

Diagnostika celiakie u dětí, kdy je a kdy není potřeba biopsie

prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc.

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pro vysokou prevalenci je celiakie jedním z nejdůležitějších onemocnění trávicího ústrojí. Pacientů je přibližně 1 % v populaci, a proto je vyhledávání tohoto onemocnění nezbytné. Prvním krokem v diagnostice celiakie je vyšetření protilátek proti tkáňové transglutamináze ve třídě A imunoglobulinů (anti-TG-IgA) a vyloučení deficitu IgA stanovením jeho celkové hodnoty. Tato kombinace dvou vyšetření je nejpřesnějším a nejrentabilnějším úvodním vyšetřením. Během prvního vyšetření není potřeba stanovovat protilátky proti endomysiu ve třídě IgA (EMA-IgA) a protilátky proti deamidovanému gliadinu ve třídě G imunoglobulinů (anti-DGP-IgG). Pokud má dítě dvakrát, tj. i ve druhém vzorku krve 10× vyšší hodnoty anti-TG-IgA a současně je také pozitivní EMA-IgA, je možno stanovit diagnózu celiakie bez následné biopsie. Děti, u kterých byla nalezena hodnota anti-TG-IgA nižší než 10násobek normální hodnoty, mají podstoupit střevní biopsii ke snížení rizika falešně pozitivní diagnózy. HLA vyšetření a přítomnost symptomů nejsou potřeba ke stanovení diagnózy celiakie bez biopsie.

Klíčová slova: celiakie u dětí, protilátky, biopsie.

Diagnosis of celiac disease in children, when a biopsy is needed and when it can be omitted

For high prevalence celiac disease (CD) is one of the most important diseases of the digestive tract. Patients are approximately 1% in the population and therefore a search for this disease is necessary. The first step in the diagnosis of CD is to test antibodies to tissue transglutaminase in class A immunoglobulins (anti-TG-IgA) and to eliminate IgA deficiency by determining its total value. This combination of total IgA and anti-TG-IgA is the most accurate and cost-effective initial testing. At this time, there is no need to test antibodies to endomysium in class IgA (EMA-IgA) and antibodies to deamidated gliadin in class G immunoglobulins (anti-DGP-IgG). If the child was twice found high values of the anti-TG-IgA >10 times the upper normal limit (ULN), i.e. even in the second blood sample and at the same time was also positive EMA-IgA, it is possible to make the diagnosis of CD without biopsy. Children who have been found to have an anti-TG-IgA value <10 times ULN should undergo an intestinal biopsy to reduce the risk of false positive diagnosis. HLA testing and presence of symptoms are not needed for a serology based diagnosis without biopsy.

Key words: pediatric celiac disease, antibodies, biopsy.

Celiakie (glutensenzitivní enteropatie) je celoživotní imunitně zprostředkované systémové onemocnění vyvolané konzumací lepku (glutenu) a příbuzných prolaminů u geneticky predisponovaných jedinců. Onemocnění je charakterizované variabilní kombinací různých klinických projevů, pozitivitou protilátek specifických pro celiakii, přítomností HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8 rizikových antigenů a enteropatií. Celiakie se vyskytuje u dětí i u dospělých a je nejrozšířenější autoimunitní onemocnění. Během posledních desetiletí se dramaticky změnil pohled na toto onemocnění,

což bylo způsobeno zavedením nových diagnostických sérologických testů s vysokou specifitou a senzitivitou pro celiakii. Onemocnění se u dětí prezentuje celou řadou symptomů s různým stupněm závažnosti. Všeobecně se udává, že v současné době se celiakie manifestuje přibližně u 1 % populace na světě. V posledních letech se ukazuje, že prevalence i incidence narůstají nejen kvůli lepším znalostem a diagnostickým možnostem, ale také díky faktickému nárůstu počtu onemocnění, především s mimostřevní symptomatologií (1).

Celiakie má několik klinických forem a u dětí se projevuje celou řadou symptomů s různým stupněm závažnosti (2) (**Tabulka 1**). Ubylo klasických forem onemocnění v prvních letech života a celiakie je většinou diagnostikována později v předškolním a školním věku dětí, kdy jsou častější mimostřevní formy onemocnění.

