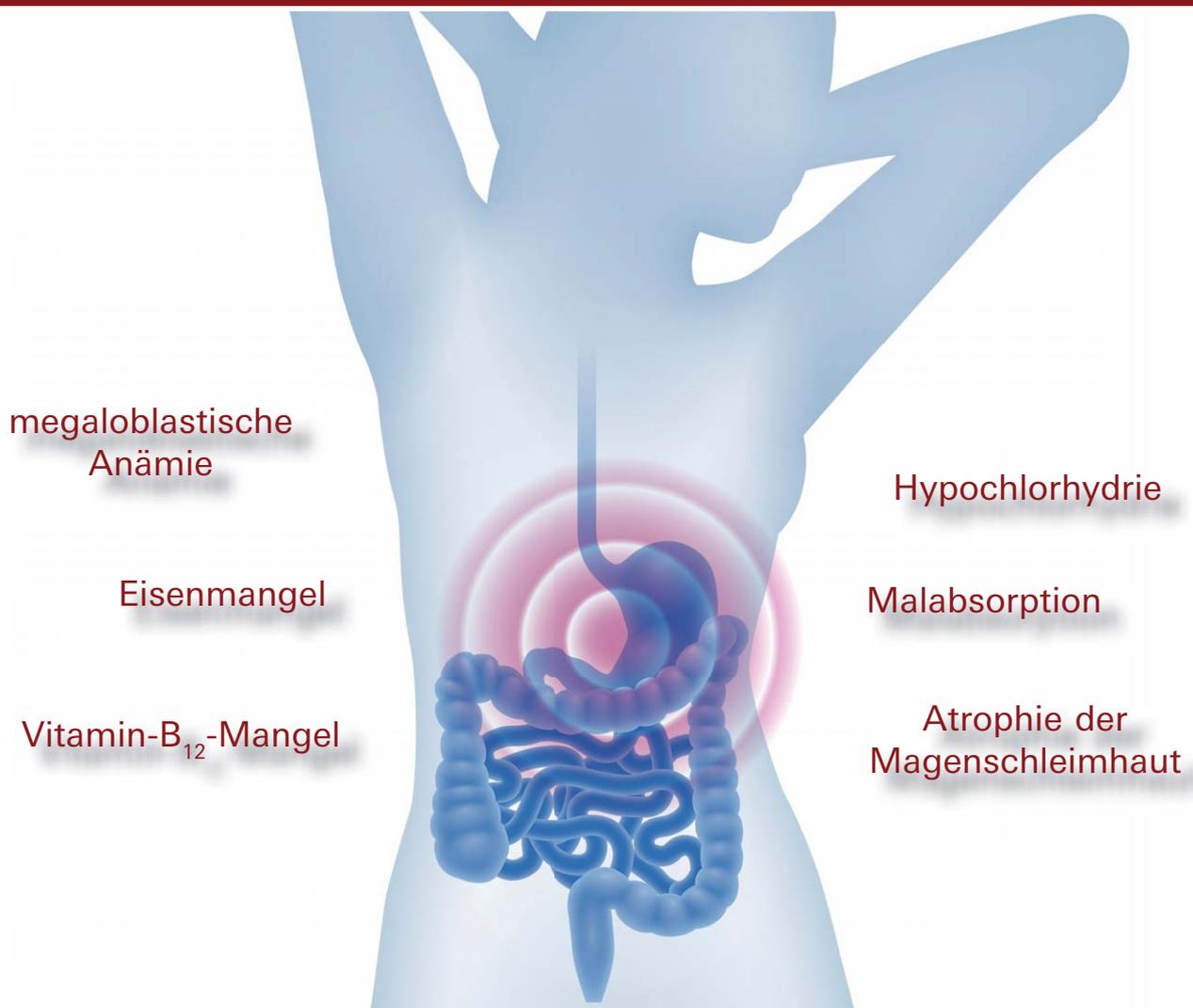




Autoimmungastritis und perniziöse Anämie

Differenzierende Diagnostik einer schleichenden Erkrankung

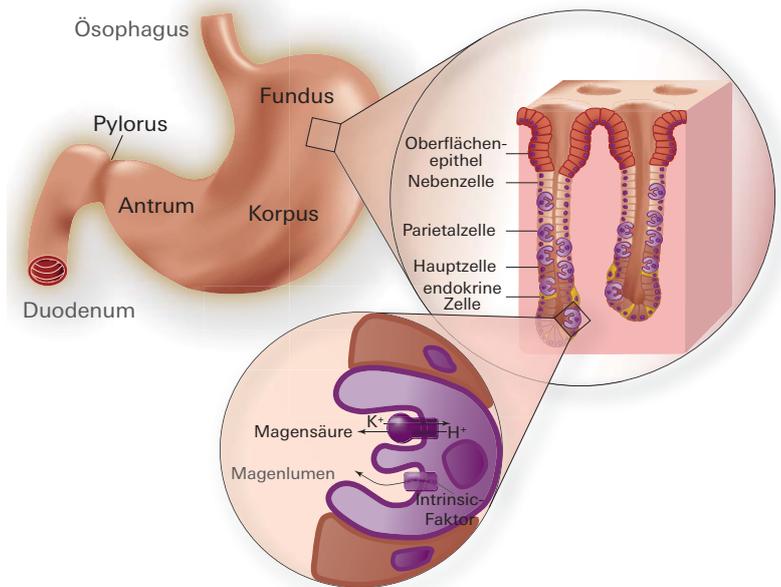


- **IIFT: Magen, Anti-Intrinsic-Factor-IIFT und EUROPLUS Magen (Affe) / Intrinsic-Factor**
- Spezifischer Nachweis von Antikörpern gegen PCA und Intrinsic Factor (IF)
- **Anti-PCA-ELISA (IgG), Anti-ATP4B-ELISA (IgG) und Anti-Intrinsic-Faktor-ELISA (IgG)**
- Zuverlässige Bestätigung und Quantifizierung der Antikörpern gegen PCA, ATP4B und IF
- **EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG)**
- Abgrenzung der Autoimmungastritis von Morbus Crohn und Zöliakie

Autoimmungastritis und ihre Folgen

Die Autoimmungastritis (AIG) ist eine chronische Entzündung der Schleimhaut in Fundus und Korpus des Magens. Dabei greifen Immunzellen die oxyntische Mukosa an und die Parietalzellen werden zerstört. Aus einer AIG, die über viele Jahre asymptomatisch verläuft, kann sich eine chronisch-atrophische Gastritis entwickeln, die sich unter Umständen in einer Eisenmangelanämie oder einer perniziösen Anämie (PA) manifestiert.^{1,2}

Die Auslöser der AIG sind nicht bekannt. Charakteristisch sind Autoantikörper gegen Parietalzellen (APCA) der Magenschleimhaut und den Intrinsic Factor (IF).³ Zielantigen der APCA ist vor allem die β -Untereinheit der H^+/K^+ -ATPase (ATP4B), einer Protonen-Kalium-Pumpe, die für die Bildung der Magensäure notwendig ist. Der Intrinsic Factor ist ein Glykoprotein, das von den Parietalzellen sezerniert wird. Er bindet Vitamin B_{12} und ermöglicht so dessen Aufnahme im terminalen Dünndarm.



Chronisch-atrophische Gastritis und perniziöse Anämie

Im Verlauf führt eine anhaltende AIG zur Atrophie der betroffenen Bereiche. Neben der AIG kann die chronisch-atrophische Gastritis auch durch eine *Helicobacter-pylori*-Infektion oder Alkohol- und Medikamentenmissbrauch verursacht werden. Im Gegensatz zu den vorgenannten Auslösern ist sie als Folge einer AIG aber auf Fundus und Korpus des Magens beschränkt.

