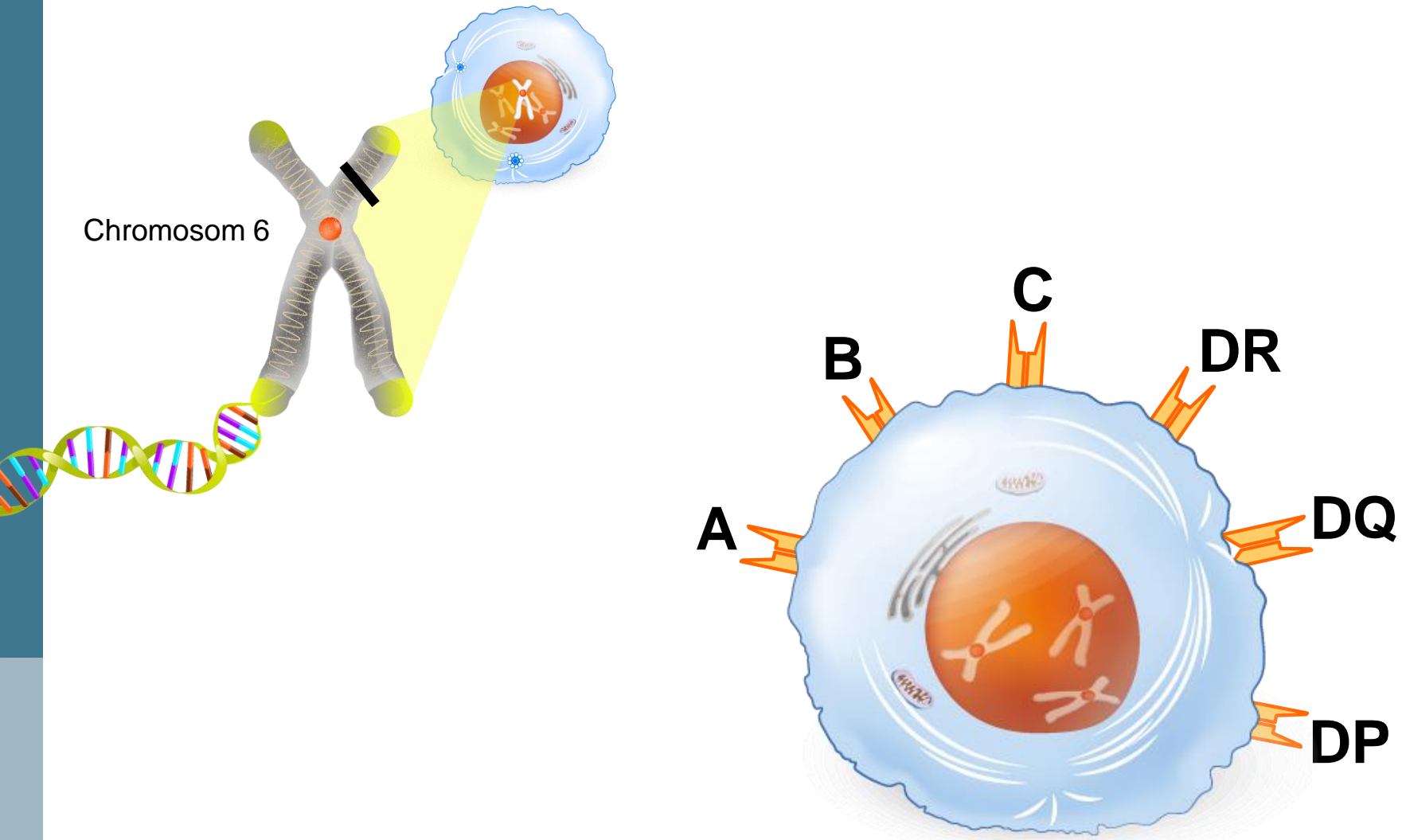


Bedeutung von HLA-Merkmalen in der Differentialdiagnostik chronisch entzündlicher Erkrankungen

Dr. rer. nat. Sabine Schütt

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

HLA - Humane Leukozyten Antigene



Funktionen des HLA-Systems

1. **Markierung körpereigener Zellen**
(Unterscheidung von „**selbst**“ und „**fremd**“)

Funktionen des HLA-Systems

- 1. Markierung körpereigener Zellen**
(Unterscheidung von „selbst“ und „fremd“)
- 2. Antigenpräsentation im Rahmen der spezifischen Immunantwort**

Funktionen des HLA-Systems

- 1. Markierung körpereigener Zellen**
(Unterscheidung von „selbst“ und „fremd“)
- 2. Antigenpräsentation im Rahmen der spezifischen Immunantwort**
- 3. Ligand für Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)**

Funktionen des HLA-Systems

- 1. Markierung körpereigener Zellen**
(Unterscheidung von „selbst“ und „fremd“)
- 2. Antigenpräsentation im Rahmen der spezifischen Immunantwort**
- 3. Ligand für Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)**

**Jeder Mensch hat seinen
eigenen „Satz“
an HLA-Merkmalen.**

**Jeder Mensch besitzt für jeden HLA-Locus zwei Merkmale.
Eines vom Vater und eines von der Mutter ererbt.**

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA-ABC Klasse I (PCR)

HLA-A*



02

, 29

HLA-B*

08

, 27

HLA-C*

02

, 07

HLA-DR/DQ Klasse II (PCR)

HLA-DRB1*

04

, 15

HLA-DQB1*

02

, 06

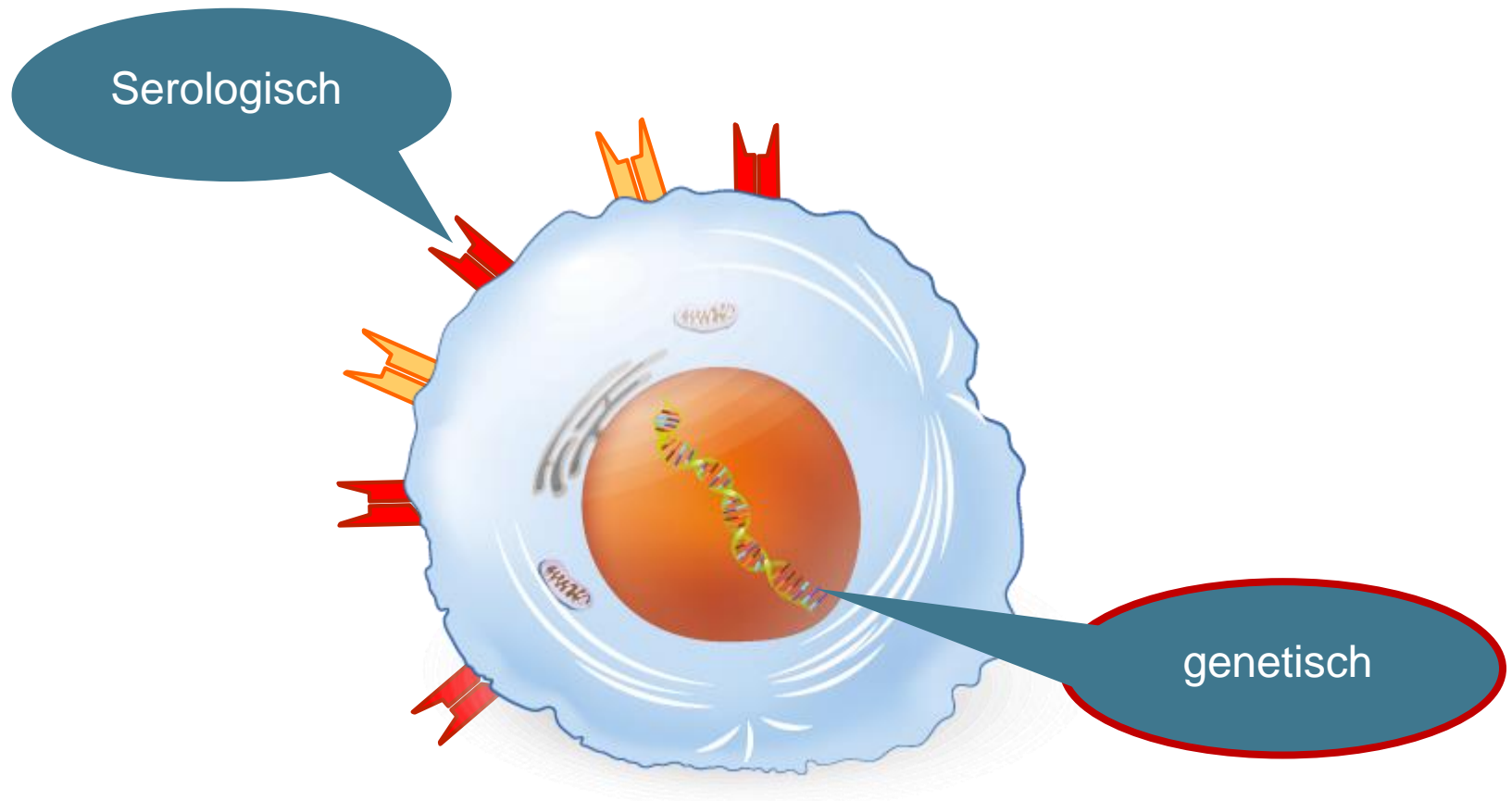
HLA-DPB1*

01

, 05



Ende der 80er Jahre begann man auf DNA-Ebene zu typisieren



**Jeder Mensch besitzt für jeden HLA-Locus zwei Merkmale.
Eines vom Vater und eines von der Mutter ererbt.**

Molekulardiagnostik/-Genetik



HLA-ABC Klasse I (PCR)

HLA-A*

02 , 29

HLA-B*

08 , 27

HLA-C*

02 , 07

HLA-DR/DQ Klasse II (PCR)

HLA-DRB1*

04 , 15

HLA-DQB1*

02 , 06

HLA-DPB1*

01 , 05

**Jeder Mensch besitzt für jeden HLA-Locus zwei Merkmale.
Eines vom Vater und eines von der Mutter ererbt.**

Molekulardiagnostik/-Genetik



HLA-ABC Klasse I (PCR)

