

Messgröße:

IgG- und IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG)

Beschreibung, Pathophysiologie:

IgG- und IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG) gehören zu der Zöliakiediagnostik.

Die Zöliakie, oder auch glutensensitive Enteropathie, wird als das „Chamäleon der Gastroenterologie“ bezeichnet. Bei der Zöliakie kommt es unter oraler Glutenexposition zu einer gegen die Gewebstransglutaminase 2 (tTG) gerichteten Antikörperproduktion.

Die tTG ist ein kalziumabhängiges Enzym aus der Klasse der Transferasen. Es bewirkt die Vernetzung von Gliadin und anderen Proteinen durch Bildung einer sehr stabilen Isopeptidbindung, welche von Proteasen nicht gespalten werden kann. Darüber hinaus deamidiert tTG Glutaminreste. Dadurch wird die Bindung an MHC-II-Moleküle verstärkt und die Stimulation Gliadin-spezifischer T-Zellen erhöht. Der Begriff Gluten steht für eine ganze Reihe von Proteinen im Endosperm der Getreidegattungen Weizen, Roggen, Gerste und Hafer. Die alkohollösliche Fraktion des Glutens, die Gliadine, stellen die eigentlichen zöliakieinduzierenden Proteine dar mit schädigender Wirkung auf die Darmschleimhaut.

Die Erkrankung kann sich mit einer sehr hohen Variabilität an intestinalen und extra-intestinalen Symptomen und Zeichen in jedem Lebensalter manifestieren oder auch gänzlich symptomlos bleiben. Es gibt kein Leitsymptom für diese Erkrankung. Umgekehrt gibt es kein klinisches Bild, wie z.B. Adipositas oder Obstipation, welches eine Zöliakie ausschließt. Aufgrund der unterschiedlichen Erscheinungsbilder wird die Diagnose einer Zöliakie häufig spät oder gar nicht gestellt. Aus diesem Grund sollte eine großzügige Diagnostik, welche primär serologisch ist, erfolgen.

Zusätzlich gibt es eine Reihe an Komorbiditäten, die gehäuft bei einer Zöliakie auftreten bzw. aufgrund derer Untersuchungen zum Nachweis oder Ausschluss einer Zöliakie durchgeführt bzw. erwogen werden sollen. Auch bei einer Reihe von genetischen Syndromen (Trisomie 21, Turner-Syndrom u.a.) ist die Prävalenz einer Zöliakie deutlich erhöht. Ebenfalls ist bei vielen Autoimmunerkrankungen das Risiko für eine Zöliakie signifikant erhöht.

Die AWMF-Leitlinie: Felber J., Schumann M. et al: Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Dezember 2021, AWMF-Registernummer: 021-021 stellt in Tabellenform die möglichen Symptome, Erkrankungen und Laborbefunde bei denen eine Zöliakie erwogen werden sollte sowie Konstellationen mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie dar.

Die Zöliakie kann als klassische, symptomatische, subklinische, potentielle oder refraktäre Zöliakie auftreten. Die Dermatitis herpetiformis Duhring (auch Morbus Duhring) ist eine Sonderform der Zöliakie mit vorrangiger Manifestation an der Haut.

Indikation:

Die Indikation zur Testung besteht bei Symptomen, welche mit einer Zöliakie assoziiert sind, bei Erkrankungen und Laborbefunden bei denen eine Zöliakie erwogen werden sollte sowie bei Konstellationen mit erhöhtem Risiko für eine Zöliakie (genetische Syndrome, Autoimmunerkrankungen).

Antikörper:

Antikörper gegen Gewebstransglutaminase 2 der Immunglobulinklasse IgA (tTG-IgA) zeigen mit die höchste Spezifität für die serologische Zöliakie-Diagnostik („Zöliakie-spezifische Antikörper“). Bei klinischem Verdacht auf eine Zöliakie oder histopathologisch auffälligem Befund sollen unabhängig vom Alter initial ausschließlich IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG-IgA) sowie das Gesamt-IgA im Serum (falls nicht vorher

bekannt) untersucht werden. Die Bestimmung erlaubt ein Screening auf Zöliakie bei symptomatischen und asymptomatischen Patienten.

