

Nové doporučení ESPGHAN pro diagnostiku celiakie

MUDr. Pavel Frůhauf, CSc.¹, MUDr. Peter Szitányi, Ph.D.¹, MUDr. Radim Vyhnánek^{1,2}

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha – Centrum dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy VFN

²Dětská klinika TN Praha

Diagnostická kritéria celiakie Evropské společnosti pro dětskou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) byla publikována v r. 1990. Od té doby byl identifikován autoantigen celiakie – tkáňová transglutamináza, změnilo se pojetí celiakie – z enteropatie na multi-organové onemocnění, které souvisí s haplotypy HLA-DQ2 a HLA-DQ8, a zvýšila se výpovědní hodnota protilátkových testů.

Klíčová slova: celiakie, tkáňová transglutamináza, HLA-DQ2/DQ8.

European society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition new guidelines for the diagnosis of coeliac disease

Diagnostic criteria for coeliac disease from the ESPGHAN were published in 1990. Since then, the autoantigen in celiac disease, tissue transglutaminase, has been identified; the perception of celiac disease has changed from enteropathy to a multiorgan disease dependent on the haplotypes human leukocyte antigen HLA-DQ2 and HLA-DQ8; and specific antibody tests have improved.

Key words: celiac disease, tissue translutaminase, HLA-DQ2/DQ-8.

V r. 1990 byla přijata ESPGHAN kritéria diagnostiky celiakie, která spočívala:

- v histologickém průkazu enteropatie
- úpravě klinického stavu po zavedení bezlepkové diety a poklesu protilátek s tím, že potřeba expozice glutenu pro potvrzení diagnózy byla definována takto:
- děti mladší než 2 roky z důvodu vyloučení jiné příčiny enteropatie (alergie, imunitní defekt, infekce) zjištěné úvodní biopsií
- bezlepková dieta zavedená před biopsií nebo bez biopsie
- výsledek diagnostické biopsie byl nepřesvědčivý
- iniciační diagnóza byla nejistá

V průběhu let pokročila sérologická diagnostika. Závěr metaanalýzy 16 studií na 3 110 pacientech je, že endomysální protilátky (EMA IgA) a protilátky proti transglutamináze 2 (TG 2 IgA) jsou vysoce specifické pro diagnózu celiakie a negativita deaminovaných protilátek proti glutenu (DGP IgG) pomáhá ve vyloučení celiakie (tabulka 1) (1).

Protilátky mohou být negativní u herpetiformní dermatitidy, při nízkém příjmu prolaminů a při imunosupresivní terapii. V nízkých titrech mohou být protilátky proti tkáňové transglutamináze pozitivní u jiných autoimunitních onemocnění, tumorů, kardiálního postižení a infekcí.

Byla zjištěna korelace vysokých hodnot TG 2 s histologickým nálezem atrofie sliznice. Drtivá

většina pacientů je HLA-DQ2 nebo -DQ8 pozitivní. Tato fakta vedla k přesvědčení pediatrických gastroenterologů, že je třeba revidovat výše uvedená kritéria (2).

Celiakie je v současné době chápána jako systémové imunologicky podmíněné onemocnění manifestující se u vnímavých jedinců po expozici glutenu a jemu podobným prolaminům. Symptomy se mohou manifestovat poprvé v kojeneckém věku, ale i později u dětí, dospívajících nebo dospělých.

Je charakterizována:

1. variabilními klinickými projevy
2. přítomností specifických protilátek
3. HLA-DQ2 a DQ-8 haplotypy
4. enteropatií

ad 1) Klinické projevy a laboratorní patologie

- chronický nebo intermitentní průjem
- úbytek na váze

- růstová stagnace
- opoždění puberty
- amenorea
- nauzea a zvracení
- bolesti břicha
- křeče v břiše
- distenze břicha/meteorizmus
- obstrukce
- chronická únava
- recidivující afty
- exantém – dermatitis herpetiformis
- fraktury bez adekvátního úrazového mechanismu
- osteoporóza/osteopenie

