

Nicht-maligne Kindererkrankungen

Dr. med. Elise Gradhand, FRCPath (paeds)



Lernziele

- Chronische DiarrhÖe bei Kindern
- M. Hirschsprung
- Mukoviszidose
- Polyzystische Nierenerkrankung
- Diagnostische Methoden und ihre Grenzen

Chronische Diarrhöe im Kindesalter

Differentialdiagnosen

- Am häufigsten: Zöliakie
- Ziemlich häufig: Morbus Crohn
- Selten: primäre Darminsuffizienz/ neonatale infantile Enteropathien
- Infektionen (Giardien)

Zöliakie

- Abnorme T-Zell-Reaktion im Dünndarm
- Entzündliche Reaktion auf Gliadin
- Steigende Inzidenz: 1:100
- Häufiger bei insulinabhängigem Diabetes Typ 1 und Trisomie 21

Zöliakie

- Klinische Merkmale
- Großes Spektrum
- Kleinkinder - Gedeihstörung,
- Durchfall, Malabsorption, abdominelle Dehnung
- Ältere Kinder – Unterleibsschmerzen
- Langfristige Komplikationen bei Erwachsenen - Osteoporose, intestinales T-Zell-Lymphom

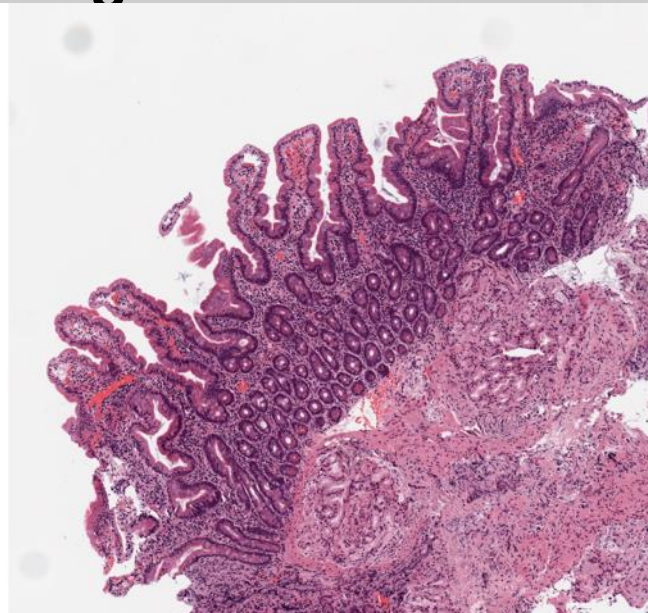
Zöliakie

Histologie

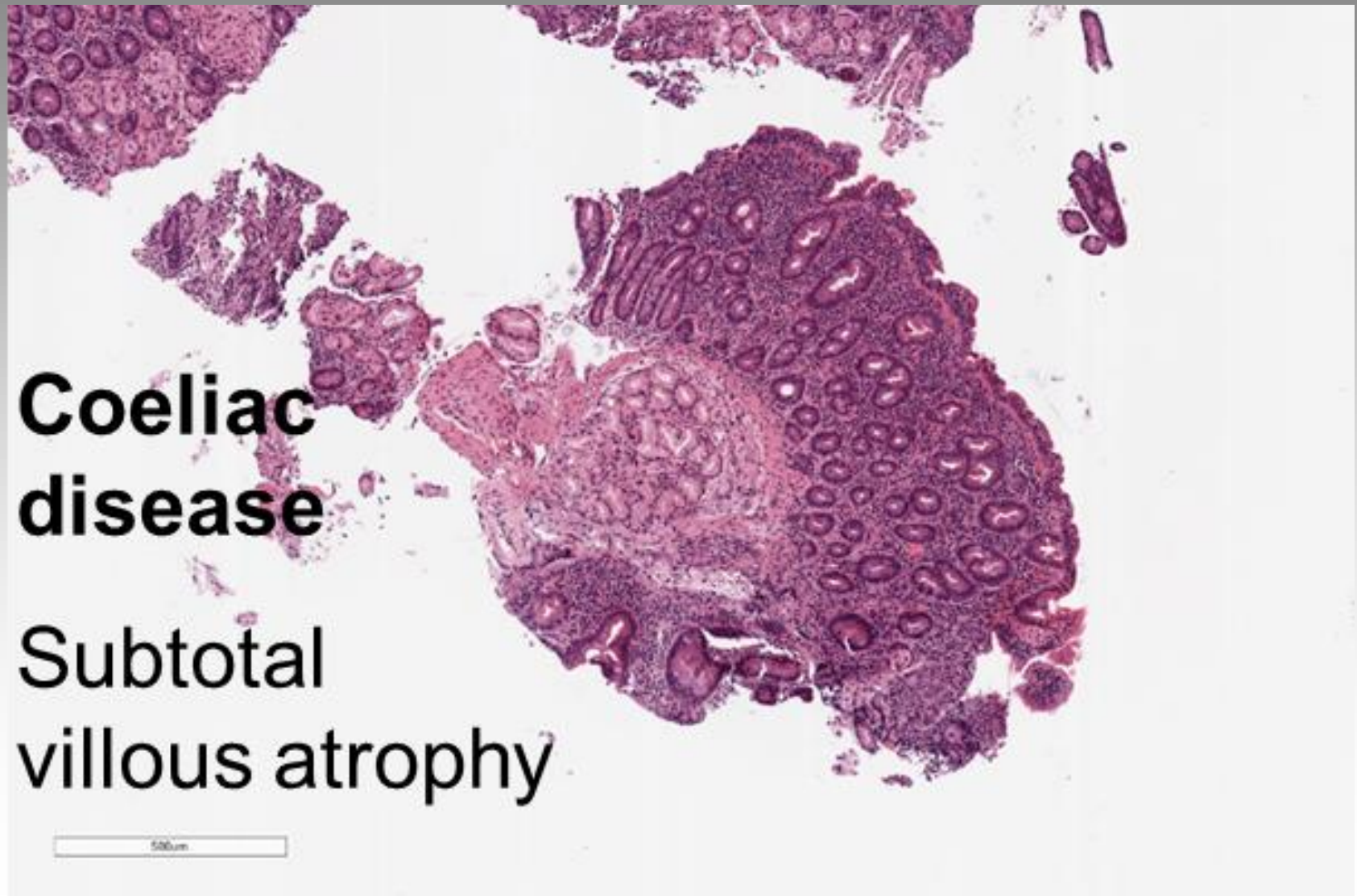
- Zottenatrophie
- Vermehrte intraepitheliale Lymphozyten (>40/100 Enterozyten, IELs)
- Vermehrte Entzündungszellen in der Lamina propria

