

# Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen



Susanne Schibli

Susanne Schibli<sup>1</sup>, Johannes Spalinger<sup>2</sup>

Das typische Krankheitsbild der Zöliakie mit den intestinalen Symptomen der Malabsorption ist heute selten geworden und findet sich vor allem bei Kleinkindern, während mildere Symptome oder atypische extraintestinale Manifestationen eher die älteren Kinder betreffen. Ein klares diagnostisches Vorgehen, mit oder ohne Biopsie, ist zur Bestätigung der Zöliakie erforderlich. Die glutenfreie Ernährung ist weiterhin die einzige effektive Behandlung der Zöliakie. Für therapieresistente Formen zeichnen sich in Zukunft neue ergänzende Behandlungsmöglichkeiten ab. Konnte eine Zöliakie ausgeschlossen werden, kann die Differenzialdiagnose hinsichtlich einer Weizenallergie oder «Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität» erweitert werden.



Johannes Spalinger

## Einleitung

Die Zöliakie ist eine lebenslängliche immunvermittelte Enteropathie, welche bei Personen mit genetischer Veranlagung durch Einnahme von Gluten verursacht wird. Gluten ist das Hauptprotein in Weizen, Roggen und Gerste. Die Glutensensitivität bei Zöliakie ist Folge einer fehlgerichteten Immunantwort, die zu entzündlichen Veränderungen im Dünndarm führt und mit Malabsorption und weiteren gastrointestinalen und extraintestinalen Symptomen einhergeht.

Die Zöliakie manifestiert sich sehr unterschiedlich, von typischen Symptomen der Malabsorption bis zur völligen Beschwerdefreiheit. Auch bei Kindern und Jugendlichen scheint sich das klinische

Bild in den letzten Jahren von den typischen gastrointestinalen Symptomen eher in Richtung atypischer extraintestinaler Manifestationen verlagert zu haben. Zwar sehen wir auch heute noch Kleinkinder mit den typischen Beschwerden der Malabsorption, viel häufiger diagnostizieren wir eine Zöliakie jedoch bei älteren Kindern mit chronischen Bauchschmerzen, Stuhlnunregelmässigkeiten sowie unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Eisenmangel oder Kleinwuchs. Entgegen der immer noch anzutreffenden Meinung sind viele dieser Kinder normalgewichtig oder adipös und klagen über keinerlei gastrointestinale Beschwerden.

## Wen auf Zöliakie testen?

Das Ziel des Zöliakiescreenings ist, betroffene Kinder und Jugendliche möglichst frühzeitig zu erkennen und einer Diagnose zuzuführen, um die Entwicklung weiterer Zöliakiesymptome wie Wachstumsstörungen oder Osteopenie zu vermeiden (1–3). Auch bei Kindern und Jugendlichen mit milder Symptomatik soll grosszügig ein Screening durchgeführt werden (Tabelle 1). Weiter gilt es, Kinder und Jugendliche mit einem erhöhten Zöliakierisiko zu testen (Tabelle 2). Dabei ist zu bedenken, dass sich eine Zöliakie jederzeit entwickeln kann und das Screening somit in regelmässigen Abständen wiederholt werden soll.

## Diagnostik: Welche Screening-Strategie bei Kindern und Jugendlichen?

In einem ersten Schritt empfiehlt sich das serologische Screening mit Transglutaminase-IgA-Antikörpern (TTG-IgA) und totalem IgA (Tabelle 3).

## Genetische Disposition (HLA-DQ2 und/oder HLA-DQ8)

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Zöliakie sind HLA-DQ2- und/oder -DQ8-positiv (> 95%). Es gilt zu berücksichtigen, dass ein signifikanter Teil der Bevölkerung (25–40%) einen dieser HLA-Marker trägt. Aber nur eine Minderheit der Personen mit Positivität für HLA-DQ2 und/oder -DQ8 wird in ihrem Leben eine Zöliakie entwickeln.

