

بیماری سلیاک در ایران

چکیده

در طول دو دهه اخیر میزان تشخیص بیماری سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن در اغلب کشورهای غربی و همینطور در کشور ما سیر صعودی قابل توجهی داشته است. پیش از این دوره اغلب پزشکان تصور می‌کردند که بیماری سلیاک در کشور ما بسیار نادر است و این بیماری را در تشخیص افتراقی بیمارانی که علائمی از سوء جذب داشتند قرار نمی‌دادند. با ظهور طیف جدیدی از تستهای سرولوژیک که برای بررسیهای تشخیصی اولیه بیماری سلیاک استفاده می‌شوند امکان تشخیص این بیماری بهتر شد. مطالعات فراوانی با استفاده از این تست‌ها جهت بررسی شیوع بیماری سلیاک در اغلب کشورهای اروپایی، آمریکای شمالی و جنوبی، هند و خاورمیانه انجام شد، نتایج آنها حاکی از این بود که شیوع سلیاک در اغلب این مناطق بالا است. این یافته بر خلاف تصورات قبلی است که بیماری سلیاک را مخصوص کشورهای اروپایی، خصوصاً اسکانندیناوی، می‌پنداشتند. در کشور ما نیز اولین مطالعات غربالگری توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد و معلوم شد که شیوع این بیماری در ایران نیز بالا می‌باشد. نکته قابل توجه در مورد نتایج این مطالعات تظاهرات این بیماری است که محدود به دستگاه گوارش نمی‌شود و شامل یک طیف وسیع از بی‌علامتی یا علائم خفیف گوارشی یا عصبی تا سوء تغذیه شدید می‌باشد. در این نوشتار سعی کرده‌ایم که با معرفی کارهای علمی که در زمینه بیماری سلیاک در ایران شده اهمیت توجه پزشکان و متخصصین محترم را به در نظر گرفتن این بیماری در تشخیصهای افتراقی علائم مرتبط با این بیماری خاطرنشان کرده و از طرف دیگر توجه مسئولین محترم سلامت را جهت فراهم آوردن تسهیلات لازم برای دسترسی این بیماران به رژیم غذایی فاقد گلوتن جلب نماییم.

کلمات کلیدی: سلیاک، ایران، انتروپاتی، ترانس گلوتامیناز بافتی، آنتی‌بادی اندومیزال

رضا ملک‌زاده*

رامین شاکری

مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول، نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد
تلفن: ۸۸۰۱۲۹۹۲

email: malek@ams.ac.ir

مقدمه

کنونی بوده است^۱ در واقع شواهد نشان می‌دهد که کشت گندم و جو ابتدا در نواحی شرقی و غرب رشته کوه زاگرس ایران شروع شده است و به آهستگی به سمت غرب یعنی اروپا و بریتانیا گسترش پیدا کرده است. بدون شک در طول سالیان زیاد تغییرات عمده در نحوه زندگی و رژیم غذایی ناشی از انقلاب کشاورزی باعث پدید آمدن بیماریهای جدیدی مثل بیماری سلیاک می‌شود. بیماری سلیاک

تاریخچه و اپیدمیولوژی: گندم، برنج و ذرت سه گیاه پر مصرف هستند که قسمت اعظم کالری جمعیت کنونی زمین را تأمین می‌کنند، قدیمی‌ترین، وسیعترین و بیشترین غلات مورد استفاده از این سه مورد گندم است. به نظر می‌رسد شروع فعالیتهای کشاورزی انسان در هلال حاصل خیز بین‌النهرین یعنی ناحیه‌ای شامل ایران، ترکیه و عراق