Normal
duodenal
biopsy

500µm

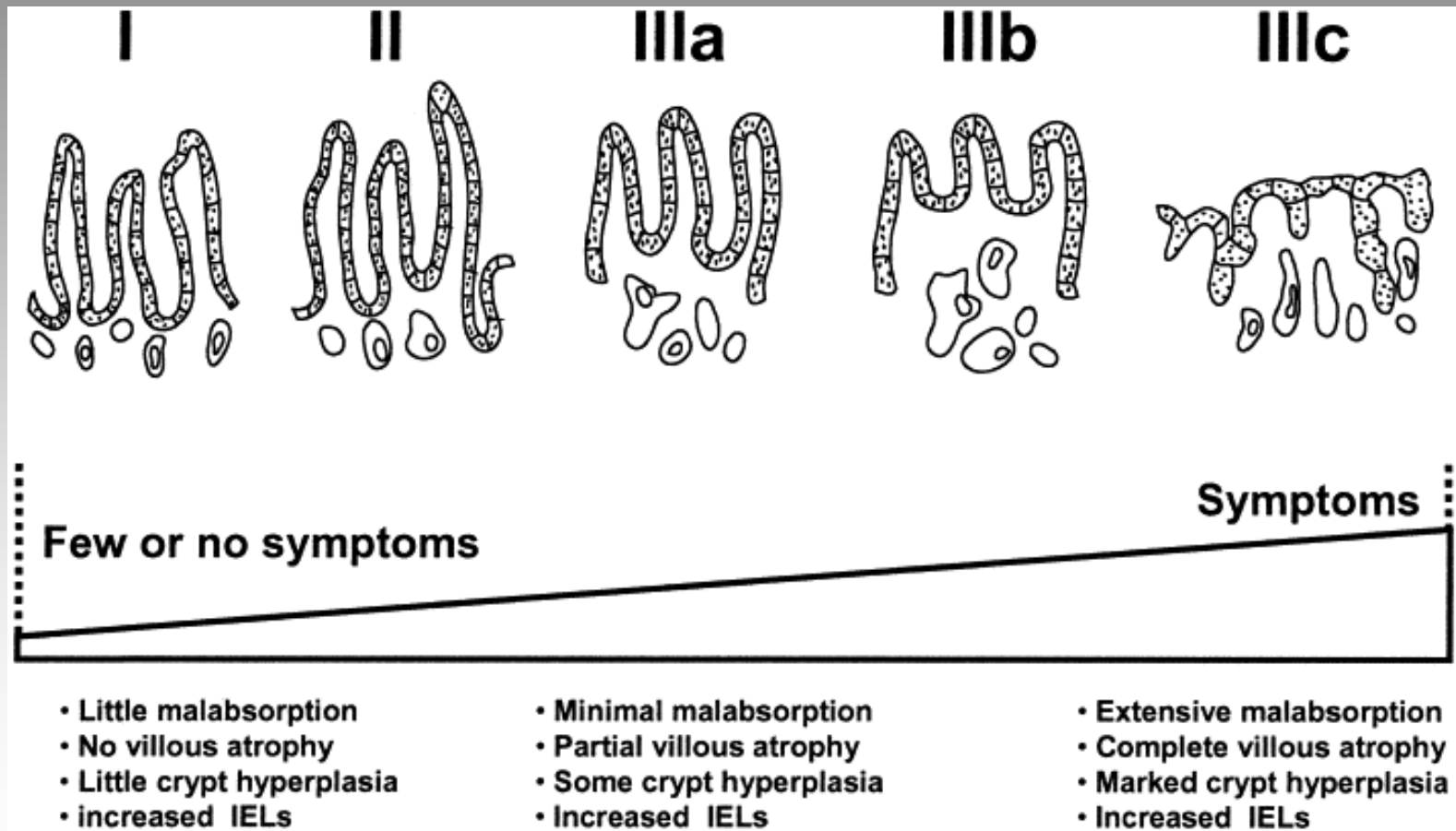


Zöliakie



Zöliakie

MARSH Classification



M. Crohn

- Entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern relativ häufig
- 25% der betroffenen Kinder - extraintestinale Manifestationen

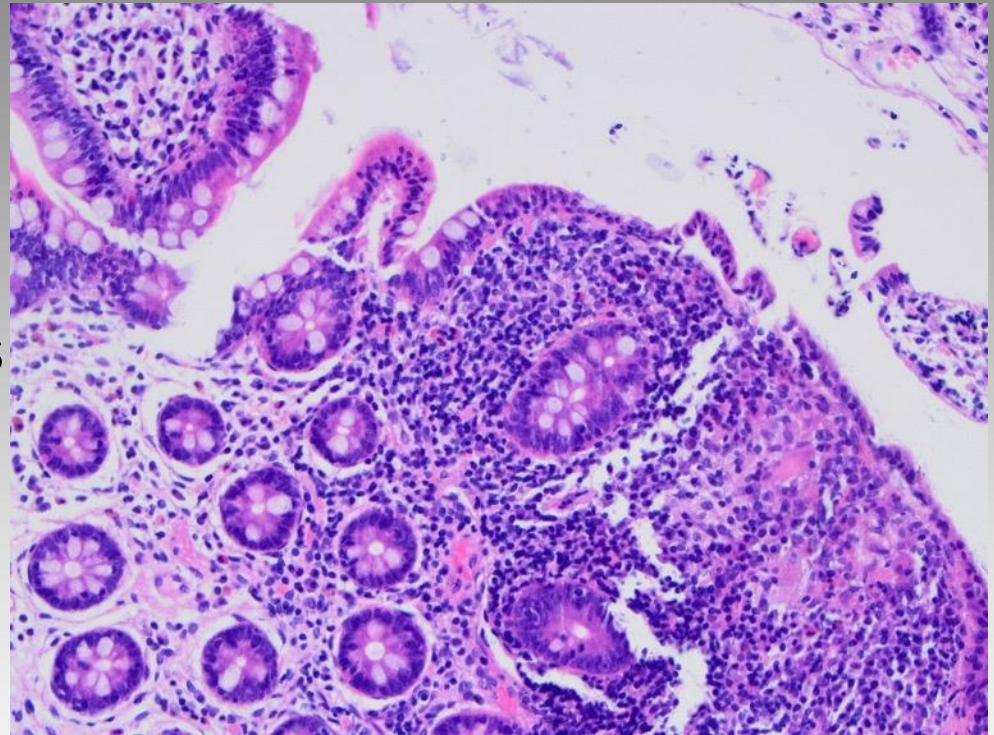
Klinische Merkmale:

- Abdominaler Schmerz
- Durchfall,
- Fieber,
- Müdigkeit,
- Anorexie,
- Wachstumsstörungen

M. Crohn

Histologie

- Beteiligung des Zwölffingerdarms häufig
- Beteiligung des Ileums sehr häufig
- Meistens fokale aktive Entzündung
- Ödeme
- Aphthöse Läsionen
- Granulome



Primäre Darminsuffizienz/ neonatale und infantile Enteropathien

Klinische Auffälligkeiten bei der Geburt oder kurz danach:

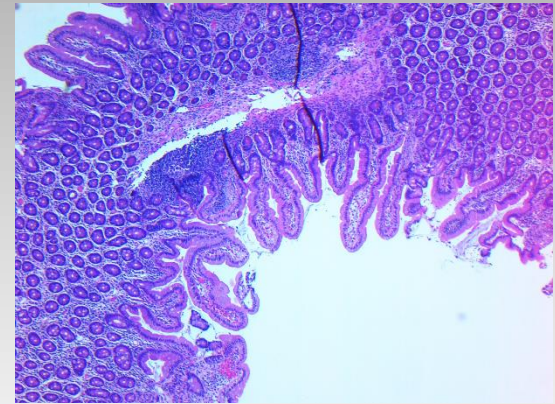
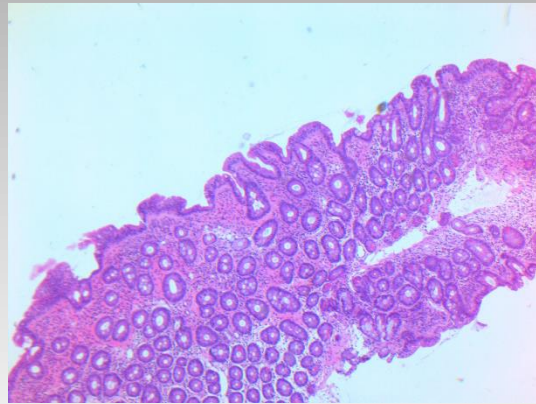
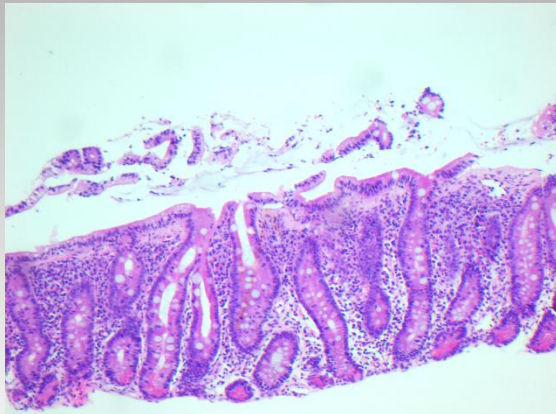
- Anhaltende Diarrhöe
- Gedeihstörung
- Proteinverlust-Enteropathie

Ursachen:

- Intestinale Epitheldefekte (Tufting-Enteropathie, mikrovillöse Einschlüsse)
- Infantile Autoimmun-Enteropathie
- Kongenitale intestinale lymphatische Hypoplasie
- Syndromale Immundefekte
- Mitochondriale Atmungskettendefekte

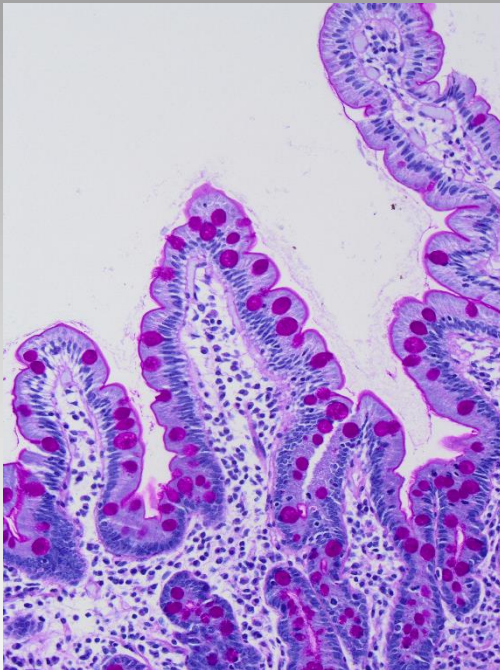
Examples of neonatal and infantile enteropathies

- Autoimmune enteropathy
- 1st, 2nd, and 3rd duodenal biopsy at diagnosis and therapy (azathioprine) surveillance in a 2yr-old child

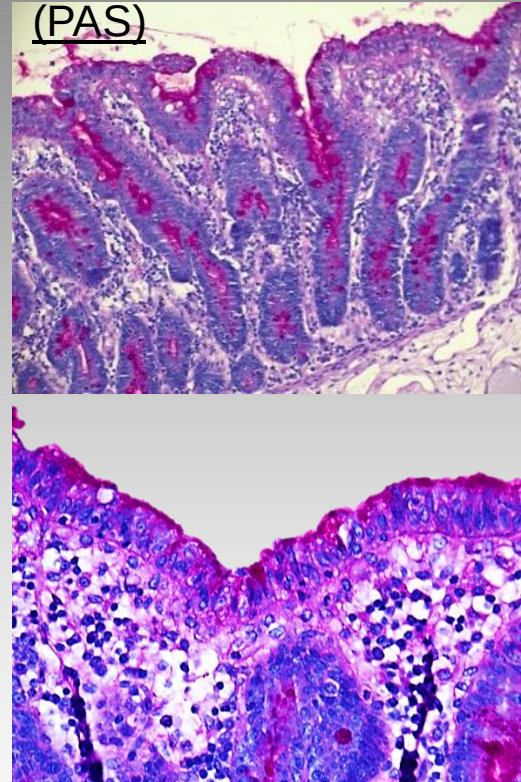


Examples of neonatal and infantile enteropathies

Normal duodenum
(PAS)