Děti, které je třeba vyšetřovat na možnost celiakie

Celiakie má celou řadu projevů, které se mohou v čase i měnit a je třeba vždy myslet na



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Jiří Nevoral, CSc. jiri.nevoral@seznam.cz
Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2020; 21(3): 164–167
Článek přijat redakcí: 16. 4. 2020
Článek přijat k publikaci: 18. 4. 2020

toto onemocnění při jejich nález. Nejčastější symptomy onemocnění a situace vyvolávající podezření na celiakii jsou uvedeny v Tabulce 2.

První vyšetření – stanovení protilátek specifických pro celiakii

Stanovení protilátek specifických pro celiakii je v současné době nejspecifičtější metoda k vyhledávání pacientů, protilátky proti tkáňové transglutamináze ve třídě IgA (anti-TG-IgA) jsou považovány za více univerzální a specifické pro diagnózu celiakie v porovnání s histologickými změnami na sliznici tenkého střeva (3).

Všechna ostatní vyšetření včetně biochemických, hematologických a zobrazovacích mohou poskytnout patologické nálezy, ale jejich specifita je nízká, neboť podobné odchylky mohou provázet i jiná onemocnění při malabsorpčním syndromu.

Jako první test u všech dětí podezřelých z celiakie má být proto **stanovení celkového IgA k vyloučení jeho deficitu a současné vyšetření anti-TG-IgA (Graf 1)**. Podmínkou pro provedení testu je konzumace lepku v dostatečném množství, normální hodnota celkového IgA a nepřítomnost léčby imunosupresivou. Ačkoliv doba, po kterou je třeba konzumovat lepek před testováním není známa, doporučuje se denní příjem více než 10 g lepku (tj. 2 krajice celozrnného chleba) po dobu nejméně 2 měsíců.

Pokud při prvním vyšetření jsou u malých dětí nalezeny snížené hodnoty IgA vzhledem k věku nebo hodnota IgA < 0,2 g/l u dětí star-

Tab. 1. Klinické formy celiakie

Formy	Protilátky	Biopsie	Příznaky
Klasická	+	+	Gastrointestinální
Neklasická (dříve atypická)	+	+	Mimostřevní
Subklinická (dříve tichá)	+	+	Na hranici klinického zjištění
Asymptomatická	+	+	Žádné
Potencionální	+	0	Žádné
Refrakterní	0	+	Gastrointestinální

ších více jak 3 roky, je třeba následně ve druhém kroku vyšetřit ve třídě IgG protilátky proti deamidovanému gliadinu (anti-DGP-IgG), nebo anti-TG-IgG, event protilátky proti endomysiu ve třídě IgG (EMA-IgG). Pokud jsou tyto protilátky pozitivní, má být dítě posláno dětskému gastroenterologovi, který provede další vyšetření k potvrzení diagnózy včetně biopsie.

Poznámka: mírně zvýšené titry anti-TG-IgA byly nalezeny též u řady onemocnění bez vztahu k celiakii, jako jsou autoimunitní onemocnění, tumory, poškození myokardu, jaterní onemocnění, psoriáza a EBV infekce. Přechodné nespecifické zvýšení hodnot anti-TG bylo pozorováno též u akutních febrilních infekčních onemocnění. U dětí s nízkou hodnotou anti-TG-IgA se může rovněž jednat o přechodný nález, který spontánně vymizí. Tato skutečnost je také důvodem, proč má být každé dítě s nálezem pozitivních anti-TG-IgA vždy odesláno k dalšímu vyšetření dětskému gastroenterologovi. Před odesláním ke specialistovi rozhodně nemá být zahajována bezlepková dieta.

