

Calprotectin in der Pädiatrie*

Andreas Nydegger, Lausanne, für die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung (SGPGHE)

Einleitung

Chronische Abdominalbeschwerden bei Kindern sind ein häufiger Konsultationsgrund sowohl in der pädiatrischen als auch der gastroenterologischen Praxis und stellen oft eine diagnostische Herausforderung für die behandelnden Kinderärztinnen und -ärzte dar. In den meisten Fällen sind funktionelle Bauchschmerzen für das Beschwerdebild verantwortlich. Demgegenüber stehen schwere intestinale Erkrankungen, insbesondere chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD) wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa, bei denen die frühzeitige Diagnose und Einleitung der notwendigen Therapie von entscheidender Bedeutung ist. Die Bestimmung des Calprotectins im Stuhl ist eine zuverlässige und nichtinvasive Diagnostikmöglichkeit bei der Abklärung von Bauchschmerzen.

Was ist Calprotectin?

Calprotectin ist ein Kalzium-bindendes, zytosolisches Protein der S100 Proteinfamilie (Calgranulin: S100A8/A9 = Calprotectin, S100A12), welches fast ausschliesslich in neutrophilen Granulozyten und geringen Mengen auch in Makrophagen gespeichert wird. Es wird bei akuten und chronisch entzündlichen Prozessen in hoher Konzentration sowohl am Entzündungsort als auch im Serum gemessen¹⁾. Calprotectin hat als Teil des unspezifischen Immunsystems proinflammatorische Eigenschaften und fördert die Extravasation neutrophiler Granulozyten durch Bindung an Endothelzellen²⁾. Bei Entzündungen der Darmschleimhaut wird Calprotectin durch zerfallende Granulozyten in das Darmlumen abgegeben, und kann so im Stuhl detektiert und quantifiziert werden. Ein erhöhtes Calprotectin im Stuhl reflektiert entzündliche Prozesse der intestinalen Mukosa viel genauer als Entzündungsmarker im Serum³⁾.

Wie wird Calprotectin gemessen?

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Verteilung von Calprotectin innerhalb einer Stuhlprobe homogen und der Entnahmeort folglich nicht von Bedeutung ist ($R > 0.9$)⁴⁾.

Aktuelle Daten zeigen, dass die Bestimmung des Calprotectins bis zu 3 Tagen nach Entnahme bei Zimmertemperatur stabil bleibt, und sich danach mit jedem zusätzlichen Tag verringert (28% nach 7 Tagen)⁵⁾. Es ist daher wichtig, dass die Patienten ihre Stuhlproben nach Entnahme per Post sofort versenden oder direkt ins Labor bringen. Im Gefrierschrank bei -20°C gelagert, sind die Proben über Monate haltbar.

Für die Calprotectinbestimmung gibt es sowohl qualitative Testverfahren (Ergebnis: positiv oder negativ) mit vorgegebenen Grenzwerten als auch quantitative Messmethoden. Als Goldstandard gilt die Bestimmung mittels ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) wobei diejenigen Testverfahren, die zur Detektion des Calprotectins einen monoklonalen Antikörper verwenden, bessere Testergebnisse haben⁶⁾.

In der Praxis kann ein sogenannter Linear Flow Assay durchgeführt werden, der eine quantitative Bestimmung des Stuhl-Calprotectins erlaubt und innerhalb kürzester Zeit ein Testresultat liefert, welches ausgezeichnet mit der ELISA-Referenzmethode korreliert⁷⁾.

Bei welchen Patienten soll Calprotectin im Stuhl gemessen werden?

Chronische Abdominalbeschwerden mit Bauchschmerzen, Blähungen, Stuhlnunregelmässigkeiten oder Obstipation können durch eine Vielzahl intestinaler Erkrankungen hervorgerufen werden, sind aber bei Kindern meistens durch funktionelle Bauchschmerzen bedingt.

Die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, insbesondere des Morbus

Crohn ist schwierig und wird daher häufig erst Monate nach Beginn des Auftretens der ersten Symptome gestellt. Bleibt eine chronisch entzündliche Darmerkrankung unbehandelt, kann die Aktivität und Ausdehnung der Krankheit zunehmen oder es können Komplikationen (z. B. Gedeihstörung, Wachstumsverzögerung, Strikturen oder Abszesse) auftreten^{8), 9)}. Eine rasche Diagnose und ein frühzeitiger Therapiebeginn chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sind daher wichtig.

Da das Calprotectin auch bei anderen Störungen, welche weniger schwerwiegend sind erhöht sein kann, sollte bei fehlenden Warnzeichen (*Tabelle 1*) und insbesondere wenn Hinweise für funktionelle Bauchschmerzen vorliegen (Rome III Kriterien), bei Kindern im Gegensatz zum Erwachsenen mit der Bestimmung des Stuhl-Calprotectins zugewartet werden¹⁰⁾.

Zuverlässigkeit der Calprotectinmessung

Der diagnostische Nutzen des Stuhl-Calprotectins wurde vor allem zur Unterscheidung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gegenüber funktionellen Bauchschmerzen untersucht. Die Sensitivität und Spezifität für Stuhl-Calprotectin zur Unterscheidung von IBD versus nicht-IBD wurde in verschiedenen Studien und Meta-Analysen untersucht und liegt zwischen 80% und 95% bzw. 76% und 91%.^{11), 12)} Die diagnostische Aussagekraft des Stuhl-Calprotectins ist somit deutlich höher als diejenige des C-reaktiven Proteins (CRP) oder der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR)¹³⁾.

