



Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Justus-Liebig-Universität Giessen

KROKIDS

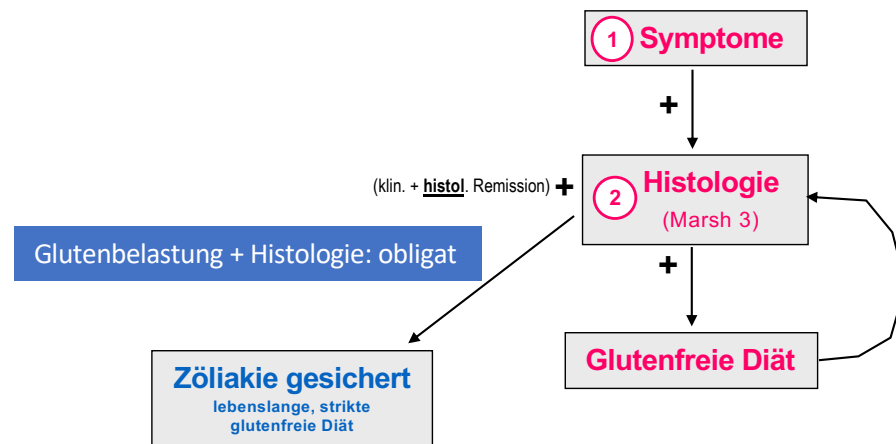
STIFTUNG
zur Unterstützung
chronisch kranker Kinder

Internationale Leitlinien zur Diagnose der Zöliakie im letzten Jahrzehnt:

Muss gar nicht mehr biopsiert werden?