(Celiac Disease) یا انتروپاتی حساس به گلوتن (GSE) یک انتروپاتی مرتبط با سیستم ایمنی است که به صورت حساسیت دائمی به گلیدین گندم یا سایر پرولامینهای موجود در جو در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند تعریف می‌شود. به نظر می‌رسد این بیماری از زمانهای قدیم وجود داشته است. اولین توصیف از بیماری بر می‌گردد به Aretaeus پزشک هم عصر فرعون که در نیمه دوم قرن دوم قبل از میلاد زندگی می‌کرد. کلمه یونانی که Aretaeus برای علائم این بیماری استفاده کرد "Koiliakos" بوده که به معنی «آسیب روده‌ها» است.^۱ تا ۳۰ سال قبل تصور می‌شد که سلیاک بیماری نادری است، ولی در طول دو دهه گذشته عرصه جدیدی در اپیدمیولوژی بیماری سلیاک ظهور کرده و الگوی شیوع سلیاک در نواحی مختلف جهان با جزئیات کاملتری از گذشته مشخص شده است. کشور ما ایران نیز از این قاعده مستثنی نیست.

براساس جستجوی کلمات celiac و Iran در ISI و PubMed کلمه celiac در Iranmedex به نظر می‌رسد مقاله "بررسی سلیاک در جمعیت سالم اهداکننده خون در تهران"^۲ اولین مقاله‌ای می‌باشد که در مورد شیوع بیماری سلیاک در ایران، به چاپ رسیده است. این مطالعه توسط گروه تحقیقاتی بیماری سلیاک مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران واقع در بیمارستان دکتر شریعتی انجام شده است، این گروه در سال ۱۳۸۰ با هدف بررسی شیوع این بیماری در ایران، تعیین تظاهرات متنوع و شایع آن در جمعیت ایرانی و تسهیل شرایط برای تشخیص و درمان مناسب این بیماری شروع به فعالیت نمود و تاکنون موفق گردیده علاوه بر اجرای چندین پروژه تحقیقاتی و چاپ مقالات متعدد در مجلات معتبر داخلی و خارجی بانک اطلاعاتی جامع از بیماران سلیاکی در تهران تهیه و تمهیدات لازم جهت تولید و عرضه رژیم غذایی فاقد گلوتن را در سطح کشور فراهم آورد. در مطالعه "بررسی سلیاک در جمعیت سالم اهداکننده خون" در تهران ۲۰۰۰ نمونه خون از اهداکنندگان سالم در سازمان انتقال خون تهران از نظر آنتی‌بادی آنتی‌گلیدین توسط تست ELISA بررسی شدند و افرادی که تست آنها مثبت بود توسط روش ایمونوفلورسانس تحت بررسی از نظر آنتی‌بادی Iga ضد اندومیزوم (Iga-EMA) قرار گرفتند. یافته‌های آسیب‌شناسی منطبق بر بیماری سلیاک در نمونه بیوپسی هر ۱۲ بیماری که هر دو تست آنها مثبت

بود مشاهده گردید و مشخص شد که از هر ۱۶۶ نفر اهداکننده سالم خون در تهران یک نفر مبتلا به آنتروپاتی حساس به گلوتن می‌باشند، در صورتیکه مبنای تشخیص سلیاک ما گزارش بافت‌شناسی مارش III باشد (ضمیمه ۱) شیوع سلیاک بر اساس داده‌های این مطالعه یک در ۴۰۰ مورد می‌باشد. این مقاله اولین اطلاعات ثبت شده و قابل استناد در مورد اپیدمیولوژی سلیاک در ایران است. از نقاط مثبت این مطالعه پیگیری یک ساله این بیماران تحت رژیم غذایی فاقد گلوتن بود گرچه سه بیمار از ۱۲ بیمار برای پیگیری مراجعه نکردند ولی از ۹ بیماری که رژیم را رعایت کرده بودند در هشت بیمار تست AEA منفی شد و مشخص شد که یک بیمار باقیمانده نیز رژیم را به خوبی رعایت نکرده است و از پنج بیماری (چهار مورد مارش IIIa و یک مورد مارش II) که حاضر به آندوسکوپی دوباره شدند بیوپسی در هر پنج مورد نرمال گزارش شد. نمونه گرفته شده در این مطالعه نمی‌توانست نمونه کاملی از جامعه ایرانی باشد، زیرا نمونه‌ها از افراد (غالباً مذکر) کاملاً سالم که حاضر به اهداء داوطلبانه خون بودند انجام شده، لذا میزان شیوع بدست آمده به عنوان حداقل میزان شیوع بیماری در ایران قلمداد گردید.