Pediatr. praxi 2012; 13(3): 211–213

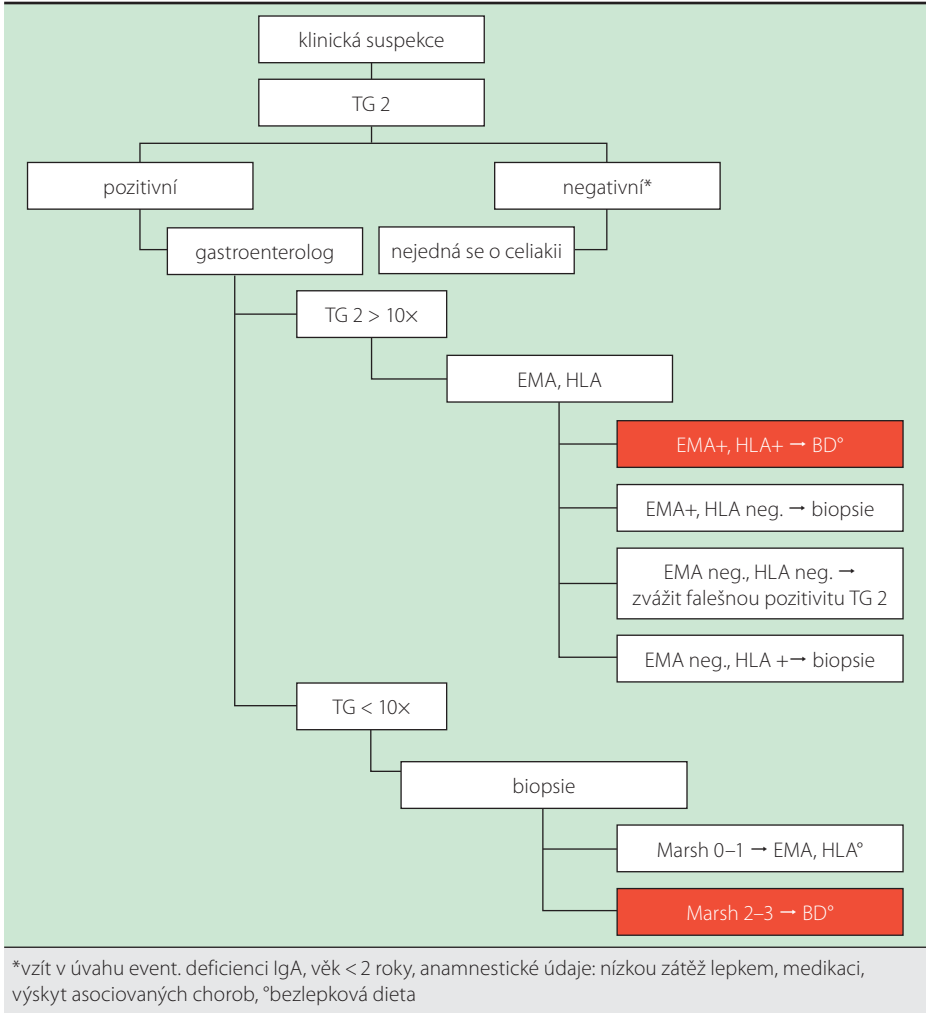
Tabulka 1. Protilátky ve vztahu k celiakii (3)

Metoda	Senzitivita %	Specifita %
EMA IgA	≥ 90	98,2
TG 2 IgA	≥ 90	≥ 90
DGP IgA	80,7–95,1	86,3–93,1
DGP IgG	98,6	86,0–96,9

Tabulka 2. Hodnocení sliznice podle Marsh-Oberhubera

	IEL	Krypty	Klky	Hodnocení
0	norma	norma	norma	normální sliznice
1	zvýšení	norma	norma	infiltrativní léze
2	zvýšení	hyperplázie	norma	hyperplastická léze
3	zvýšení	hyperplázie	atrofie	a) parciální b) subtotální c) totální
4	zvýšení	hypoplázie	atrofie	hypoplastická léze
IEL = intraepiteliální lymfocyty				

Schéma 1. Algoritmus u pacientů s klinickou manifestací suspektní z celiakie



Tabulka 3. Orientační skórovací systém pro ověření diagnózy celiakie (pro diagnózu je požadováno dosažení 4 bodů)

Symptomy	Body
malabsorpční syndrom	2
klinická suspekce nebo DM1 nebo rodič/sourozenec celiakie	1
bez symptomů	0
Protilátky*	
EMA pozitivní nebo TG 2 > 10x	2
TG 2 < 10x nebo izolovaně DGP +	1
sérologie nebyla provedena	0
protilátky negativní	-1
HLA	
HLA-DQ2 nebo -DQ8 heterodiméry +	1
HLA neprovedeno nebo pouze pozitivita HLA-DQB1*0202	0
HLA-DQ2/DQ8 negativní	-1
Histologie	
Marsh 3b/3c	2
Marsh 2/3a	1
Marsh 0/1 nebo biopsie neprovedena	0