Stanovení anti-TG protilátek může být orientačně provedeno z krve také **rychlými testy – rapid tests**

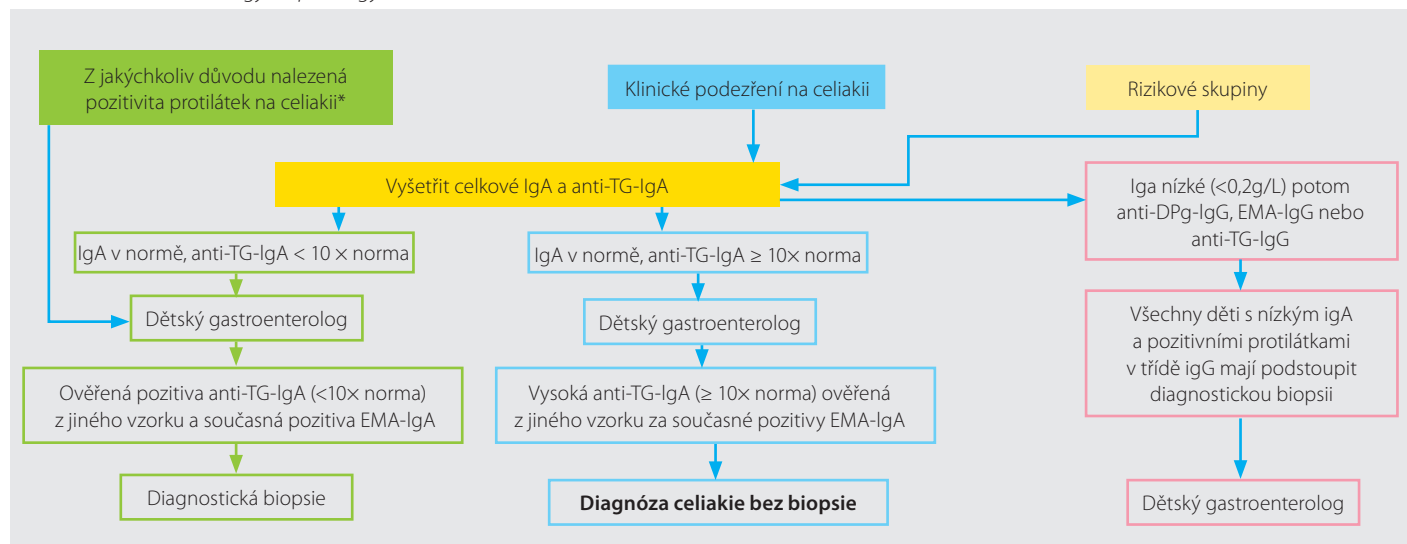
kits (point of care tests - POC testy). Nevýhodou této metody je pouze semikvantitativní stanovení protilátek. **Tyto testy mohou být proto použity pouze pro orientační vyšetření v ordinaci praktického lékaře, v žádném případě nemohou nahradit vyšetření v laboratoři.** Při jejich pozitivitě je třeba pacienta odeslat k řádnému vyšetření. Konečná diagnóza celiakie nemůže být založena na pouhém vyšetření rychlotestem.

Protilátky proti nativnímu gliadinu (AGA): tyto potravinové protilátky byly v diagnostice celiakie používány před objevem autoprotilátek specifických pro celiakii, tj. anti-TG-IgA a EMA-IgA. AGA byly nalezeny nejen u celiakie ale i u různých jiných onemocnění jako např. u potravinové alergie a Crohnovy nemoci, AGA však byly nalézány i u zdravých jedinců, kteří neměli HLA typické pro celiakii. **V současné době proto AGA nejsou doporučovány k diagnostice celiakie pro jejich nízkou specifitu a senzitivitu a byly nahrazeny v diagnostice protilátkami specifickými pro celiakii.**

Biopsie

U všech dětí, které nemají velmi vysokou hodnotu anti-TG-IgA (< 10násobek normy) má

Obr. 1. Základní postup v diagnostice celiakie u dětí. Upraveno podle New Guidelines for the diagnosis of Paediatric Coeliac disease. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020



*Pozitivní protilátky pro celiakii jiné než anti-TG-IgA, tj. včetně rychlotestů (point-of-care tests) a anti-DGP

být provedena biopsie sliznice duodena, která má prokázat enteropatii a snížit tak riziko falešně pozitivní diagnózy. Stejně se diagnostická biopsie provádí vždy u pacientů s nízkou hodnotou celkového IgA, u kterých byly nalezeny protilátky specifické pro celiakii v třídě IgG.