Klaus-Peter ZIMMER

ESPGHAN - Interlaken 1969

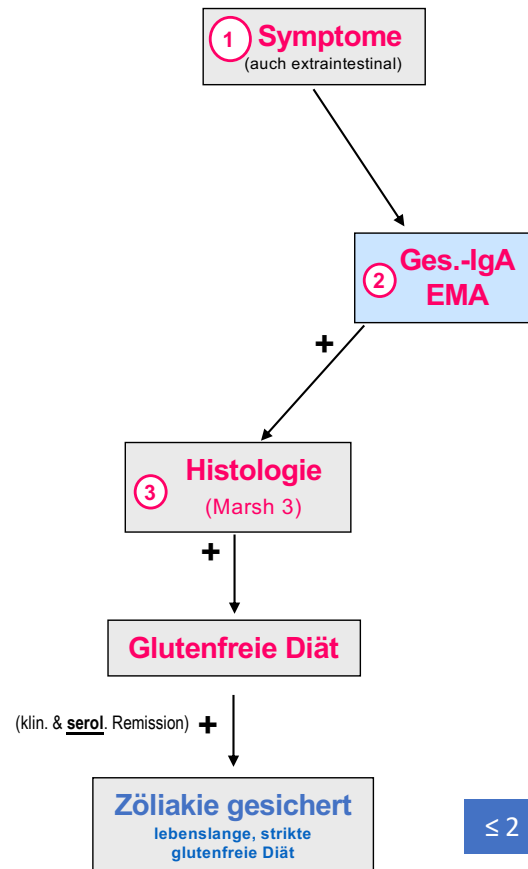


1888, GEE: Krankheitsbild

1944, DICKE: glutenfreie Diät

1954, PAULLEY: Zottenatrophie

ESPGHAN - Budapest 1989



1958, BERGER: Gliadin-Antikörper

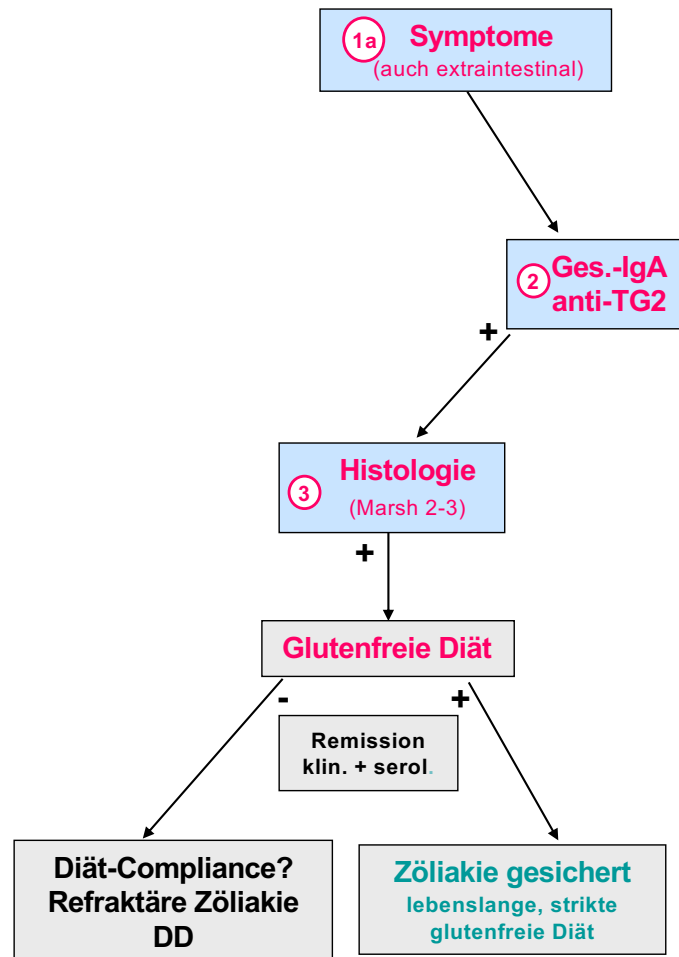
1972/4, FRY: D. herpetiformis Duhring

1983, CHORZELSKI: Endomysium-Antikörper

≤ 2 LJ: Glutenbelastung + Histologie: obligat

Zöliakie / ESPGHAN - 2012

ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012

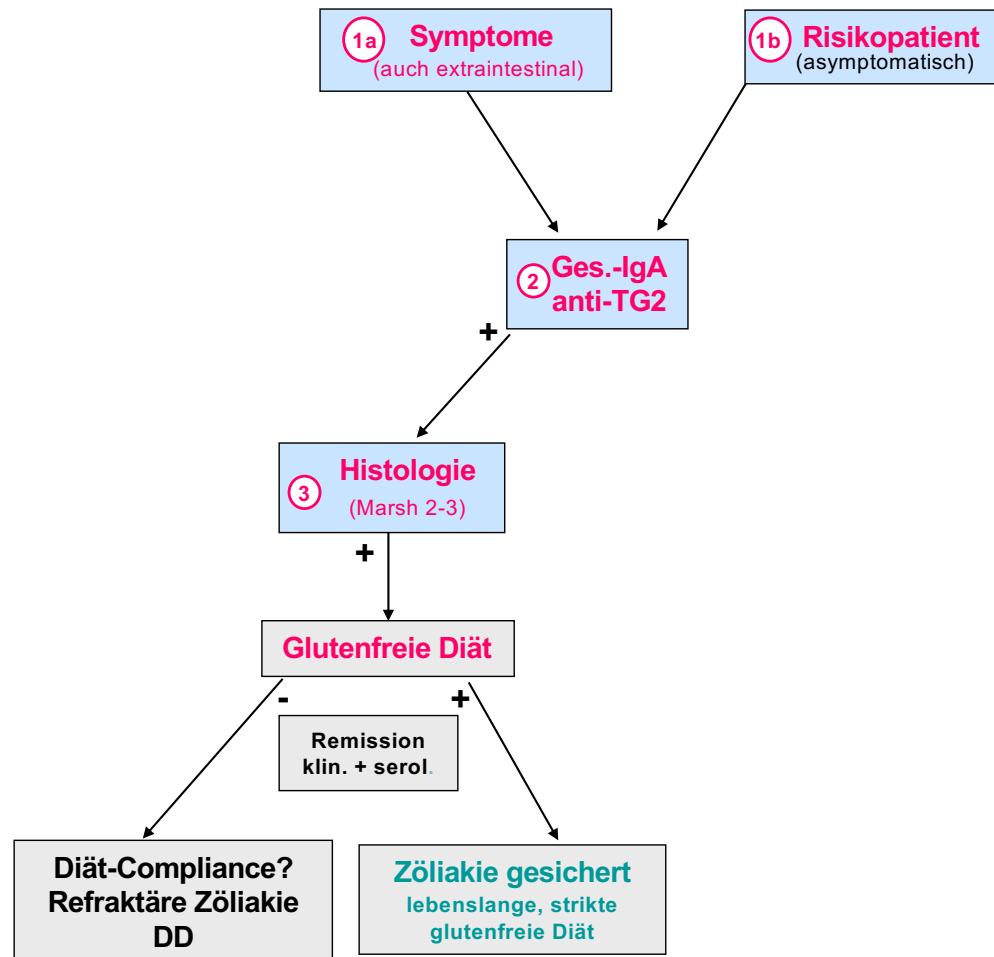


1992, MARSH: Typ2

1997, DIETERICH/SCHUPPAN: TG-2

Zöliakie / ESPGHAN - 2012

ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012



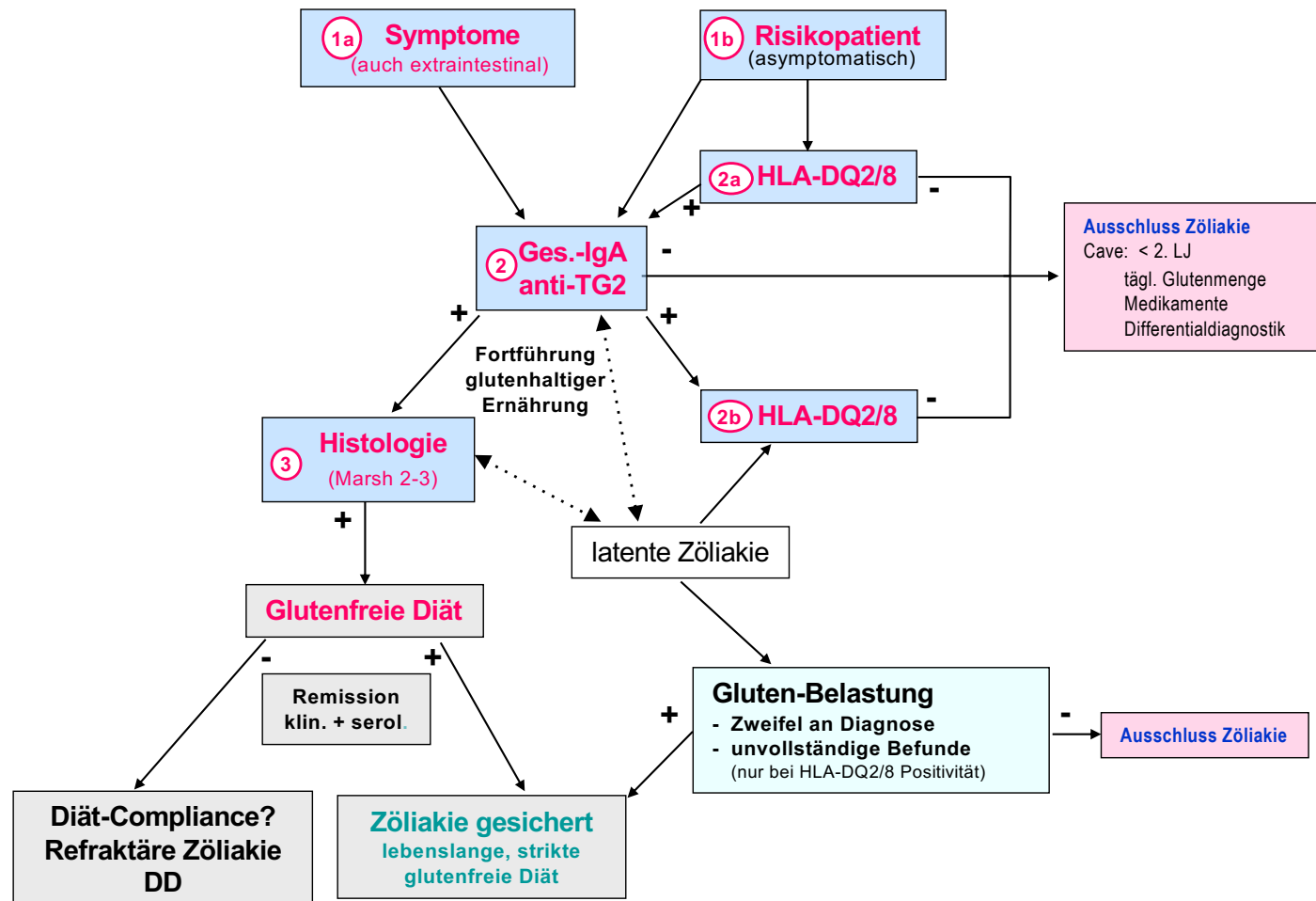
1992, MARSH: Typ2

1997, DIETERICH/SCHUPPAN: TG-2

1981: erstgrad. Verwandte
monozygote Zwillinge
IDDM

Zöliakie / ESPGHAN - 2012

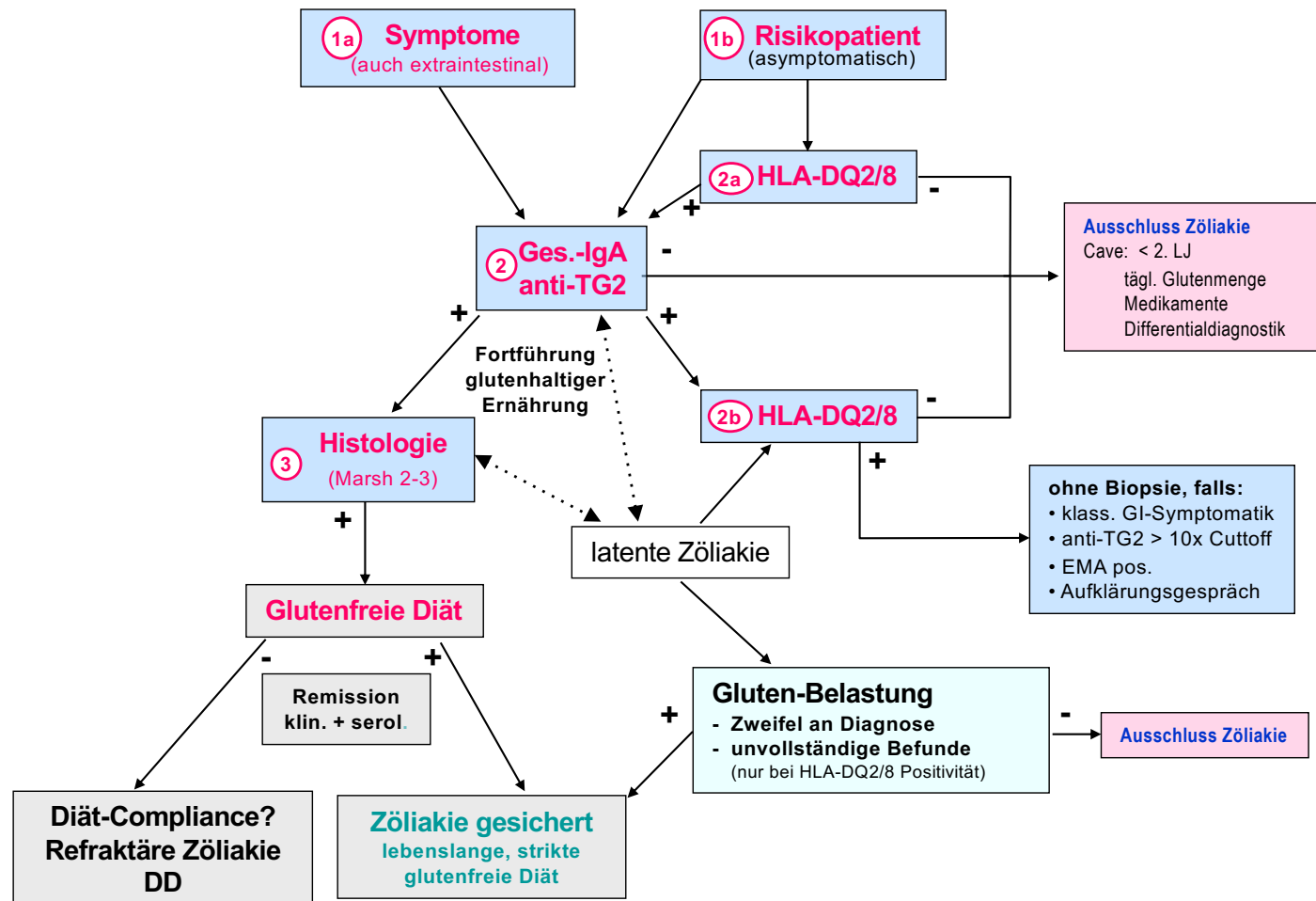
ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012