*u IgA deficiencie provést hodnocení ve třídě IgG

- iritabilita
 - anémie, především sideropenická
 - abnormální jaterní biochemizmus

Kromě symptomatické formy se může celiakie manifestovat jako:
- Silentní forma s pozitivitou protilátek a HLA a nálezem enteropatie, bez klinické symptomatologie – jedná se o stav, který je indikován k bezpečkové dietě.
 - Latentní: HLA pozitivita u pacientů, kteří měli prokázanou enteropatii, ale aktuálně je nález

na sliznici v normě, z hlediska protilátek mohou být negativní nebo pozitivní – jedná se o pacienty s diagnostikovanou celiakií, kteří dodržují nebo se snaží dodržovat dietu.

- Potencionální: může a nemusí být klinická symptomatologie, je pozitivita z hlediska protilátek i HLA, je však normální nález histologický – nelze vyloučit vývoj směrem k enteropatii – v této situaci není bezpečková dieta indikovaná, je však nutno tyto pacienty pozorovat.

ad 2) Protilátky se stanovují ve třídě IgA, k vyloučení deficitu tohoto imunoglobulinu je třeba znát hodnotu celkového IgA, při hodnotách pod 0,2 g/l je vhodné vyšetřit i protilátky ve třídě IgG a tím vyloučit falešnou negativitu protilátek ve třídě IgA

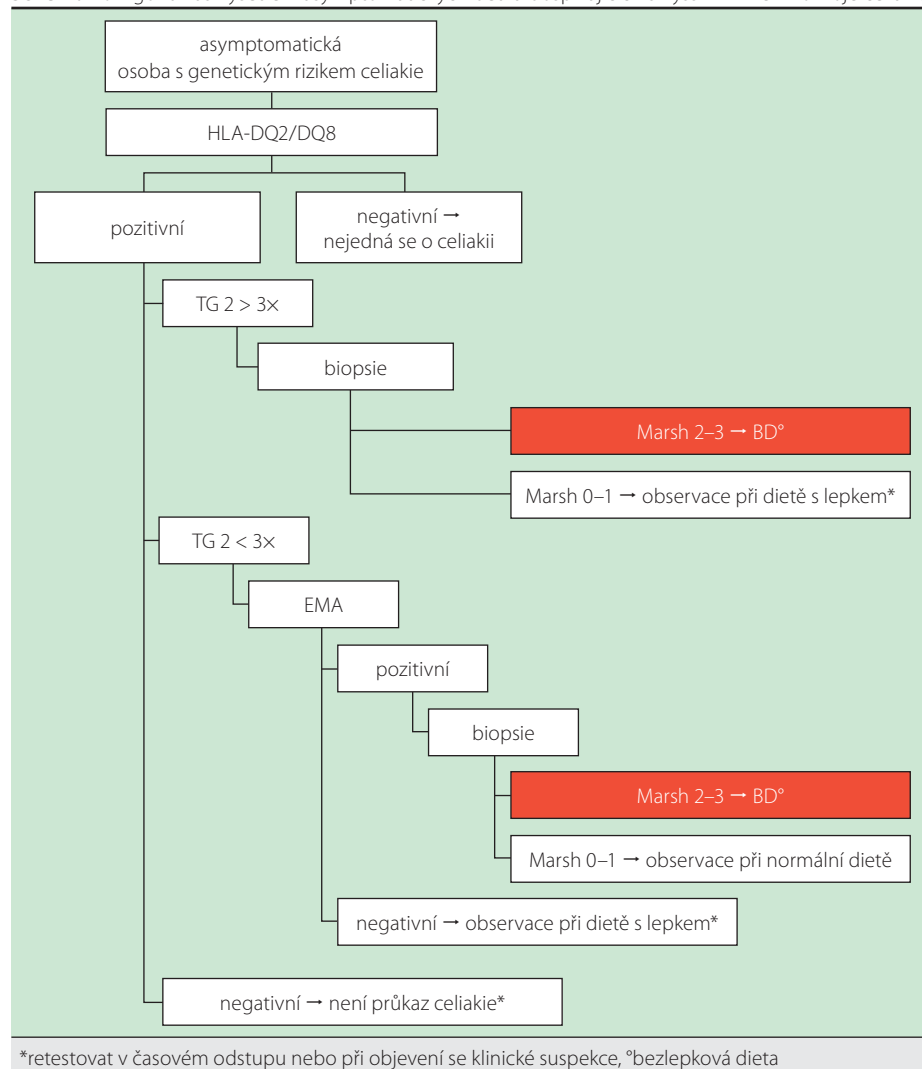
- TG 2 – je doporučeno užívat jako iniciální test
- EMA
- DGP – jsou indikovány v situaci klinické suspekce na celiakii při negativitě TG 2 a EMA, zvláště u dětí do dvou let.
- Stanovování protilátek proti glutenu je považováno za obsoletní.
- Výsledek rychlotestů je třeba ověřit vyšetřením protilátek v akreditované laboratoři.