Ein erhöhtes Stuhl-Calprotectin ist allerdings nicht spezifisch für Dün- und Dickdarmerkrankungen sondern ein Marker für entzünd-

Symptome/Befunde

Okkulte Gastrointestinalblutung (Anämie)
Sichtbare Gastrointestinalblutung (Hämatochezie, Meläna)
Fieber
Wachstumsverzögerung
Nächtliches Erwachen aufgrund abdominaler Schmerzen
Positive Familienanamnese für Zöliakie
Positive Familienanamnese für IBD

Tabelle 1: Warnzeichen (Red flags) bei Patienten mit Stuhl-Calprotectin-Werten $< 50 \mu\text{g/g}$

* Adaptation des Artikels erschienen im Swiss Medical Forum (mit Genehmigung): Burri E, Beglinger C, Biedermann L, Michetti P, Nydegger A, Schoepfer A, Seibold F, Vavricka S, Rogler G; Diagnostischer Nutzen von Calprotectin im klinischen Alltag. Schweiz Med Forum 2016;16(03):68-73

liche Läsionen im gesamten Magendarmtrakt. Erkrankungen im Dickdarm werden mit der Calprotectin-Messung zuverlässiger erfasst, als Störungen im oberen Gastrointestinaltrakt. *Tabelle 2* gibt einen Überblick.

Obwohl bei Kindern ein Stuhl-Calprotectin-Wert > 50 µg/g als cut-off üblich ist,¹⁴⁾ muss darauf hingewiesen werden, dass abhängig vom Alter höhere Werte normal sein können: Säuglinge bis 3 Monate haben hohe Calprotectin Werte, welche im Bereich von 375 µg/g (Bereich 77–962) liegen. Mit zunehmenden Alter geht der Wert zurück und zwischen 12 bis 18 Monaten liegt der Normalwert bei 104 µg/g (10–501)¹⁵⁾. Ab dem 2. Lebensjahr liegen die Werte unter 50 µg/g und somit im Bereich des Erwachsenen-Wertes¹⁶⁾.

Zusammenfassung

Calprotectin ist ein Entzündungsprotein, das von neutrophilen Granulozyten abgegeben wird. Die Messung von Calprotectin im Stuhl hat sich als sensitiver Marker für entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts etabliert und kann bei Patienten mit Abdominalbeschwerden zuverlässig zwischen funktionellen Darmbeschwerden und einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung unterscheiden. Bei einem Wert > 50 µg/g sollte ein pädiatrischer Gastroenterologe zu Rate gezogen

werden, v. a. beim Kind über 2 Jahren. Neben chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können die Einnahme von NSAR, infektiöse Enteritiden oder auch eine mikroskopische Kolitis zu erhöhten Werten führen. Zu beachten gilt, dass Neugeborene und Säuglinge deutlich höhere Normwerte haben. Calprotectin ist hilfreich bei der Überwachung der Entzündungsaktivität chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, denn die mukosale Entzündung korreliert sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa gut mit einem erhöhten Stuhl-Calprotectinwert. Dies erlaubt Aussagen über eine klinische Remission bzw. über das Risiko eines möglichen Rezidivs. Auch nach operativen Eingriffen bei Patienten mit M. Crohn ist die Messung des Calprotectins hilfreich zur Überwachung der Entzündungsaktivität.

Die Bestimmung des Stuhl-Calprotectins gehört sowohl bei der Abklärung von Patienten mit Abdominalschmerzen als auch zur Verlaufskontrolle bei bekannter chronisch entzündlicher Darmerkrankung zur Basisdiagnostik.

Referenzen

- 1) Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J. Phagocyte-specific calcium-binding S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):37-51.
- 2) Hsu K, Champaboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF, et al. Anti-Infective Protective Properties of S100 Calgranulins. *Anti-inflammatory Antiallergy Agents Med Chem*. 2009; 8(4): 290-305.
- 3) Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):793-8.
- 4) Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, et al. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:5.
- 5) Lasso A, Stotzer PO, Ohman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: A prospective study in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2014.
- 6) Burri E, Manz M, Rothen C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta*. 2013;416:41-7.
- 7) Coorevits L, Baert FJ, Vanpoucke HJ. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FE-SCC*. 2013;51(4):825-31.
- 8) Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6): 1785-94.

- 9) Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1415-22.
- 10) Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-37.
- 11) Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):56-66.
- 12) von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):803-13.
- 13) Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from non-organic intestinal disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):450-60.
- 14) Kolho KL, Turner D, Veereman-Wauters G, Sladek M, de Ridder L, Shaoul R, et al. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):436-9.
- 15) Li F, Ma J, Geng S, Wang J, Liu J, Zhang J, et al. Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119574.
- 16) Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(3):254-8.

Korrespondenzadresse

Dr Andreas Nydegger
Médecin adjoint, PD & MER
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV
Département médico-chirurgical de Pédiatrie
Unité de Gastroentérologie Pédiatrique
Andreas.Nydegger@chuv.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Diagnose

Erosive Ösophagitis

Erosive Gastritis

Magen-Ulcus

Zöliakie

Kuhmilchproteinallergie

Infektiöse Gastroenteritis

Mikroskopische Kolitis

Adenomatöse und juvenile Polypen

Morbus Crohn

Colitis ulcerosa

Zystische Fibrose

Analfissuren

Bei Erwachsenen zusätzlich:
Magenkarzinom, kolorektales Karzinom,
Divertikulitis, ischämische Colitis

Tabelle 2: Entzündliche Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die zu einer Erhöhung des Stuhl-Calprotectins (> 50 µg/g) führen können