

Klinischer Fall: Pädiatrische Gastroenterologie

George Marx, St. Gallen

Fallvorstellung

Andrin ist ein 7-jähriger Knabe, welcher seit Geburt in Ihrer Praxis als Patient betreut wird. Seine 2 Brüder (3 Monate und 12 Jahre alt) sind ebenfalls Patienten bei Ihnen und sind gesund. Die Mutter hat vor 4 Jahren eine Zöliakie diagnostiziert bekommen, ernährt sich glutenfrei und ist ansonsten gesund. Der Vater hat keine Beschwerden und ist gesund.

Andrin wird seit ca. 4 Jahren bei Ihnen in der Praxis wegen rezidivierenden Obstipationsbeschwerden betreut, dabei wird er von starken Bauchschmerzen (teilweise kolikartig und teilweise stechend) geplagt, Blähungen hat er ebenfalls ab und zu. Ansonsten ist er beschwerdefrei und gedeiht gut. Seit einem Ferienaufenthalt in Thailand vor 2 Wochen haben sich die Beschwerden deutlich verschlechtert, die Stuhlkonsistenz ist mit Hilfe eines Macrogol 4000 Präparates unverändert weich aber unregelmässig. Er nimmt dieses Medikament nun 2 Jahre zu sich.

Frage 1

Die Mutter ist besorgt und drängt auf eine weitere Diagnostik. Was würden Sie als weiterführende Diagnostik in Ihrer Praxis in diesem Fall machen?

Frage 2

Hilfsuntersuchungen bei Andrin.

Blut:

Hämoglobin 139 g/l (115–155 g/l),
Lc 5,1 G/l (5,0–12,5 g/l),
Tc 201 G/l (200–400 G/l),
CRP 7 mg/l (< 10 mg/l),
Natrium 139 mmol/l (135–145 mmol/l),
Kalium 3,8 mmol/l (3,5–5,0 mmol/l),
Kreatinin 60 µmol/l (81 µmol/l),
Glukose 3,9 mmol/l,
ALAT = GPT 80 U/l (< 40 U/l),
ASAT = GOT 65 U/l (< 40 U/l),
AP 360 U/l (50–250 U/l),
Albumin 36 g/l (35–45 g/l),
Bilirubin total 34 µmol/l (< 35 µmol/l),
TSH 3,9 mU/l (0,4–4,0 mU/l),
FT3 5,6 pmol/l (3,6– 10,8 pmol/l),
FT4 17,4 pmol/l (7,5–25,0 pmol/l),
t TG-Ak IgA 0,1 U/ml (< 7 U/ml),

Gesamt IgA 0,01 g/l (0,44–3,95 g/l),
Ferritin 5 µg/l (7–140 µg/l)

Urin:

Ketonkörper +,
Glukose –,
Protein (+)

Stuhlbakteriologie:

Keine enteropathogenen Keime nachgewiesen.
Calprotectin im Stuhl: 70 mc/g (< 100 mc/g)

Auf Grund des entdeckten IgA-Mangels wurden noch zusätzlich folgende AK nachbestimmt:

Anti Gliadin IgG 30 U/ml (< 7 U/ml),
Anti Gliadin IgA 0,1 U/ml (< 7 U/ml),
Anti-Transglutaminase IgG: 40 U/ml (< 7 U/ml)

Nennen Sie 3 differenzialdiagnostische Überlegungen für die Erhöhung der Transaminasen in diesem Fall?

Frage 3

Wie reagieren Sie auf den IgA-Mangel? Was kommt differenzialdiagnostisch für Sie in Frage?

Aufgrund des deutlichen IgA-Mangels und des Tropenaufenthaltes in Thailand vor 2 Wochen wollen Sie eine Giardia-lambliia-Infektion ausschliessen.

Frage 4

Mit welchen diagnostischen Mitteln tun Sie das?

