

Update der Empfehlungen zur Zöliakie-Diagnostik (ESPGHAN 2012)

Susanne Schibli, Johannes Spalinger und Andreas Nydegger für die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (SGPGHE)

Die Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (ESPGHAN) hat neue Empfehlungen für die Diagnose der Zöliakie publiziert¹⁾. Sie ersetzen die Empfehlungen von 1990²⁾.

In den letzten 20 Jahren hat sich das Bild der Zöliakie gewandelt. Wurde früher die Diagnose vorwiegend bei Kleinkindern mit den typischen gastroenterologischen Beschwerden gestellt, so wird eine Zöliakie heute häufig auch bei Kindern und Jugendlichen aufgrund unspezifischer Symptome diagnostiziert.

Die Entwicklung von hochspezifischen Antikörpern und die HLA-Diagnostik haben die diagnostischen Möglichkeiten erweitert. In den meisten Fällen können wir heute aufgrund klinischer Symptome, der Familienanamnese, spezifischen Zöliakie-Antikörpern, HLA-Typisierung und den Dünndarmbiopsien eine akkurate und affirmative Diagnose stellen.

Zusammenfassend die wichtigsten Punkte der neuen Empfehlungen

A) Wer soll getestet werden?

Kinder und Jugendliche mit Symptomen, die anderweitig nicht erklärt werden können

- Chronische Bauchschmerzen, Abdominalkoliken, Meteorismus
- Diarrhoe, chronisch oder intermittierend
- Wachstumsverzögerung
- Eisenmangelanämie
- Nausea oder Erbrechen
- Chronische Obstipation mit fehlendem Ansprechen auf konventionelle Therapie
- Gewichtsverlust
- Chronische Müdigkeit
- Kleinwuchs
- Pubertätsverzögerung

- Amenorrhoe
- Rekurrende aphthöse Stomatitis
- Dermatitis Herpetiformis-typisches Exanthem
- Wiederholte Frakturen/Osteopenie/Osteoporose
- Erhöhte «Leberwerte»

Asymptomatische Kinder und Jugendliche mit erhöhtem Zöliakie-Risiko

- Diabetes Typ I
- Down Syndrom
- Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen
- Turner Syndrom
- Williams Syndrom
- Selektiver IgA Mangel
- Autoimmunhepatitis
- Verwandte 1. Grades

B) Stellenwert der serologischen Marker

- Die Bestimmung von spezifischen Zöliakie-Antikörpern stellt den 1. Schritt in der Zöliakie-Diagnostik dar. Für das erste Screening ist die Bestimmung von Gewebetransglutaminase-IgA (tTG-IgA) oder Endomysium-IgA (EMA-IgA) Antikörper empfohlen.
- Die Bestimmung des totalen IgA wird empfohlen, da bei Zöliakie ein totaler IgA-Mangel häufiger vorkommt und zu falsch negativen Resultaten führen kann. In dieser Situation ist die Bestimmung der Zöliakie-Antikörper vom IgG-Typ notwendig, die jedoch eine geringere Spezifität aufweisen.
- Gewebetransglutaminase- und deamidierte Gliadin Peptid-Antikörper sind ELISA-Tests, Endomysium-Antikörper hingegen werden durch Immunfluoreszenz gemessen und sind damit von der Erfahrung der Untersucher abhängig. In erfahrenen Labors weisen die Endomysium Antikörper die beste Sensitivität und damit die beste «positive likelihood ratio» auf.
- Deamidierte Gliadin-Peptide (IgA und IgG) können in unklaren Fällen die Spezifität des serologischen Testing verbessern (vor allem bei Kindern < 2 Jahren).

- Anti-Gliadin-Antikörper (IgA und IgG): Die Bestimmung der Anti-Gliadin-Antikörper wird wegen der geringen Sensitivität und Spezifität nicht mehr empfohlen.
- Die aktuell im Handel erhältlichen Zöliakie-Schnelltests beruhen auf einer Gewebetransglutaminase-IgA Bestimmung (idealerweise kombiniert mit gleichzeitiger IgA-Bestimmung), wobei keine Quantifizierung möglich ist. Ein positives Screening-Resultat sollte durch eine venöse Blutentnahme mit quantitativer tTG-IgA-Messung bestätigt werden.
- Da die Interpretation positiver serologischer Resultate von verschiedenen Faktoren abhängig ist und schwierig sein kann, wird empfohlen, dass diese Kinder durch einen Kindergastroenterologen evaluiert werden, bevor die Diagnose einer Zöliakie gestellt wird.

C) Stellenwert der genetischen Disposition: Bestimmung von HLA-DQ2 und HLA-DQ8

- Die grosse Mehrzahl der Patienten mit Zöliakie (> 95%) sind positiv für HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8.
- Der fehlende Nachweis einer genetischen Disposition macht das Vorliegen einer Zöliakie unwahrscheinlich (hoher «negative predictive value»).
- In Populationen mit tiefer Inzidenz (z. B. Screening von asymptomatischen Patienten) kann bei fehlendem Nachweis einer Disposition eine Zöliakie mit grosser Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.
- In Populationen mit hoher Inzidenz (z. B. Patienten mit typischer Klinik und hochpositiven Antikörpern) kommen bei fehlendem Nachweis der genetischen Disposition Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose auf (e. g. Diagnosebestätigung durch Biopsie, Gluten-Challenge im Verlauf).

D) Stellenwert der Dünndarmbiopsie

Bislang galt die Dünndarmbiopsie als Goldstandard in der Zöliakie-Diagnostik. Mit den neuen diagnostischen Möglichkeiten der Serologie und HLA-Diagnostik soll dieser Grundsatz neu beurteilt werden, um die Zahl der notwendigen invasiven und teuren Untersuchungen möglichst zu reduzieren.

Aufgrund der aktuellen Empfehlungen soll die Relevanz von erhöhten spezifischen Zöliakie-Antikörpern grundsätzlich

lich durch eine Dünndarmbiopsie bestätigt werden.

Das Experten-Komitee der ESPGHAN vertritt jedoch die Meinung, dass unter bestimmten Bedingungen die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Diagnose so hoch ist, dass die Notwendigkeit einer Biopsie diskutiert werden kann. Folgende Voraussetzungen sollen dabei erfüllt sein:

- Typische Anamnese und Klinik («strong clinical suspicion»)
- Gewebstransglutaminase IgA (tTg-IgA) Erhöhung > 10 x Norm
(Dieser numerische Wert ist von der Labormethode und Test-Kit abhängig. Der empfohlene Cut-off > 10 wird derzeit durch eine multizentrische Studie in Europa verifiziert.)
- Positive Endomysium-IgA-Antikörper (bestimmt in 2. Blutprobe, um allfällige Verwechslungen zu verhindern)
- Nachweis einer genetischen Disposition (HLA DQ2 und/oder DQ8 positiv). Bei fehlendem Nachweis kommen Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose auf und machen eine Biopsie unumgänglich.

Korrespondenzadresse

Dr A. Nydegger, Médecin adjoint,
PD et MER
Président SSGHNP/SGPGHE
Unité de Gastroentérologie Pédiatrique
DMCP-BH11
1011 Lausanne-CHUV
andreas.nydegger@chuv.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1) Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. S. Husby, S. Koletzko, I. R. Korponay-Szabo, M. L. Mearin, A. Phillips, R. Shamir, R. Troncone, K. Giersiepen, D. Branski, C. Catassi, M. Leigeman, J.M. Maki, C. Ribes-Koninckx, A. Ventura, and K. P. Zimmer, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. JPGN 2012; 54: 136–160.
- 2) Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. 65 ed. 1990. p. 909–11.