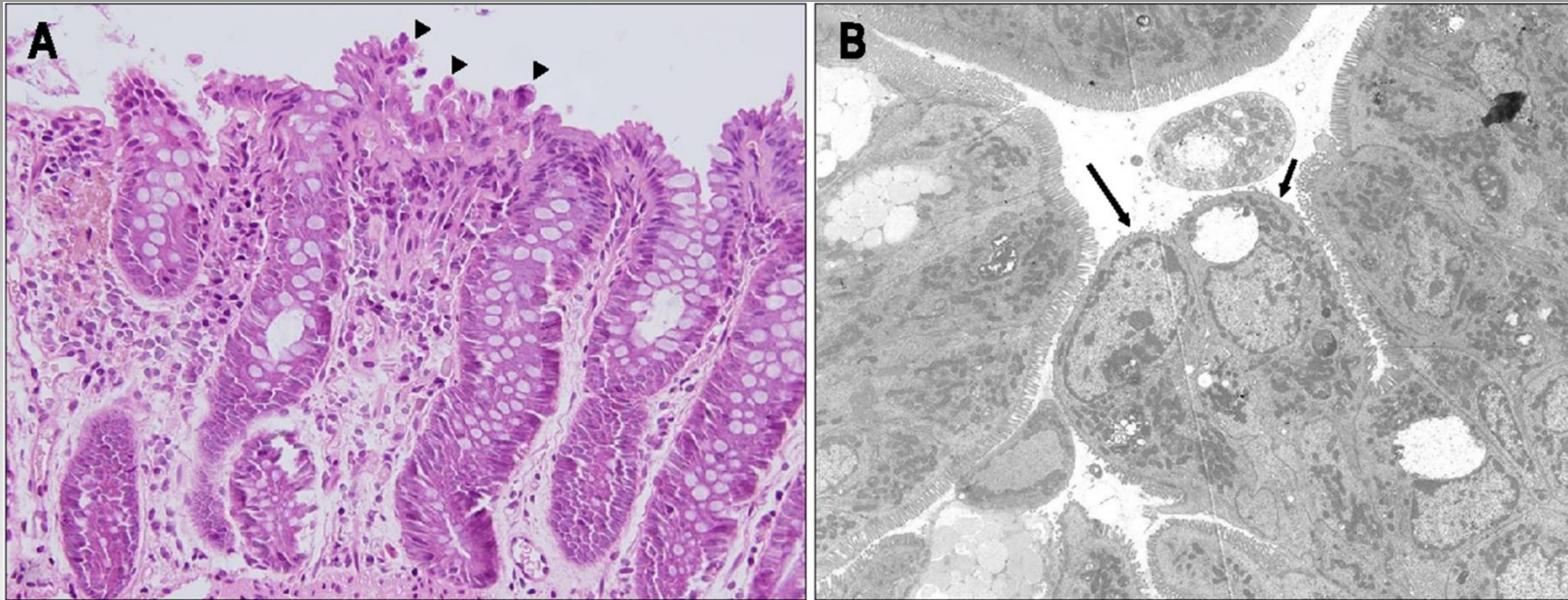


Microvillous inclusion disease
(PAS)



