

## Bezeichnung

PCR des HLA-DQ2 Genotyp

## Synonym

Kein

## Handelsname

Keiner

## 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 und DQ8 kodieren. DQ2 und DQ8 sind als genetische Komponenten mit der Zöliakie (Glutensensitive Enteropathie, einheimische Sprue) assoziiert, jedoch sind auch zwischen 20 % und 40 % der gesunden Bevölkerung Träger mindestens einer 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 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 %.

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) desaminiert, 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 antigenpräsentierten 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.

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 Glutensensitiver 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

Die Bestimmung von HLA-DQ2 und –DQ8 ist vor allem sinnvoll bei:

- Zweifelhafte Biopsie-Ergebnissen.
- unklarer Serologie (speziell bei Kindern unter 2 Jahren oder IgA-mangel).
- Patienten unter glutenfreier Diät mit uneindeutiger Diagnose.
- Der Abklärung der genetischen Prädisposition von Verwandten 1. Grades von Zöliakie-Patienten, (Risikopatienten).
- sowie bei der Abgrenzung anderer Erkrankungen des Verdauungstraktes.

Etwa 95 % der an Zöliakie Erkrankten besitzen den HLA-DQ2 Genotyp, der sich aus den Allelen HLA-DQA1\*0501 (bzw. DQA1\*0505) und HLA-DQB1\*0201 (bzw. HLA-DQB1\*0202) zusammensetzt. Diejenigen, die nicht HLA-DQ2 positiv sind, weisen den Genotyp HLA-DQ8 auf, der durch das Vorhandensein der Allele HLA-DQA1\*0301 und HLA-DQB1\*0302 determiniert ist. Der Nachweis der beiden Leukozytenantigene nimmt eine wichtige Stellung in der Diagnose der Zöliakie ein, da nahezu 100 % aller Zöliakie-Patienten positiv auf entweder DQ2 und/oder DQ8 sind. Obwohl es sich um wenig spezifische Marker handelt (etwa 30 % der gesunden Bevölkerung sind ebenfalls positiv für HLA-DQ2 und/oder –DQ8), dient das Vorhandensein dieser Risikofaktoren als wichtiges Ausschlusskriterium da es einen hohen negativen Vorhersagewert (NPV, negative prediction value) besitzt. Er liegt bei mindestens 98 %. Wird folglich bei einem Patienten weder

DQ2 noch DQ8 nachgewiesen, kann die Zöliakie nahezu ausgeschlossen werden

## Präanalytik

Probentransport und Abnahme:

Siehe hierzu die [Informationen](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

Bitte fügen Sie der Anforderung eine Einverständniserklärung des Patienten bei: ([Formular](#)).

### Hinweis

Das Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 24.04.2009 schreibt vor, dass genetische Analysen nur nach Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung der zu untersuchenden Person bzw. des Erziehungsberechtigten durchgeführt werden dürfen. Ferner muss vom anfordernden Arzt eine ausgiebige Aufklärung über die Bedeutung dieser Diagnostik durchgeführt werden.

### Störfaktoren:

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

Bei Patienten mit sehr niedrigen Leukozytenzahlen (Zytostatikatherapie) muss ggf. eine höhere DNA-Menge eingesetzt werden, um ein Amplifikat zu erhalten.

### Einheit

qualitativ:

Positiv/negativ

### Probenmaterial

Im EDTA-Vollblut, entnommen mit Standard-Probenentnahmeröhrchen:



### Referenzbereiche

Als pathologisch zu wertende Ergebnisse sind laut ESPGHAN-Leitlinie nur:

- HLA-DQ2 (2,5) positiv
- HLA-DQ8 positiv

Das Vorliegen von HLA-DQ2 (2,2) positiv ist wahrscheinlich ebenfalls pathologisch, aber nicht in den Leitlinien enthalten.

Der HLA-DQ2 Genotyp setzt sich zusammen aus den Allelen:

HLA-DQA1\*0501 (bzw. DQA1\*0505) und HLA-DQB1\*0201 (bzw. DQB1\*0202).

Der HLA-DQ8 Genotyp setzt sich zusammen aus den Allelen:

HLA-DQA1\*0301 und HLA-DQB1\*0302.

### Methode/Meßverfahren/Gerät

Im Thermocycler (Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler) erfolgt eine Amplifikation eines DNA-Fragments mittels geeigneter Primer (Firma Euroimmun) durch die Polymerase-Kettenreaktion. Im Anschluss erfolgt eine Hybridisierung an korrespondierenden Microarrays-Spots und nach mehreren Waschschrritten die Detektion über einen Microarray Scanner der Firma Euroimmun.

### Analysenfrequenz

1 x wöchentlich

### Literatur/Quelle der Referenzbereiche

Husby S. et al.: european Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2012; 54:136-60

L.Thomas, Labor und Diagnose, 6. Auflage, 2005. S 834-839