HLA-A*

02:02, 29:01

HLA-B*

08:03, 27:06

HLA-C*

02:02, 07:05

HLA-DR/DQ Klasse II (PCR)

HLA-DRB1*

04:01, 15:02

HLA-DQB1*

02:02, 06:03

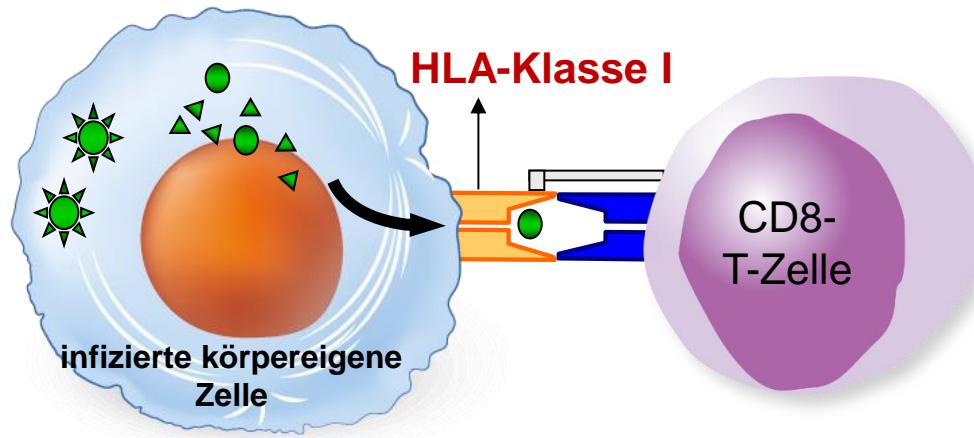
HLA-DPB1*

01:01, 05:01

Funktionen des HLA-Systems

1. **Markierung körpereigener Zellen**
(Unterscheidung von „selbst“ und „fremd“)
2. **Antigenpräsentation im Rahmen der spezifischen Immunantwort**
3. **Ligand für Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)**

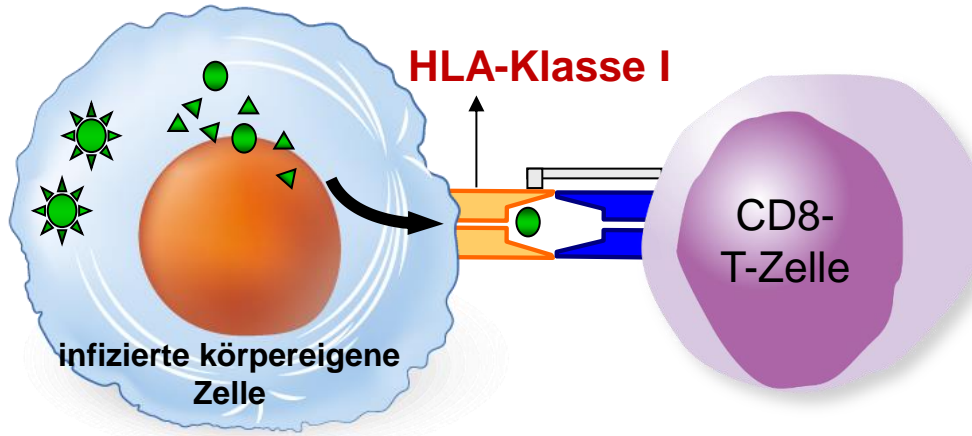
intrazelluläre Erreger / Autoantigene



A, B, C

Abtötung der
Infizierten Zelle

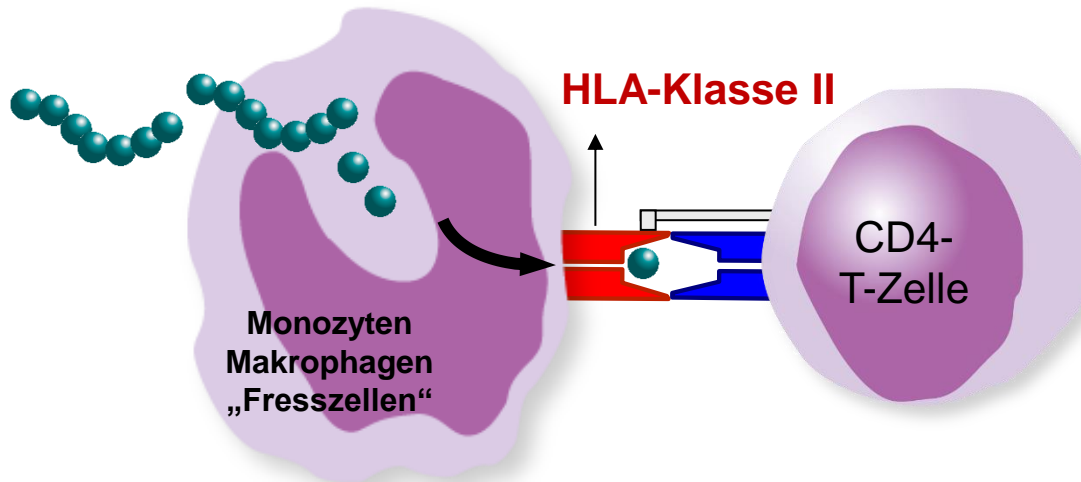
intrazelluläre Erreger / Autoantigene



A, B, C

Abtötung der
Infizierten Zelle

extrazellulärer Erreger



DR, DQ, DP

Aktivierung der „Fresszellen“
Anregung Antikörperbildung

Zentrale Rolle der HLA-Moleküle bei der Antigenpräsentation ist ein entscheidender Grund für die häufige Assoziation zu Autoimmunerkrankungen

Klinische Bedeutung des HLA-Systems

- ✓ Assoziation zwischen HLA-Merkmalen und diversen Erkrankungen (vor allem Autoimmunerkrankungen)
- ✓ Transplantation
- ✓ Abstammungsgutachten

An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004

T. Shiina¹, H. Inoko^{1*}, J.K. Kulski^{1,2}



Tissue Antigens

Volume 64, Issue 6, pages
631–649, December 2004

**Mehr als 100 Krankheiten zeigen eine Assoziation
zu HLA-Merkmalen !**

HLA-Moleküle spielen eine überragende Rolle bei
Autoimmunerkrankungen,
oder chronisch persistierenden Infektionen
und können als

Indikatoren für definierte Erkrankungen

dienen.

Erkrankung

AGS late onset Form

AGS Sakzverlustform

Anti-Phospholipid-Syndrom

Arthritis - juvenile chronische

Birdshot-Chorioretinopathie

Cholangitis, primär sklerosierend (PSC)

Dermatitis herpetiformis

Diabetes mellitus Typ1

Diabetes mellitus Typ1

Goodpasture-Syndrom

Glomerulonephritis (idiop. membranös)

Hepatitis B, autoimmun, chronischer Verlauf

Hepatitis B, chronischer Verlauf

HIV Abacavir Hypersensitivität

IgA-Mangel, selektiver

Lichen planus

Lupus erythematodes, systemisch (SLE)

Lupus, medikamentös induziert

M. Addison (idiopathisch)

M. Bechterew

M. Behcet

HLA-Merkmal

B14

B47

DR4, DR7

DR8

A29

DR3, DR8

DR3, DR7

DQ2/DQ3

DQ06:02

DR2

DR3

DR3/DR4

B35

B*57:01

DR3

DR1

DR2/DR3

DR4

DR3

B27 (Subtypen)

B51

RR*

48.5

51

5.1

8

224

4.5 - 15

17.3

> 50

protektiv

15.9

12

4.7

158

117

17

11,8

5,8

5,6

6,3

87,4

6,3

* Relatives Risiko zu erkranken im Vergleich zu Nicht-Merkmalsträgern

Erkrankung

M. Crohn

M. Reiter

Multiple Sklerose

Myasthenia gravis

Narkolepsie

Nebennieren-Rinden-Hyperplasie, kongenital

Nephropathie, membranöse idiopathisch

Pemphigus vulgaris

Psoriasis

Reaktive Arthritis (Borrelien, Lyme arthritis)

Reaktive Arthritis (Shigellen, Yersinien,
Salmonellen, Gonokokken)

Rheumatoid-Arthritis

Sarkoidose

Sjögren-Syndrom

Sklerodermie (PSS)

Stomatitis, rekurrende aphthöse

Thyreoditis de Quervain, subakut

Uveitis, akute vordere

Wegenerische Granulomatose

Zirrhose, primär biliäre (PBC)