Die neue Generation der Labor-basierten Tests mit humaner, rekombinanter tTG als Antigen zur Bestimmung von Antikörpern der Klasse IgA sind sehr spezifisch und sensitiv. Sie eignen sich ab dem Säuglingsalter für Personen mit und ohne Symptome mit V.a. Zöliakie. Im Vergleich zu dem Nachweis der IgA-Antikörper gegen Endomysium (EMA-IgA) und IgG-Antikörper gegen deamidiertes Gliadinpeptid (dGP-IgG) erreichen sie eine höhere Treffsicherheit. IgA-Antikörper gegen deamidiertes Gliadinpeptid (dGP-IgA) haben eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität und werden nicht mehr benötigt.

Werte um den Grenzwert sollten mit Vorsicht interpretiert und ggf. unter hoher Zufuhr von Gluten wiederholt oder mit einem anderen Verfahren bestätigt werden. Die Titer korrelieren bei unbehandelter Zöliakie mit der Schwere der Schleimhautläsionen, aber kaum mit der Schwere der Symptomatik, was die Möglichkeit einer Zöliakie-Diagnose bei sehr hohen tTG-IgA-Titern auch bei asymptomatischen Personen eröffnet. Junge Kinder mit Zöliakie haben im Schnitt höhere Titer als Jugendliche oder Erwachsene, so dass mit zunehmendem Alter das Risiko für Werte um den Grenzwert zunimmt.

Bei fehlender Standardisierung der Testsysteme, sollten Folgebestimmungen bei grenzwertigen Ergebnissen immer im gleichen Labor durchgeführt werden.

NICHT EMPFOHLEN:

Tests zur Bestimmung von Antikörpern gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP-IgG und dGP-IgA), gegen Endomysium (EMA-IgA und EMA-IgG) und gegen Gewebstransglutaminase der Immunglobulinklasse IgG (tTG-IgG) sollen alleine oder in Kombination mit tTG-IgA in der initialen Diagnostik nicht eingesetzt werden.

Diese Tests sollen auch nicht bei Personen mit normalem Gesamt-IgA und initial negativem tTG-IgA Ergebnis eingesetzt werden.

EMA-Bestimmungen erfolgen auf der Basis einer Immunfluoreszenz-Testung und weisen daher eine hohe Inter-Labor-Variabilität auf. Sie sind nicht zum initialen Screening bei Verdacht auf Zöliakie indiziert. Die Bestimmung von EMA-IgA ist nur besonderen Indikationen vorbehalten (Diagnose ohne Biopsie, diskrepante Befunde zur Biopsie, potenzielle Zöliakie).

Antikörpertests zum Nachweis von dGP-IgG haben keinen Vorteil gegenüber der Bestimmung von tTG-IgA bei IgA kompetenten Personen oder in ihrer Kombination. Ein positiver dGP-IgG-Test in Abwesenheit von tTG-IgA ist ohne Vorliegen eines IgA-Mangels sehr unspezifisch und kann sogar bei HLA-DQ2/DQ8 negativen Personen auftreten. Im Säuglings- und Kleinkindalter sind dGP-IgG parallel zu IgA-Antikörpern gegen natives Gliadin sehr häufig falsch-positiv und haben keinen prädiktiven Wert für eine Zöliakie. dGP-IgG-AK sollten daher nicht in dieser Altersklasse angewandt werden. dGP-IgA-Tests haben eine sehr geringe Sensitivität und Spezifität. Zusammenfassend muss von dGP-IgA und dGP-IgG zum initialen Screening bei Kindern und Erwachsenen wegen häufiger falsch positiver Ergebnisse mit ihren Konsequenzen und Folgekosten abgeraten werden.

Dasselbe trifft für die Bestimmung von tTG-IgG zu. Wenn kein IgA Mangel vorliegt, ist ein positiver Test bei negativem tTG-IgA Wert fast immer bedeutungslos. Alle IgG-basierten Tests, alleine oder in Kombination, sind nur bei nachgewiesenem IgA-Mangel indiziert und nicht, wie von kommerziellen Anbietern oder einigen Labors vorgeschlagen, bei IgA-kompetenten Personen mit negativen tTG-IgA-Ergebnis.