In gewissen Situationen kann der fehlende Nachweis dieser HLA-Disposition aufgrund des hohen negativ

## Maladie cœliaque chez l'enfant et l'adolescent

**Mots clés:** maladie cœliaque – disposition génétique – sensibilité au gluten (ou au blé) non cœliaque

Une démarche diagnostique claire, avec ou sans biopsie, est nécessaire pour confirmer la présence d'une maladie cœliaque. L'alimentation sans gluten reste le seul traitement efficace de la maladie cœliaque. De nouvelles possibilités thérapeutiques complémentaires sont annoncées à l'avenir pour les formes résistantes au traitement. Lorsqu'une maladie cœliaque a pu être exclue, le diagnostic étiologique doit être poursuivi.

Tabelle 1:

**Symptome bei Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen**

- Chronische Bauchschmerzen, geblähtes Abdomen
- Diarrhö, unregelmässige Stuhlgewohnheiten
- Obstipation (mit ungenügendem Ansprechen auf konventionelle Therapie)
- Flatulenz
- Übelkeit, Erbrechen
- Gedeihstörung, Gewichtsverlust
- Wachstumsverzögerung, Kleinwuchs
- Eisenmangelanämie
- Chronische Müdigkeit
- Missmutigkeit, Irritabilität
- Amenorrhö
- Rekurrende aphthöse Stomatitis
- «Dermatitis herpetiformis» – typisches Exanthem
- Wiederholte Frakturen, Osteopenie/Osteoporose
- Erhöhte Leberwerte

Tabelle 2:

**Personen mit erhöhtem Zöliakierisiko**

- Verwandte ersten Grades
- Autoimmune Erkrankungen wie
  - Diabetes mellitus Typ 1
  - Autoimmune Thyroiditis
  - Autoimmune Hepatitis
  - Morbus Addison
- Selektiver IgA-Mangel
- Chromosomale Störungen wie
  - Down-Syndrom
  - Turner-Syndrom
  - Williams-Syndrom

prädiktiven Wertes zur Beurteilung hinzugezogen werden:

- Bei fehlendem Nachweis ist das Vorliegen oder die Entwicklung einer Zöliakie unwahrscheinlich.
- Bei Personen, die zu einer Population mit tiefer Inzidenz gehören, kann das Vorliegen einer Zöliakie praktisch ausgeschlossen werden. Dies gilt zum Beispiel für asymptomatische Verwandte 1. Grades.
- Bei Kindern mit typischer Klinik und hochpositiven Antikörpern kommen bei fehlendem Nachweis einer genetischen Disposition Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose auf, sodass eine Biopsie zur Diagnosebestätigung zwingend erforderlich ist.

**Dünndarmbiopsie und Histologie**

Bis 2012 wurde zur Diagnose einer Zöliakie im Kindesalter der Nachweis von zöliakietypischen Veränderungen in den Dünndarmbiopsien (intraepitheliale Lymphozytose, Kryptenhyperplasie und Zottenatrophie, eingeteilt nach Marsh-Stadien) gefordert. Dabei ist wichtig, dass mehrere Biopsien sowohl im Bulbus duodeni als auch im proximalen Duodenum (mindestens 2 respektive 4) entnommen werden, da nicht alle Darmabschnitte von den Veränderungen gleich betroffen sind.

In den Guidelines der ESPGHAN (Europäische Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie) von 2012 (1) wird empfohlen, dass die Diagnose auch bei Kindern und Jugendlichen in der Regel mit einer Dünndarmbiopsie bestätigt werden soll. Das Expertenkomitee hält fest, dass die Wahrscheinlichkeit einer Zöliakie in gewissen Situationen so hoch ist, dass die Notwendigkeit einer Biopsie mit den Familien diskutiert werden kann. Dabei sollen zur Diagnosesiche-

rung einer Zöliakie beim Kind folgende Kriterien erfüllt sein:

- Typische Anamnese und Klinik (strong clinical suspicion)
- TTG-IgA-AK-Erhöhung > 10-fach der Norm
- Positive EMA-IgA-AK, bestimmt in 2. Blutentnahme (um allfällige Verwechslungen zu verhindern)
- Nachweis einer genetischen Disposition (HLA-DQ2 oder -DQ8 positiv).