Diagnóza celiakie bez biopsie

V roce 2012 Evropská společnost pro pediatriickou gastroenterologii, hepatologii a výživu (ESPGHAN) po prvé zveřejnila doporučení k diagnostice celiakie, které připouštělo u přísně selektované skupiny dětských pacientů stanovit diagnózu bez použití biopsie (1), což umožnilo vypustit biopsii u 30–50 % dětí s celiakií (4, 5). Tento postup vyžadoval přítomnost symptomů onemocnění, velmi vysoké hodnoty anti-TG-IgA (více jak 10× nad normu) nalezené ve dvou vzorcích krve, pozitivitu EMA-IgA a průkaz rizikových antigenů HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8. EMA se specificitou 98,2 % a senzitivitou > 90 % má velmi vysokou prediktivní hodnotu pro celiakii a vyšetření je proto používáno jako referenční standard pro detekci protilátek specifických pro toto onemocnění. Diagnostika celiakie bez biopsie pouze na podkladě sérologického vyšetření byla umožněna na základě poznání, že mezi hodnotou anti-TG-IgA a histologickými změnami na sliznici tenkého střeva u pacienta s celiakií existuje závislost, u velmi vysokých hodnot anti-TG-IgA jsou vždy v histologickém nálezu zjištěny výrazné změny.

V roce 2020 ESPGHAN zveřejnil nová doporučení, ve kterých ve srovnání s doporučením z roku 2012 není k diagnóze celiakie bez biopsie již nutná přítomnost symptomů a současně se nevyžaduje vyšetření rizikových HLA-antigenů (6).

Asymptomatické děti

U asymptomatických dětí mohou být použita stejná kritéria pro stanovení diagnózy bez biopsie jako u dětí se symptomy.

Genetika

V současné době není k dispozici genetické vyšetření, které by potvrdilo diagnózu celiakie. Rizikové antigeny HLA-DQ2 má 95 % pacientů s celiakií, většina ze zbývajících 5 % pacientů má antigen HLA-DQ8. Přibližně 35–40 % zdravých lidí má však stejné HLA antigeny, celiakií ale onemocní pouze 3 % z nich, což lze vysvětlit skutečností, že na vznik onemocnění má vliv ještě celá řada non-HLA genů a zřejmě i zev-

Tab. 2. Symptomy, diagnózy a specifické situace, u kterých je třeba myslet na celiakii

Gastrointestinální symptomy	Mimostřevní symptomy	Specifické situace a rizikové skupiny
Chronický nebo intermitentní průjem, zácpa, bolesti břicha	Úbytek na váze/neprospívání/opoždění tělesného růstu	Příbuzní 1. stupně pacienta s celiakií
Zvětšené břicho	Opožděná puberta/amenorhea	Autoimunitní onemocnění (především diabetes mellitus 1. typu, onemocnění štítné žlázy, jaterní onemocnění)
Opakovaná nauzea a/nebo zvracení	Dráždivost, chronická únava	Deficit IgA
	Neuropatie	Downův syndrom
	Artritida/artralgie	Turnerův syndrom
	Chronická sideropenická anémie	Williamsův syndrom
	Osteopenie/osteoporóza, opakované zlomeniny	
	Rekurentní aftózní stomatitida	
	Dermatitis herpetiformis Duhring	
	Defekty zubní skloviny	
	Patologické jaterní testy	

ních faktorů jako např. virových onemocnění. **Genetické vyšetření se proto nehodí k vyhledávání pacientů s celiakií v neselektované populaci a k jejich běžné diagnostice.** HLA typizace je užitečným vyšetřením pouze ke stanovení predispozice k celiakii a pomáhá vyloučit onemocnění u nejasných případů a při pochybnostech o diagnóze, kdy celiakie je vysoce nepravděpodobná při nepřítomnosti obou rizikových HLA antigenů (7).

