

Zöliakie – Multimodale labormedizinische Diagnostik / Stufendiagnostik

Zöliakie ist eine lebenslang persistierende, systemische Autoimmunerkrankung, die bei genetisch prädisponierten Personen durch Gluten des Weizens und Prolamine verwandter Getreide (Roggen, Dinkel, Gerste) ausgelöst wird. Eine konsequent glutenfreie Ernährung ist bisher die einzige Therapiemöglichkeit.

Medizinischer Hintergrund

Klinisch präsentiert sich die Zöliakie vielfältig. Dabei kann sich die Erkrankung in jedem Lebensalter manifestieren. Die Symptome sind individuell sehr verschieden. Sie können gastrointestinal oder extra-intestinal auftreten. Mitunter werden gar keine Anzeichen bemerkt. Häufig manifestiert sich die Zöliakie in einer chronischen Entzündung und Schädigung der Dünndarmschleimhaut mit Kryptenhyperplasie und Zottenatrophie. Daraus resultiert eine Malabsorption, die u.a. zu chronischer Diarrhoe, abdominalem Schmerz, Gewichtsverlust und bei Kindern zu Wachstumsstörungen führen kann. Nachfolgender Mangel an B-Vitaminen (Vitamin B1, B6, B12) führt ggf. zu neurologischen Beschwerden, während Osteopenie und Osteoporose auf einen Mangel an Vitamin D und Kalzium zurückzuführen sind (siehe Tabelle 1 Manifestationen der Zöliakie). Darüber hinaus zählt eine blasenbildende Hauterkrankung in Form der Dermatitis herpetiformis Duhring zu den möglichen klinischen Manifestationen.

Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder wird die Zöliakie auch als „Chamäleon der Gastroenterologie“ bezeichnet. Zahlreiche Fälle werden daher erst nach mehreren Jahren diagnostiziert.

Manifestationen der Zöliakie	
<i>Gastrointestinale Symptome</i>	<i>Extra-intestinale Symptome</i>
Chronische Diarrhoe	Unklarer Gewichtsverlust
Chronische Obstipation	Chronische Erschöpfung/Müdigkeit
Erbrechen mit/ohne Übelkeit	Verminderte Wachstumsgeschwindigkeit bei Kindern / Kleinwuchs
Postprandiales Völlegefühl	Verspätete Pubertätsentwicklung
Chronische abdominale Schmerzen	Aphten
Flatulenz	Neurologische Störungen (Polyneuropathie, Tetanie, Muskelschwäche)
Gebälhtes Abdomen	Arthralgien
	Ataxie
	Osteoporose, Osteopenie
	Nachtblindheit
	Hautveränderungen

Tabelle 1: Manifestationen der Zöliakie

Pathogenese der Zöliakie

Die Zöliakie wird durch eine Überreaktion des Immunsystems nach der Aufnahme des Getreideproteins Gluten ausgelöst, das aus den Speicherproteinen Prolamin und Glutenin besteht. Prolamine, wie die Gliadine im Weizen, enthalten ungewöhnlich hohe Anteile der Aminosäuren Glutamin und Prolin, wodurch aufgrund fehlender menschlicher Enzyme ein vollständiger Abbau der Proteine verhindert wird. Es entstehen Gliadinpeptide, die das Dünndarmepithel passieren und in das darunterliegende Bindegewebe gelangen, wo sie von dem Enzym Gewebetransglutaminase Typ 2 deamidiert werden. Dies führt zu einer erhöhten Immunogenität des Gliadins.

Bei gegebener genetischer Disposition werden diese deamidierten Gliadinpeptide durch HLA-DQ2/HLA-DQ8-positive, antigenpräsentierende Zellen den T-Zellen präsentiert. Die dadurch aktivierten Gliadin-spezifischen T-Helferzellen sezernieren verschiedene Zytokine (Interferon- γ , TnF- α und Interleukin-2), die die Expression von Matrixmetalloproteinasen induzieren. Diese verursachen eine direkte Schädigung der Dünndarm-Mukosa. Darüber hinaus werden B-Zellen aktiviert, die Antikörper gegen die deamidierten Gliadinpeptide und die körpereigene Gewebetransglutaminase produzieren. Diese Antikörper werden in der Labordiagnostik nachgewiesen.