Diagnostik bei IgA-Mangel:

Bei erniedrigtem Gesamt-IgA im Serum (unterhalb des Referenzbereichs des Labors bezogen auf das Alter) und negativem tTG-IgA sollen IgG-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG-IgG), gegen Endomysium (EMA-IgG) oder gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP-IgG) bestimmt werden.

Bei Patienten mit IgA-Mangel und positivem IgG-basierten Test sollen unabhängig vom Alter und von der Konzentration (Titerhöhe) der Antikörper im IgG-basierten Test zur Sicherung der Zöliakiediagnose Duodenalbiopsien durchgeführt werden.

Ein genetisch bedingter selektiver IgA-Mangel ist mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert, findet sich bei ca. 2 bis 4 % der Zöliakiepatienten und ist damit 10- bis 20-fach höher als in der Gesamtbevölkerung (ca. 0,2 %) nachweisbar.

Personen mit nachweisbaren, aber deutlich erniedrigten Gesamt-IgA Werten können z.T. auch bei florider Zöliakie keine IgA-basierten Autoantikörper gegen tTG bilden. Bei diesen Personen könnten die IgA basierten Tests versagen, so dass bei (Altersnorm-korrigiert) niedrigen Gesamt-IgA-Werten und negativem tTG-IgA-Ergebnis ein IgG-basierter Test zur Messung von Antikörpern gegen EMA, tTG oder dGP eingesetzt werden muss. Die drei Tests stimmen bei Zöliakiepatienten mit IgA-Mangel nicht immer überein. Dennoch reicht in der Regel einer der Tests zur Diagnosesicherung aus. Wenn der Test negativ ist, aber weiter klinisch ein starker Verdacht auf eine Zöliakie besteht, sollte endoskopiert und biopsiert werden. Findet sich eine Zottenatrophie, können immer noch die bisher nicht durchgeführten IgG basierten Tests erfolgen, um eine Zöliakie von anderen Ursachen der Enteropathie zu differenzieren. Die Titer der IgG-basierten Tests zeigen im Vergleich zu tTG-IgA keine gute Korrelation zur Schleimhautschädigung. Aus diesem Grund besteht bei Personen mit IgA-Mangel und hohen IgG-Titern nicht die Option zur Sicherung der Zöliakiediagnose ohne Biopsien. Eine Histopathologie gehört in diesen Fällen – auch im Kindesalter – immer zur Diagnosestellung.

Bei diskrepanten Befunden zwischen Serologie und Histopathologie muss ein Fehler auch auf Seiten der Serologie durch Durchführung eines zweiten Testverfahrens ausgeschlossen werden. Eine seronegative Zöliakie ist selten.

Wenn bei negativer Serologie und Ausschluss der oben genannten Möglichkeiten weiterhin der Verdacht auf Zöliakie besteht, soll eine Dünndarmbiopsie erfolgen. Alternativ kann vor der Endoskopie oder bei einer auffälligen Histopathologie die HLA-Typisierung durchgeführt werden. Wenn die Phänotypen HLA-DQ2 und -DQ8 nicht nachweisbar sind, ist keine Zöliakie vorhanden und eine alternative Diagnose sollte in Betracht gezogen werden.

Bedingung für eine Zöliakiediagnose ohne Biopsie:

Bei Kindern und Jugendlichen <18 Jahren mit tTG-IgA Konzentration gleich oder über dem 10-fachen des Grenzwertes soll nach vorheriger Aufklärung eine Zöliakie-Diagnose ohne Biopsien als Option angeboten werden.

Entscheiden sich Eltern/Betroffene nach dem Gespräch für die Diagnosestellung ohne Biopsien, soll zur Diagnosesicherung in einer zweiten Blutprobe EMA-IgA bestimmt und positiv sein. In allen anderen Fällen sollen zur Diagnosesicherung Duodenalbiopsien entnommen werden.

Zur Diagnosestellung ohne Biopsie muss immer ein Kindergastroenterologe mit einbezogen werden. Eine HLA-Typisierung wird nicht mehr empfohlen. Symptome sind nicht mehr zwingend für die Diagnose ohne Biopsie erforderlich.