Zöliakie

HLA-Merkmal

DR1, DR4, DR7

B27

DRB1*15:01

DR3

DQB1*06:02

B47

DR3

DR1, DR4, DR14

B27, B57, Cw6

DR2/DR4

B27

DR1/DR4

B7/B8

DR2/DR3 B8♀ 9,7

DR3/DR5

B7

B35

B27

DR9

DR8, DR3

DQ2/DQ7/DQ8

RR*

2 – 7

37

5,1

3.5

130

15,4

3 – 12

7.3 – 14.4

6,7 – 33

22

40

10.2

8,5

10 - 16,7

6

13.7

10 – 50

6,7

3 – 6,8

52

* Relatives Risiko zu erkranken im Vergleich zu Nicht-Merkmalsträgern

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

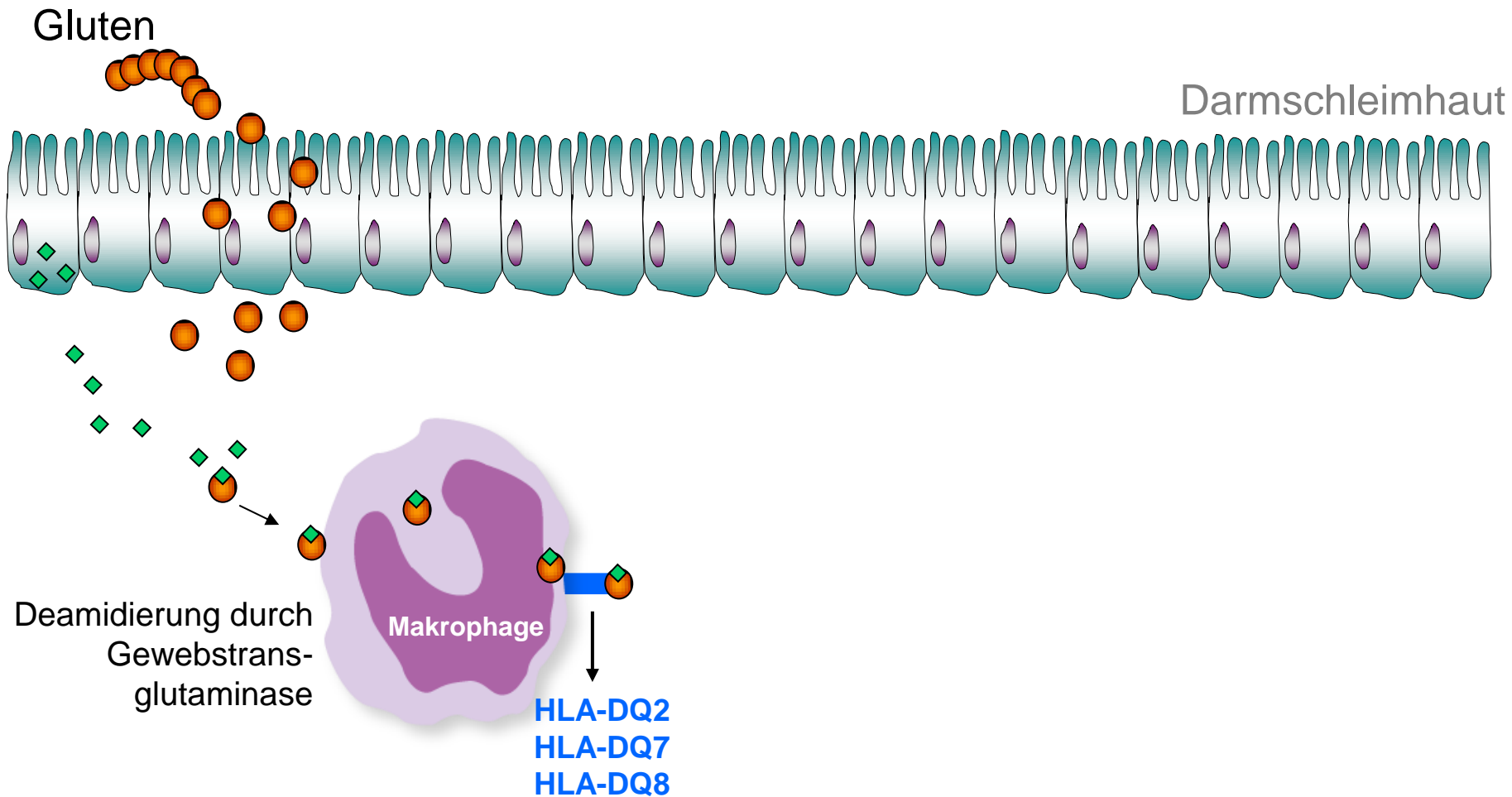
HLA-Diagnostik bei

- ✓ **Zöliakie**
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung

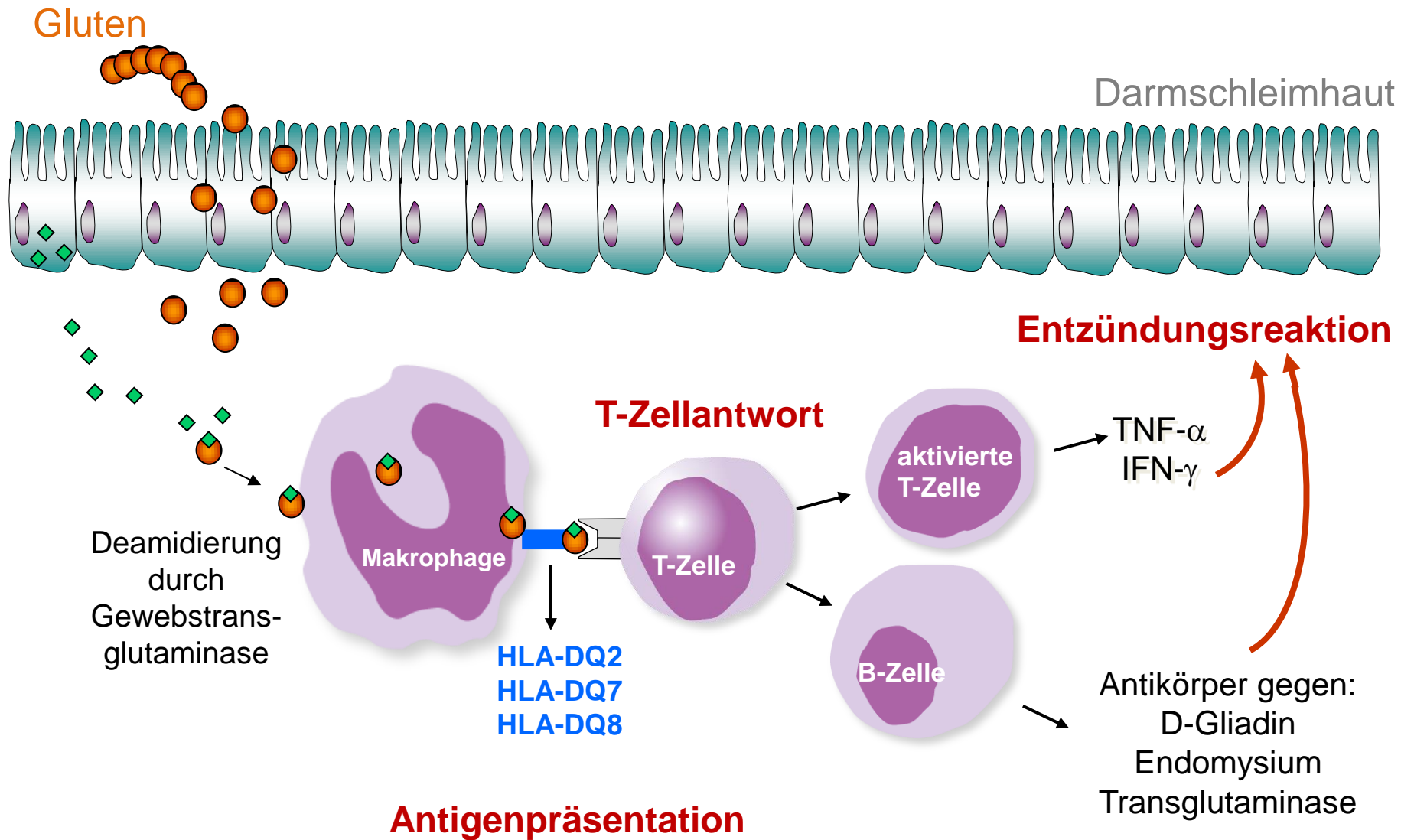
Die Zöliakie ist eine autoimmun-bedingte, durch Gluten ausgelöste, lebenslange Enteropathie bei genetisch prädisponierten Personen.