- 1992, MARSH: Typ2
- 1997, DIETERICH/SCHUPPAN: TG-2
- 1981: erstgrad. Verwandte
monozygote Zwillinge
IDDM
- 1978, KEUNING/SOLHEIM: HLD-DQ2/8

Zöliakie / ESPGHAN - 2012

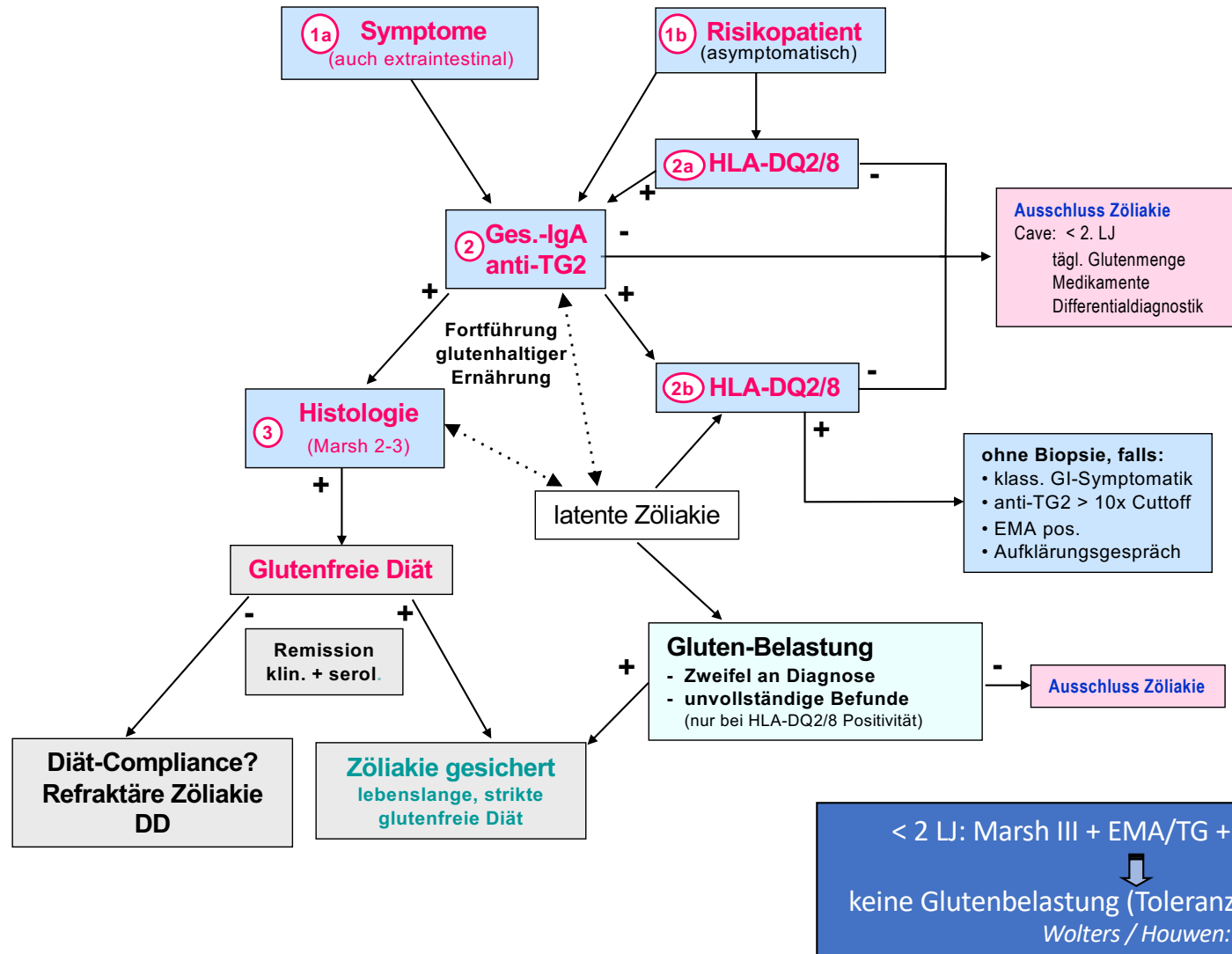
ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012



1992, MARSH: Typ2
1997, DIETERICH/SCHUPPAN: TG-2
1981: erstgrad. Verwandte
monozygote Zwillinge
IDDM
1978, KEUNING/SOLHEIM: HLD-DQ2/8

Zöliakie / ESPGHAN - 2012

ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012



1992, MARSH: Typ2
1997, DIETERICH/SCHUPPAN: TG-2
1981: erstgrad. Verwandte
monozygote Zwillinge
IDDM
1978, KEUNING/SOLHEIM: HLD-DQ2/8

Zöliakie: Prävalenz

- **Klassische Zöliakie** **1 : 2.000**
- oligosympt./silente, latente, potentielle und atypische (extra-intestinale) Zöliakie-Formen **≈ 50 - 90 %**

Häufigkeit (international)

**0,5 - 1 %
der Bevölkerung**



Zöliakie: Diagnostische Abklärung - Indikationen -

Symptomatische K/J

(≈ 20% der Zöliakie-Patienten)

chron./intermittierende Diarrhö
Gedeihstörung/Gewichtsverlust
Kleinwuchs
Pubertas tarda/Amenorrhö
Eisenmangelanämie
Übelkeit/Erbrechen
(chron. Bauchschmerzen)
geblähtes Abdomen/Koliken
chron. Obstipation
Müdigkeit, Irritabilität
rezid. Stomatitis aphthosa
Transaminasenerhöhung

A-/Oligosymptomatische K/J (Risikogruppen)

IDDM
Down Syndrom
Autoimmunthyreoiditis
Turner Syndrom
Williams Beuren Syndrom
selekt. IgA-Mangel
Autoimmunhepatitis
erstgradige Verwandte
Osteoporose/Osteopenie
Dermatitis herpetiformis Duhring

ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012

SCREENING: Prevalance of Celiac Disease in

first degree relatives with CD	10–20%
Down's syndrome	5–12%
Turner syndrome	2–5%
Williams' syndrome	up to 9 %
IgA deficiency	2–8%
Insulin-dependent diabetes mellitus	2–12%
autoimmune thyroid disease	up to 7%
autoimmune liver disease	12–13%

ESPGHAN CD guideline. JPGN 54: 136-160, 2012

Extraintestinal manifestations: Zöliakiediät?

Skin, Kidney, Liver, Brain, Pancreas, Heart ...

Pulmonary Hemosiderosis

7 years old girl:

- Recurrent nocturnal hemoptysis
- Multiple transfusions (Hb 3,8 g/dl)
- Vital capacity 46 %
- Iron loaded macrophages (bronchial lavage)