به نظر می‌رسد کاملترین پژوهشی که برای تعیین شیوع بیماری سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن در ایران انجام شده مطالعه‌ای است که توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی کرمان و مازندران انجام شد.^۳ از نقاط قوت این مطالعه، اولاً نحوه نمونه‌گیری این مطالعه است که به روش نمونه‌گیری خوشه‌ای تصادفی از جمعیت سالم دو شهر کرمان و ساری انجام شده است و ثانیاً حجم نمونه قابل توجه این مطالعه می‌باشد (۲۷۹۹ نفر). تمام شرکت‌کنندگان در این مطالعه از نظر دو تست Iga-EMA و آنتی‌ترانس گلوتامیناز بافتی (tTGAb) مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه افرادی که حداقل یک تست مثبت داشتند تحت بیوپسی روده کوچک قرار گرفتند. در ۲۹ مورد تست tTG Ab مثبت بود در حالیکه فقط در پنج مورد بطور همزمان EMA مثبت گزارش شد. از ۲۹ بیمار مورد مطالعه بجز دو مورد که هیستولوژی روده کوچک آنها طبیعی بود (Marsh 0) بقیه یافته‌های بیوپسی منطبق با بیماری سلیاک یا GSE داشتند. اغلب افرادی که تشخیص GSE داشتند علائمی که مرتبط با بیماری سلیاک داشت را

روده باریک است، تغییر در نفوذپذیری مخاط روده به پپتیدهای گلیادین می‌تواند شروعی برای اتفاقات پاتوفیزیولوژیک در بیماری سلیاک باشد. این پپتیدها که در برابر آنزیمهای معده و پانکراس مقاوم هستند با استفاده از تغییرات بوجود آمده در نفوذپذیری دیواره روده به لامینا پروپریای روده کوچک می‌رسند. ترانس گلوتامیناز بافتی^۲ (tTG) نقش مهمی را در پاسخ ایمنی بازی می‌کند و در بافتهای متعدد بدن وجود دارد، این آنزیم اصلی‌ترین اتوآنتی‌ژن در بیماری سلیاک است^{۱۱} و علاوه بر سایر عملکردها می‌تواند باقیمانده‌های گلوتامین را دامینه کند، پپتیدهای حاصل از دامیناسیون که شارژ منفی دارند تمایل بسیار زیادتری به HLA-DQ2 و DQ8 دارند و نقش کلیدی در پاسخ ایمنی در بیماری سلیاک دارند. یکی از این پپتیدها دارای توالی ۳۳ اسید آمینه‌ای و فعال کننده قوی رده خاصی از سلولهای T بیماران سلیاکی می‌باشد. انفیلتراسیون لنفوسیت‌های CD4+ T، به درون لامینا پروپریا مشخصه بیماری سلیاک فعال است. شناسایی پپتیدهای گلوتن باند شده با HLA منجر به فعال شدن لنفوسیتها و گسترش کلونی سلولهای B و تولید آنتی‌بادی می‌شود. سایر سایتوکاینها که توسط سلولهای CD4+ T فعال شده تولید می‌شوند مکانیسمهای التهابی مختلف را تقویت کرده و باعث ضایعات روده‌ای می‌شوند. (شکل شماره ۱)