Pathogenese der Zöliakie

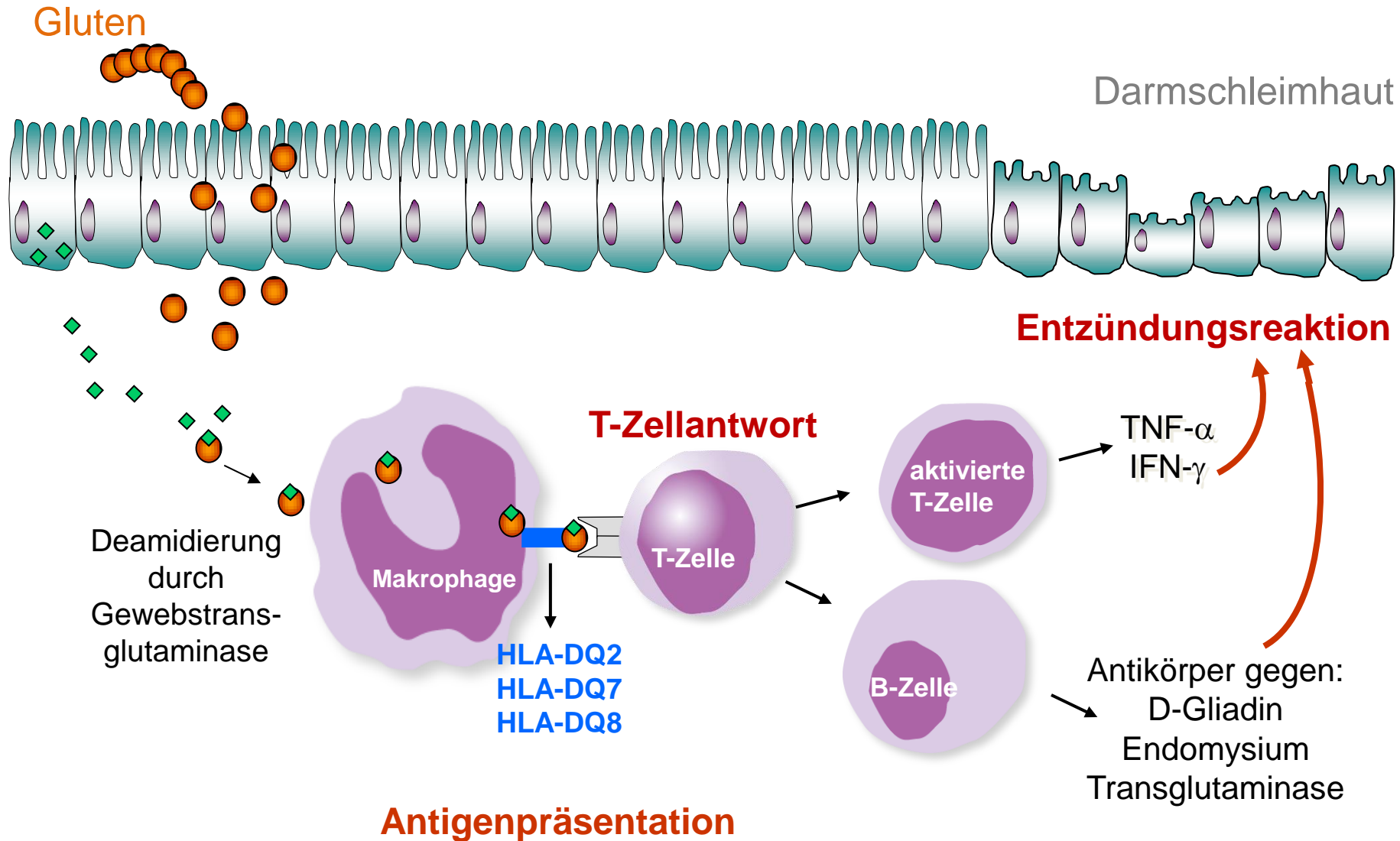


Antigenpräsentation

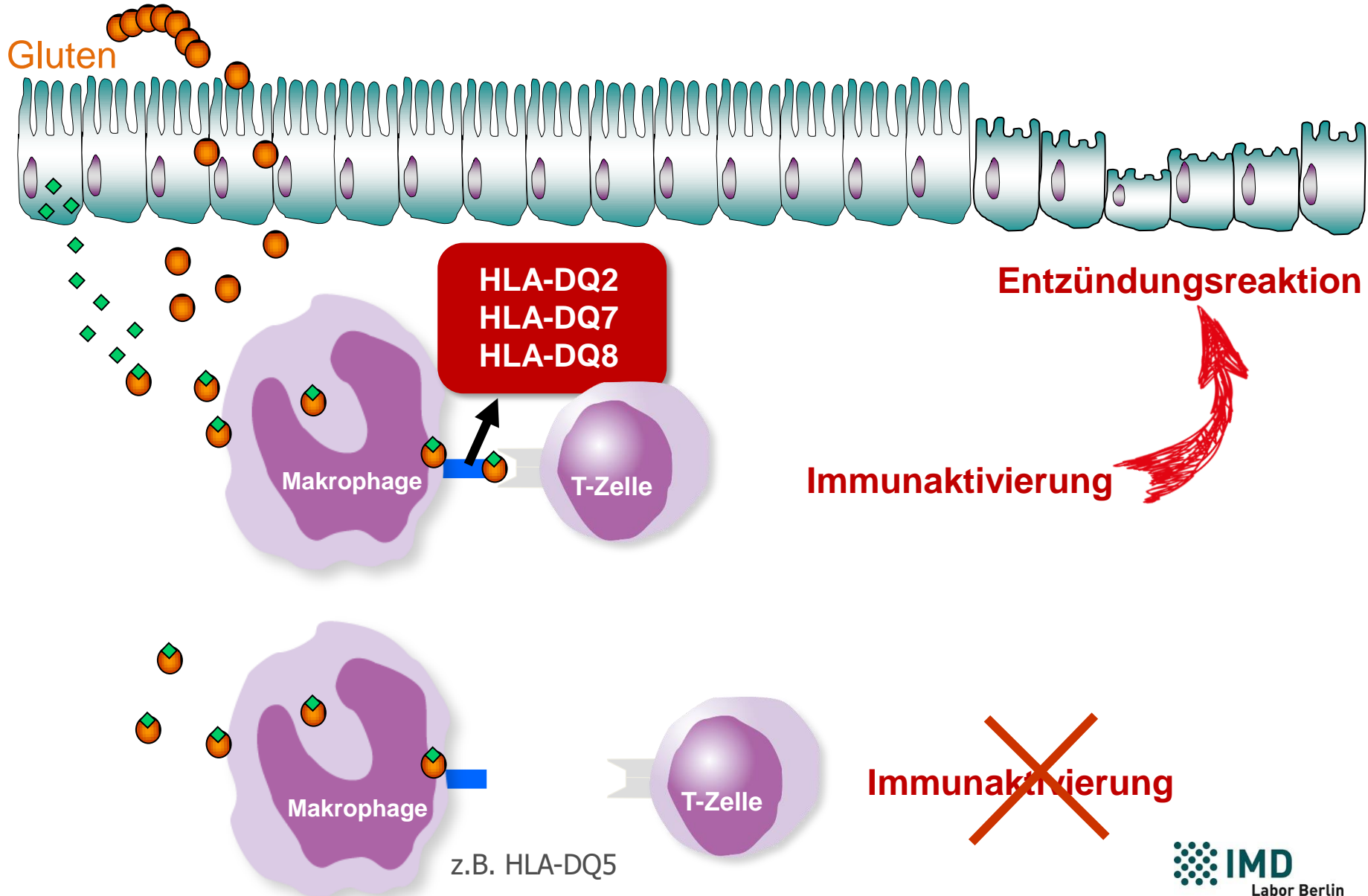
Pathogenese der Zöliakie



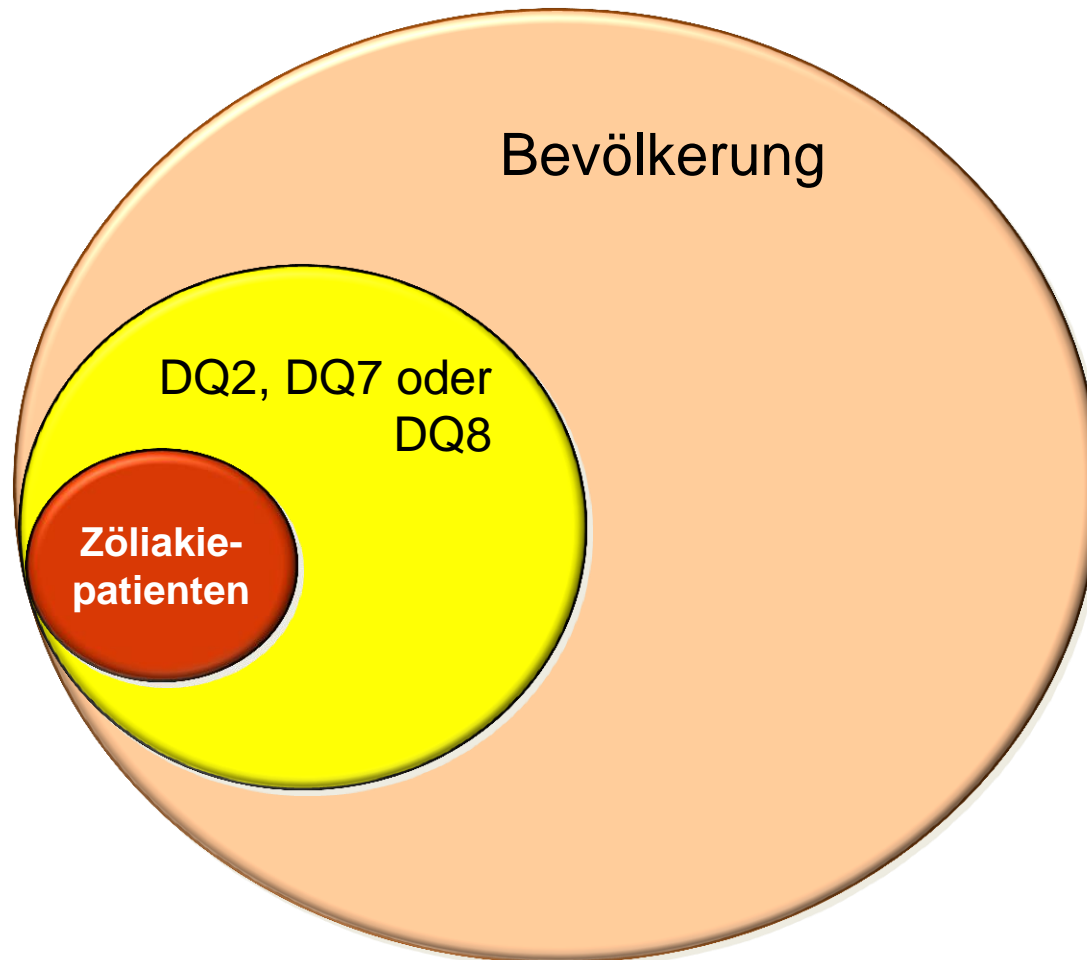
Pathogenese der Zöliakie



Ohne HLA-DQ2, DQ7 oder DQ8 keine Antigenpräsentation !



Zöliakie-Patienten tragen zu 100 % eines der Merkmale HLA-DQ2, DQ7 oder DQ8.



Untersuchung**Ergebnis****Einheit****Genetische Zöliakie-Prädisposition****negativ**

HLA-DQ2 (DQA1 *05:01/DQB1 *02:01)

-

HLA-DQ8 (DQA1 *03:01/DQB1 *03:02)

-

HLA-DQ7 (DQA1 *05:05/DQB1 *03:01)

-

Interpretation der Zöliakie

Das negative Ergebnis im HLA-Test schließt eine Zöliakie sicher aus, da die o. g. Prädispositionsallele eine zwingende Voraussetzung für die Entwicklung einer Zöliakie sind (100 % der Zöliakiepatienten tragen eines dieser HLA-Allele).

Ein negatives Ergebnis im HLA-Test schließt eine Zöliakie sicher aus.

European Society for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of
Coeliac Disease

021/021 – S2k-Leitlinie: Zöliakie

aktueller Stand: 04/2014



AWMF-Register Nr. 021/021 Klasse: S2k

S2k-Leitlinie Zöliakie

Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
(DGVS) gemeinsam mit der Deutschen
Zöliakie-Gesellschaft (DZG e. V.)