Diese Empfehlung ist nicht unumstritten und wird in einer bislang noch nicht publizierten grossen europäischen Multicenterstudie evaluiert. Bei den Erwachsenen gehört die Dünndarmbiopsie zum diagnostischen Standard.

**Therapie: Glutenfreie Diät**

Auch heute ist die lebenslange glutenfreie Diät die einzige Therapie bei Zöliakie (1–3). Die glutenfreie Diät muss strikt eingehalten werden, unabhängig vom Schweregrad der Symptome, der Höhe der Antikörper oder dem Ausmass der histologischen Veränderungen. Im Gegensatz zu anderen Glutenintoleranzen (Weizenallergie, Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität) verhindert bei Zöliakiebetreffenen die Einnahme von Gluten die Abheilung der Enteropathie und begünstigt damit die Entwicklung möglicher Komplikationen, auch wenn die Beschwerden unter einer glutenarmen Diät verschwinden. Die maximale Glutenmenge, die von Zöliakiebetreffenen toleriert werden kann, ist schwierig zu bemessen und möglicherweise individuell unterschiedlich. In der EU wurde 2009 die Schwelle für glutenfreie Produkte bei 20 mg Gluten pro Kilogramm festgelegt.

Zum Zeitpunkt der Diagnose sollten Ernährungsdefizite gesucht und behandelt werden. Am häufigsten lässt sich Eisen-, Folsäure- oder Vitamin-D-Mangel nachweisen, welche in den ersten Monaten nach Diagnosestellung behandelt werden sollten (1, 2).

Eine erneute Glutenbelastung wird heute nicht mehr empfohlen. Rund 50 Prozent der Kinder zeigen bei «ärztlich nicht autorisierter» Glutenbelastung zwar keine klinischen Zeichen, allerdings entwickeln die meisten wieder eine Zottenatrophie, Knochenmineralisationsstörungen und haben ein erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen (1, 2).

**Hafer: Dürfen Zöliakiebetreffene Hafer essen?**

Die meisten Zöliakiebetreffenen tolerieren Hafer, nur einzelne Betroffene reagieren auf das im Hafer enthaltene Avenin (4). Haferprodukte sind häufig mit glutenhaltigen Getreiden verunreinigt, weshalb nur Haferprodukte konsumiert werden sollen, die als glutenfrei (resp. Glutengehalt < 20 mg/kg) deklariert sind. Da auch glutenfreier Hafer nicht von allen Betroffenen toleriert wird, empfiehlt der wissenschaftliche Beirat der schweizerischen IG Zöliakie, im ersten Jahr nach Diagnosestellung einer Zöliakie auf sämtli-

che Haferprodukte zu verzichten und glutenfreien Hafer erst einzuführen, wenn die Beschwerden vollständig verschwunden sind und sich die spezifischen Antikörper normalisiert haben.

### **Prävention: Frühes oder spätes Einführen von Gluten in die Beikost?**

Seit längerem wird diskutiert, ob die Entwicklung einer Zöliakie durch frühes oder spätes Einführen von Gluten im Säuglingsalter beeinflusst werden kann. In den Neunzigerjahren bestand der Eindruck, dass ein frühes Einführen von Gluten die Entwicklung einer Zöliakie begünstigte, entsprechend wurde empfohlen, Risikokinder im ersten Lebensjahr glutenfrei zu ernähren. Weitere Observationsstudien liessen dann an ein «Window of opportunity» denken, ein frühes Einführen von Gluten zwischen 4 und 6 Lebensmonaten – möglichst während der Stillzeit – sollte das Risiko reduzieren.

