

Messgröße:

HLA-DQ2/DQ8

Beschreibung, Pathophysiologie:

Die Bestimmung von HLA-DQ2/DQ8 dient zum Nachweis krankheitsassoziiertes HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Allele, die für die beiden Untereinheiten der heterodimeren humanen Leukozytenantigene DQ2 (HLA-DQ2.2 und -DQ2.5) sowie DQ8 kodieren. In den 2012 von der „European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)“ publizierten Leitlinien zur Zöliakie-Diagnostik wird ausschließlich der Subtyp HLA-DQ2.5 als Zöliakie assoziiert angesehen und mit HLA-DQ2 bezeichnet. Andere Studien zeigen jedoch, dass mit HLA-DQ2.2 ein weiterer HLA-DQ2-Subtyp ebenfalls mit der Zöliakie assoziiert ist. HLA-DQ2 und -DQ8 sind als genetische Komponenten mit der Zöliakie (Gluten-sensitive Enteropathie, einheimische Sprue) assoziiert, jedoch sind auch etwa 50% der gesunden Bevölkerung Träger mindestens eines dieser beiden Antigene. Somit dient die molekulargenetische Bestimmung im Wesentlichen zur Ausschlussdiagnostik.

Die HLA-Antigene spielen bei der Zöliakie möglicherweise auch bei der Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) eine entscheidende Rolle, wobei regional unterschiedliche Häufigkeiten und unterschiedliche Kombinationen der Gene zu verzeichnen sind. Mehr als 98% der Zöliakie-Betroffenen besitzen die genetischen Risikofaktoren HLA-DQ2 (DQ2.2/DQ2.5) bzw. HLA-DQ8. Dabei handelt es sich um heterodimere Oberflächenrezeptoren, die aus einer alpha- und einer beta-Kette bestehen. Der genetische Zusammenhang wird bei der Analyse von Familien deutlich. Die Prävalenz der Zöliakie unter Verwandten ersten Grades liegt bei ca. 10%, bei eineiigen Zwillingen bei 70% und bei zweieiigen Zwillingen dagegen lediglich bei etwa 11%.

Etwa 95% der an Zöliakie Erkrankten besitzen den HLA-DQ2.5-Subtyp, der durch die Allele HLA-DQA1*05:01 (bzw. DQA1*05:05) und HLA-DQB1*02:01 (bzw. DQB1*02:02) kodiert wird. Andere Zöliakie-Patienten weisen dagegen HLA-DQ2.2 auf, das durch die Allele HLA-DQA1*02:01 und HLA-DQB1*02:02 kodiert wird, oder HLA-DQ8, das gemäß der ESPGHAN-Leitlinien durch die Allele HLA-DQA1*03:01 und HLA-DQB1*03:02 determiniert ist. Andere Studien, die den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von HLA-DQ-Merkmalen und der Zöliakie untersucht haben, differenzieren nicht zwischen den HLA-DQA1*03:01/02/03-Allelen und dementsprechend werden alle als alpha-Untereinheit von DQ8 und dementsprechend in Kombination mit DQB1*03:02 als „HLA-DQ8 positiv“ gewertet.

Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung, die bei disponierten Personen als Reaktion auf eine Gluten-Überempfindlichkeit auftritt. Gliadin wird nach der Resorption in der Lamina propria der Darmmukosa durch die Gewebs-Transglutaminase (tTG) desamidiert, wobei bestimmte Glutamin-Residuen durch Glutaminsäure-Residuen ersetzt werden. Bruchstücke (Peptide) des derart modifizierten Gliadins binden sich bei genetischer Veranlagung an die HLA-DQ2/DQ8-Moleküle der antigenpräsentierenden Zellen und werden so den Helfer-T-Zellen dargeboten. Eine umfassende Immunreaktion kommt auf diese Weise in Gang und zieht pathologische Gewebsveränderungen nach sich, vor allem in Form von Dünndarmschädigungen. Bestandteile dieser Immunantwort sind Antikörper gegen Endomysium bzw. gegen tTG und gegen das durch die tTG erzeugte desamidierte Gliadin.

Gluten ist ein Klebereiweiß, das in verschiedenen Getreidearten vorkommt (z. B. Weizen, Gerste, Roggen). Es besteht aus einem Gemisch von Proteinen, die in zwei Gruppen unterteilt werden können: die Prolamine und die Gluteline, wobei Gliadin das häufigste Prolamin darstellt. Verzehren Zöliakie-Patienten Gluten-haltige Nahrungsmittel, so kommt es in letzter Konsequenz zu einer Schädigung der Dünndarmschleimhaut mit dann flacher, mosaikartiger Oberfläche ohne Zottenstrukturen und mit einsehbaren Krypteneingängen. Hieraus resultieren funktionelle Störungen.