CD serology: IgG-G, IgA-G, EMA: positive

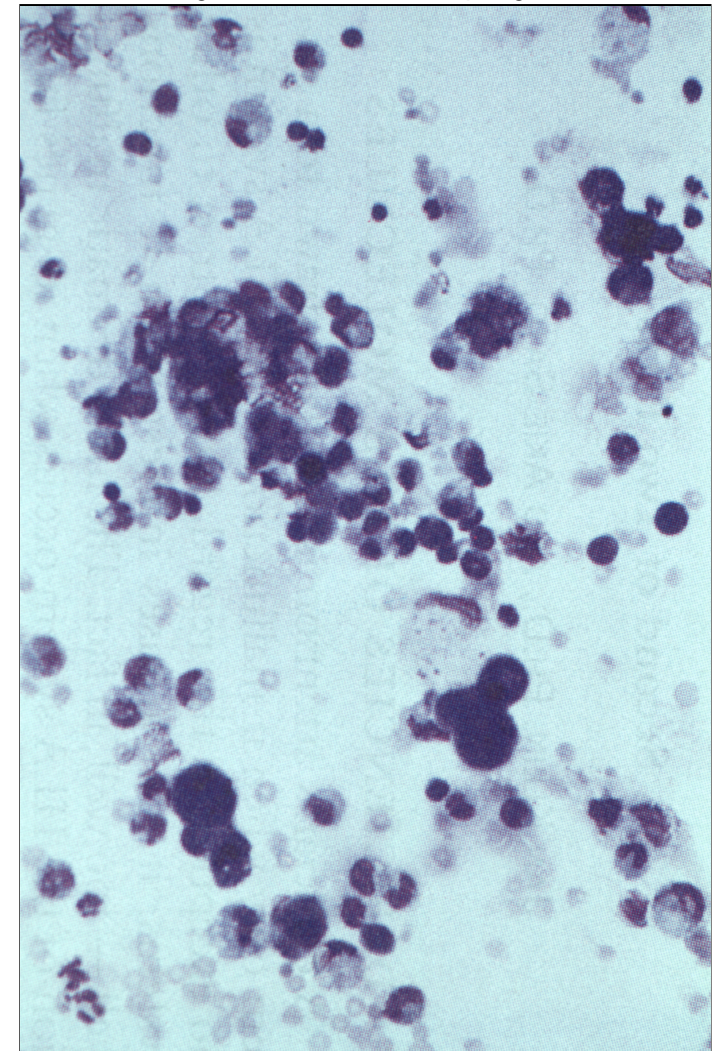
Duodenal mucosa: Marsh 3

Glutenfree Normalization of pulmonary function

Diet: Normalization of CD serology

Stable Hb (Ferritin: 500 - 600 ng/ml)

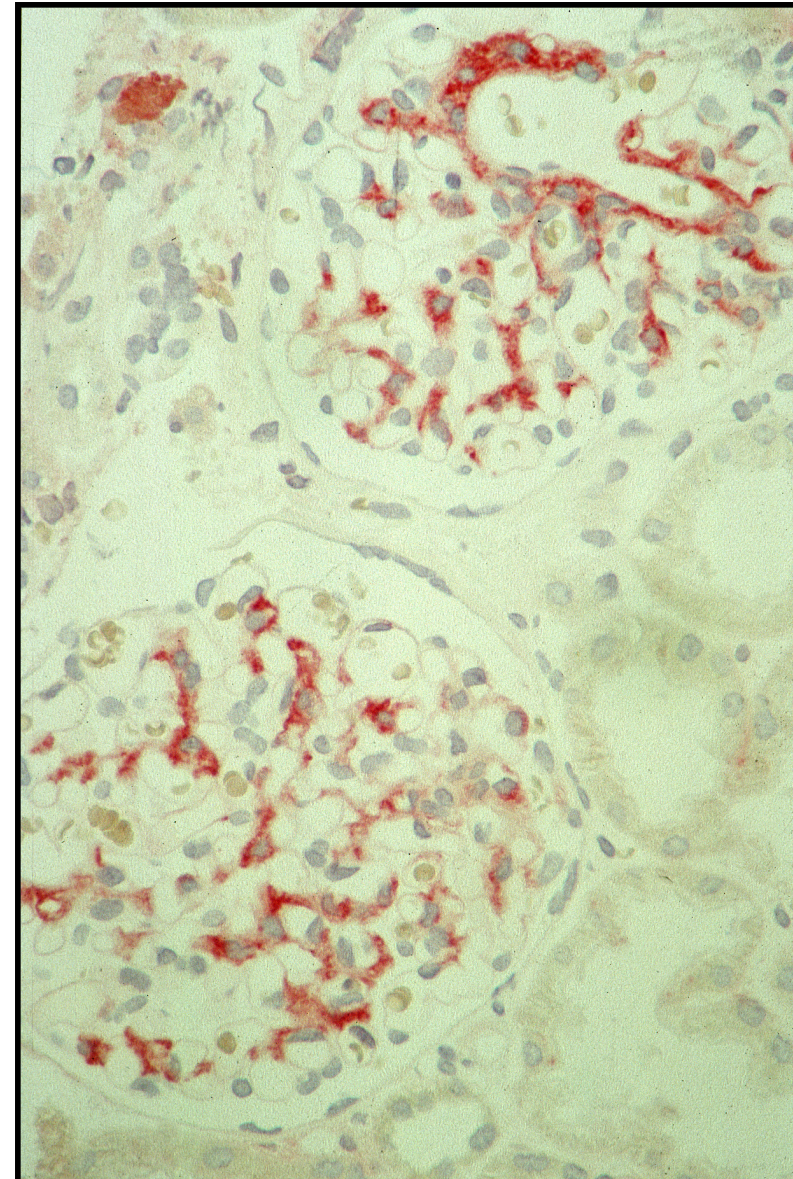
Bronchial lavage: Iron loaded macrophages



Atypical Celiac Disease

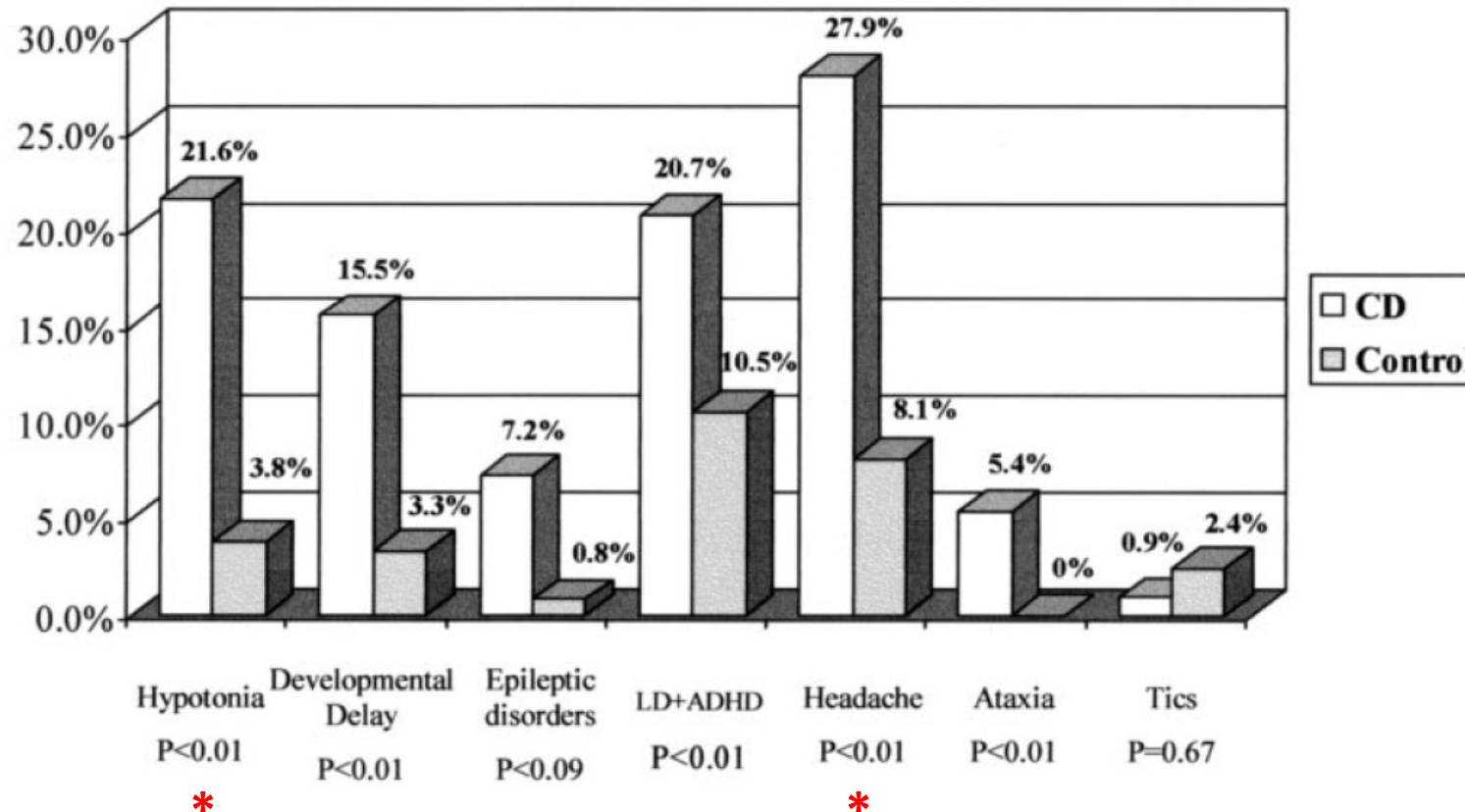
15 years old girl:

- Down syndrome
- Erythema nodosum
- Hyperlipasemia
- Hypocalcemia
- IgA nephropathy



Neurological manifestations of CD patients

Zelnik et al. Pediatrics 113: 1672, 2004
111 CD patients vs 211 controls

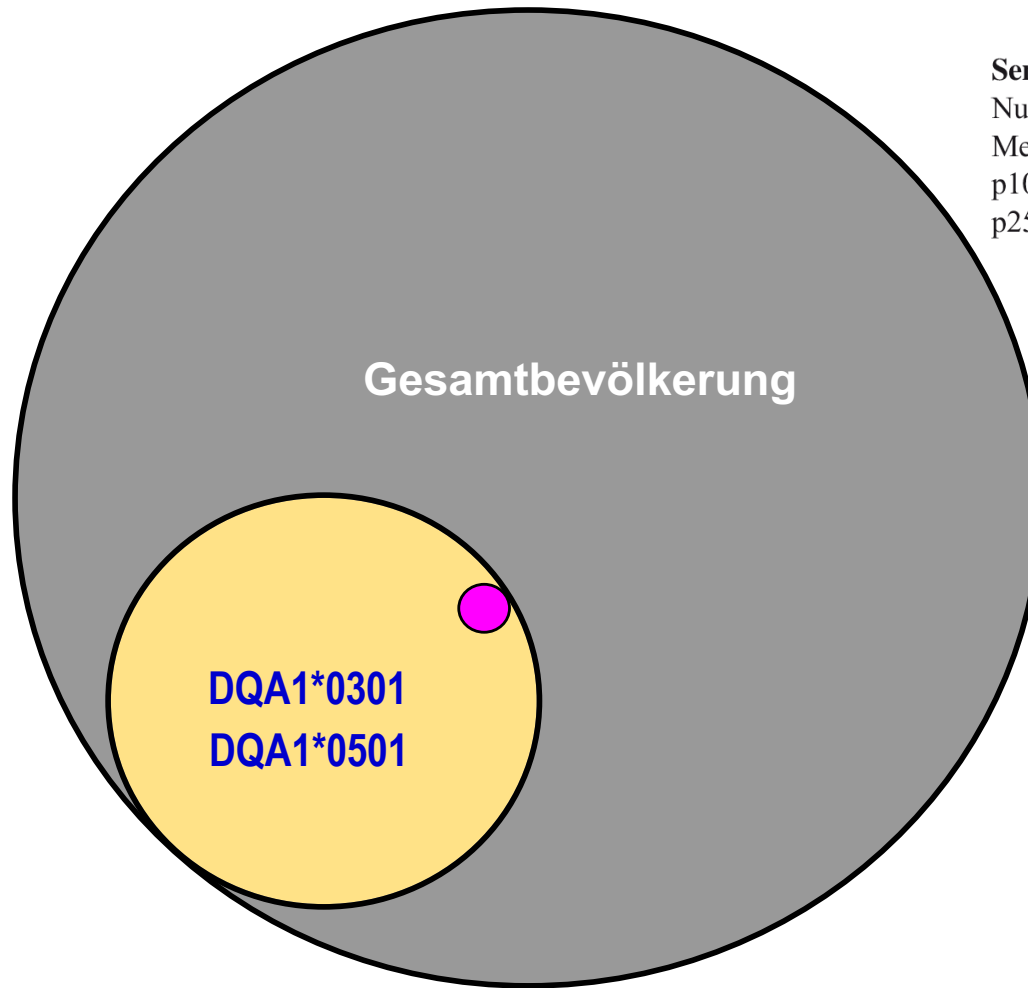


→ 15% patients with positive CD-serology of 67 children with ADHD

Niederhofer, Prim Care Companion CNS Disord 13(3). pii: PCC.10br01104, 2011*

* therapeutic benefit of GFD

Zöliakie: HLA-DQ2/8



	DQ2	DQ8	DQ2 or DQ8
Sensitivity			
Number of researches	n = 55	n = 19	n = 20
Median	91	6.5	96.2
p10–p90	82.6–97.0	2.3–50.3	90.2–100
p25–p75	86.3–94.0	4.3–22.1	94.6–99.8

ESPGHAN 2011

Cave: populationsabhängige Unterschiede!

- ➡ **Ausschluß Zöliakie**
V.a. latente Zöliakie
- ➡ **asymptomat. Patienten**
Risiko-Patienten

- **Prävalenz Zöliakie: 0,5 - 1 %**
(≈ 10 - 30 % klassische Zöliakie)
- **Genetisch disponierter**
Bevölkerungsanteil: > 25 %

≈ 96 % der genetisch disponierten Individuen entwickeln eine orale Toleranz / sind nicht vom „3. Faktor“ betroffen.

Zöliakie-Serologie

%	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-
EMA	82,6 – 100 (96,1) ¹	94,7 – 100 (97,4) ¹	10,2 - 160	0,006 - 0,18
IgA-anti TG2	73,9 – 100 (93,1) ¹	77,8 – 100 (96,3) ¹	4,3 - 160	0,01 - 0,28
IgG-DGP	80,1 - 98,6	86,0 - 96,9	6,8 - 25,8	0,02 - 0,21
POC*	94,7 - 98,8	96,6 - 98,6	29,1 - 68,7	0,013 - 0,054

* preselection / laypeople / nonquantitative

LR+ = positive likelihood ratio

LR- = negative likelihood ratio

2.510 Artikel
16 Meta-Analysen
3.110 Patienten

¹ AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality (2004)

Giersiepen et al. JPGN 54: 229-242, 2012

Zöliakie-Serologie: MERKE

- Anti-TG2 > anti-DGP > EMA

	Sensitivity	Specificity
TGA	0.936 (0.904 0.958)	0.957 (0.912 0.979)
DGP	0.907 (0.802 0.959)	0.929 (0.708 0.986)
EMA	0.983 (0.959 0.993)	0.827 (0.681 0.915)

JPGN 70: 147, 2020

- IgA-Mangel: ☞ IgG anti-DGP / IgG anti-TG2
- < 2. LJ: IgA-anti-tTG, IgA-EMA, IgG anti-DGP

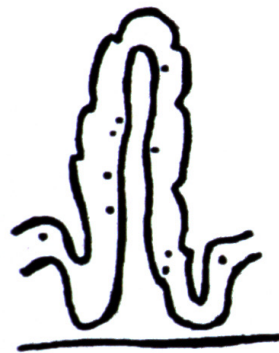
Richter et al. JPGN 2012

- ⊘ AK gegen natives Gliadin
- ⊘ AK im Stuhl / Speichel (sekretorisches IgA)

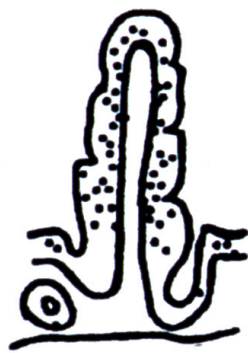
Giersiepen et al. JPGN 54: 229-242, 2012

Mukosa-Veränderungen nach MARSH

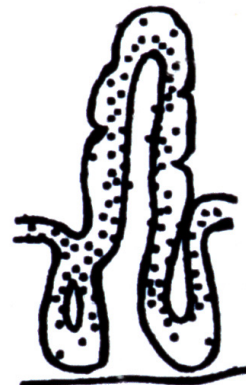
- ➔ IEL-Normwert < 20%
- Immunhistochemie ($\gamma\delta$ -TCR)
- ➔ „patchy“ Läsionen!
- ➔ Fälle nur Bulbus!
- ➔ Bulbus (1x) Duodenum (4x)!