Examples of neonatal and infantile enteropathies

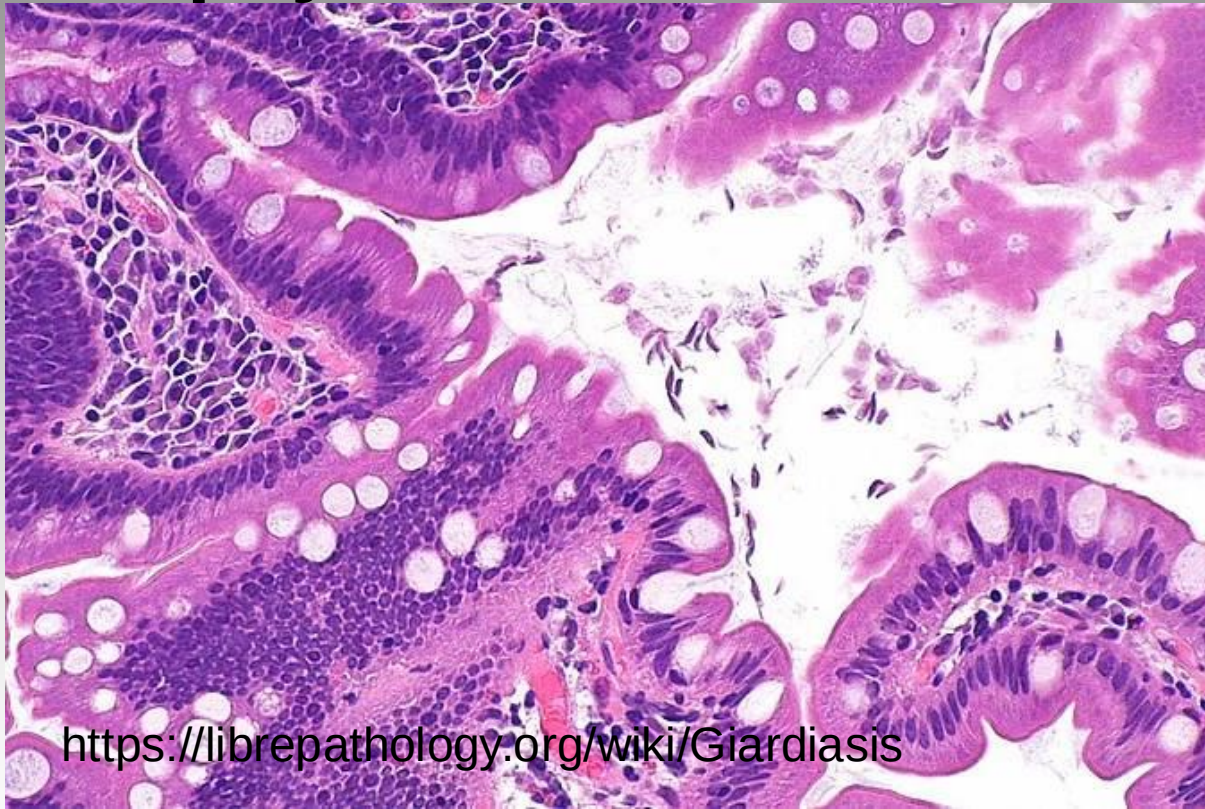
Tufting enteropathy



Published in Gut and liver 2010

[Tufting Enteropathy with EpCAM Mutations in Two Siblings](#). J. Ko, J. Seo, Jeong Ok Shim, Solha Hwang, H. S. Park, G. Kang

Infections with partial villous atrophy of the small intestine



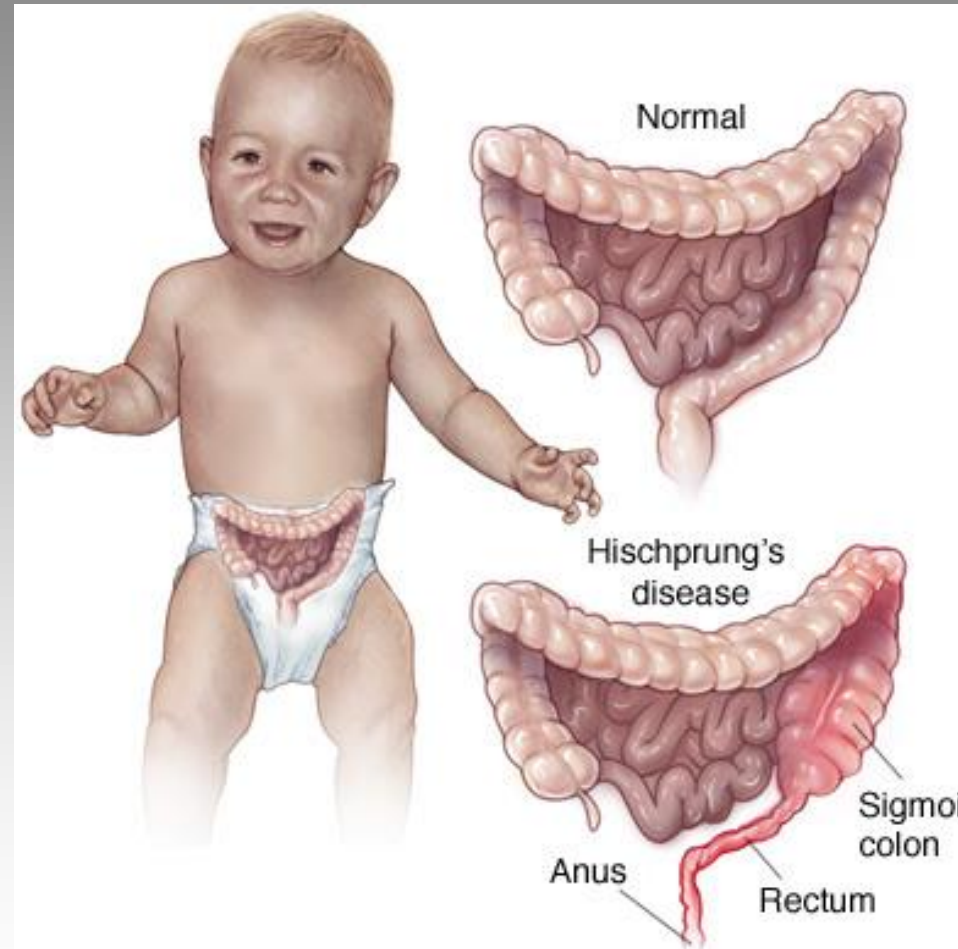
M. Hirschsprung

- Entwicklungsstörung mit Fehlen von Ganglienzellen im distalen Rektum nach proximal
- Aganglionische Darmpart von variabler Länge
- Aufgrund der fehlenden Migration von Zellen der Neuralleiste während der Entwicklung des enterischen Nervensystems

Hirschsprung's disease

KLINISCH MERKMALE:

- Genetische Heterogenität
- 1 von 5000 Geburten 30% sind syndromal
- Das Verhältnis von M:F beträgt 4:1
- Tritt häufig in der Neugeborenenperiode auf:
 - verzögerte Mekoniumpassage
 - abdominale Distension
 - galliges Erbrechen



Hirschsprung's disease

- Without appropriate treatment - serious complications

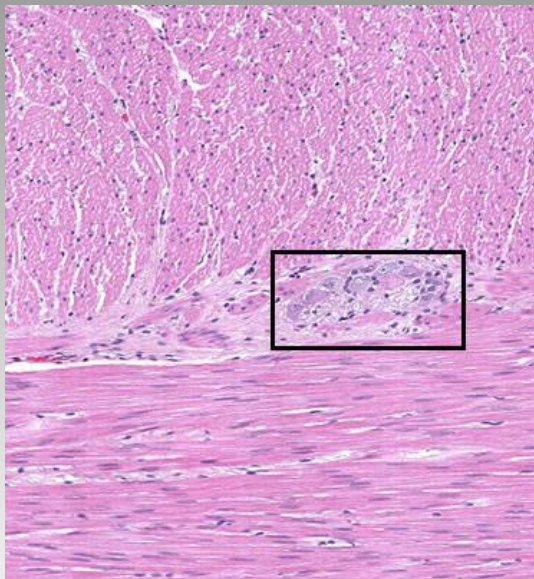


Photo by J McNally



Hirschsprung's disease

- HISTOLOGY:



Normal histology

fully ganglionic-no
nerve trunks

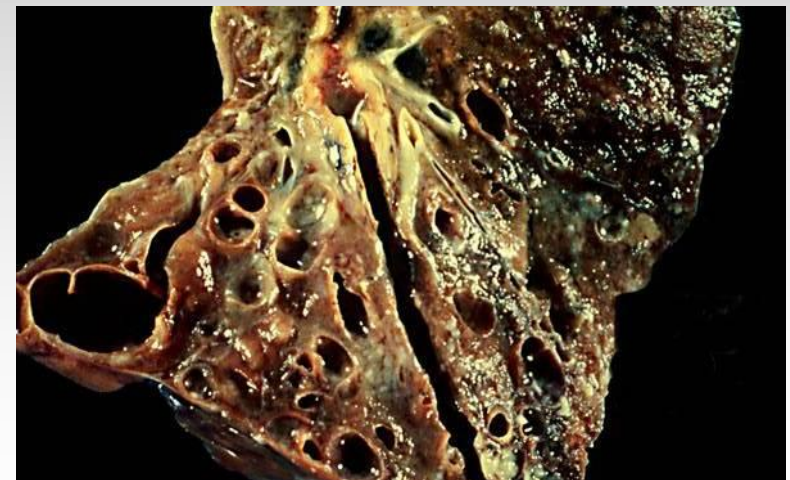
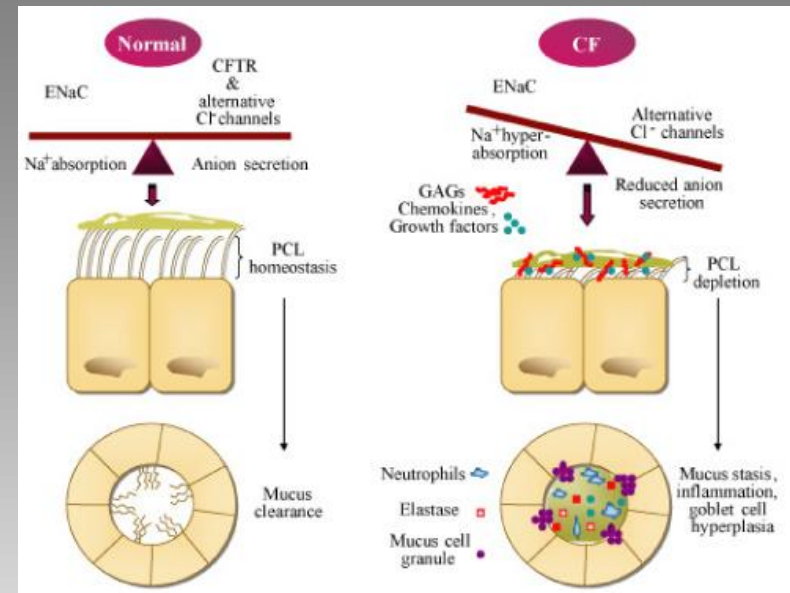


Mukoviszidose

- Autosomal rezessive Mutation des CFTR-Gens

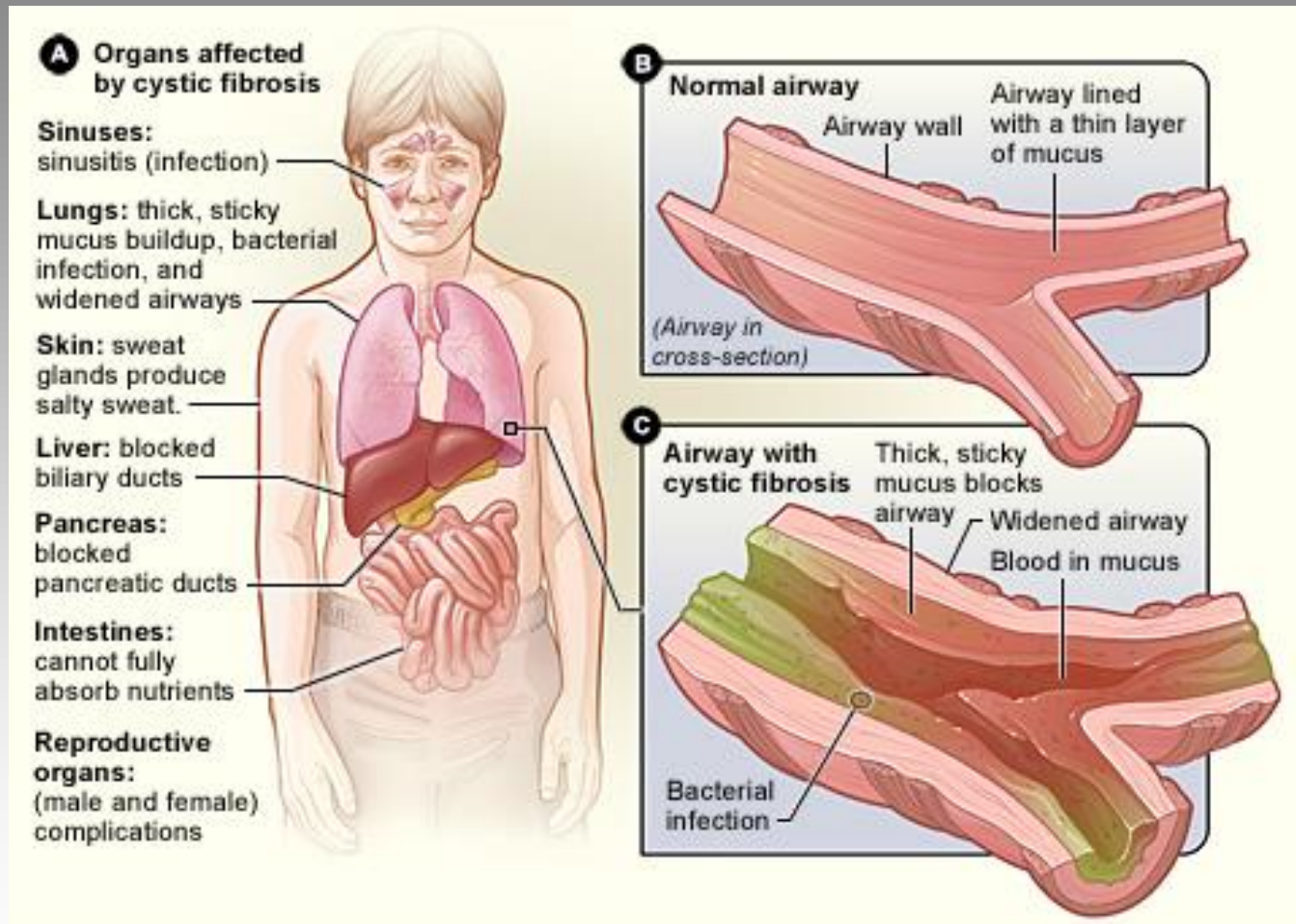
Beteiligung der Lunge:

- Verstopfung der Atemwege durch Schleimpröpfe
- Schwere eitrige Lungeneentzündung
- Bronchiektasien



Honeycomb lung

Cystic fibrosis



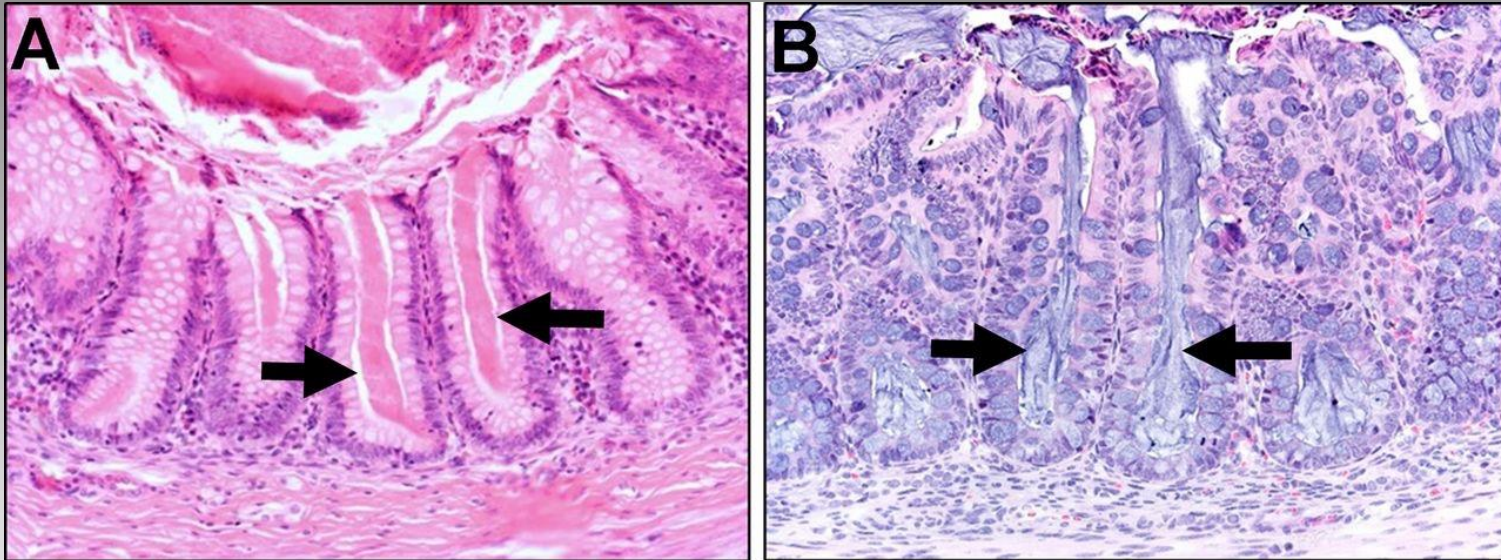
Mukoviszidose/Cystische Fibrose

- Beteiligung des Darms 15% bei Neugeborenen mit CF
- Darmlumen gefüllt mit stark eingedicktem Mekonium
- Weitere Merkmale: Intestinale Atresie
- Rektaler Prolaps

Meconium ileus



Cystic fibrosis



- Characteristically mucus extends deep into crypts

Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology

Alicia K. Olivier, Katherine N. Gibson-Corley, David K. Meyerholz

American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology Published 15 March 2015 Vol. 308 no. 6, G459-G471 DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2014

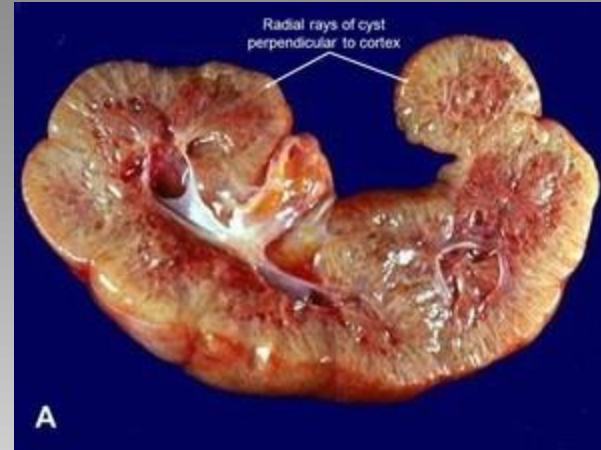
Polyzystische Nierenerkrankungen

- Heterogene Gruppe
- Sporadisch auftretende, genetisch bedingte und erworbene Erkrankungen

Polyzystische Nierenerkrankungen

Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD):