Die kürzlich publizierten ESPGHAN-Empfehlungen (5) fassen zusammen, dass das Auftreten einer Zöliakie durch spätes Einführen von Gluten zwar verzögert, aber nicht verhindert werden kann. Die Beobachtung, wonach die Einführung von Gluten während der Stillphase Vorteile bringt, konnte nicht bestätigt werden. Diese Empfehlungen basieren auf zwei europäischen Interventionsstudien von 2014 (6, 7). In einer Studie wurde eine Gruppe Säuglinge mit erhöhtem Zöliakierisiko nach 4 Lebensmonaten mit Gluten belastet, die andere mit 6 Monaten (6), während in der zweiten Studie Gluten mit 6 Monaten respektive 12 Monaten eingeführt wurde (7). In beiden Studien war die kumulative Inzidenz der Zöliakie im Alter von 5 Jahren gleich.

Die ESPGHAN-Empfehlungen 2016 zum Einführen von Gluten in die Beikost bei Risikokindern lauten deshalb: Gluten soll im Alter zwischen 4 und 12 Lebensmonaten eingeführt werden, im 1. Lebensjahr soll auf die Zufuhr von grossen Mengen Gluten verzichtet werden (Tabelle 4).

### **Differenzialdiagnose «Gluten-related disorders»**

Der Trend zur glutenfreien oder glutenarmen Ernährung scheint weiterhin steigend und lässt sich nicht allein durch Zunahme der Personen mit bestätigter Zöliakie oder Weizenallergie erklären. Bei Erwachsenen wurde in den letzten Jahren die Entität der «Nicht-Zöliakie-Gluten-(oder Weizen-)Sensitivität» geprägt (3, 8–12). Die Daten zur Prävalenz dieser Entität sind sehr ungenau.

**Weizenallergie:** Die Weizenallergie ist wie die Zöliakie eine immunologische Reaktion gegen Weizenproteine. Im Unterschied zur Zöliakie treten hier IgE-beziehungsweise T-Zell-vermittelte Reaktionen gegen verschiedene Weizenproteine auf. Die Symptome entsprechen den klassischen Allergiesymptomen (Juckreiz, Schwellung, Ekzem, Atemnot), die gastrointestinalen Symptome hingegen (Übelkeit, Erbrechen, Blähungen,

Tabelle 3:

#### **Serologisches Screening**

«First Line»: Totales IgA und TTG-IgA (oder EMA-IgA)\*

«Second Line» Durch Bestimmung von EMA-IgA Verbesserung der Aussagekraft der TTG-IgA AK

- Bestätigung der Diagnose bei hochpositiven IgA AK
- Bei knapp erhöhten TTG-IgA AK und negativen EMA-IgA ist das Vorliegen einer Zöliakie unwahrscheinlich

Bei totalem IgA Mangel: IgG AK (TTG, EMA oder desamidierte Gliadinpeptide)\*\*

\* Transglutaminase IgA (TTG-IgA)-AK und Endomysium IgA (EMA-IgA)-AK haben die höchste Sensitivität (> 90%). Die EMA-IgA AK haben im Kindesalter die höchste Spezifität. Die EMA-AK werden im Labor mittels Immunfluoreszenz gemessen und sind damit von der Erfahrung der Untersucher abhängig. EMA-AK sind teuer und werden nicht in allen Labors bestimmt. Die TTG-AK sind ELISA Tests.

\*\* IgA-Zöliakie Antikörper haben eine höhere Sensitivität als IgG Antikörper, können aber bei einem selektiven IgA-Mangel nicht oder nur ungenügend produziert werden. IgG-AK werden bei Personen mit einem IgA-Mangel bestimmt.

Diarrhö) lassen sich klinisch nicht immer eindeutig von einer Zöliakie abgrenzen. Die Weizenallergie tritt häufig mit anderen Nahrungsmittelallergien auf, und ist viel seltener als die Zöliakie (3, 9).