Specifické situace a rizikové skupiny

Existují rizikové skupiny a situace, u kterých je potřeba myslet na celiakii, a proto provádět screeningové vyšetření stanovením celkového IgA a anti-TG-IgA. Jedná se o následující skupiny jedinců a pacientů:

Asymptomatictí příbuzní 1. stupně pacienta s celiakií

U těchto jedinců je prvním vyšetřením zjištění hladiny IgA k vyloučení nízké hodnoty vzhledem k věku u malých dětí nebo hodnoty < 0,2 g/l u dětí starších více než 3 roky a současně stanovení anti-TG-IgA. Po tomto prvním vyšetření může vzniknout několik situací:

1. Při normální hodnotě IgA a pozitivě anti-TG-IgA, má být pacient odeslán k další diagnostice k dětskému gastroenterologovi, který postupuje ve vyšetření stejným způsobem jako u symptomatických dětí.

2. Pokud je hladina IgA normální a test anti-TG-IgA negativní je třeba především vyloučit falešnou negativitu způsobenou nedostatečnou nebo krátkou konzumací lepku a léčbu imunosupresivy.

V případě, že je falešná negativita vyloučena, dotyčné dítě nemá v době vyšetření celiakii.

Otázkou je, jak postupovat dále, riziko celiakie u příbuzných 1. stupně pacienta s celiakií je asi 12 % a onemocnění se může rozvinout plíživě v dalších letech. Doporučuje se proto opětovné stanovení anti-TG-IgA během školní docházky v intervalu 1–3 let. Další možností je genetické vyšetření, pokud dítě není nositelem rizikových antigenů HLA-DQ2 nebo HLA-DQ8, je vznik celiakie vysoce nepravděpodobný a dítě není potřeba v tomto ohledu dále sledovat. Pokud rizikové antigeny jsou přítomny, je vhodné sledování anti-TG-IgA v uvedeném intervalu 1–3 let.

3. Při snížené hladině IgA vzhledem k věku u malých dětí nebo pokud je celkové IgA < 0,2 g/l u dětí více jak tři roky starých, je potřeba vyšetření doplnit o anti-DGP-IgG nebo anti-TG-IgG a nebo EMA-IgG, což také nejlépe zajistí dětský gastroenterolog. Při pozitivě těchto IgG protilátek je potřeba vždy provést diagnostickou biopsii.

Do skupiny dětí, ve které je potřeba vyhledávat celiakii, patří dále jedinci s autoimunitními onemocněními, deficitem IgA, Downovým syndromem, Turnerovým syndromem a Williamsovým syndromem (Tabulka 2).

Závěr

- Počáteční vyšetření celkového IgA a anti-TG-IgA je nejefektivnějším screeningovým postupem k vyhledávání celiakie.
- Při prvním vyšetření není nutné vyšetřovat EMA-IgA a anti-DGP-IgG.
- Diagnóza celiakie u dětí může být stanovena spolehlivě bez biopsie, pokud jsou naplněny

určité podmínky, tj. nález vysoké hodnoty anti-TG-IgA (10× nad normu), která je potvrzena i ve druhém odběru spolu s pozitivní EMA-IgA.

■ Děti s pozitivním hodnotou anti-TG-IgA, která je menší než 10násobek normy mají podstoupit střevní biopsii k vyloučení rizika falešně pozitivní diagnózy.

■ HLA vyšetření a přítomnost symptomů nejsou potřeba ke stanovení diagnózy celiakie bez biopsie, což byl požadavek starších doporučení z roku 2012.

LITERATURA

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160 (PMID: 22197856).
2. Nevoral J. Celiakie u dětí. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie* 2016; 2(3): 172–184.
3. Korponay-Szabó IR, Troncone R, Discepolo V. Adaptive dia-

gnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 381–398 (PMID: 26060104).

4. Nevoral J, Kotalova R, Hradsky O, et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected coeliac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 497–502 (PMID: 24233405).
5. Klapp G, Masip E, Bolonio M, et al. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well

in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 251–256 (PMID: 23111763).

6. Guidelines for the diagnosis of Paediatric Coeliac disease. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020.
7. Slavčev A. Genetika celiakie. *Postgraduální gastroenterologie a hepatologie*. 2016; 2(3).