Zöliakie-spezifischer Antikörper

Die serologische Labordiagnostik der Zöliakie umfasst in erster Linie den Nachweis von Transglutaminase-Ak (IgA) [Sensitivität 74-100 %, Spezifität 78-100 %]. Gleichzeitig ist eine Bestimmung des Gesamt-IgA notwendig. Bei IgA-Mangel empfiehlt sich die Bestimmung von Gliadin-Ak (deamidiert, IgG) bzw. Transglutaminase-Ak (IgG) und Endomysium-Ak (IgG).

Negative Zöliakie-spezifische IgA-Autoantikörper (Transglutaminase-Ak [IgA]) bei einer IgA-kompetenten Person bzw. negative Zöliakie-spezifische IgG-Antikörper bei IgA-Mangel unter langfristiger glutenhaltiger Diät schließen eine Zöliakie zum Zeitpunkt der Untersuchung weitgehend aus. Die Bestimmung von Antikörpern gegen natives Gliadin bzw. Retikulin sowie von Antikörpern gegen Gliadin und Transglutaminase im Speichel und Stuhl sind nicht geeignet. Blut-Schnelltests sind in keinem Fall Ersatz für quantitative serologische Tests oder für eine Biopsie.

Histologischer Nachweis einer Enteropathie

Bei Personen mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie soll bei deutlich positiver Serologie (>3-fache Erhöhung des oberen Grenzwertes) eine histologische Untersuchung der Dünndarmschleimhaut zur Diagnosesicherung erfolgen. Bei gering erhöhten Antikörpertitern (<3-fache Erhöhung des oberen Grenzwertes) und Symptombefreiheit sollte nach 3-6 Monaten eine serologische Kontrolle durchgeführt werden. Ist eine Biopsie indiziert, sollte die Entnahme von 6 Biopsaten aus unterschiedlichen Regionen des Duodenums (inkl. Bulbus duodeni, mittleres und distales Duodenum) erfolgen. Die histologische Untersuchung wird gemäß den modifizierten MARSH-Kriterien beurteilt. Für eine Diagnose bei Erwachsenen wird bis auf eine Ausnahme immer eine Histologie benötigt.

Molekulargenetischer Nachweis

Den HLA-Klasse-II-Proteinen DQ2 und DQ8 kommt die stärkste genetische Prädisposition für eine Zöliakie zu. Sie bestehen aus einer Alpha- und einer Beta-Kette, die von den Genen HLA-DQA1 und HLA-DQB1 kodiert werden. Die früher durchgeführte serologische Typisierung hat nur die Beta-Kette der HLA-DQ2- und HLA-DQ8-Moleküle erkannt und konnte wegen der hohen Prävalenz daher allenfalls zur Ausschlussdiagnostik verwendet werden. Die molekulargenetische Typisierung ist wesentlich exakter, da das Zöliakie-assoziierte HLA-DQ2-

Heterodimer ausschließlich von den Allelen DQA1*0501 und DQB1*0201 und das Zöliakie-assoziierte HLA-DQ8-Heterodimer ausschließlich von den Allelen DQA1*0301 und DQB1*0302 kodiert wird. Dadurch wird die Ausschlussicherheit gegenüber der serologischen Typisierung wesentlich erhöht. Darüber hinaus ist die gezielte Bestimmung dieser Allele nach langer Diät, wenn keine krankheitsspezifischen Antikörper mehr nachweisbar sind und die Diagnose nie histologisch bestätigt wurde, indiziert.

Diagnostik der Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen sollten unter einer Glutenbelastung die Antikörper alle 6 Monate für 2 Jahre bestimmt werden. Bei fehlenden Symptomen und negativem Antikörpernachweis über 2 Jahre sollten sicherheitshalber nach 5-10 Jahren die Antikörper kontrolliert werden.

Die verbesserten Labormethoden erlauben eine nicht invasive Diagnostik bei Kindern. Bei typischer Klinik und Laborbefunden kann der Verzicht auf eine Biopsie erwogen und die Diagnose einer Zöliakie ohne histologische Bestätigung gestellt werden, wenn alle folgenden Voraussetzungen erfüllt sind:

- Klassische (gastrointestinale) Manifestation
- 10-fach über dem Grenzwert erhöhte Transglutaminase-Ak (IgA)
- Nachweis von Endomysium-Ak (IgA)
- Aufklärung der Eltern über die Vor- und Nachteile einer duodenalen Biopsie durch einen Kindergastroenterologen

Weiterführende und Differenzialdiagnostik

Da die Zöliakie in bis zu 30 % der Fälle mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist, ist das Screening für Autoimmunthyreoiditis, Autoimmunhepatitis und Diabetes mellitus Typ 1 empfohlen.