«Nicht-Zöliakie-Gluten-(oder Weizen-)Sensitivität»: Die Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität ist eine schlecht definierte Entität, charakterisiert durch variable intestinale und extraintestinale Symptome, die häufig relativ rasch nach Einnahme glutenhaltiger Lebensmittel (Stunden bis Tage) auftreten und unter Glutenentzug rasch verschwinden. Diese Diagnose kann nur gestellt werden, wenn zuvor eine Zöliakie (unter glutenhaltiger Ernährung) und eine Weizenallergie ausgeschlossen wurden.

Die medizinische Relevanz dieser Erscheinung wird kontrovers beurteilt. In der Literatur werden Begriffe wie «Non-Celiac Gluten Sensitivity», «Non-Celiac Wheat Sensitivity», verwendet (3, 8, 9). Die Deutsche Gesellschaft für Zöliakie hat in ihren S2k-Leitlinien 2014 den Begriff der «Nicht-Zöliakie-Nicht-Weizenallergie-Weizensensitivität» geprägt (9). Bei Erwachsenen werden häufig Symptome eines Reizdarmsyndroms mit Blähungen, Bauchschmerzen, Stuhlnormregelmässigkeiten beschrieben, zusätzlich aber auch unspezifische extraintestinale Beschwerden wie Kopfschmerzen, chronische Müdigkeit oder Gliederschmerzen. Bei Kindern werden hauptsächlich gastrointestinale Symptome beobachtet, wie Bauchschmerzen oder chronische Durchfälle. Extraintestinale Manifestationen scheinen bei Kindern seltener vorzukommen, allerdings wird eine ausgeprägte Müdigkeit beschrieben (3, 11).

Die Pathogenese ist immer noch unklar, die «natural history» unbekannt. Die Rolle des Glutens als alleiniger Auslöser für die Symptomatik ist umstritten. Es gibt Hinweise, dass auch andere Weizenbestandteile für die Beschwerden verantwortlich sein könnten (2). So konnte durch die hohen Konzentrationen der im Weizen vorkommenden Amylase-Trypsin-Inhibitoren (ATI) eine Stimulation des nativen Immunsystems nachgewiesen werden. Diese ATIs sind vor allem in hochgezüchteten Getreidearten zu finden und tragen zur Resistenz der Pflanzen gegen Schädlinge und

«Entgegen der immer noch anzutreffenden Meinung sind viele dieser Kinder normalgewichtig oder adipös und klagen über keinerlei gastrointestinale Beschwerden.»

Tabelle 4:

#### **ESPGHAN Empfehlungen**

Zum Einführen von Gluten in die Beikost bei Risikokindern, 2016:

Gluten soll im Alter zwischen 4 und 12 Lebensmonaten eingeführt werden; im 1. Lebensjahr soll auf die Zufuhr von grossen Mengen Gluten verzichtet werden.

«Die kürzlich publizierten ESPGHAN-Empfehlungen (5) fassen zusammen, dass das Auftreten einer Zöliakie durch spätes Einführen von Gluten zwar verzögert, aber nicht verhindert werden kann.»

Parasiten bei. Sie sind weitgehend unempfindlich gegenüber der intestinalen Proteolyse. Es gibt Hinweise, dass die ATI in gewissen Immunzellen zur Aktivierung proinflammatorischer Zytokine (IL-8, IL-12, TNF) beitragen. Dieser Zusammenhang muss in der Zukunft noch weiter untersucht werden.

Da keine spezifischen Biomarker zur Verfügung stehen, ist die Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität eine reine Ausschlussdiagnose. Eine Bestimmung der HLA-DQ2/DQ8-Marker ist zur Diagnostik ungeeignet und kann höchstens zum Ausschluss einer Zöliakie in Erwägung gezogen werden. In unklaren Fällen ist eine Glutenbelastung zur sicheren Diagnosestellung zu diskutieren.

Die bisherige Studienlage lässt vermuten, dass eine glutenfreie Ernährung rasch zur Verbesserung der Symptome führt. Eine strikte Einhaltung der glutenfreien Diät, wie es bei der Zöliakie zwingend erforderlich ist, scheint nicht notwendig. Über die «natural history» ist wenig bekannt, sodass eine Reevaluation der Diagnose beziehungsweise der Notwendigkeit des Weiterführens der diätetischen Einschränkungen in regelmässigen Abständen empfohlen wird.