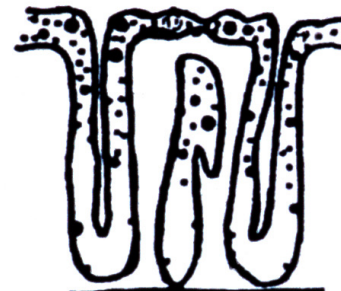
"PRE-INFILTRATIVE"
(TYPE 0)



"INFILTRATIVE"
(TYPE 1)



"HYPERPLASTIC"
(TYPE 2)



"DESTRUCTIVE"
(TYPE 3)



"HYPOPLASTIC"
(TYPE 4)

Zöliakie

3a 3b 3c
(Oberhuber)

Gastroenterology 102: 330 (1992)

Zöliakie, Duodenalbiopsie: Tipps

- **keine GFD vor Biopsieentnahme !**
zeitliche Nähe zur Serologie (Symptomatik) !
- **Biopsie im Rahmen jeder Gastroskopie !**
bei Verdacht auf Zöliakie (Nachweis Zöliakie)
bei jeder Magenspiegelung (Ausschluß Zöliakie)
- **tangentiale Einbettung / optimale Orientierung !**
- **Nachfrage: „unspezifische Duodenitis“ ... inkonkludente Diagnose ?**
➡ klinisch-pathologische Konferenz ... Referenzpathologie !
- **intraepitheliale Lymphozyten (prox. Duodenum)**
Anzahl: Norm < 20% Chang, Mahadeva, Deere APMIS 113: 385, 2005
Immunhistologie (CD3, $\gamma\delta$ -TCR)!
Verhältnis Zottenhöhe/Kryptentiefe: < 2 in einigen Abschnitten
mindestens 1 duodenale Biopsie vereinbar mit Zöliakie-Diagnose
- **Histologie nach Marsh 2 – 3 !**
Typ 2: Kryptenhyperplasie ohne Zottenatrophie!
cave: breite DD der Zottenatrophie

Diagnostische Kriterien der Zöliakie

(Zusammenfassung)

		KEINE Biopsie 2012	a-/oligosymp- tomatisch	latent / potentiell	„seroneg.“ selten	„HLA-neg.“ selten	atypisch selten
Symptome (glutenabhängig)		+ Malabsorption	-	-/[+]	+	+	+ extraintestinal
HLA-DQ 2/8 (Risikopatienten /Ausschluss)		+	+	+	+	-	+
TG2/EMA*(IgA) (glutenabhängig)		+++ 10x↑↑ +EMA	+	+/-	-	+	+
Histologie (glutenabhängig)		-	Marsh 2-3	Marsh 0-1	Marsh 2-3	Marsh 2-3	Marsh 2-3
Remission u. GFD (klin./serol.)		+	+	- im Verlauf Glutenzufuhr?	+	+	+



**Gluten
Belastung**

* Bei IgA-Mangel: TG2-IgG, aber plus Biopsie

Diagnostische Kriterien der Zöliakie

(Zusammenfassung)

	ESPGHAN 2020	KEINE Biopsie 2012	a-/oligosymp- tomatisch	latent / potentiell	„seroneg.“ selten	„HLA-neg.“ selten	atypisch selten
Symptome (glutenabhängig)	-	+ Malabsorption	-	-/[+]	+	+	+ extraintestinal
HLA-DQ 2/8 (Risikopatienten /Ausschluss)	÷	+	+	+	+	-	+
TG2/EMA*(IgA) (glutenabhängig)	+++ 10x↑↑ +EMA	+++ 10x↑↑ +EMA	+	+/-	-	+	+
Histologie (glutenabhängig)	-	-	Marsh 2-3	Marsh 0-1	Marsh 2-3	Marsh 2-3	Marsh 2-3
Remission u. GFD (klin./serol.)	+	+	+	- im Verlauf Glutenzufuhr?	+	+	+

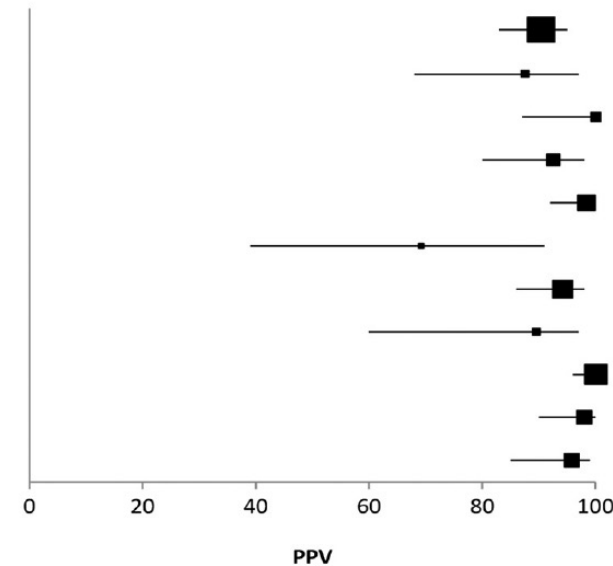


**Gluten
Belastung**

* Bei IgA-Mangel: TG2-IgG, aber plus Biopsie

To avoid biopsies in asymptomatic subjects?

Study	TP	TP + FP	PPV (95% CIs)
Nevoral 2013	103	114	0.90 [0.83; 0.95]
Lionetti 2014	21	24	0.88 [0.68; 0.97]
Vriezinger 2014	27	27	1.00 [0.87; 1.00]
Trovato 2015	37	40	0.92 [0.80; 0.98]
Webb 2015	63	64	0.98 [0.92; 1.00]
Cilleruelo 2016	9	13	0.69 [0.39; 0.91]
Donat 2016	65	69	0.94 [0.86; 0.98]
Jansen 2017	16	19	0.84 [0.60; 0.97]
Paul 2017	84	84	1.00 [0.96; 1.00]
Werkstetter 2017	50	51	0.98 [0.90; 1.00]
Wolf 2017	45	47	0.96 [0.85; 0.99]
	520	552	



„In an analysis of data from 555 asymptomatic children with TGA-IgA titres $\geq 10x$ ULN, 552 had diagnostic small bowel biopsies, with 520 (94.2%) having Marsh class 2 or 3 duodenal lesion. ... considerable variation with PPV from as low as 0.69 The 3 studies with the smallest sample size had the lowest PPV, whereas the rest had values above 0.90, but with 95% confidence intervals including values down to 0.79.“

Statement: Agree: 16 – Disagree: 2 – Abstain: 0

„the no-biopsy approach ... can be applied in asymptomatic children ...

In asymptomatic children, however, the PPV of high TGA-IgA $\geq 10x$ ULN may be lower than in symptomatic children, which needs to be considered during the decision-making process.“

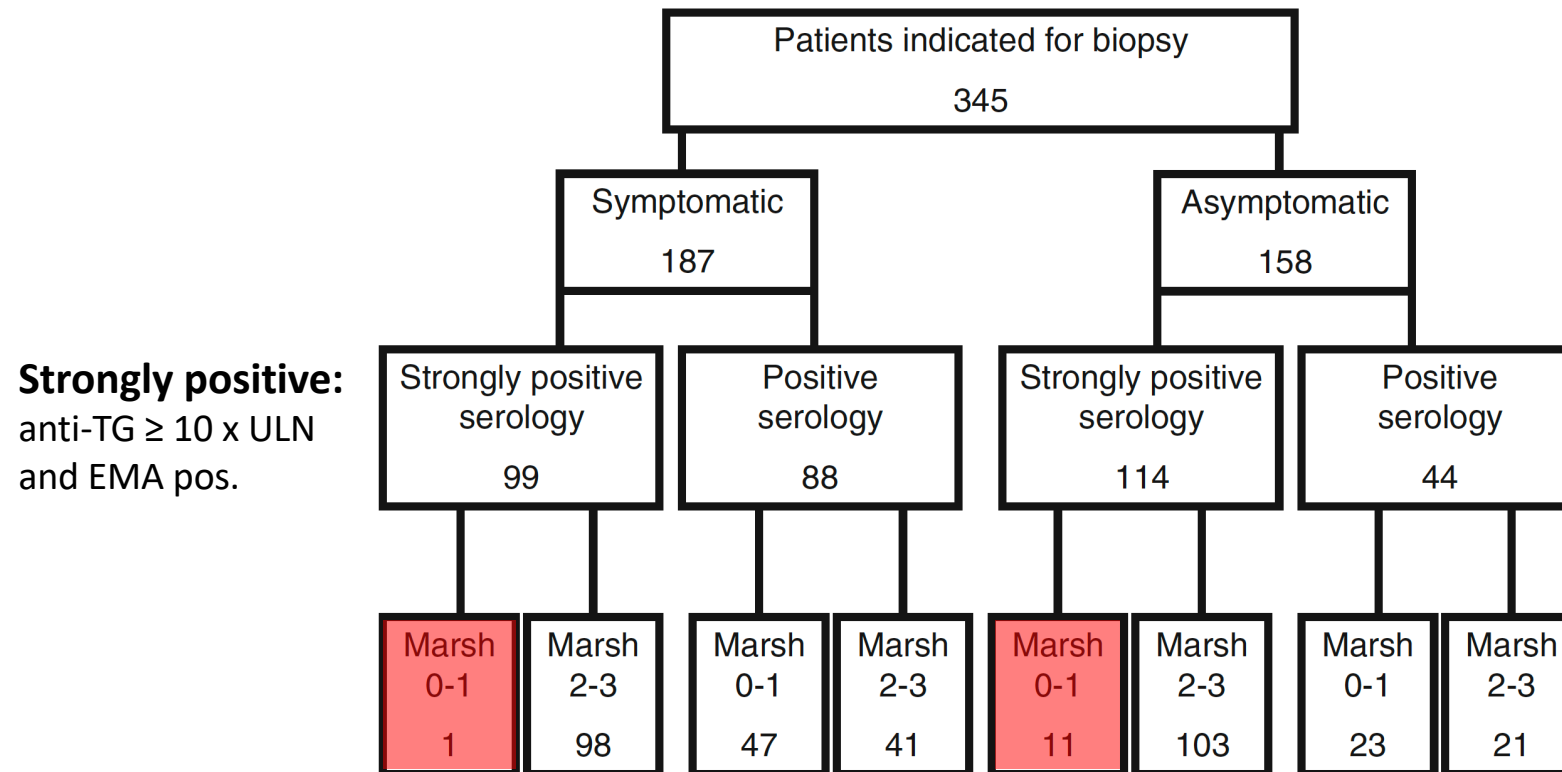
Recommendation „conditional“: Agree: 14 – Disagree: 3 – Abstain: 1