Empfehlungen für die HLA-Bestimmung

Klinischer Verdacht auf Zöliakie

Transglutaminase-AAK
Endomysium-AAK

Ak positiv
> 10x normal

Ak positiv
< 10x normal

Ak negativ

Jejunalbiopsie

HLA positiv

Marsh 2-3

Marsh 0-1

keine
Zöliakie

Zöliakie

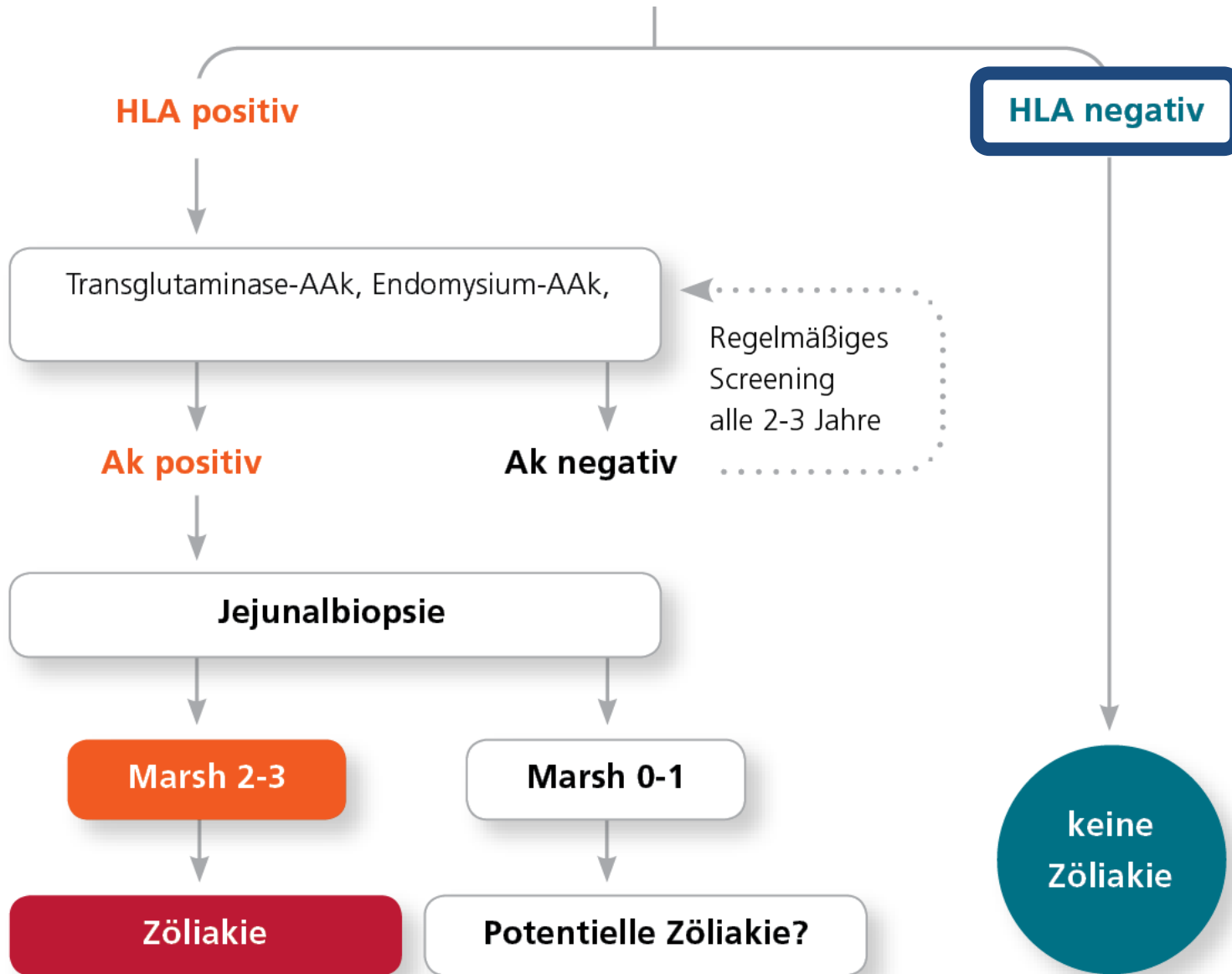
Potentielle Zöliakie?

Gluten-freie Diät

Gluten-haltige Ernährung
Verlaufskontrollen (Serologie, Biopsie
ggf. Ausschluss mittels HLA)



Asymptomatische Zöliakie-Risikopatienten



Gluten-freie Diät

Gluten-haltige Ernährung
Verlaufskontrollen (Serologie, Biopsie)

bei Patienten mit erhöhtem Zöliakie-Risiko:

- Verwandte 1.Grades von Zöliakie-Erkrankten
- Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
- Down Syndrom
- selektiver IgA-Mangel
- Turner-Syndrom
- Dermatitis herpetiformis Duhring
- Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen
- Autoimmune Lebererkrankungen

1.4.3.

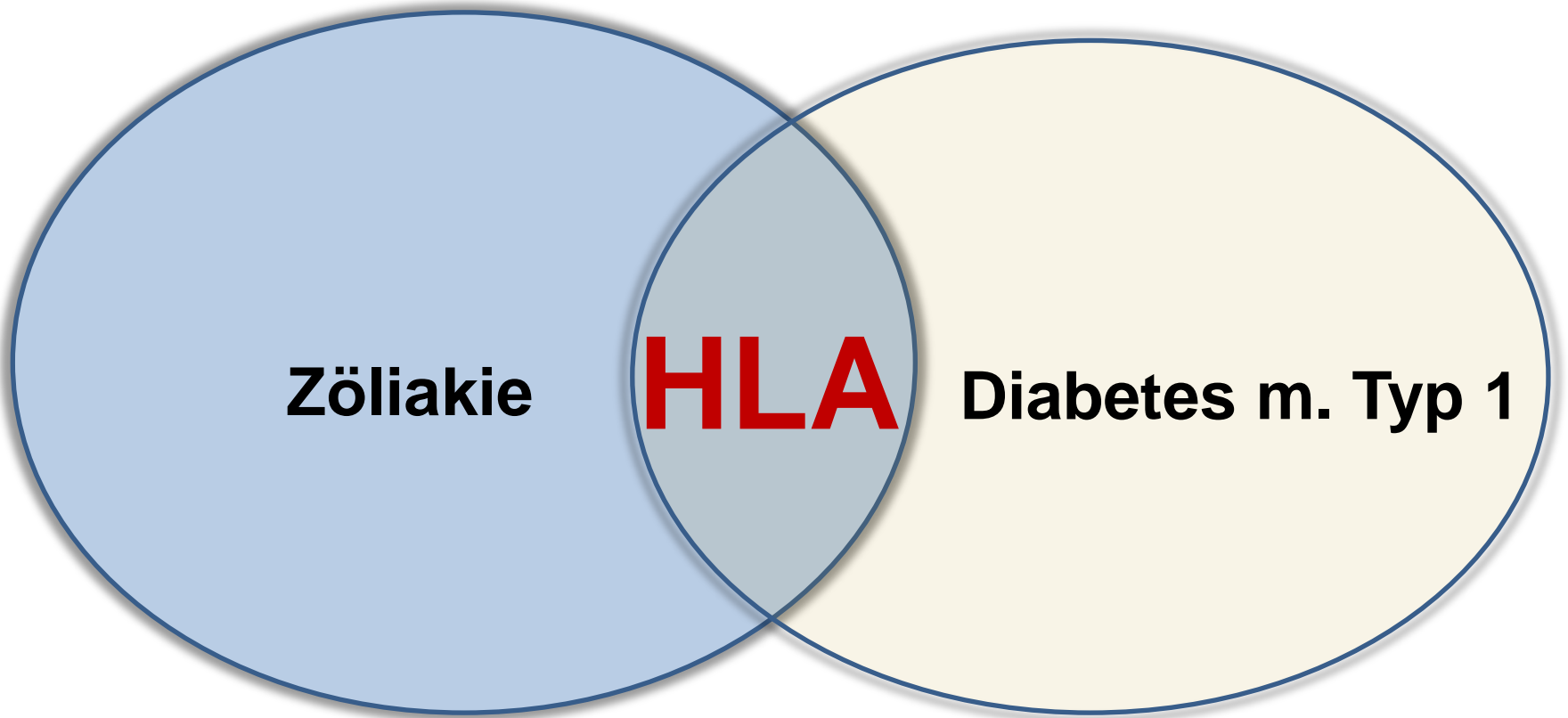
(↑↑) To avoid false-negative results, infants, children, and adolescents should be tested for CD only when they are consuming a gluten-containing diet. Paediatricians and gastroenterologists should always ask before testing whether the patients are consuming gluten.

Um falsch-negative Befunde zu vermeiden,
Zöliakie-Diagnostik nur unter Gluten-
haltiger Ernährung.

Ausnahme: HLA-Genetik !

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ **Diabetes mellitus Typ 1**
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie



Zöliakie

HLA

Diabetes m. Typ 1

Die HLA-Merkmale...

**DR3-
DQB1*02:01**

und

**DR4-
DQB1*03:02**

...kommen signifikant gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 vor.