Diagnostik der Zöliakie

Die Diagnostik der Zöliakie (siehe auch Diagnosealgorithmus im Anhang) stützt sich auf eine Kombination aus:

- Klinik und Anamnese (auch Familienanamnese)
- Nachweis Zöliakie spezifischer Antikörper
- histologischem Nachweis einer Enteropathie
- molekularbiologischem Nachweis der HLA Heterodimere DQ2 (Risikoallele DQA1*05:01 / DQB1*02:01, DQA1*05:05 / DQB1*02:02) oder DQ8 (Risikoallele DQA1*03:01 / DQB1*03:02)

Wichtig:

Vor Durchführung der Serologie bzw. Endoskopie muss sichergestellt sein, dass sich die Patienten/Patientinnen glutenhaltig ernähren. Glutenhaltige Produkte dürfen nicht reduziert oder vermieden werden, da die Testzuverlässigkeit von Serologie und Biopsie sonst verringert wird.

Die HLA-Genotypisierung (s.u.) kann hingegen unabhängig vom Ernährungs- bzw. Entzündungszustand erfolgen.

A) Nachweis Zöliakie-spezifischer Antikörper

- Initial ist, unabhängig vom Alter, ausschließlich die Bestimmung der Antikörper gegen Gewebetransglutaminase Typ 2 (tTG) IgA und des Gesamt-IgA indiziert.
- Bei erniedrigtem Gesamt-IgA im Serum und negativen Gewebetransglutaminase IgA-Antikörpern wird die Bestimmung der IgG-Antikörper gegen Gewebetransglutaminase, gegen Endomysium IgG oder gegen deamidierte Gliadinpeptide IgG empfohlen.
- Die Bestimmung der IgA-Antikörper gegen Endomysium (EMA-IgA) sollte aus einer 2. Blutprobe bei Patienten/Patientinnen mit hohen IgA-Antikörpertitern gegen Gewebetransglutaminase und Kontraindikation zur oberen Endoskopie erfolgen bzw. bei Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren mit einer tTG-IgA Konzentration gleich/über dem 10fachen des Grenzwertes ohne geplanter Durchführung einer Biopsie. Ebenfalls wird die Bestimmung der EMA-IgA bei asymptomatischen Personen mit positiven tTG-IgA Antikörpertitern <3fach des oberen Grenzwertes als Kontrolle nach 2-3 Monaten unter glutenhaltiger Kost zusätzlich zur Bestimmung der tTG-IgA Antikörper empfohlen.

Labormedizinischer Ausschluss einer Zöliakie:

Negative IgA-Antikörper gegen Gewebetransglutaminase Typ 2 bei einer IgA-kompetenten Person bzw. negative Zöliakie-spezifische IgG-Antikörper bei IgA-Mangel unter langfristiger glutenhaltiger Kost schließen eine Zöliakie zum Zeitpunkt der Untersuchung weitgehend aus.

Labormedizinische Befunde als Indikation für eine anschließende histologische Abklärung auf Enteropathie

- Bei Personen mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie ist bei positiver Serologie eine Dünndarmbiopsie zur Diagnosesicherung indiziert.
- Bei Kindern und Erwachsenen auch ohne Zeichen oder Symptomen einer Zöliakie mit einem positiven tTG-IgA-Titer <3fach des oberen Grenzwertes sollte nach 2-3 Monaten erneut eine Serologie vorgenommen werden. Im Fall einer Bestätigung der initialen Laborbefunde ist eine Endoskopie mit Biopsie durchzuführen.
- Personen mit IgA-Mangel sollten auch bei hohen Zöliakie-spezifischen IgG-Antikörper-Titern eine histologische Untersuchung der Dünndarmschleimhaut durchführen lassen, weil IgG-Titer keine gute Korrelation zur Schleimhautschädigung zeigen.
- Bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren sollte bei tTG-IgA-Konzentrationen auch unter dem 10fachen des Grenzwertes eine duodenale Biopsie durchgeführt werden.

B) Molekulargenetische HLA-Diagnostik

Die Bestimmung der HLA-Marker kann eingesetzt werden zum:

- Ausschluss einer Zöliakie bei Risikopatienten,
- bei glutenfreier Diät,
- bei unklaren Autoantikörper-Befunden.

Da auch ca. 30% aller Gesunden diese Merkmale tragen, ist die HLA-Typisierung jedoch nicht als alleiniges Diagnostikum zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose „Zöliakie“ geeignet.

Wichtig:

Die HLA-Genotypisierung kann hingegen unabhängig vom Ernährungs- bzw. Entzündungszustand erfolgen.

Die molekulare Analytik belastet nicht Ihr Laborbudget.