„CD can be diagnosed without duodenal biopsies in asymptomatic children ... shared decision-making process together with the parent(s) and, if appropriate, with the child.“

JPGN 70: 147, 2020

Symptom positivity is essential for omitting biopsy ...

Nevoral et al. Eur J Pediatr 173: 497, 2014
(retrospective study)



„In patients who were asymptomatic, but positive for EMA, and had anti-TG antibodies > 10 times the ULN, the specificity of tests for Marsh 2-3 was only 85 % ...“

**1) Welche Erkrankung wird therapiert
lebenslang therapiert
mit potentieller Lebensqualitätseinschränkung therapiert:**

- ohne klinische Manifestation
- ohne messbare/darstellbare Organdysfunktion
- ohne Gewebsdestruktion

allein (monobasiert) aufgrund eines serologischen Parameters ?

2) Bedeutung der GFD bei asymptomatischen Zöliakie-Patienten?

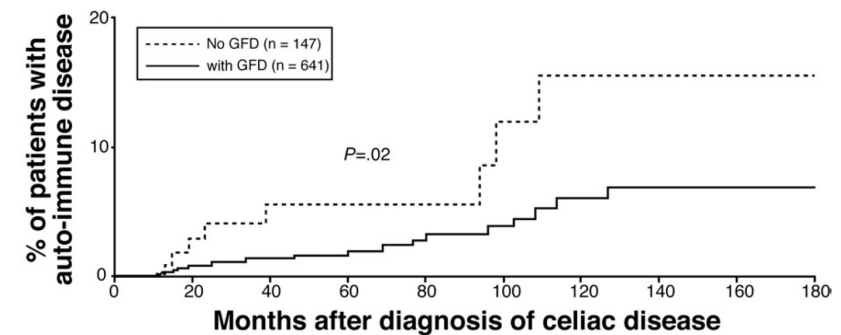
3) Spontane Regression (sekundäre Toleranz) von Zöliakie-Antikörpern? (→ Simell/Schmitz)

4) Zell-/Gewebschaden der Zöliakie ist nicht durch Antikörper vermittelt.

5) Zöliakie-Antikörper als Epiphänomen bei nicht-zöliakiebedingten Entzündungen.

Prevention of CD complications: STRICT COMPLIANCE!

- Malabsorption
- Somatic & psychosocial development
- Life quality
- Infertility, prematurity/abortions¹, SGA¹
- Osteoporosis
- Autoimmunity (IDDM)²
- GI Malignancy (Enteropathy associated T Cell Lymphoma, EATL)
Refractory CD, RCD ($\leq 1,5\%$): type 1 (5-years-malignancy 14%)
type 2 (5-years-malignancy 33-52%)³
- Mortality⁴



Cosnes et al. Clin Gastroenterol Hepatol 6: 753, 2008

¹ Human Reproduction 25: 528, 2010

² Gastroenterology 117: 297, 1999
Diabetes Care, Epub 2011

³ BMC Medicine 17: 142, 2019

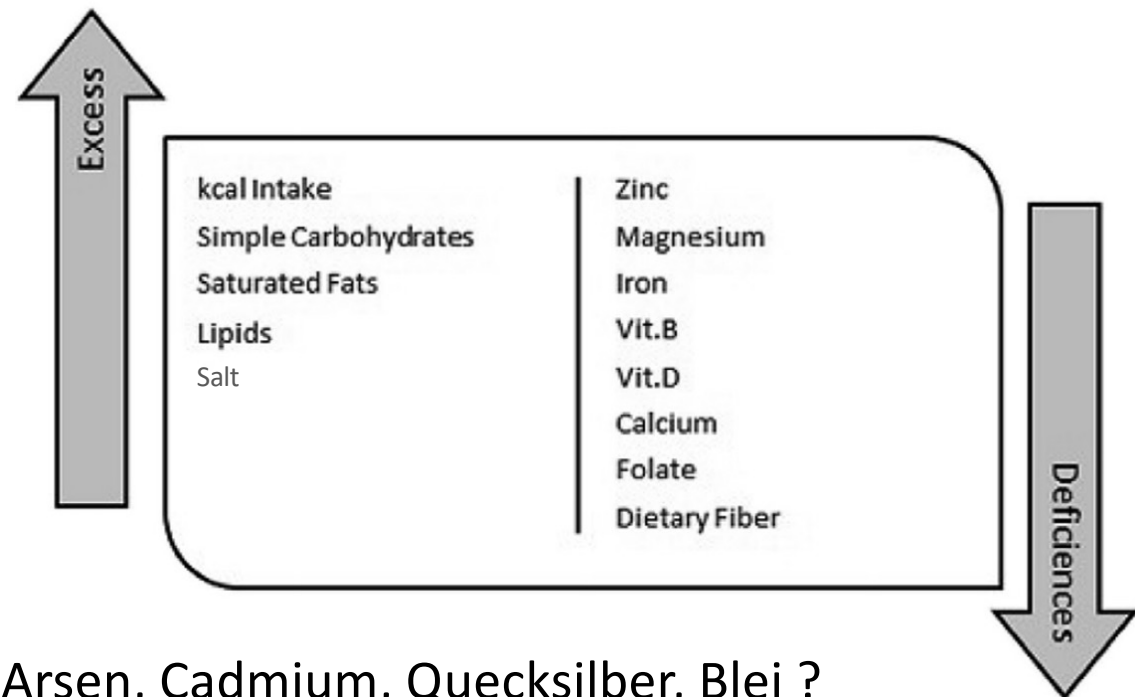
⁴ Gastroenterology 137: 88, 2009

Eur J Epidemiol 21: 359, 2006

Nat Rev Gastroenterol Hepatol 7: 158, 2010

Risiken einer glutenfreien Ernährung (ohne Indikation)

- 👉 Maskierung einer Zöliakie
- 👉 Triggern einer Essstörung
- 👉 Obstipation
- 👉 Nährstoffzufuhr
- 👉 Lebensqualität ↓
- 👉 Schwermetallbelastungen: Arsen, Cadmium, Quecksilber, Blei ?
- 👉 zusätzliche Kosten monatlich ≈ 100 €
- 👉 kardiovaskuläres Risiko ↑ ?