Differenzialdiagnostisch ist der Nachweis von allergischen Reaktionen gegen Weizenmehl (Prick-Test und IgE gegen Weizenmehl/f4) wegweisend für eine Weizenallergie. Das Vorhandensein einer Histaminintoleranz kann durch die Bestimmung von Diaminoxidase bzw. Methylhistamin untermauert werden. Der Verdacht einer primären Laktoseintoleranz kann durch einen Laktase-Genetest bestätigt werden. Eine Weizensensitivität bzw. eine FODMAP-Intoleranz (engl., fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols) können nach Ausschluss einer Zöliakie bzw. Weizenallergie durch einen entsprechenden Belastungs- bzw. Auslassversuch bestätigt werden. Infektiöse (z.B. parasitäre) Darmerkrankungen können durch Stuhl- bzw. serologische Tests untersucht werden. Bei Verdacht auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen können neben den Analysen zum Nachweis einer Entzündung, wie CRP, großes Blutbild oder Calprotectin im Stuhl, auch

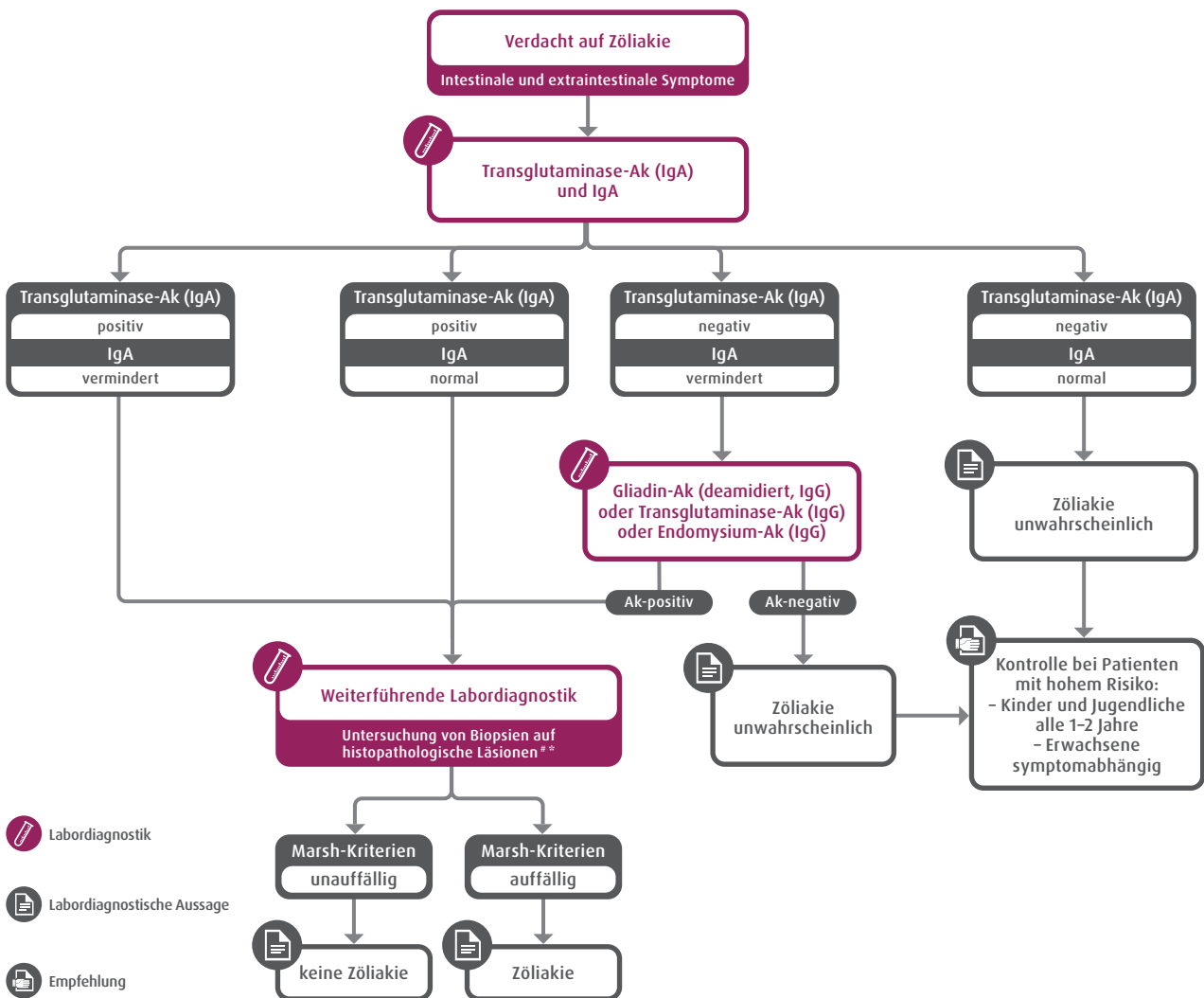
serologische Untersuchungen zum Nachweis von ASCA (IgA/IgG) bzw. AIE-75-Ak veranlasst werden. Des Weiteren kommen insbesondere bei Kindern neben Nahrungsmittelallergien auch seltene Durchfallerkrankungen wie Fruktose-Malabsorption und Immundefekte differenzialdiagnostisch infrage.