### Ausblick – therapeutische Perspektiven bei Zöliakie

Obwohl die glutenfreie Ernährung bei Zöliakie eine sichere, effiziente und nebenwirkungsfreie Therapie ist, wird nach Alternativen geforscht, insbesondere auch zur Behandlung therapieresistenter Fälle. Ein möglicher Therapieansatz liegt in der Hemmung des immunstimulierenden Effektes von Gluten durch Transglutaminaseinhibitoren oder durch monoklonale Antikörper, welche die proinflammatorischen Zytokine blockieren (2). Andere Ansätze liegen in der Herstellung nicht toxischer Weizensorten, der oralen Verabreichung von Enzymen in Form von Peptidasen, welche das Gluten in weniger toxische Peptide spalten, oder in der Modulation der Zellmembran zur Reduktion der Durchlässigkeit von Glutenpeptiden mit Hilfe von «tight junction modulators».

### Zusammenfassung

Die Prävalenz der Zöliakie ist in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen, vor allem im Zusammenhang mit den verbesserten Screeningmöglichkeiten. Das typische Krankheitsbild mit den intestinalen Symptomen der Malabsorption ist heute selten geworden und findet sich vor allem bei Kleinkindern, während mildere Symptome oder atypische extraintestinale Mani-

festationen eher die älteren Kinder betreffen. Ein klares diagnostisches Vorgehen, mit oder ohne Biopsie, ist zur Bestätigung der Zöliakie erforderlich. Ein konsequentes Screening empfiehlt sich für alle Risikogruppen. Auch heute ist die glutenfreie Ernährung die einzige effektive Behandlung der Zöliakie. Für therapieresistente Formen zeichnen sich in Zukunft neue ergänzende Behandlungsmöglichkeiten ab.

Besteht – nach Ausschluss einer Zöliakie – der klinische Verdacht auf eine Gluten- oder Weizenunverträglichkeit, kann die Differenzialdiagnose hinsichtlich einer Weizenallergie oder «Nicht-Zöliakie-Gluten-Sensitivität» erweitert werden. Kinder mit unspezifischen Symptomen und Verdacht auf Glutenunverträglichkeit sollen sorgfältig abgeklärt werden, um sie vor unnötigen diätetischen Einschränkungen zu schützen.

#### **Korrespondenzadresse:**

Dr. med. Susanne Schibli  
Leitende Ärztin  
Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung  
Universitätskinderkliniken Bern  
3010 Bern  
E-Mail: susanne.schibli@insel.ch

#### **Literatur:**

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al.: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (1): 136–160.
- Garnier-Lengliné H, Cerf-Bensussan N, Ruumelle FM: Celiac disease in children. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015; 39 (5): 544–551.
- Hill ID, Fasano A, Guandalini S et al.: NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (1): 156–165.
- Kiss C, in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Beirat der IG Zöliakie: Hafer? – Ja, aber! [www.zoeliakie.ch/download/hafer.pdf](http://www.zoeliakie.ch/download/hafer.pdf). November 2011.
- Szajewska H, Shamir R, Mearin L et al.: Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62 (3): 507–513.
- Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al.: Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014; 371 (14): 1304–1315.
- Lionetti E, Castellana S, Francavilla R et al.: Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014; 371 (14): 1295–1303.
- Fasano A, Sapone A, Zevallos V et al.: Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2015; 148 (6): 1195–1204.
- Felber J, Aust D, Baas S et al.: S2k-Leitlinie Zöliakie. [www.dgvs.de/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Zoeliakie/021-0211\\_S2k\\_Zoeliakie\\_05\\_2014.pdf](http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Zoeliakie/021-0211_S2k_Zoeliakie_05_2014.pdf)
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B et al.: Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839–3853.
- Guandalini S, Polanco I: Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015; 166: 805–811.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al.: Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508–514.