Durch die Zerstörung der Parietalzellen kommt es zu einer Hypo- oder Achlorhydrie. Insbesondere für die Aufnahme von Eisen ist Magensäure jedoch ein notwendiger Faktor. Gerade jüngere Patienten entwickeln daher häufig eine Eisenmangelanämie, die nicht durch zusätzliche orale Gabe von Eisen therapierbar ist. Durch den Verlust der Parietalzellen fehlt auch der Intrinsic Factor. Auf lange Sicht entsteht dadurch ein Vitamin- B_{12} -Defizit, die Folge ist eine PA. Dabei werden die typischen Symptome einer Anämie wie Müdigkeit, Benommenheit, Blässe und Tachykardie von Diarrhoe, Anorexie, Glossitis, Ikterus und neurologischen Auffälligkeiten begleitet.⁴



Antikörper

APCA gelten als die sensitivsten Biomarker für AIG, sie sind in 80 bis 90% der Patienten nachweisbar.³ Sie treten vor allem in frühen Stadien der Erkrankung und häufig bereits mehrere Jahre vor den ersten Symptomen auf. Bei fortgeschrittener Gastritis findet man APCA weniger häufig, da mit Verminderung der Parietalzellzahl auch eine Reduktion des Antigens einhergeht. Da APCA auch mit anderen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Diabetes mellitus Typ I oder Zöliakie, assoziiert sind, ist ihre Spezifität eingeschränkt. Zudem können sie bei ca. 20% der Gastritis-Patienten mit *H. pylori*-Infektion nachgewiesen werden. In der gesunden Bevölkerung sind APCA nur selten zu finden, allerdings nimmt ihre Prävalenz mit dem Alter zu.

Hochspezifisch für AIG/PA sind **Antikörper gegen den Intrinsic Factor**, deren Prävalenz jedoch hinter der von APCA zurückfällt. Während man im Magensaft von 80% der PA-Patienten Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper nachweisen kann, liegen sie im Serum nur bei 40 bis 60% der Patienten, bei längerer Krankheit bei bis zu 80%, vor.^{3,4} Es lassen sich zwei Typen (beide IgG) von Anti-Intrinsic-Factor-Antikörpern im Serum unterscheiden: Typ 1 blockiert die Vitamin-B12-Bindungsstelle des Intrinsic Factors, Typ 2 verhindert die Bindung des Intrinsic-Factor-Vitamin- B_{12} -Komplexes an dessen Rezeptoren im Ileum. Typ-1-IF-Antikörper sind die vorherrschende Spezies und werden bei 70% der PA-Patienten nachgewiesen. Typ-2-IF-Antikörper treten in 30 bis 40% der PA-Patienten und überwiegend gemeinsam mit Typ-1-IF-Antikörpern auf.^{3,4}

Diagnostik mit EUROIMMUN-Produkten

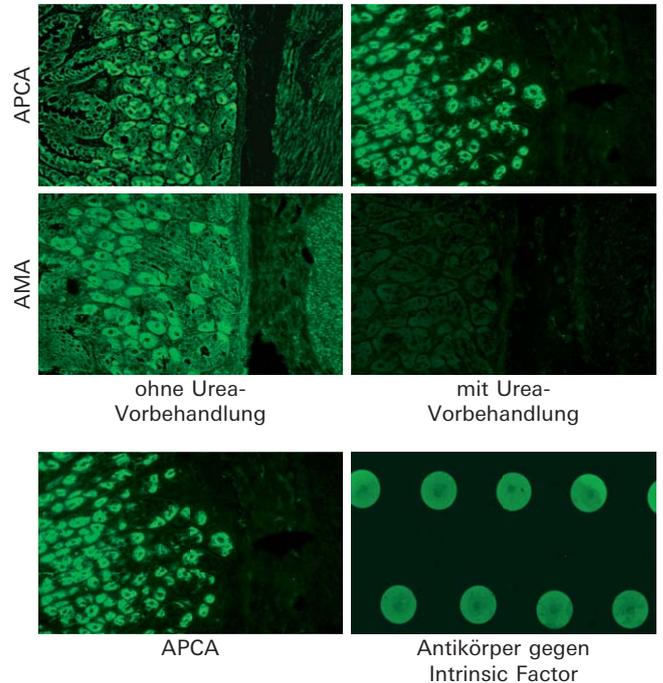
Die Diagnose einer AIG bzw. PA stützt sich auf den Nachweis einer megaloblastischen Anämie, niedriger Vitamin B₁₂-Spiegel im Serum, einer Atrophie der Schleimhaut in Fundus und Korpus des Magens sowie von APCA und Anti-Intrinsic-Factor-Antikörpern.

