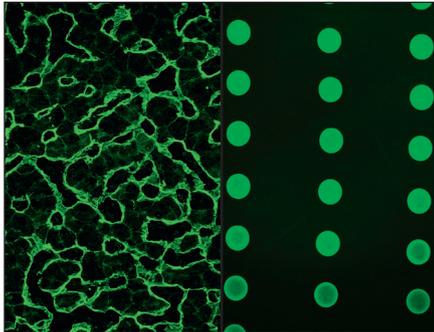




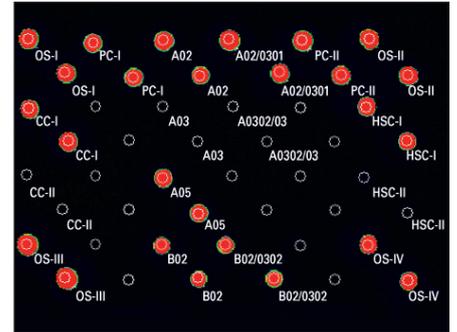
Diagnostik der Zöliakie



Anti-tTG IIF (Primatenleber, IgA)
Z-AGFA EUROPLUS® (GAF-3X, IgG)



Anti-tTG ELISA (IgA)
Z-AGFA ELISA (GAF-3X, IgG)



HLA-DQ2/DQ8 EUROArray

Die serologische Labordiagnostik der **Gluten-sensitiven Enteropathie (GSE, Zöliakie)** und der **Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD)** stützt sich auf die Bestimmung der **Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (Anti-tTG)** und **gegen desamidierte Gliadin-Fragmente (Z-AGFA)**.

Darüber hinaus untersucht man die **Genmerkmale HLA-DQ2/DQ8**: Sind sie nicht vorhanden, ist eine Zöliakie so gut wie ausgeschlossen. Liegen Zöliakie-typische Symptome vor und sind die Laborbefunde eindeutig, kann man den Patienten die Endoskopie ersparen¹.

Anti-tTG werden durch indirekte Immunfluoreszenz (IIF) oder ELISA² bestimmt (Synonym: Anti-Endomysium, ein abwegiger, nicht mehr haltbarer Begriff). Für die IIF verwendet man Gefrierschnitte von Primatenorganen: In der Erstbeschreibung war es Ösophagus, besser geeignet sind aber Darm, Leber, humane Plazenta und humane Nabelschnur. Gewebe von Nagetieren ist unbrauchbar, es reagiert schwächer und zeigt in einzelnen Fällen unspezifische Reaktionen. Für den ELISA werden als Antigen-Substrate native Gewebstransglutaminase aus humaner Plazenta oder rekombinantes humanes Antigen verwendet. Die Übereinstimmung zwischen IIF und ELISA beträgt bei Anti-tTG-Titern ab 1:32 nahezu 100%.

Zur Bestimmung der Antikörper gegen Gliadin wird kein natives Vollantigen mehr eingesetzt, da dieses im IgG mit einem Viertel der Normalbevölkerung positiv reagiert. Man untersucht heute die **Z-AGFA** und verwendet als Zielantigen das gentechnisch hergestellte hochspezifische „Gliadin-analoge Fusionspeptid GAF-3X“³.

Hinweis für Interessierte: Das Fusionspeptid GAF-3X besteht aus zwei Komponenten: Einem künstlichen Nonapeptid, das im Hinblick auf die Reaktivität mit Zöliakie-Seren empirisch aus tausenden artifizierter Varianten ausgesucht wurde, und einem winzigen Nonapeptid-Abschnitt des Gliadins, dessen Glutamin durch Glutaminsäure ersetzt wurde. Diese Transglutaminierung ist ein physiologischer Prozess, das Reaktionsprodukt wirkt bei Zöliakie toxisch. Die restlichen 98% des Gliadins werden ausgesondert – immunologischer Ballast, der im ELISA nur ein Ziel für unspezifische Reaktionen abgibt. Das Konstrukt wird zur Steigerung der Sensitivität in trimerer Form exprimiert.