Untersuchung

Ergebnis

Genetische Zöliakie-Prädisposition

negativ

HLA-DQ2	(DQA1 *05:01/DQB1 *02:01)	-
HLA-DQ8	(DQA1 *03:01/DQB1 *03:02)	-
HLA-DQ7	(DQA1 *05:05/DQB1 *03:01)	-



Diabetes-Prädispositions-Allele

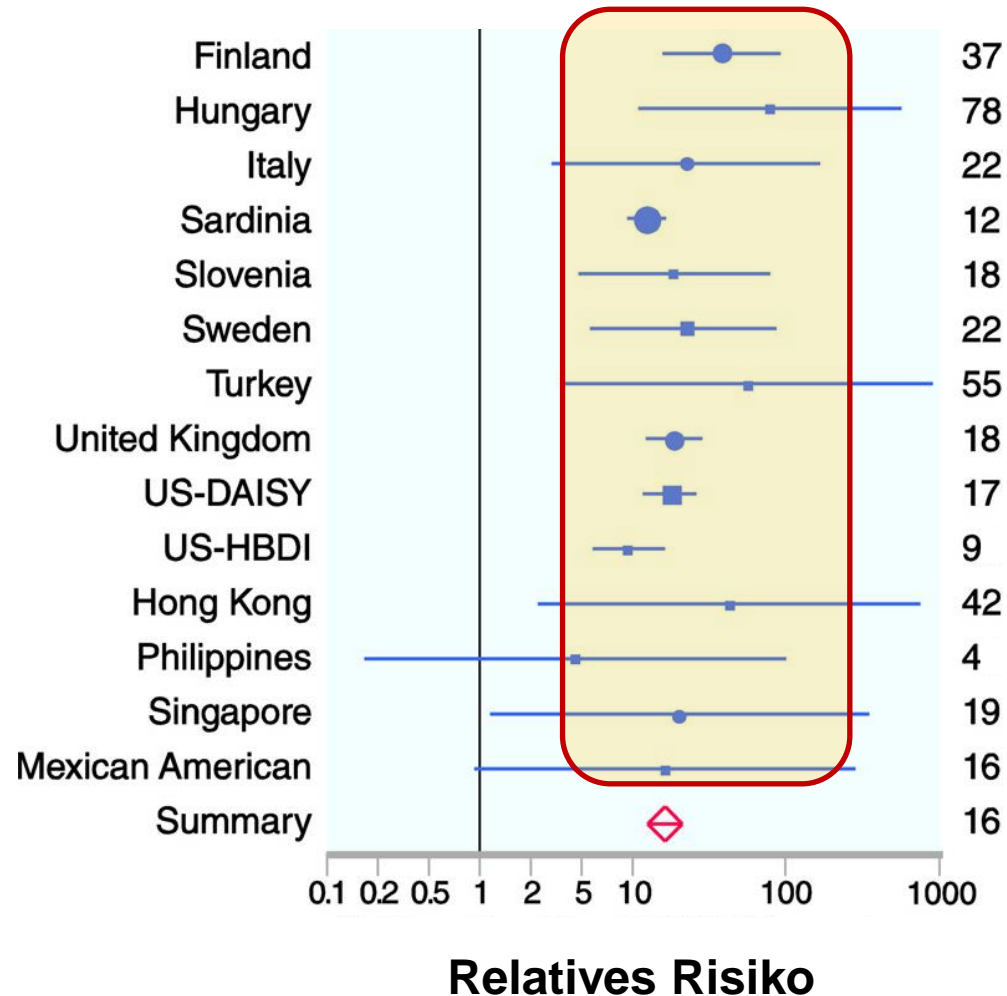
Metaanalyse

DR3-DQB1*02:01, DR4-DQB1*03:02

14 Studien

5130 T1D-Patienten

6366 Kontrollen



Erkrankungsrisiko Diabetes mellitus Typ 1

Bevölkerung 0.3 %

Verwandte 1.Grades von Diabetikern

keine T1D-assoziierten HLA-Merkmale	1 %
1 x T1D-assoziiertes HLA-Merkmal	5 %
2 x T1D-assoziierte HLA-Merkmal	20-25 %



Gendosiseffekt !

**HLA-Bestimmung ist indiziert
wenn Diabetes m. Typ 1 familiär
gehäuft auftritt.**

Die HLA-Bestimmung ist kein Screening – Test.

Molekulardiagnostik/-Genetik

Prädisposition

DR3-DQB1*02:01

positiv

negativ

DR4-DQB1*03:02

negativ

negativ

Für den Patienten wurde die genetische Prädisposition für einen Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) nachgewiesen.

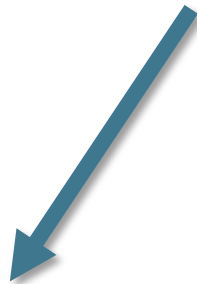
Träger dieser Prädispositionsallele haben im Vergleich zu Merkmalsnegativen Personen ein deutlich erhöhtes Risiko, einen T1D zu entwickeln.

Bei klinischem Verdacht auf einen Typ 1-Diabetes empfiehlt sich immer zusätzlich die Untersuchung der Autoantikörper (AAk) gegen Insulin (IAA), Inselzellen (ICA), GAD und IA-2 (Serum).

Crystal structure of HLA-DQ0602 that protects against type 1 diabetes and confers strong susceptibility to narcolepsy

Christian Siebold^{†‡}, Bjarke E. Hansen^{‡§¶}, Jessica R. Weyer[¶], Karl Harlos[†], Robert E. Esnouf[†], Arne Svejgaard[¶], John I. Bell^{†‡}, Jack L. Strominger^{†‡}, E. Yvonne Jones^{†§§¶¶}, and Lars Fugger^{§||§§¶¶}

HLA-DQB1*06:02



Suszeptibilität:
Narkolepsie



Protektion:
Diabetes mellitus Typ 1

Anzahl an Antikörpern zusätzlich zu Inselzell-Ak:

	DQB1*0602 positiv (n = 72)	DQB1*0602 negativ (n = 433)
One antibody	14 %	17 %
Two antibodies	7 %	24 %
Three antibodies GAD + Insulin-Ak + IA2	2.8 %	17 %

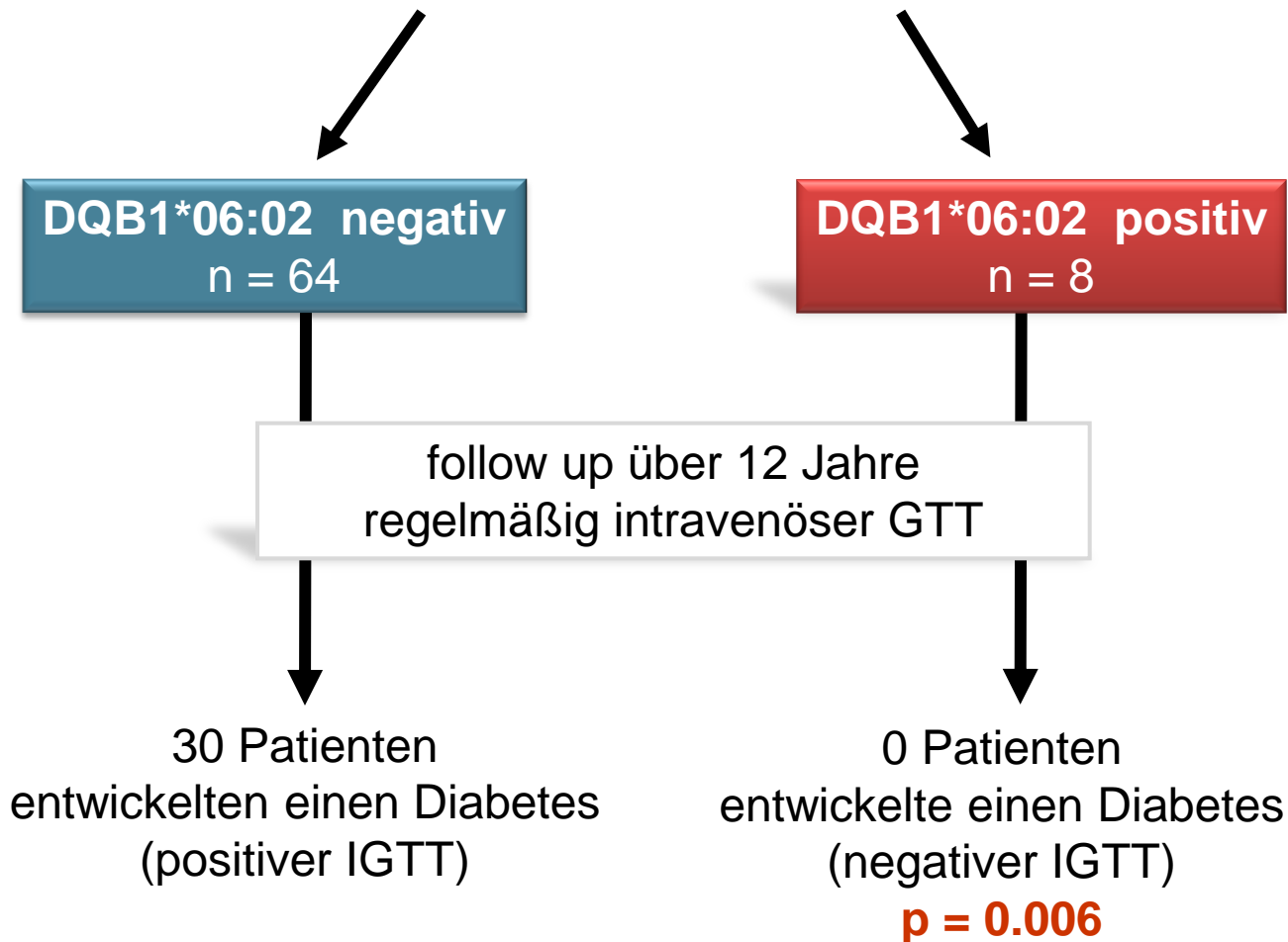
$P < 0.001.$



Protektion !

**Patienten positiv für Insel-AAk
entwickeln seltener einen Diabetes mellitus Typ 1,
wenn sie das HLA-Merkmal DQB1*06:02 tragen**

Verwandte 1.Grades von T1D-Patienten alle **Insel-AAk positiv**



Molekulardiagnostik/-Genetik

Prädisposition

DR3-DQB1*02:01

negativ

DR4-DQB1*03:02

negativ

Protektion

DQB1*06:02

positiv

Der Patient trägt das HLA-Allel DQB1*06:02, welches mit einem Schutz vor der Entwicklung eines Diabetes-Typ I (T1D) einhergeht. Träger dieses protektiven HLA-Merkmals entwickeln somit seltener einen T1D (sogar bei positiven Inselzell-AAk) im Vergleich zu Nicht-Merkmalsträgern.

Das HLA-Merkmal DQB1*06:02 vermittelt einen Schutz vor der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1.