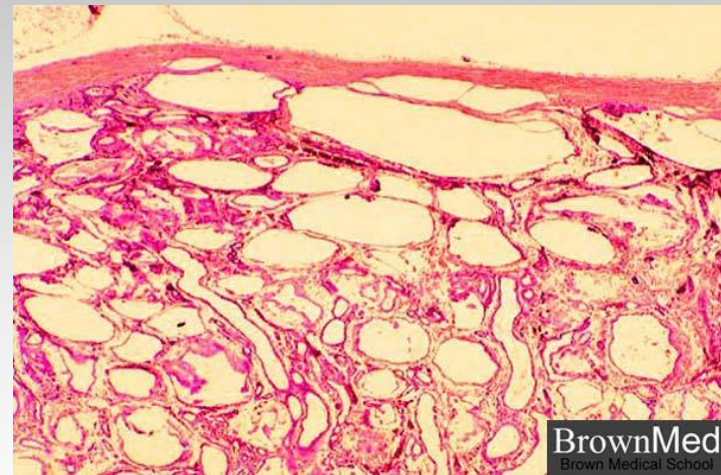
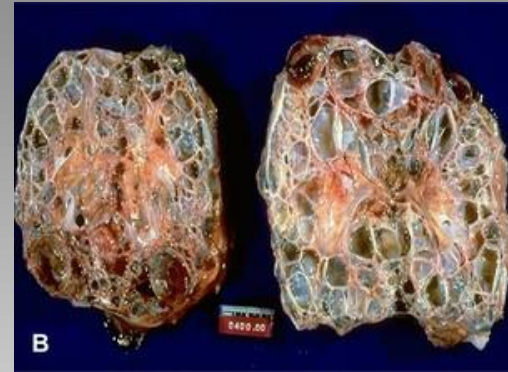
- häufig Totgeburten oder frühem Neugeborenentod (40 %)
- kommt bei 1:20.000 Lebendgeburten vor.
- Assoziiert mit dem Gen PKHD1
- Vergrößerte Zystenniere bei der Geburt.



Polyzystische Nierenerkrankungen

Polyzystische Nierenerkrankung bei Erwachsenen:

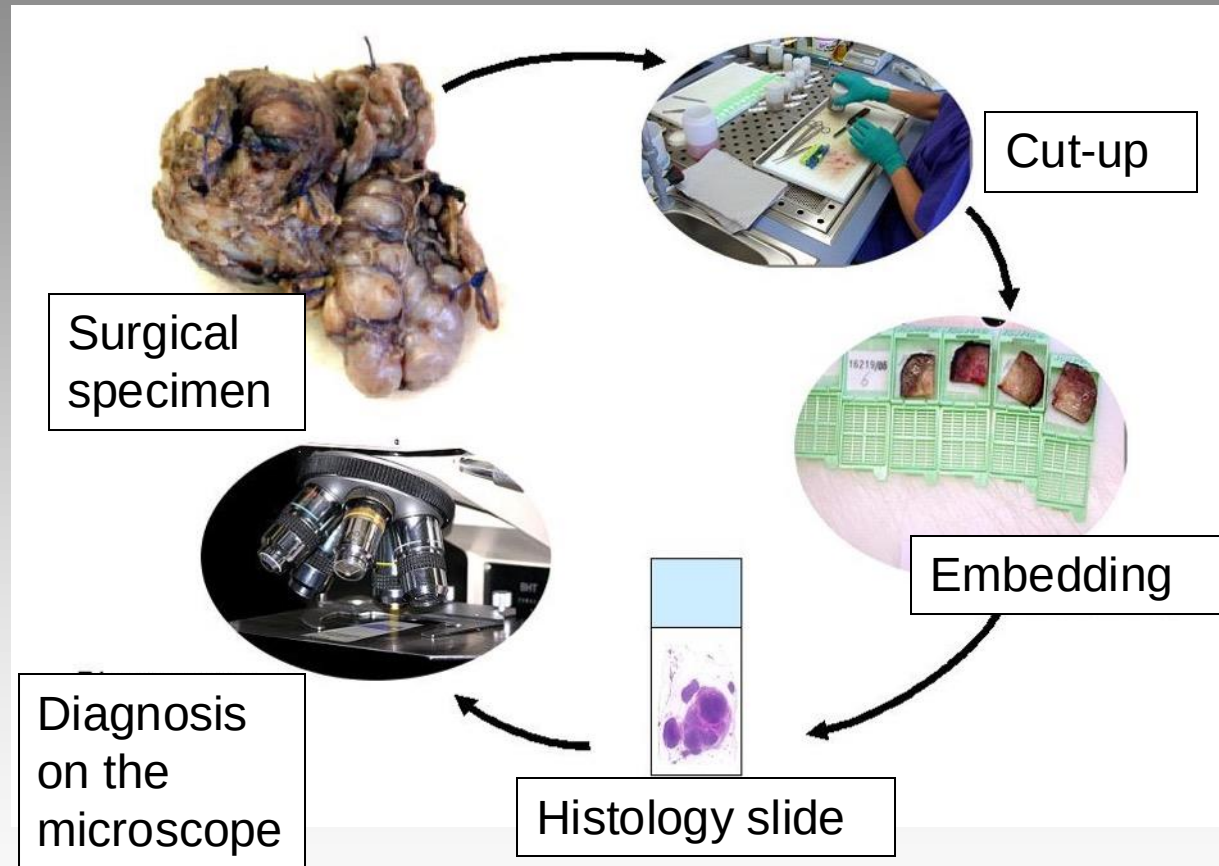
- Autosomal-dominant
- 30-50. Lebensjahr.
- Zysten betreffen nur Teil des Nephrons, so dass die Nierenfunktion bis zum 40. oder 50. Lebensjahr erhalten bleibt.
- Relativ häufig, (1 von 400-1.000 Lebendgeburten)
- häufigste zystische Nierenerkrankung



II. Diagnostische Methoden

Diagnostic methods

- Cut up of the specimen
- Specimen in paraffin
- Sectioning by BMS
- Slide
- Diagnosis under microscope



Current practice

- Diagnosis sent to clinician
- MDTs
- Decision for further treatment



Limits of the diagnostic methods

- Insufficient tissue received
- Failure of technique used
- Pathologist unaware of the recent developments, artifacts, etc.....
- **Will it be possible to read the human genome without the necessity of a histopathological work up of a tumour sample?**

Limits of the diagnostic methods

- **NO, not in near future**

study published June 4, 2015, in the *American Journal of Human Genetics* :

- 1,000 volunteers whose genomes were examined,
- about 100 had genomic variants predicting that they would have a rare disease.
- **More than the half of them had no evidence of the disease when researchers went back**

Zusammenfassung

- Häufigste Krankheitsursachen im Kindesalter für
Durchfall: Zöliakie, Morbus Crohn, Infektionen, seltenen
Erbkrankheiten
- Morbus Hirschsprung
- Mukoviszidose
- Zöliakie
- Polyzystische Nierenerkrankung
- Diagnostische Methoden und ihre Grenzen

**Thank you for your
attention!**



Any questions or comments, please email me:
elise.gradhand@unimedizin-ffm.de