Nach Ausschluss der Giardia-lambliia-Infektion mittels Antigen-Test im Stuhl nehmen Sie mit dem Kindergastroenterologen Ihres Vertrauens Kontakt auf, welcher sich entschliesst zum Ausschluss oder Beweis einer Zöliakie eine Oesophago-Gastroduodenoskopie durchzuführen. Die Untersuchung wird ohne Unterbruch der gliadinhaltigen Kost durchgeführt, so wie vom Gastroenterologen empfohlen.

Makroskopisch imponiert eine glänzende ödematöse Dünndarmmukosa mit punktförmigen Erosionen im Bulbus duodeni und Duodenum Pars II und III. Histologisch ist der Befund vereinbar mit einer Zöliakie MARSH IIIb mit subtotaler Zottenatrophie, Kryptenhy-

perplasie und intraepithelialen Lymphozyten. Kein Nachweis von Lambliden in den Biopsaten.

Die Diagnose der Zöliakie konnte somit eindeutig gestellt werden.

Frage 5

In welchen Fällen kann die Diagnose der Zöliakie auch ohne Biopsie gestellt werden?

Frage 6

Die Mutter möchte nun gerne wissen wie sie bei der Einführung des Glutens bei ihrem noch zu 100% gestillten Säuglings und Bruder von Andrin vorgehen soll. Sie habe gehört dass sich die Richtlinien geändert hätten.

Antworten und Kommentare des Spezialisten

Der in diesem Quiz vorgestellte Fall ist für den Pädiater in der Klinik als auch in der Praxis differenzialdiagnostisch eine Herausforderung. Einerseits geht es um die Differenzialdiagnose der erhöhten Transaminasen, eine Problematik welche wir im klinischen Alltag oft sehen. Andererseits geht es auch um die Diagnostik und das Management der Zöliakie. Gerade bei der Zöliakie ist es wichtig, im Vorfeld die korrekten Schritte einzuleiten, um die Diagnose nicht zu verpassen. Ein immer wieder bemerkter Fehler ist die Empfehlung des Weglassens der glutenhaltigen Ernährung bevor die Diagnostik korrekt durchgeführt werden konnte. Ausserdem ist es bei Zöliakie-belasteten Familien wichtig zu wissen, wie sie die Einführung der glutenhaltigen Beikost bei Säuglingen gestalten sollen. Die Richtlinien haben sich in den letzten Jahren mehrmals geändert und führen bei Ärzten und Familien zu Verwirrung.

Antwort 1

Die sinnvolle weiterführende Diagnostik im Falle von Andrin ist in der Frage 2 aufgelistet.

Kommentar 1

Bei einem 7-jährigen Knaben, welcher seit mehreren Jahren chronisch rezidivierende Bauchschmerzen hat und zu rezidivierender Obstipation neigt, welche mit einer Stuhlweichmachertherapie behandelt wird, drängt sich unabhängig von dem Aufenthalt in Thailand eine weiterführende Diagnostik auf. Gastrointestinale Symptome wie chronische Bauchschmerzen, Durchfall, aber auch die chronische Obstipation¹⁾ sind klinische Zeichen, welche auf eine Zöliakie hinweisen

können. Ein Screening für eine Zöliakie ist bei Andrin gerade auch deshalb indiziert, weil die Mutter eine Zöliakie hat. Die geeignete Methode, um ein Screening bei Patienten > 2 Jahren durchzuführen, ist die Bestimmung der Anti Transglutaminase IgA-Antikörper (Anti t TG IgA), zusammen mit dem Gesamt IgA-Wert. Bei < 2-jährigen Patienten wird empfohlen zusätzlich die Anti Gliadin-IgG und Anti Gliadin-IgA Antikörper zu testen.

Bei Patienten mit einem IgA-Mangel werden in der Regel die Anti-Gliadin IgG und Anti-Transglutaminase IgG gemessen. Diese können meistens im Labor nachbestellt werden. Wegen der chronischen Obstipation, welche Andrin seit mehreren Jahren aufweist, ist es auch sinnvoll eine Schilddrüsen-Unterfunktion auszuschließen, weshalb die Schilddrüsenhormone und das TSH gemessen werden²⁾. Die Calprotectin-Untersuchung ist als Screeningmethode zum Ausschluss eines inflammatorischen Prozesses im Intestinaltrakt die Methode der Wahl³⁾.