Raehsler et al. Clin Gastro Hepatol 16: 244, 2018

Vici et al. Clin Nutr 35: 1236, 2016

Fry et al. J Hum Nutr Diet 31: 108, 2018

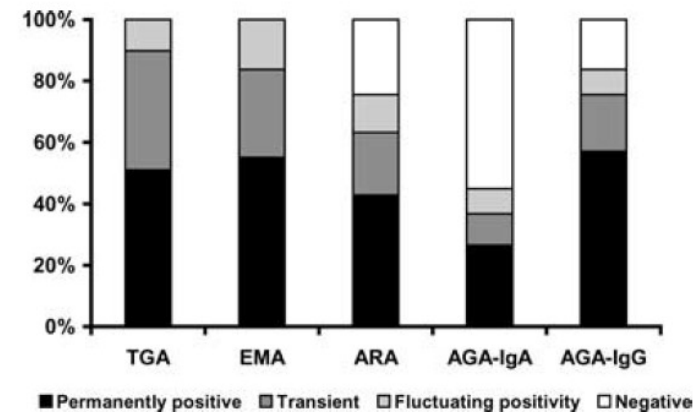
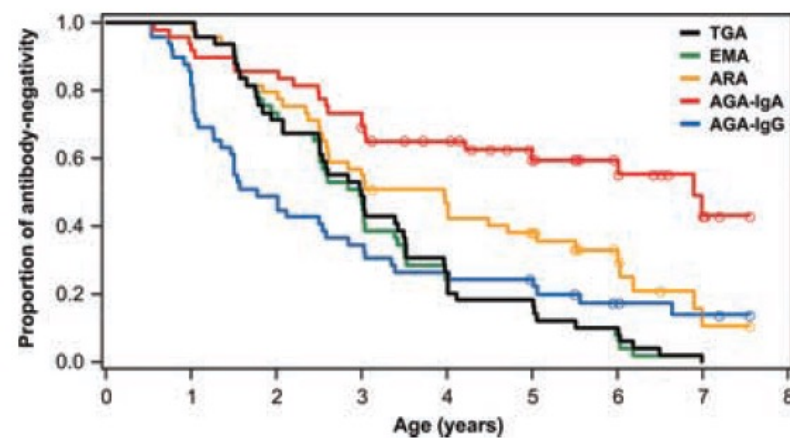
Bulka et al. Epidemiology 28: e24, 2017

Lebwohl BMJ 357: j1892, 2017

1.320 Kinder mit genet. Zöliakie-Risiko

→ wiederholte Zöliakie-AK-Bestimmungen zwischen 6 M und 7 J

49 TGA-Positive (3,7%): 49% mit spontaner Regression bzw. 25 blieben positiv
20 von 26 TGA-Positiven entwickelten eine Zöliakie



Simell et al. Am J Gastro 102: 2026, 2007

Matysiak-Budnik ... Schmitz, Cellier: Gut 56: 1379, 2007:

„Long-term follow-up ... evolution toward latency“

61 Zöliakie-P.
18 - 65 J
asymptomatisch*
unter Gluten
DQ2/DQ8+

„silent“

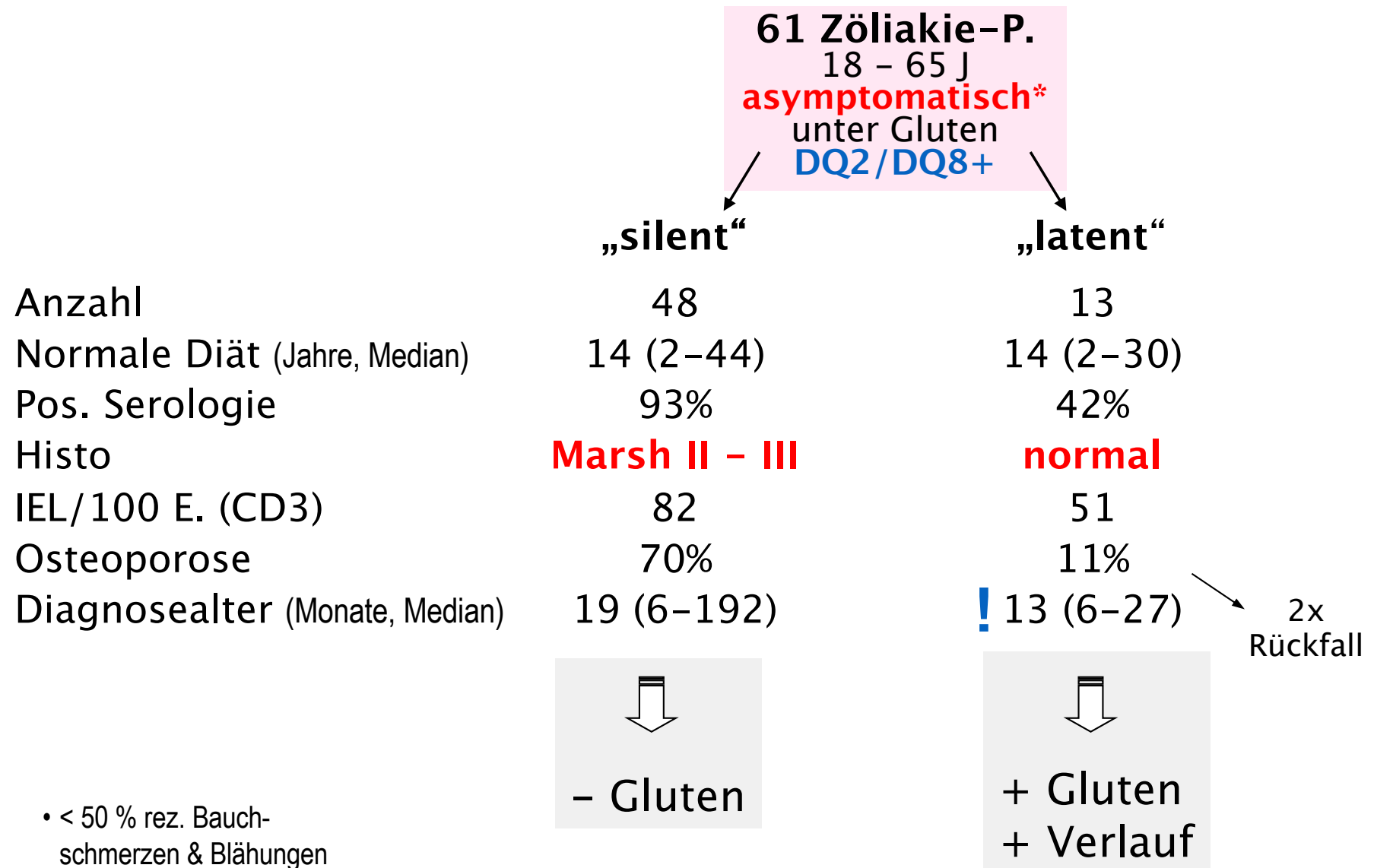
Anzahl	48
Normale Diät (Jahre, Median)	14 (2-44)
Pos. Serologie	93%
Histo	Marsh II - III
IEL/100 E. (CD3)	82
Osteoporose	70%
Diagnosealter (Monate, Median)	19 (6-192)



- Gluten

- < 50 % rez. Bauchschmerzen & Blähungen

Matysiak-Budnik ... Schmitz, Cellier: Gut 56: 1379, 2007:
„Long-term follow-up ... evolution toward latency“



• < 50 % rez. Bauchschmerzen & Blähungen

TAKE HOME MESSAGES: Zöliakie-Diagnostik

- ⇒ Zöliakie ist eine systemische autoimmune Erkrankung (extraintestinale Formen)
- ⇒ Qualitätssicherung der Zöliakie-Serologie
- ⇒ Screening-Indikationen (Risiko-Patienten)
- ⇒ HLA-Typisierung bei Risiko-Patienten / zum Ausschluss
- ⇒ Biopsieverzicht nicht ohne „klassische“ Symptomatik: Minderzahl der Patienten
(Beratung durch Kinder-Gastroenterologen, cave: Evidenzen!)
- ⇒ Qualitätssicherung der duodenalen Biopsie/Histologie: → klin.-path. Konferenzen
- ⇒ Klinische und serologische Remission unter glutenfreier Diät!
- ⇒ Glutenbelastung: nicht zwingend < 2. LJ (HLA-DQ2/8 Bestimmung)
- ⇒ Reduktion der Komplexität/Invasivität ← **Evidenz** → Sicherheit/Wohl des Patienten