ad 3) HLA typizace

- U pacientů s přesvědčivou klinikou a vysokou pozitivitou protilátek (TG 2 > 10x nad normu), pozitivita HLA-DQ 2 nebo -DQ8 umožňuje stanovit diagnózu celiakie bez bioptického vyšetření.
- Negativita HLA-DQ2, HLA-DQ8 s celiakií spojených haplotypů činí diagnózu celiakie nepravděpodobnou – vhodné vyšetřovat u probandů s negativními protilátkami a nebo infiltrativní či střední lézí sliznice při biopsii (Marsh 1–2).
- HLA vyšetření má být nabídnuto symptomatickým probandům s vyšším rizikem celiakie: diabetici 1. typu, Downův, Turnerův, Williamsův syndrom, deficiencie IgA, autoimunitní hepatopatie a s celiakií u příbuzných prvního řádu (rodiče, sourozenci).

ad 4) Pro adekvátní histologické zhodnocení je doporučováno odebrat jeden vzorek z bulbu duodena a 4 z postpapilárního duodena. K hodnocení je užívána Marsh-Oberhuberova klasifikace (tabulka 2). V případě nálezu lehčí slizniční léze bez atrofie (Marsh 1, 2) je vhodné zvýšit specifictu nálezu

Schéma 2. Algoritmus vyšetření asymptomatických dětí a dospívajících s vyšším rizikem rozvoje celiakie



detekcí anti-TG 2 ve sliznici, což predikuje vývoj k atrofii.

Při zjištěné pozitivitě protilátek má být konzultován gastroenterolog, který stanoví další postup – do té doby nemá být nasazována bezlepková dieta!

U dětí a dospívajících s klinickými projevy svědčícími pro celiakii a pozitivitou protilátek TG 2 > 10x nad normu je pravděpodobnost

nálezu atrofie na střevní sliznici (Marsh 3) vysoká a existuje možnost – při pozitivitě EMA a HLA – nepotvrzovat diagnózu histologicky.

Testování na celiakii mají být i asymptomatické děti a dospívající:

- diabetici 1. typu
- s Downovým, Turnerovým, Williamsovým syndromem
- s deficiencí IgA

- s autoimunitní hepatopatií
- s celiakií u příbuzných prvního řádu (rodiče, sourozenci)

Expoziční test s lepem není nutný s výjimkou diagnostických nejasností a situací, kdy byla zavedena bezlepková dieta bez předchozího testování. Zátěži lepem (15 g/den) by vždy mělo předcházet vyšetření HLA-DQ2/8. Zátěž by neměla být prováděna do 5 let věku a v období pubertálního spurtu. Během zátěže by měla být sledována dynamika protilátek. Obvykle je považován za dostatečný interval doba 2 let, relaps se však může objevit i později.

Doporučený postup pro cílené vyhledávání celiakie byl publikován ve Věstníku ministerstva zdravotnictví (4).

Literatura

1. Husby S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPN 2012; 54: 136–160.
2. Ribes-Konincký C, et al. Coeliac Disease Diagnosis: ESPGHAN 1990 Criteria or Need For a Change? Results of a Questionnaire. JPN 2012; 54: 15–19.
3. Giersiepen K, et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report. JPN 2012; 54: 229–241.
4. Věstník MZ ČR 2011; 3: 51–54.

Článek doručen redakci: 2. 2. 2012
Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2012

MUDr. Pavel Frühauf, CSc.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 129 01 Praha 2
fruhauf.pavel@vfn.cz