Stufendiagnostik:

In der ZEKCh kann eine Stufendiagnostik durchgeführt werden. Diese entspricht dem empfohlenen diagnostischen Vorgehen.

Es werden primär das Gesamt-IgA und IgA-Antikörper gegen tTG bestimmt. Sollte ein IgA-Mangel bestehen, werden automatisch IgG-Antikörper gegen tTG und dGP nachgefordert.

Präanalytik:

Probentransport und Abnahme:

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

Probenmaterial:

Serum

Einflussfaktoren:

Voraussetzung für die Testung – richtige Ernährung:

Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der serologischen und histopathologischen Zöliakie-Diagnostik ist eine regelmäßige und ausreichende Zufuhr von Gluten (mindestens 1 bis 2 (ideal 3 bis 4) Mahlzeiten des Tages mit ausreichend Gluten in Form von Brot, Backwaren oder Nudeln). Ansonsten kann es zu falsch negativen Ergebnissen kommen.

Besteht eine Gluten-freie oder Gluten-reduzierte Kost, kann eine sichere Diagnose normalerweise erst nach Glutenbelastung gestellt werden. Dabei sollten für 3 Monate täglich ca. 10 g Gluten zu sich genommen werden (je 100 g ungekochte Nudeln, Weißbrot oder helle Brötchen enthalten ca. 9 g, eine Scheibe Weizenbrot von 40 g enthält ca. 2,5 g Gluten).

Bestanden anamnestisch vor Diätbeginn starke Gluten-abhängige Beschwerden, können zunächst Bestimmungen von tTG-IgA, Gesamt-IgA und HLA-DQ2 und HLA-DQ8 erfolgen. Wurde die glutenfreie Diät nur Wochen oder wenige Monate durchgeführt, kann tTG-IgA noch positiv sein und die Diagnose einer Zöliakie unterstützen.

Wurde die glutenfreie Diät wegen V.a. Zöliakie schon viele Monate oder Jahre durchgeführt und sind Gesamt-IgA normal und tTG-IgA Antikörper negativ bei positivem Nachweis von HLA DQ2 und/oder DQ8, kann nur eine Glutenbelastung die Zöliakie sicher beweisen oder ausschließen. Die tägliche Glutenzufuhr kann dann schrittweise gesteigert werden, um eine schwere klinische Reaktion zu vermeiden.

Falsch negativer Test:

Ein falsch negatives Testergebnis kann in folgenden Konstellationen bestehen:

- angeborene oder erworbene Immundefekte
- Eiweißverlust über Darm, Niere oder Haut mit Hypoproteinämie
- unter Gluten-reduzierter oder Gluten-freier Ernährung

Störfaktoren:

Starke Lipämie bzw. starke Hämolyse oder Kontaminationen können das Ergebnis beeinflussen.

Einheit:

U/ml

Umrechnung: Keine

Referenzbereiche/Zielbereiche:

Für Erwachsene gilt orientierend (Quelle Fa. Phadia EliA Packungsbeilage Gliadin IgA Feb. 2015)

Empfohlener Cut-Off Firma Phadia ImmunoCAP 250

Leistungsverzeichnis IgG- und IgA-Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase FB-PÄ 6 TRANS OE

negativ	grenzwertig	positiv
< 7,0	7,0 – 10,0	>10,0

Methode/Messverfahren/Gerät:

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ImmunoCAP 250

Akkreditiert: ja

Kalibration/Rückführbarkeit:

Die EliA IgA/IgG Calibrators sind lückenlos rückverfolgbar zur „International Reference Preparation (IRP) 67/86 of Human Serum Immunoglobulins A, G and M“ der World Health Organisation (WHO).

Analysenfrequenz:

Zwei Mal pro Woche zu Routinezeiten

Literatur:

AWMF-Leitlinie: Felber J., Schumann M. et al: Aktualisierte S2k-Leitlinie Zöliakie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Dezember 2021, AWMF-Registernummer: 021-021

Conrad K, Schößler W, Hiepe F, Fritzler MJ. Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases. A Diagnostic Reference. Volume 8, second edition. Lengerich. Pabst Science Publishers. 2017.

Thomas L. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de/>. Letzter Abruf am 08.12.2023 erfolgt.

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, welcher/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.