اخیراً توجه فراوانی به شناسایی پپتیدهای گلوتن که محرک از بین رفتن تحمل در بیماران سلیاکی هستند ایجاد شده است این موضوع می‌تواند مسیری را برای شناسایی آلترناتیوهای ایمونوتراپی برای رژیم فاقد گلوتن یا به عبارت دیگر ایجاد تحمل نسبت به گلوتن در بیماران سلیاکی بگشاید. متأسفانه تعداد پپتیدهای گلوتن که توسط سلولهای T روده کوچک در بیماران سلیاکی شناسایی می‌شوند متعدد است. بررسیهای متخصصین نشان داده است که ۱۲۸ نوع از این پپتیدها با تعداد ۱۸ یا بیشتر آمینو اسید محرک اصلی می‌باشند و اگر بتوان این پپتیدها را قبل از مصرف گلوتن یا پس از مصرف و قبل از جذب در روده با استفاده از آنزیم مناسب به آمینو اسید تبدیل نمود درمان مناسبی برای بیماری سلیاک فراهم خواهد گردید. مطالعات متعدد هم اکنون این موضوع را بررسی می‌کنند.^{۱۲}

تستهای تشخیصی و غربالگری: استفاده از پروفایلهای آنتی‌بادی مثل آنتی‌بادیهای آنتی‌گلیادین (هم IgA و هم IgG) آنتی‌بادی

ذکر می‌کردند، به علاوه ۵۲٪ از این بیماران درجاتی از فقر آهن را داشتند، براین اساس شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در این مطالعه از هر ۱۰۴ نفر یک نفر گزارش گردید. نویسندگان مقاله ذکر کرده‌اند که اگر تعریف ما از بیماری سلیاک موارد با سرولوژی مثبت همراه هیستولوژی مارش III باشند شیوع این بیماری در کشور ما یک در ۷۰۰ می‌باشد که در این صورت می‌توان نتیجه گرفت که در حال حاضر در کشور ما حداقل ۱۰۰،۰۰۰ نفر فرد مبتلا به بیماری سلیاک وجود دارد که اکثر قریب به اتفاق آنها هنوز تشخیص داده نشده‌اند. لازم به ذکر است که سطح IgA Ab برای مشخص شدن افراد IgA Deficient، در تمام این مطالعات چک می‌شد.

مطالعه دیگری که برای ارزیابی میزان شیوع بیماری سلیاک انجام شده مطالعه‌ای است که توسط آقای دکتر خوش‌نیا و همکارانشان و با همکاری مرکز تحقیقات گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران در میان ۱۲۰۹ نفر از ساکنین شهر گنبد کاووس و برخی از روستاهای اطراف انجام شده است، در این مطالعه شیوع آنتروپاتی حساس به گلوتن در منطقه گنبد کاووس ۱٪ به دست آمد که با آمار بدست آمده در سایر نقاط ایران تفاوتی ندارد.^۹

پاتوفیزیولوژی: نقش هر دو فاکتور ژنتیکی و محیطی در پاتوفیزیولوژی بیماری سلیاک مورد بررسی قرار گرفته است، همزمانی شیوع آن در دو قلوهای تک تخمکی حدود ۷۵٪^۶ و در فامیل درجه اول بیماران سلیاکی شیوع بیماری حدود ۱۰٪ تا ۱۵٪ می‌باشد،^۷ مولفه اصلی استعداد ژنتیکی به بیماری سلیاک در ناحیه HLA کروموزوم شماره شش قرار دارد. بیماری سلیاک همراهی قابل توجهی با آنتی‌ژنهای HLA class II خصوصاً DQ2 و DQ8 دارد و تقریباً ۹۰٪ از بیماران اروپایی هترودايمرهاي آلفا/بتا DQ2 مخصوصی را که توسط آللهای DQA1*0501 یا DQB1*0201 کدگذاری می‌شوند را دارند.^۸ البته باید ذکر کرد که آللهای HLA فقط بخشی از استعداد ژنتیکی به بیماری سلیاک را توجیه می‌کنند. در اغلب جمعیت‌های اروپای فراوانی DQ2 بالا و حدود ۱۵ تا ۳۰٪ است ولی فقط تعداد خیلی از افراد DQ2 مثبت بیماری سلیاک دارند. اگرچه لوکوس مستعدکننده دیگری تا کنون بخوبی شناسایی نشده است ولی شواهدی بر وجود ریسک فاکتور ژنتیکی روی کروموزومهای ۱۱p11 و ۵q دیده شده است. آنتروپاتی موجود در سلیاک به احتمال فراوان ناشی از آسیب ایمنی به سلولهای مخاطی

