

## Autoimmunologische, molekulargenetische und histologische Diagnostik

## Therapie und Verlaufskontrollen

Die einzig verfügbare und effektive Therapie ist eine lebenslang einzuhalten 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.

## Hinweise zur Probenentnahme und Präanalytik

Die Einsendung von Biopsien für die konventionelle histologische Untersuchung sollte in Formaldehyd erfolgen und auf dem Einsendeformular (Überweisungsschein Muster 6/Pathologie) angefordert werden. Für den Antikörpernachweis ist die Einsendung einer Serumprobe mit der entsprechenden Anforderung (Überweisungsschein Muster 10) ausreichend. Für die HLA-Typisierung ist die Einsendung eines separaten EDTA-Röhrchens und einer Einwilligungserklärung nach Gendiagnostikgesetz erforderlich.

## Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	1 ml Serum, 3 ml EDTA-Blut (HLA-Typisierung), Biopsat in Formaldehyd-Lösung				
Probentransport	Standardtransport				
Methode	ELISA oder IFT   Molekulargenetische HLA-Diagnostik*   Histologie				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Transglutaminase-Ak (IgA)	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16
Transglutaminase-Ak (IgG)	32505	€ 9,50	3877	€ 26,23	€ 30,16
Endomysium-Ak (IgA)	32505	€ 9,50	3807	€ 16,90	€ 19,44
Gliadin-Ak (deamidiert, IgA, IgG)	32479	€ 14,70	3877	€ 26,23	€ 30,16
Zöliakie-Ak (IgA, Transglutaminase-Ak (IgA))	32103 32505	€ 0,60 € 9,50	3571 3877	€ 34,97	€ 40,22
Histologische Untersuchung	1 x 19310 3 x 19312 1 x 19321	€ 40,40	1 x 4801 3 x 4815 3 x 4815A	€ 114,68	€ 131,88
HLA-DQC2/DQ8-Typisierung in hoher Auflösung*	3 x 32932	€ 99,00	4009	€ 157,38	€ 180,99

\* Immer separates EDTA-Röhrchen und Einwilligungserklärung nach GenDG erforderlich.

Autor:  
Prof. Dr. med. Cassian Sitaru (C.Sitaru@mvz-clotten.de), Limbach Gruppe

Literatur:  
1. Felber J et al.: 021/021 – S2k-Leitlinie: Zöliakie. DGVS / DZG 2014, AWMF-Reg.-Nr. 021/021.  
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.

Stand: August / 2018

Ihr Ansprechpartner:  
Dr. med. Claudia Rudolph  
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin  
E-Mail: c.rudolph@labor-leipzig.de  
Telefon: +49 341 6565-761

MVZ Labor Reising-Ackermann  
und Kollegen GbR  
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig  
Tel.: +49 341 6565-100 | www.labor-leipzig.de

LIMBACH GRUPPE

MVZ Labor Leipzig  
Dr. Reising-Ackermann und Kollegen

## 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.

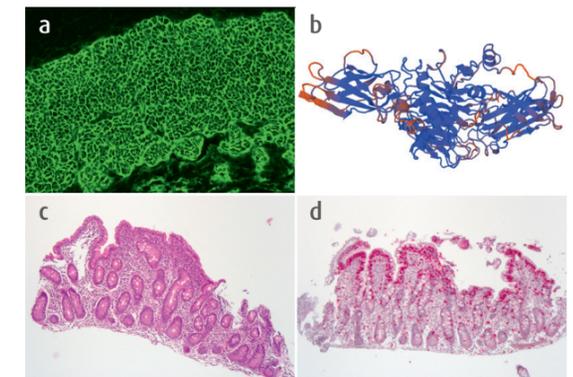
Trotz der Möglichkeit einer differenzierten und rationalen Diagnostik ist die Zöliakie aufgrund ihres breiten klinischen Spektrums und bei fehlender Anwendung serologischer Screening-Methoden weit unterdiagnostiziert. Heute beträgt die diagnostische Latenz immer noch ein paar Jahre. Eine verzögerte Erstdiagnose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

## Indikation zur Diagnostik

Die Bestimmung von IgA, Transglutaminase-Ak (IgA) oder Endomysium-Ak (IgA) ist indiziert bei:

## 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) oder Endomysium-Ak (IgA) bestimmt und ein IgA-Mangel ausgeschlossen werden. Diese Empfehlung gilt für alle Altersgruppen. Bei vermindertem Gesamt-IgA sollten Gliadin-Ak (deamidiert, IgG) oder Transglutaminase-Ak (IgG) untersucht werden.



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).

- 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
  - Verwandte 1. Grades
  - Down-Syndrom, Ullrich-Turner-Syndrom, Williams-Beuren-Syndrom
  - Autoimmunerkrankungen (Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunhepatitis [bei Kindern], Kollagenosen [z. B. Sjögren-Syndrom])
  - Selektiver IgA-Mangel
  - Juvenile chronische Arthritis
  - Osteoporose
  - Reizdarmsyndrom
  - Minderwuchs
  - Vitiligo
  - Erhöhte Abortrate

MVZ Labor Leipzig  
Dr. Reising-Ackermann und Kollegen

MVZ Labor Reising-Ackermann  
und Kollegen GbR  
Strümpellstraße 40 | 04289 Leipzig  
Tel.: +49 341 6565-100 | www.labor-leipzig.de

LIMBACH GRUPPE

### Diagnostik der Zöliakie

Die Diagnose stützt sich auf folgende Befunde:

- Klinik und Anamnese (auch Familienanamnese)
- Nachweis Zöliakie-spezifischer Antikörper
- Histologischer Nachweis einer Enteropathie (Marsh 2-3)
- 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%] und ggf. Endomysium-Ak (IgA) [Sensitivität 83-100%, Spezifität 95-100%]. Gleichzeitig ist eine Bestimmung des Gesamt-IgA notwendig. Bei IgA-Mangel empfiehlt sich die Bestimmung von Gliadin-Ak (deamidiert, IgG) bzw. Transglutaminase-Ak (IgG).

Negative Zöliakie-spezifische IgA-Autoantikörper (Transglutaminase-Ak (IgA) und Endomysium-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 Diagnose-sicherung 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) erfolgen. Die histologische Untersuchung wird gemäß den modifizierten MARSH-Kriterien beurteilt.

### 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 Typi-

sierung 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),
- Nachweis von ausgewählten HLA-DQ2- und -DQ8-Allelen,
- Aufklärung der Eltern über die Vor- und Nachteile einer duodenalen Biopsie und
- klinische und serologische Remission unter glutenfreier Diät.

### 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 wer-

den. Der Verdacht einer primären Laktoseintoleranz kann durch einen Laktase-Genestest 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 ent-

zündliche 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 in Frage.

### Labordiagnostik bei Verdacht auf Zöliakie – Algorithmus für rationale Stufendiagnostik

