



Das HLA-System und seine Bedeutung für chronisch entzündliche Erkrankungen

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Der Haupt-Histokompatibilitäts-Komplex, auch als Humanes-Leukozyten-Antigen-System (HLA-System) ist von zentraler Bedeutung für die MHC-vermittelte Präsentation von Antigenen an T-Zellen. Die funktionelle Bedeutung der HLA-Moleküle für die Unterscheidung von Fremd- und Autoantigen im Rahmen der Aktivierung der verschiedenen Immunzellen schlägt sich auch in der Assoziation mit entzündlichen, zumeist chronischen, Erkrankungen nieder. Pathogenetisch spielen (1) die Präsentation von „Kreuzantigenen“ zwischen infektiösen Erregern / Umweltantigenen und körpereigenen Proteinen sowie (2) eine funktionelle Suppression regulatorischer T-Zellen die wesentlichen Rollen für die T- bzw. NK-Zell vermittelte Pathogenese der Erkrankungen.

| <i>Erkrankung</i> | <i>HLA-Allele</i> | <i>Relatives Risiko (-fach erhöht)</i> | <i>Bemerkungen</i> |
|---|---|--|---|
| -Morbus Bechterew -Spondyloarthritis -Morbus Reiter -Enteropathisch-assoziierte Arthritiden mit Sakroiliitis -Uveitis | HLA-B27 | 10-25 | Bei Nachweis von HLA-B27 im Suchtest weitere Subtypisierung möglich um „low risk“ Allele (z.B. HLA-B27:06/09 auszuschließen) |
| -Zöliakie / Sprue | HLA-DQ2/DQ8 | >200 | bei fehlendem Nachweis Zöliakie sehr unwahrscheinlich (negativer Vorhersagewert ca. 98%) (Vermeidung von Endoskopien bei Kindern mit unklarer Symptomatik und Serologie) |
| -Psoriasis vulgaris Typ 1 -Psoriasis guttata | HLA-C*06 (HLA-Cw6) | 15-35 | Geeignet zur Abgrenzung der P. vulgaris Typ 2, Erkrankungsalter < 40J |
| -Rheumatoide Arthritis | HLA-DRB1 (shared epitope) | 2-3 | Geeignet für Prognoseabschätzung und Risikoabschätzung bei positiver Familienanamnese |
| -Type 1 Diabetes | HLA-DR3/DR4 HLA-B8*01 | 4-20 2-5 | Geeignet für Risikoabschätzung bei positiver Familienanamnese |
| -Autoimmunhepatitis -Morbus Basedow -Systemischer Lupus erythematodes -Myasthenia gravis | HLA-B8*01 | 2-5 | Geeignet für Risikoabschätzung bei positiver Familienanamnese |
| Unverträglichkeit bei Therapien mit: -Abacavir -Allopurinol -Carbamazepin | HLA-B*57:01 HLA-B*58:01 HLA-B*15:02 und A*31:01 | >500 >800 >1000 | Geringe Allelfrequenz: 3-6% Geringe Allelfrequenz: 2-5% Sehr geringe Allelfrequenz (<0,1%) |



Der Nachweis der HLA-B27 und HLA-C*06 Allele hat sich für die aufgeführten Erkrankungen (siehe Tabelle) innerhalb der Primärdiagnostik etabliert und ist in den jeweiligen Leitlinien empfohlen. Im Gegensatz dazu spielt bei der Zöliakie der fehlende Nachweis des HLA-DQ2/DQ8 Alleles die entscheidende Rolle. Bei unklarer Symptomatik und laborchemischer Konstellation (z.B. grenzwertige Transglutaminase-Antikörper) spricht ein Fehlen der beiden HLA-Allele gegen eine Zöliakie. Der Nachweis bestimmter Risikoallele bei Diabetes Typ 1, Autoimmunerkrankungen und der „shared epitopes“ bei der Rheumatoiden Arthritis können in Einzelfällen, insbesondere bei positiver Familienanamnese, im Rahmen der Diagnostik indiziert sein.

Vor Therapien mit Abacavir ist eine Testung des HLA-Alleles laut Leitlinien erforderlich. Bei Auftreten von Nebenwirkungen unter Allopurinol und Carbamazepin wird eine HLA-Analyse bei symptomatischen Patienten empfohlen, um alternative Therapien zu initiieren.

Die molekulargenetischen Analysen der HLA-Allele sind als diagnostische Untersuchungen eingeordnet und können von jedem Arzt/Ärztin veranlasst werden, ohne dass eine genetische Beratung erforderlich ist. Die Kosten werden sowohl von den Gesetzlichen als auch Privaten Krankenkassen übernommen und sind nicht budgetrelevant (Ausnahmekennziffer: 32010).

Mit kollegialen Grüßen

Prof. Dr. Thomas Wex