Während Z-AGFA der Klasse IgG bei Gesunden und Patienten mit anderen Darmkrankheiten praktisch nicht vorkommen, beträgt ihre Prävalenz bei unbehandelten GSE und DHD über 95%. Z-AGFA werden zur Primärdiagnose und zur Verlaufskontrolle bestimmt: Bei Gluten-freier Diät fallen die Z-AGFA auf niedrige Werte ab und die Symptomatik geht zurück. Unter Gluten-Belastung kommt es innerhalb weniger Tage zu einem Anstieg der Antikörper und zu einem Rezidiv. Permanent hohe Antikörperspiegel sprechen dafür, dass eine Gluten-freie Diät nicht eingehalten wird.

Mit der GSE assoziiertes Anti-tTG besteht vorwiegend aus IgA, IgG kommt, in niedriger Konzentration, nur bei 50% der IgA-positiven Seren vor, IgM spielt keine Rolle. Zeigen sich bei Verdacht auf eine GSE keine IgA-Antikörper gegen Gliadin oder tTG im Serum, sollte an die Möglichkeit eines selektiven IgA-Mangels gedacht und das Gesamt-IgA bestimmt werden. In diesem Fall treten hochtitrige Anti-tTG der Klasse IgG in den Vordergrund. Solche Patienten

sind vor Transfusionen mit Vollblut zu warnen. Bei 6,4% der GSE-Fälle liegt, weit überdurchschnittlich häufig, ein selektiver IgA-Mangel vor⁴, dann ist der IgA-Anti-tTG ELISA negativ. Um in solchen Fällen eine GSE nicht zu übersehen, sollte man von vornherein sowohl Anti-tTG als auch Z-AGFA der Immunglobulinklassen IgA und IgG parallel bestimmen, **mindestens aber Anti-tTG im IgA (Sens: 100%, Spez: 99%)⁵ und Z-AGFA im IgG (Sens: 98%, Spez: 99%)^{5,6}**. Müsste man sich für einen einzigen Test entscheiden, dann für das IgA-unabhängige Z-AGFA, und nur bei einem inplausiblen Ergebnis das Spektrum vervollständigen.

Die manifeste GSE hat in Deutschland eine Prävalenz von 90 Fällen pro 100.000 Einwohner, sie lässt sich ohne weiteres klinisch erkennen. Eine latente Zöliakie (330 bis 900 Fälle pro 100.000) zu diagnostizieren, ist schon wesentlich schwieriger, zum Beispiel bei Kindern mit retardierter Entwicklung. Weil man nicht immer gleich eine Darmspiegelung veranlassen und eine Glutenfreie Diät verordnen kann, bleiben viele Verdachtsfälle nicht aufgeklärt, und mancher Zöliakie-Kranke wird nicht behandelt.

Es ist ein glücklicher Umstand, dass man heute durch einfache Laboruntersuchungen Klarheit schaffen kann. In den Lehrbüchern der Gastroenterologie findet man leider nur wenige Informationen über Autoantikörper bei GSE, deren serologische Bestimmung diagnostisch im Wettbewerb mit der Endoskopie steht.

¹ ESPGHAN-Leitlinien: Husby et al., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012, 54(1): 136-160.

² Der Nachweis von Anti-tTG ist durch die Patentfamilie um das Europäische Patent EP0912898 geschützt. EUROIMMUN besitzt die entsprechende Lizenz.

³ Schwertz et al., Clin Chem 2004, 50:2370-2375, weiterentwickelt von EUROIMMUN: Probst et al. 2007, DE-OS 10 2007 025 291.0).

⁴ Wolf et al., PLOS ONE 2014, 9(5): e97853

⁵ Buffler et al., Gastroenterol 2015, 53: 108–114.

⁶ Brusca, Adv Clin Chem 2015, 68: 1–55.