Antwort 2

Im Rahmen eines viralen Infektes bei Auslandaufenthalt, im Rahmen einer Zöliakie, nach Hepatitis A und B Impfung.

Kommentar 2

In der Blutchemie fallen leicht erhöhte Transaminasen auf, bei einer unauffälligen GGT und einem unauffälligen Bilirubin, jedoch leicht erhöhter AP. Die Differenzialdiagnosen von erhöhten Transaminasen ist vielfältig⁴⁾. In diesem Zusammenhang und bei fehlenden Cholestase-Parametern ist es naheliegend, dass gemeinsam mit der Möglichkeit eines infektiösen Geschehens auch an eine Zöliakie gedacht werden muss. Der Patient war zwar 2 Wochen vor der Konsultation in Thailand, hatte aber keine Anzeichen eines Infektes, auch kein Fieber, keinen Durchfall und kein Erbrechen. Zudem wurde er im Alter von 5 Jahren Hepatitis A und B geimpft, so dass eine Hepatitis eher unwahrscheinlich ist. Die leicht erhöhte alkalische Phosphatase interpretierten Sie in Ihrer Praxis im Rahmen des Wachstums als sogenannte «ossäre alkalische Phosphatase». Differenzialdiagnostische Überlegungen wie eine durchgemachte Fraktur oder eine latente Rachitis im Rahmen eines Vitamin D-Mangels sind bei Andrin nicht gegeben. Die Laborresultate zeigen eine unauffällige Stuhlbakteriologie und ein unauffälliges Calprotectin. Eine chronisch entzündliche Darmerkrankung ist somit unwahrscheinlich. Auch eine Hypothyreose konnte ausgeschlossen werden.

Antwort 3

Kongenitaler IgA-Mangel, Zöliakie, Giardia-lambliia-Infekt nach Thailand-Aufenthalt.

Kommentar 3

Der IgA-Mangel ist am ehesten im Sinne eines selektiven IgA-Mangels zu sehen, dies obwohl die IgG- und IgM-Spiegel in diesem Zusammenhang nicht abgenommen wurden. Die Diagnose des selektiven IgA-Mangels sollte nur im Alter von > 4 Jahren gestellt werden, da bei jüngeren Kindern ein tiefer Wert eine Normvariante sein kann. Die meisten Patienten haben trotz eines totalen IgA-Mangels keine Symptome und bemerken dies nicht. Auf die Pathophysiologie des IgA-Mangels wird hier nicht eingegangen.

Im Fall von Andrin sollte man sowohl den genetisch bedingten IgA-Mangel, als auch eine Giardia-lambliia-Infektion und eine Zöliakie in Betracht ziehen, da diese mit einem IgA-Mangel assoziiert sein können⁵⁻⁷⁾.

Antwort 4

Mit dem ELISA-Stuhlantigen-Test.

Kommentar 4

Aufgrund der Tatsache, dass Andrin einen Tropenaufenthalt hatte, die Bauchschmerzen eher zugenommen haben und er einen IgA-Mangel hat, sollte eine Giardia-lambliia-Infektion ausgeschlossen werden. 20% der Tropenrückkehrer mit Bauchschmerzen und persistierender Diarrhoe haben eine Giardia-lambliia-Infektion als Ursache der Symptome⁸⁾. Hat man den spezifischen Verdacht auf eine Lamblien-Infektion, so ist der Antigen Nachweis im Stuhl die Methode der Wahl. Die allgemeine Stuhlmikroskopie ist nicht zu empfehlen. Der Nachweis von Giardia lamblia wird mit dieser Methode in 50-70% der Fälle beschrieben und ist sehr untersucherabhängig. Bei 3 Stuhlproben erhöht sich zwar die Chance die Lamblien zu entdecken auf 90%⁹⁾, aber der ELISA-Test zeigt eine grössere Sensitivität und wir erwarten das Resultat wesentlich schneller als bei der konventionellen Stuhlmikroskopie¹⁰⁾. Eine Studie von 325 Stuhlproben zeigte, dass der ELISA-Antigentest auf Giardia-Antigen 30% mehr Fälle nachweisen konnte als die konventionelle Stuhlmikroskopie¹¹⁾. Zudem ist der ELISA-Test kostengünstiger. Untersuchungen wie die Nukleinsäure-Amplifikationsteste (NAAT) sind in Erprobung und haben im praktischen Alltag im Moment keine Bedeutung¹²⁾.