Das klinische Erscheinungsbild der Zöliakie umfasst Müdigkeit (78%), Borborygmus (72%), Leibschmerzen (64%), Diarrhoe (56%), Auswirkungen der Malabsorption (44%) mit Gewichtsverlust, Anämie und Wachstumsretardierung bei Kindern, Erbrechen (16%), Verstopfung (12%) und Knochenschmerzen (12%). Bei einigen Patienten mit Gluten-sensitiver Enteropathie besteht zusätzlich eine Dermatitis herpetiformis Duhring (10%), eine chronische, mit Blasenbildung einhergehende Hauterkrankung. Bei prolongierter Erkrankung,

vorwiegend bei Erwachsenen, besteht ein Malignomrisiko von ca. 10%, insbesondere für ein intestinales T-Zell Lymphom.

Indikation:

Das verwendete Testsystem dient ausschließlich der molekulargenetischen in-vitro-Bestimmung krankheitsassoziiertes HLA-DQA1- und HLA-DQB1-Allele, die für die alpha- bzw. beta-Untereinheiten der HLA-DQ2- und HLA-DQ8 Moleküle kodieren, wobei es sich bei DQ2 um die beiden Isoformen HLA-DQ2.2 und HLA-DQ2.5 handelt. Diese genetischen Marker dienen insbesondere zum Ausschluss der glutensensitiven Enteropathie (Zöliakie, Sprue) bei zweifelhaften Biopsie-Ergebnissen, unklarer Serologie (speziell bei Kindern unter 2 Jahren), Patienten unter glutenfreier Diät mit uneindeutiger Diagnose, zur Abklärung der genetischen Prädisposition von Verwandten 1. Grades von Zöliakie-Patienten, bei Patienten mit Dermatitis herpetiformis Duhring, Diabetes mellitus Typ 1 oder Morbus Down sowie bei der Abgrenzung zu anderen Erkrankungen des Verdauungstraktes. Es dient nicht der Gewebetypisierung.

Der Nachweis von HLA-DQ2 bzw. HLA-DQ8 kann zur Stellung der Diagnose Zöliakie beitragen, da mehr als 98% aller Zöliakie-Patienten positiv bezüglich HLA-DQ2 (DQ2.2/DQ2.5) und/oder HLA-DQ8 sind. Obwohl es sich um wenig spezifische Marker handelt (etwa 50% der gesunden Bevölkerung sind ebenfalls positiv für HLA-DQ2 (DQ2.2/DQ2.5) und/oder -DQ8), dient die Abwesenheit dieser Risikofaktoren als wichtiges Ausschlusskriterium für eine Zöliakie, da sie einen hohen negativen Vorhersagewert (NPV, negative prediction value) besitzt. Er liegt bei mindestens 98%. Wird folglich bei einem Patienten weder DQ2.2, DQ2.5 noch DQ8 nachgewiesen, kann die Zöliakie nahezu ausgeschlossen werden.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

[Einverständniserklärung \(Formular auf Homepage\)](#)

Die Zentrale Einrichtung Klinische Chemie erbittet vom Einsender eine Einverständniserklärung für die molekulargenetische Analytik gemäß dem Gendiagnostikgesetz vom 2009/2019. Die Analytik wird nur durchgeführt, wenn eine vollständig ausgefüllte Einverständniserklärung vorliegt.

Falls keine Einverständniserklärung vorliegt, wird der Einsender über einen Textbaustein informiert, dass keine Analytik erfolgen kann:

„Gemäß Gendiagnostikgesetz darf eine Mutationsanalytik erst nach Vorliegen einer Einverständniserklärung durchgeführt werden.“ (nähere Informationen siehe Homepage der ZE Klin. Chemie).“

Probenmaterial:

Humane Patienten-DNA, gewonnen aus EDTA-Vollblut, bzw. EDTA-Vollblut für Direktverfahren.

Einflussfaktoren:

keine

Störfaktoren:

Hohe Heparin-Konzentrationen können die Polymerasekettenreaktion inhibieren, im Extremfall resultiert kein Amplifikat.

Einheit:

entfällt

Umrechnung: -

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Erwartete Ergebnisse:

- HLA-DQ2 (2.2) negativ
- HLA-DQ2 (2.2) positiv
- HLA-DQ2 (2.5) negativ
- HLA-DQ2 (2.5) positiv
- HLA-DQ8 negativ
- HLA-DQ8 positiv

Methode/Messverfahren/Gerät:

Amplifikation eines DNA-Fragments mittels geeigneter Primer durch die Polymerase-Kettenreaktion im Thermocycler, anschließend Hybridisierung an korrespondierenden Microarray-Spots und nach mehreren Waschschritten Detektion über einen Microarray Scanner der Firma Euroimmun.

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit: -

Analysenfrequenz:

Messung ca. alle 14 Tage

Literatur:

1. Packungsbeilage Testkit (Fa. Euroimmun)
2. Labor- und Diagnose, L. Thomas 8. Auflage, 2012

Neueinführung ab:

entfällt

Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.