Material:

Serologie: 1 ml Serum

HLA-Typisierung: EDTA-Blut: 1-2 ml; Anforderung: „HLA-Typisierung bei V.a. Zöliakie“ und Einverständniserklärung nach dem Gendiagnostikgesetz

Kontakt Serologie:

Dr. rer. nat. Ulrike Schünke Tel. 0231-9572-1185
Dr. med. Petra Kappelhoff Tel. 0231-9572-0

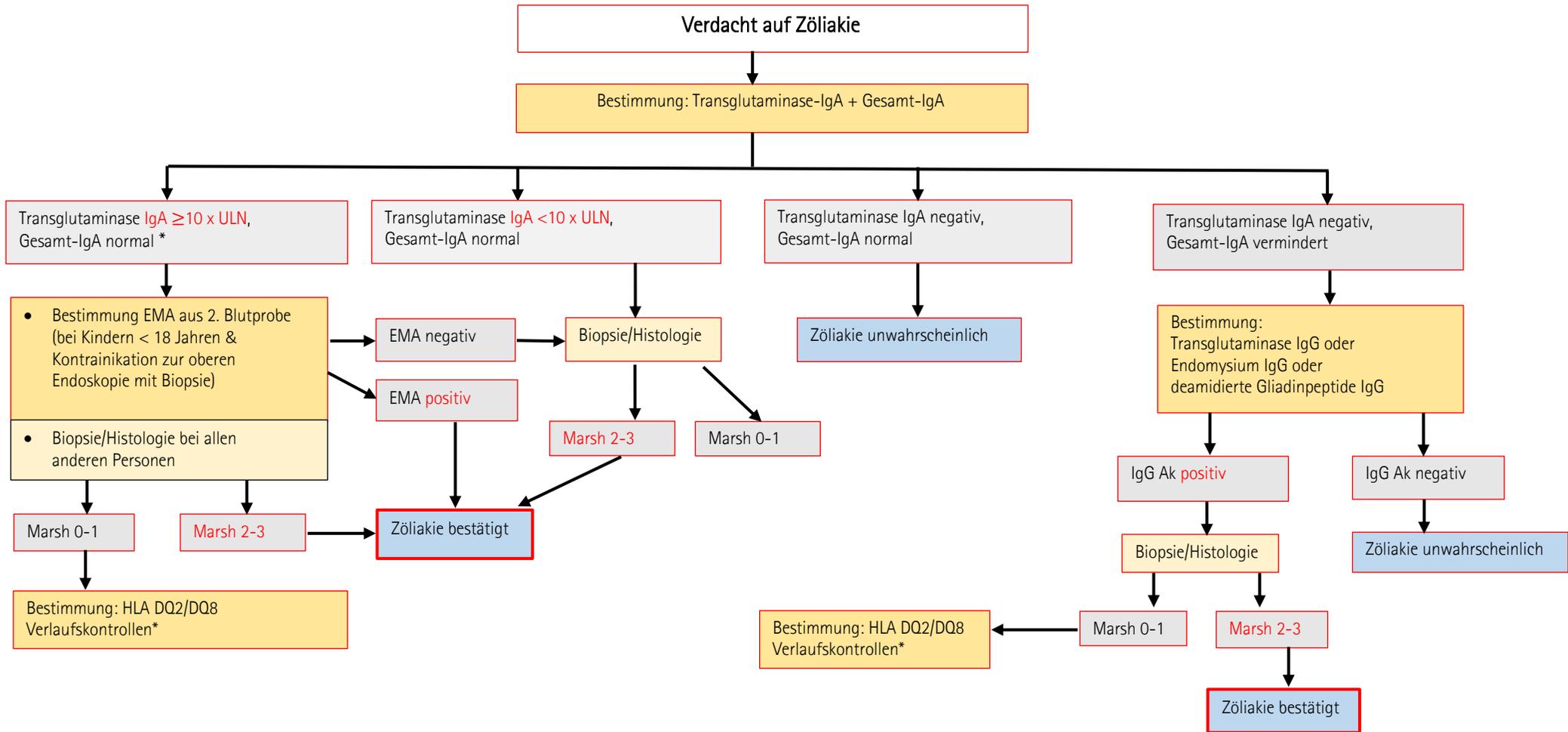
Kontakt molekulargenetische HLA-Diagnostik:

Dr. med. Stefan Wieczorek Tel. 0231-9572-6650
Dr. rer. medic. Raina Yamamoto Tel. 0231-9572-6666

Literatur:

1. Felber J. et al.: Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS); Dezember 2021 – AWMF-Registernummer: 021-021
2. ESPGHAN Guidelines for diagnosing Coeliac Disease 2020; JPGN 2020, 70: 141-157
3. Zeitz J., Studerus D.: Zöliakie, Review Schweizer Gastroenterologie 2, 16-23 (2021)

Stufendiagnostik Zöliakie: (Voraussetzung für Diagnostik: glutenhaltige Kost!)



ULN = oberer Grenzwert

* Beratung durch Spezialisten, d.h. bei Kindern -> Beratung durch Kindergastroenterologen

Diagnostik Labor

Ergebnisse Labor und/oder Biopsie/Histologie

Befund abschließend

Diagnostik Biopsie/Histologie