Antwort und Kommentar 5

Die Diagnose der Zöliakie kann unter folgenden Voraussetzungen, ohne Biopsie gestellt werden:

- Klinische Symptome suggestiv für das Vorliegen einer Zöliakie
- Alter > 2 Jahre
- Labor: Anti-Transglutaminase-IgA > 10 x Norm
- Labor: Anti-Endomysium IgA positiv
- Labor: HLA DQ2/DQ8 positiv
- Beratung durch pädiatrischen Gastroenterologen

Die Klinik und Laborparameter bei Andrin erfüllen diese Kriterien nicht, denn aufgrund seines IgA-Mangels hat er keine Erhöhung der Anti-Transglutaminase IgA-Antikörper und auch die Anti-Endomysium IgA AK wären bei ihm negativ gewesen. Die erhöhten Anti-Gliadin IgG und Anti-Transglutaminase IgG AK geben uns Anhaltspunkte für eine Zöliakie, sind aber sehr unspezifische Parameter. Somit hat man sich für eine biopsische Nachweismethode entschieden.

Antwort und Kommentar 6

Zwei randomisiert durchgeführte Studien, welche im 2014 praktisch gleichzeitig publiziert worden sind^{13),14)} konnten zeigen, dass weder die späte Einführung von glutenhaltiger Beikost, noch das sehr frühe Einführen der glutenhaltigen Beikost bei gestillten Säuglingen eine Auswirkung auf die Inzidenz der Zöliakie hat bei genetisch prädisponierten Patienten wie Andrin. Mit anderen Worten: Es ist für die Einführung der Beikost und für die Entwicklung einer potenziellen Zöliakie nicht relevant, ob Gluten ein Bestandteil der Beikost ist oder nicht.

Literatur

- Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in canadian children. *Pediatrics* 2005;116:e754-9.
- Husby S, Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54:136-160.
- Sipponen T, Kolho K-L., Faecal calprotectin in children with clinical quiescent inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of gastroenterology*, 2010;45:872-877.
- Laass M. Vorgehen bei Transaminasenerhöhung im Kindesalter. *Kinder- und Jugendmedizin*. 2009; Heft 4:185-194.

- 5) Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG antiendomysium and IgG anti tissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366-9.
- 6) Eren M, Saltik-Temizel IN, Yüce A, et al. Duodenal appearance of giardiasis in a child with selective immunoglobulin A deficiency. *Pediatr Int* 2007;49:409.
- 7) Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:658.
- 8) Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002;347:505-16.
- 9) Hiatt RA, Markell EK, Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:36.
- 10) Al FD, Kustimur S, Ozekinci T, et al. The use of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and direct fluorescent antibody (DFA) methods for diagnosis of *Giardia intestinalis*. *Turkiye Prazitol Derg* 2006;30:275.
- 11) Rosoff JD, Sanders CA, Sonnad SS, et al. Stool diagnosis of giardiasis using commercially available enzyme immunoassay to detect *Giardia*-specific antigen 65 (GSA 65). *J Clin Microbiol* 1989;27:1997.
- 12) Heyworth MF. Diagnostic testing for *Giardia* infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;59:1394.
- 13) Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi G., et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2014;371:1304-15.
- 14) Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R., et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the risk of Celiac Disease in Children. *N Engl J Med* 2014;371:1295-303.

Korrespondenzadresse

Dr. med. George Marx
Leitender Arzt Gastroenterologie und
Ernährung
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstrasse 6
9006 St. Gallen
george.marx@kispisg.ch

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