Therapie und Verlaufskontrollen

Die einzig verfügbare und effektive Therapie ist eine lebenslang einzuhaltende strikte glutenfreie Diät. Personen mit Zöliakie unter glutenfreier Diät sollten regelmäßig klinisch und serologisch untersucht werden. Die serologische Untersuchung schließt die Bestimmung von Zöliakie-spezifischen Antikörpern ein, wobei zusätzlich Labordiagnostik insbesondere bei

klinischen Auffälligkeiten individuell durchgeführt werden kann. Unter einer glutenfreien Diät sollten Transglutaminase-Ak (IgA) im ELISA innerhalb von 6 Monaten deutlich abfallen und nach spätestens 2 Jahren im Normbereich sein. Weiterhin positive Werte bzw. ein erneuter Anstieg weisen in erster Linie auf Diätfehler hin. Im Rahmen der Kontrolluntersuchungen sollten bei initial nachgewiesenem Mangel folgende Laborparameter zusätzlich erhoben werden: Blutbild, Eisenparameter (Ferritin oder Transferrinsättigung), 25OH-Vitamin D, Folsäure, Vitamin B12 bzw. Holotranscobalamin (Holo-TC) und TSH, Transaminasen bei initialer Leberwerterhöhung sowie bei vorausgegangenem Mangel oder klinischen Symptomen für Mangelerkrankungen auch weitere Mikronährstoffe.

Labordiagnostik bei klinischem Verdacht auf eine Zöliakie oder histopathologisch auffälligem Befund (Marsh 1, 2 oder 3) nach der aktuellen S2k-Leitlinie Zöliakie



* Bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit hohen Transglutaminase-Ak (IgA)-Titern (≥ 10 -fachen Wert des Grenzwertes) sollte nach vorheriger Aufklärung der Eltern durch einen Kindergastroenterologen über das Für und Wider einer Diagnose ohne Biopsien eine Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien als Option angeboten werden. Entscheiden sich die Eltern nach dem Gespräch für die Diagnosesstellung ohne Biopsien, sollte zur Diagnosesicherung in einer zweiten Blutprobe EMA-IgA bestimmt werden.

** Erwachsene mit hohen Transglutaminase-Ak (IgA)-Titern (> 10 -fachen Wert des Grenzwertes) und Kontraindikation zur oberen Endoskopie mit Biopsieentnahmen (z. B. Patienten mit Gerinnungsstörung) sollte eine Zöliakiediagnose ohne Biopsie angeboten werden, wenn EMA-IgA in der zweiten Blutprobe nachgewiesen wurde.

Autor:

Prof. Dr. med. Cassian Sitaru, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Felber J et al.: Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Z Gastroenterol. 2022; 60 (5): 790–856, doi: 10.1055/a-1741-5946.
2. Schuppan D, Zimmer K-P: Diagnostik und Therapie der Zöliakie. Deutsches Ärzteblatt 2013; 10 (49): 835–846.
3. Schuppan D, Leffler LA: Update on Serologic Testing in Celiac Disease. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2520–2524.
4. Husby S et al.: ESPGHAN guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54 (1): 136–160.
5. Gorog et al.: S2k guidelines (consensus statement) for diagnosis and therapy of dermatitis herpetiformis initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jun; 35 (6): 1251–1277, doi: 10.1111/jdv.17183.

Stand: Juli/2022

Ihr Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Cassian Sitaru
MVG Autoimmundiagnostik
c.sitaru@mvz-clotten.de
Tel.: 0761 31 90 53 14