IIFT: Magen (Affe) und EUROPLUS Intrinsic Factor

Der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT) dient dem sensitiven Nachweis von APCA. Primatenmagen als Substrat gewährleistet eine höhere Spezifität im Vergleich zum oft verwendeten Substrat Rattenmagen. EUROIMMUN empfiehlt daher, den Nachweis von APCA mit Primatenmagen durchzuführen.

Durch die Vorbehandlung des Substrates mit Urea wird die Bindung von eventuell vorliegenden Anti-Mitochondrien-Antikörpern (AMA) verhindert und somit die Interpretation der Ergebnisse erleichtert. Bei positiver Reaktion fluoresziert nur das Cytoplasma der Parietalzellen. Die fluoreszierenden Strukturen sind feinkörnig bis grobschollig.

Die parallele Inkubation des Primatenmagens und der EUROPLUS-Intrinsic-Factor-Dots mit Patientenserum ermöglicht gleichzeitig den Nachweis von APCA und die monospezifische Bestimmung von Anti-Intrinsic-Factor-Antikörpern.



Anti-PCA-ELISA

Der EUROIMMUN-Anti-PCA-ELISA ermöglicht die einfache quantitative Bestimmung der APCA-Titer. 190 uncharakterisierte Seren von AIG-Verdachtsfällen wurden mit dem Anti-PCA-ELISA und dem IIFT: Magen (Affe) untersucht. Für den ELISA ergab sich eine Spezifität von 94,0% bei einer Sensitivität von 97,3% in Bezug auf den IIFT.

Serumkollektiv (n = 190)		IIFT: Magen (Affe)	
		positiv	negativ
Anti-PCA-ELISA	positiv	71	7
	negativ	2	110

Anti-ATP4B-ELISA

Durch die Verwendung der hochgereinigten rekombinanten β-Untereinheit der H⁺/K⁺-ATPase erzielt der EUROIMMUN-Anti-ATP4B-ELISA einen Spezifitätsgewinn gegenüber dem Anti-PCA-ELISA. Im Kollektiv von 100 gesunden Blutspendern erreicht er eine Spezifität von 99%, während sie beim Anti-PCA-ELISA bei 93% liegt.

gesunde Blutspender (n = 100)	Spezifität
Anti-PCA-ELISA (IgG)	93%
Anti-ATP4B-ELISA (IgG)	99%

Für 160 Proben von Patienten mit verschiedenen anderen Autoimmunerkrankungen ergab sich für den Anti-ATP4B-ELISA eine Spezifität von 95,0%. Bei der Analyse von 29 Proben von klinisch vorcharakterisierten AIG-Patienten erreichte der Anti-ATP4B-ELISA eine Sensitivität von 96,6%.

Kollektiv	n	anti-ATP4B-positiv (IgG)
Morbus Crohn	30	1 (3,3%)
Colitis ulcerosa	30	1 (3,3%)
Diabetes mellitus Typ I	30	3 (10,0%)
Autoimmunthyreoiditiden	20	1 (5,0%)
Zöliakie	30	0 (0,0%)
Sjögren-Syndrom	20	2 (10,0%)
Gesamt (Spezifität)	160	8 (95,0%)

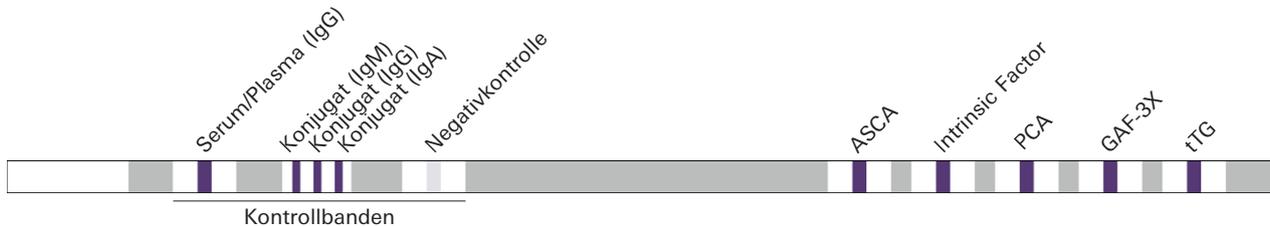
Anti-Intrinsic-Faktor-ELISA

Zur Bestätigung eines positiven Befunds für Anti-Intrinsic-Factor-Antikörper im IIFT eignet sich eine ergänzende Bestimmung mittels ELISA. Das ELISA-Testsystem erreicht eine Spezifität und Sensitivität von 100% im Vergleich zum entsprechenden Radioimmunistest.



EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG)

Mit dem EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG) können Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (tTG) und Gliadin-analoges Fusionspeptid (GAF-3X), Parietalzellantigen (PCA) und Intrinsic Factor sowie Mannan aus *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) auf einem Blotstreifen bestimmt werden. Dies unterstützt die Differenzierung von Zöliakie, AIG bzw. PA und der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn bei ansonsten unspezifischen klinischen Symptomen.



Auf einen Blick

- Der Nachweis von APCA und Autoantikörpern gegen den Intrinsic Factor unterstützt maßgeblich die Diagnostik von AIG und PA.
- APCA können bereits in frühen, symptomfreien Stadien der AIG nachgewiesen werden und haben eine hohe diagnostische Sensitivität.
- Antikörper gegen den Intrinsic Factor sind hochspezifisch und treten vermehrt in späteren Krankheitsstadien auf.
- EUROIMMUN bietet Testsysteme für jede diagnostische Strategie an. IIFT mit Primatenmagen für den initialen Nachweis von APCA, EUROPLUS-Intrinsic-Factor-Dots für die gleichzeitige Bestimmung von Anti-Intrinsic-Factor-Antikörpern sowie Anti-PCA-, Anti-ATP4B- und Anti-Intrinsic-Faktor-ELISA für die Bestätigung und Quantifizierung der Testergebnisse. Der EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG) vereinfacht die Differenzierung von Krankheitsbildern mit unklarer Symptomatik.

Bestellung

Testmethode	Testsystem	Antikörper gegen	Substrat	Bestellnummer
IIFT	IIFT: Magen (Affe)	Parietalzellantigen (PCA)	Gefrierschnitte des Primatenmagens	FA 1360-####
	Anti-Intrinsic-Factor-IIFT	Intrinsic Factor	hochgereinigter Intrinsic Factor	FA 1362-1005
	EUROPLUS Magen (Affe) / Intrinsic Factor	PCA, Intrinsic Factor	Gefrierschnitte des Primatenmagens und hochgereinigter Intrinsic Factor	FA 1362-####-1
ELISA	Anti-PCA-ELISA (IgG)	H+/K+-ATPase	Native hochgereinigte H+/K+-ATPase aus porciner Magenschleimhaut	EA 1361-9601 G
	Anti-ATP4B-ELISA (IgG)	β-Untereinheit der H+/K+-ATPase	Rekombinante hochgereinigte β-Untereinheit der H+/K+-ATPase	EA 1361-9601-1 G
	Anti-Intrinsic-Faktor-ELISA (IgG)	Intrinsic Factor	Nativer hochgereinigter Intrinsic Factor aus porciner Magenschleimhaut	EA 1362-9601 G
EUROLINE	EUROLINE Autoimmune Gastrointestinalerkrankungen (IgG)	tTG, Gliadin (GAF-3X), PCA, Intrinsic Factor und Mannan aus <i>S. cerevisiae</i>	Rekombinante tTG, rekombinantes GAF-3X, natives PCA aus porciner Magenschleimhaut, rekombinanter Intrinsic Factor, natives Mannan aus <i>S. cerevisiae</i>	DL 1360-#### G

Referenzen

- Toh B. **Diagnosis and classification of autoimmune gastritis.** Autoimm Rev 13: 459-462 (2014).
- Kulnigg-Dabsch S. **Autoimmune gastritis.** Wien Med Wochenschr 166: 424-430 (2016).
- Rusak E et al. **Anti-parietal cell antibodies – diagnostic significance.** Adv Med Sci 61: 175-179 (2016).
- Bizarro N, Antico A. **Diagnosis and classification of pernicious anemia.** Autoimm Rev 13: 565-568 (2014).