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ **Narkolepsie**
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

Narkolepsie

..... ist neben der Zöliakie die Krankheit mit der höchsten HLA-Assoziation

- 99 % der kaukasischen Narkolepsie-Patienten tragen **HLA-DQB1*06:02 / HLA-DRB1*15:01**
- versus 25– 35% der Normalbevölkerung

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA bei Narkolepsie (PCR)

DQB1*06:02

positiv

DRB1*15

positiv

- DQB1*06:02 und DRB1*15:01-Träger haben ein **130fach erhöhtes Risiko**, an Narkolepsie zu erkranken
- Angehörige ersten Grades von DQB1*06:02-positiven Narkolepsie-Patienten haben ein **38- bis 40-fach erhöhtes Risiko**, an Narkolepsie zu erkranken

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA bei Narkolepsie (PCR)

DQB1*06:02

negativ

DRB1*15

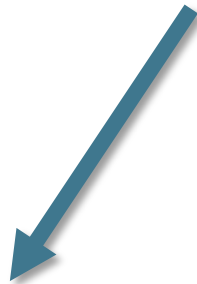
negativ

**Ein negativer HLA-Test macht eine Narkolepsie
höchst unwahrscheinlich.**

Crystal structure of HLA-DQ0602 that protects against type 1 diabetes and confers strong susceptibility to narcolepsy

Christian Siebold^{†‡}, Bjarke E. Hansen^{‡§¶}, Jessica R. Wyer[¶], Karl Harlos[†], Robert E. Esnouf[†], Arne Svejgaard[¶], John I. Bell^{†‡}, Jack L. Strominger^{†‡}, E. Yvonne Jones^{†§¶¶¶}, and Lars Fugger^{§||§§¶¶}

HLA-DQB1*06:02



Suszeptibilität:
Narkolepsie



Protektion:
Diabetes mellitus Typ 1

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ **Spondylarthritiden**
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

8% der Bevölkerung tragen das Merkmal HLA-B27

90% der M.Bechterew-Patienten sind B27 positiv



**Relatives Risiko für eine
ankylosierenden Spondylitis (M. Bechterew)
beträgt ~ 90**

HLA-B27 assoziierte Spondylarthritiden:

	Relatives Risiko
✓ M.Bechterew	90-100
✓ reaktive Arthritis nach Infekten	40
✓ M.Whipple	5-10
✓ Psoriasis-Arthritis	6-10
✓ M.Reiter	10-50

HLA-B*27-Subtypisierung

ermöglicht Identifizierung von Patienten,
die trotz positivem HLA-B27 nur ein
geringes Erkrankungsrisiko besitzen.

B27-positiver Patient

Subtypisierung

B*27:01

B*27:02

B*27:03

B*27:04

B*27:05

B*27:06

B*27:07

B*27:08

B*27:09

B*27:10

bis

B*27:167

Bei den B27-Subtypen

***27:06 und *27:09**

liegt

keine Krankheitsassoziation

vor.

Abschätzung der Prognose bei HLA-B27-positiven Individuen durch die B27-Subtypisierung

Molekulardiagnostik/-Genetik

B27-Subtypisierung (PCR)

B27-Assoziation mit Arthropathien

positiv

Arthropathien protektive B27-Subtypen:

HLA-B*27:06 n e g a t i v

HLA-B*27:09 n e g a t i v

Der Patient ist HLA-B27 positiv. B27-Träger haben ein erhöhtes Risiko einen Mb. Bechterew oder einen Mb. Reiter (postinfektiöse reaktive Arthritiden) zu entwickeln. Einzige Ausnahme bilden die B27-Subtypen B*27:06 und B*27:09, die trotz B27-Trägerschaft nicht bzw. seltener mit den genannten Erkrankungen assoziiert sind.

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ **Autoimmunen Lebererkrankungen**
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

HLA-Diagnostik bei Autoimmunen Lebererkrankungen

Autoimm. Hepatitis
(AIH)

Primär biliäre Zirrhose
(PBC)

Primär sklerosierende
Cholangitis (PSC)

HLA-Diagnostik bei Autoimmunen Lebererkrankungen

Autoimm. Hepatitis
(AIH)

eng assoziiert mit
DR3 und DR4

fehlender Nachweis von
DR3 oder DR4
macht Diagnose der AIH
relativ unwahrscheinlich

Primär biliäre Zirrhose
(PBC)

eng assoziiert mit
DR8

Primär sklerosierende
Cholangitis (PSC)

eng assoziiert mit
DR52 und DR3

positiver Nachweis
von DR52
kann helfen, die PSC
von PBC und AIH
abzugrenzen

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA-DR/DQ Klasse II (PCR)

Nachweis von HLA-DR3 (DRB1*03):	negativ
Nachweis von HLA-DR4 (DRB1*04):	negativ
Nachweis von HLA-DR8 (DRB1*08):	negativ
Nachweis von HLA-DR52 (DRB3*):	P O S I T I V

Der Patient trägt das HLA-Merkmal DR52, welches gehäuft bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis vorkommt.

Die für eine autoimmune Hepatitis prädisponierenden HLA-Merkmale DR3 und DR4 konnten nicht nachgewiesen werden.

Molekulardiagnostik/-Genetik**AIH**

HLA-DR/DQ Klasse II (PCR)

Nachweis von HLA-DR3 (DRB1*03):	negativ
Nachweis von HLA-DR4 (DRB1*04):	negativ
Nachweis von HLA-DR8 (DRB1*08):	negativ
Nachweis von HLA-DR52 (DRB3*):	P O S I T I V

Der Patient trägt das HLA-Merkmal DR52, welches gehäuft bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis vorkommt.

Die für eine autoimmune Hepatitis prädisponierenden HLA-Merkmale DR3 und DR4 konnten nicht nachgewiesen werden.

fehlender Nachweis von DR3 oder DR4 macht Diagnose der AIH relativ unwahrscheinlich

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA-DR/DQ Klasse II (PCR)

Nachweis von	HLA-DR3 (DRB1*03):	negativ
Nachweis von	HLA-DR4 (DRB1*04):	negativ
Nachweis von	HLA-DR8 (DRB1*08):	negativ
Nachweis von	HLA-DR52 (DRB3*):	P O S I T I V

AIH

PSC

Der Patient trägt das HLA-Merkmal DR52, welches gehäuft bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis vorkommt.

Die für eine autoimmune Hepatitis prädisponierenden HLA-Merkmale DR3 und DR4 konnten nicht nachgewiesen werden.

fehlender Nachweis von DR3 oder DR4 macht Diagnose der AIH relativ unwahrscheinlich

Nachweis von DR52 kann helfen, die PSC von PBC und AIH abzugrenzen

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ **Rheumatoid-Arthritis**
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

HLA-Diagnostik bei Rheumatoid-Arthritis (RA)

Häufigkeit

Bevölkerung

1 %

Geschwister von Erkrankten

5 %

Konkordanzrate monozygoter Zwillinge

10 - 30 %

**Genetischer
„Beitrag“**

schwere Verläufe der RA können innerhalb kurzer Zeit zur Frühinvalidität führen



Genetische Disposition durch

HLA-DR1 / HLA-DR4

HLA-DR10

HLA-DR11

HLA-DR14

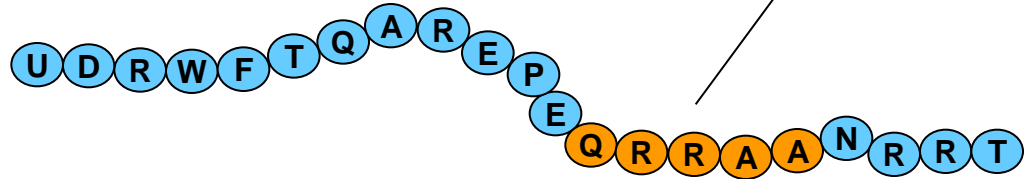
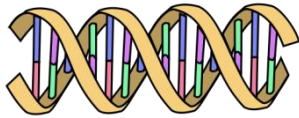
Frühzeitige Erkennung und Behandlung

kann Fortschreiten der Erkrankung bzw. irreversible Schäden verzögern

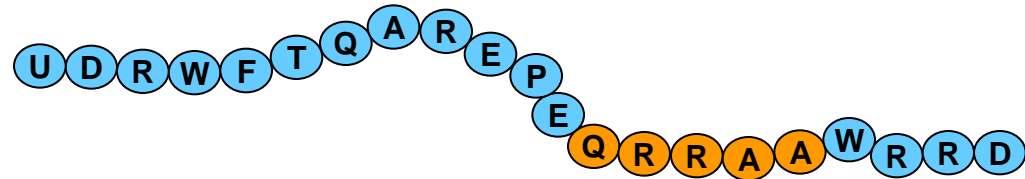
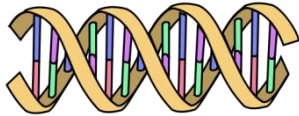
DNA

Aminosäuresequenz

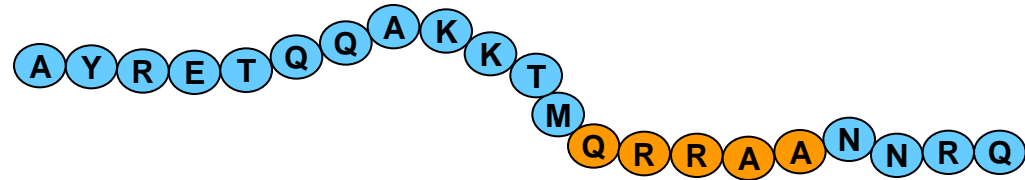
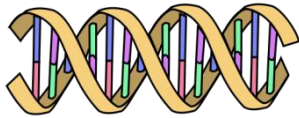
HLA-DR1



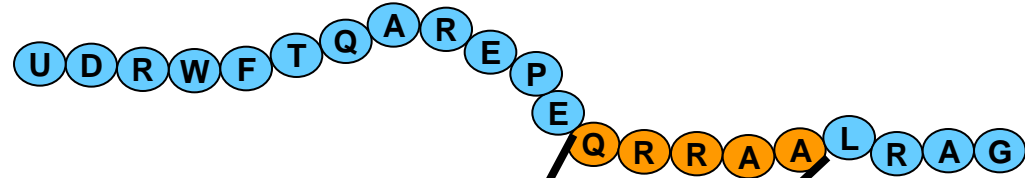
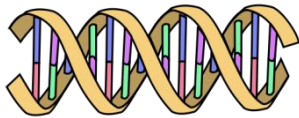
HLA-DR4



HLA-DR11



HLA-DR14



Aminosäure-Position 70 - 74

**ca. 80 – 90 % der RA-Patienten tragen ein
„Shared Epitope“**

versus ca. 20 % der gesunden Bevölkerung

Auf diesen HLA-DR-Allelen können sogenannte Shared Epitope „liegen“ (kodiert werden):

Shared Epitope:	QKRAA	DR4
	QRRAA	DR1 DR4 DR11 DR14
	RRRAA	DR10

Der Labortest erkennt:

1. auf welchem DR-Allel das Shared Epitope liegt
2. um welches Shared Epitope es sich handelt

Molekulardiagnostik/-Genetik
HLA DR1/DR4-Shared Epitope-Nachweis

- | | | |
|-----------|-----|-------|
| 1. Allel: | DR4 | QKRAA |
| 2. Allel: | DR1 | QRRAA |

Es konnte auf beiden Allelen ein Shared Epitop (SE) nachgewiesen werden, es besteht ein erhöhtes Risiko an Rheumatoidarthritis (RA) zu erkranken. Patienten, die zwei SE-positive Allele tragen, weisen einen schwereren Krankheitsverlauf auf als Patienten, die über ein oder kein SE verfügen. Bei der ermittelten Konstellation ist eine häufigere Assoziation mit extraartikulären Formen der RA beschrieben worden.

Vorhandensein von Shared Epitopen bedeutet:

deutlich erhöhtes Risiko
an der RA zu erkranken



Diagnose in
Frühphase erleichtert

raschere Progression und schwerer
Verlauf der Gelenkerrosion je nach
Shared Epitope-Typ und HLA-Merkmal



prognostischer Marker für Verlauf
und Schwere der Erkrankung

Relevanz des HLA-Shared Epitope-Nachweises für medikamentöse Therapie:

RA-Patienten mit Shared-Epitopen sprechen zu 94 % an auf Kombinationstherapie mit Methotrexat-Hydroxychloroquin-Sulfonamiden

Aber nur zu 32 % auf Methotrexat-Monotherapie

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ **Psoriasis**
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

HLA bei Psoriasis - HLA-C*06 , HLA-B*57

HLA-C*06 assoziiert mit Psoriasis vulgaris Typ 1
= OR 16.0

HLA-C*06 assoziiert mit Psoriasis guttata
= OR 33.6

nur schwache Assoziation zur Psoriasis vulgaris Typ 2
= OR 2.6

HLA bei Psoriasis - HLA-C*06 , HLA-B*57

83 % der Typ 1 Psoriasis vulgaris-Patienten tragen HLA-C*06 versus 10-15 % der Normalbevölkerung

beim Typ 2 Anteil HLA-C*06-positiver Patienten nur 44 %

Psoriasis vulgaris Typ 1 zusätzlich assoziiert mit HLA-B*57

Psoriasis vulgaris Typ 1 zeigt einen schwereren Verlauf als Psoriasis vulgaris Typ 2

Nachweis von HLA-C*06/B*57 hat differentialdiagnostische Bedeutung

HLA bei Psoriasis

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA bei Psoriasis (PCR)

HLA-C*06	positiv
HLA-B*57	positiv
HLA-B*27 (B27)	negativ

Für den Patienten wurde die genetische Prädisposition für Psoriasis Typ 1 nachgewiesen, denn er ist Träger der HLA-Merkmale B*57 und C*06.

Etwa 83% der Psoriasis-Patienten tragen das HLA-Merkmal C*06 verglichen mit einer Prävalenz von etwa 10-15% in der Normalbevölkerung.

Da der Patient zwei mit Psoriasis assoziierte HLA-Merkmale trägt (B*57 und C*06), ist von einem Gen-Dosis-Effekt auszugehen. D.h. das Risiko, zu erkranken, ist noch höher als bei Patienten, die nur ein assoziiertes HLA-Merkmal tragen.

HLA bei Psoriasis

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA bei Psoriasis (PCR)

HLA-C*06	positiv
HLA-B*57	positiv
HLA-B*27 (B27)	negativ

Für den Patienten wurde die genetische Prädisposition für Psoriasis Typ 1 nachgewiesen, denn er ist Träger der HLA-Merkmale B*57 und C*06.

Etwa 83% der Psoriasis-Patienten tragen das HLA-Merkmal C*06 verglichen mit einer Prävalenz von etwa 10-15% in der Normalbevölkerung.

Da der Patient zwei mit Psoriasis assoziierte HLA-Merkmale trägt (B*57 und C*06), ist von einem **Gen-Dosis-Effekt** auszugehen. D.h. das Risiko, zu erkranken, ist noch höher als bei Patienten, die nur ein assoziiertes HLA-Merkmal tragen.

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ **Morbus Behcet**
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

HLA bei Morbus Behcet

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA bei Morbus Behcet

HLA-B*51 (B5)

positiv

HLA-B*52 (B5)

negativ

Interpretation Morbus Behcet

Das nachgewiesene HLA-Allel B*51 entspricht der serologischen Spezifität B5. Dieses Merkmal tragen 50 - 70 % der kaukasischen Morbus Behcet-Patienten. Bei Trägern von HLA-B*51 kommt es gehäuft zu einer Beteiligung der Augen (okuläre Form).

50-70% der Morbus Behcet-Patienten tragen das HLA-Merkmale B5 (B*51/B*52).

HLA bei Morbus Behcet

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA bei Morbus Behcet

HLA-B*51 (B5)

HLA-B*52 (B5)

HLA-B*44 (B12)

Interpretation Morbus Behcet

positiv

negativ

positiv

Das o.g. HLA-Allel B*44 entspricht der serologischen Spezifität B12. Dieses nachgewiesene Merkmal HLA-B12 tritt gehäuft bei Patienten mit mucokutaner Form des M.Behcet auf (relatives Risiko 6.0).

Das ebenfalls nachgewiesene HLA-Allel B*51 entspricht der serologischen Spezifität B5. Dieses Merkmal tragen 50-70 % der kaukasischen Morbus Behcet-Patienten. Bei Trägern von HLA-B*51 kommt es gehäuft zu einer Beteiligung der Augen (okuläre Form).

HLA-B12 (*44) tritt gehäuft bei Patienten mit mucokutaner Form des M.Behcet auf.

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ **Abacavir-Hypersensitivität**
- ✓ Birdshot-Chorioretinopathie

HLA-B*57:01 bei Abacavir-Hypersensitivität (HRS)

Abacavir: zur Behandlung bei HIV-Infektionen

Handelsname: Ziagen®

Nukleosid-Analoga RT-Hemmer (NRTI)

(Hemmung des viruseigenen Enzyms Reverse Transkriptase)

Abacavir-Hypersensitivität (HRS)

nach erstmaliger Einnahme von Abacavir:

- systemisches Geschehen
- ausgeprägtes Krankheitsgefühl
- Kopfschmerz
- Hautbeteiligung (70%)
- Fieber (80%)
- gastrointestinale Symptome: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
- respiratorische Symptome: Atemnot, Husten, Halsschmerzen

Abgrenzung von grippalem Infekt oder Magen-Darm-Infektion oft sehr schwer

erneute Gabe kann tödlich enden !

85 – 95 % der europäischen Patienten mit Abacavir-Hypersensitivität tragen HLA-B*57:01

Molekulardiagnostik/-Genetik

Nachweis von HLA-B*5701:

POSITIV

Das nachgewiesene HLA-Merkmal ist signifikant mit der Hypersensitivitäts-Reaktion auf Abacavir assoziiert.


Europäische HLA-B*57:01-Träger haben 170fach erhöhtes Risiko, eine HSR zu entwickeln

HLA-Diagnostik bei

- ✓ Zöliakie
- ✓ Diabetes mellitus Typ 1
- ✓ Narkolepsie
- ✓ Spondylarthritiden
- ✓ Autoimmunen Lebererkrankungen
- ✓ Rheumatoid-Arthritis
- ✓ Psoriasis
- ✓ Morbus Behcet
- ✓ Abacavir-Hypersensitivität
- ✓ **Birdshot-Chorioretinopathie**

HLA bei Birdshot-Chorioretinopathie

- ✓ über 95% der Birdshot-Chorioretinopathie-Patienten tragen das HLA-A*29
- ✓ gegenüber 7% in der europäischen Normalbevölkerung



IMD
Labor Berlin

Ärztlicher Befundbericht

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA-ABC Klasse I (PCR)

Nachweis von HLA*29: P O S I T I V

Träger des nachgewiesenen HLA-Merkmals A*29 weisen ein bis zu 224fach höheres Risiko auf eine Birdshot-Chorioretinopathie zu entwickeln im Vergleich zu A*29-negativen Patienten.

224fach erhöhtes Risiko !

HLA-A*29 wurde in Studien auch mit dem Auftreten einer idiopathischen retinalen Vaskulitis assoziiert.

HLA bei Birdshot-Chorioretinopathie

Molekulardiagnostik/-Genetik

HLA-ABC Klasse I (PCR)

Nachweis von HLA-A*29: negativ

Der Patient trägt das für Birdshot-Chorioretinopathie prädisponierende HLA-Merkmal A*29 nicht.

Ein negativer A*29-Nachweis macht eine Chorioretinopathie sehr unwahrscheinlich.

Zusammenfassung:

Die HLA-Diagnostik kann bei vielen Erkrankungen als Marker in der Differentialdiagnostik eingesetzt werden.

Es sind auch HLA-Assoziationen bekannt, die protektiv wirken, d.h. einen Krankheitsschutz vermitteln.

Der positive Nachweis eines HLA-Merkmales, das mit einer Krankheit assoziiert ist, weist auf eine genetische Prädisposition hin. Es ergibt sich ein, im Vergleich zum „Normalkollektiv“, relatives Risiko zu erkranken. D.h. ein Merkmalsträger muss nicht zwingend erkranken.

Die HLA-Typisierung erlaubt den sicheren Ausschluss der Verdachtsdiagnose Zöliakie und macht eine Narkolepsie sowie eine Birdshot-Chorioretinopathie sehr unwahrscheinlich.