سلولهای لنفوسیت می‌باشد. اصول تقسیم‌بندی مارش در جدول شماره ۱ آمده است. گر چه احتمال تشخیص بیماری سلایک ممکن است بر اساس علائم بالینی و یا نتایج آزمایشگاهی بالا رود ولی بیوپسی روده هنوز به عنوان استاندارد طلایی در پروسه تشخیص معرفی می‌شود، در مواردی نیز در صورت مثبت بودن تستهای سرولوژیک و منفی بودن جواب پاتولوژی نتایج بیوپسی باید دوباره توسط یک پاتولوژیست مجرب دیده شود. مطالعات متعدد با پیگیری طولانی مدت بیمارانی که سرولوژی مثبت داشته ولی بیوپسی روده طبیعی دارند نشان داده‌اند که پس از چند سال بیوپسی مجدد یافته منطبق بر سلایک را نشان می‌دهد و در این افراد با حذف گلوتن در رژیم غذایی مجدداً بیوپسی طبیعی و سرولوژی مثبت و علائم بالینی از بین می‌رود. در مواردی هم که نتایج بافت‌شناسی مبهم است استفاده از HLA typing می‌تواند مفید باشد. در حال حاضر مطالعه‌ای تحت عنوان بررسی شیوع آللهای HLA DQ2 و DQ8 در بیماران مبتلا به سلایک ایرانی و مقایسه آن با جمعیت عادی در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران در حال انجام است که مراحل انتهایی خود را طی می‌کند نتایج این مطالعه می‌تواند الگوی مناسبی در استفاده از HLA typing برای تشخیص سلایک در جمعیت ایرانی به ما ارائه دهد. برخی از منابع پاسخ بیمار به رژیم فاقد گلوتن را نیز به عنوان یکی از راههای تشخیص این بیماری مطرح کرده‌اند.

علائم و بیماریهای همراه: Samuel Gee^{۳۳} در سال ۱۸۸۸ اولین توصیف بالینی از یک بیمار سلایک را ارائه داد، تا اوایل دهه ۱۹۸۰ تظاهرات سلایک به صورت استئاتوره، اتساع شکم، ادم، لتراژی شدید و کاهش وزن، الگوی غالب در بسیاری از بیماران بود.^{۲۴} فرم کلاسیک این بیماری با شروع علائم در شش تا ۱۸ ماهگی مشخص می‌شود. در حال حاضر مشخص شده است که سلایک می‌تواند بصورت طیفی از تظاهرات ظهور کند، تظاهرات بالینی سلایک متناسب با سن بیمار، طول دوره بیماری و شدت آن تغییر می‌کند.^{۲۵} در واقع بر خلاف تصور موجود در گذشته که سلایک را یک بیماری گوارشی می‌پنداشت سلایک یک بیماری سیستمیک است.

برخی از مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران سلایک عبارتند از: آنمی فقر آهن، آنمی کمبود فولات، بی‌اشتهایی، درد استخوانی،

اندومیزیال و ترانس گلوتامیناز بافتی در تشخیص اولیه سلایک بخوبی شناخته شده است، البته امروزه از میان تستهای سرولوژیک مورد نیاز برای تشخیص بیماری سلایک اندازه‌گیری آنتی‌بادیهای ضد گلیادین بطور کامل منسوخ شده، که این امر ناشی از حساسیت و ویژگی بسیار پایین این (حدود ۵۰٪) تست است.^{۱۳}

آنتی‌بادیهای Iga آنتی‌اندومیزیال (EMA) اتوآنتی‌بادیهایی هستند که بر عیله ماتریکس کلاژنی در بافتهای انسانی می‌باشند.^{۱۴} تست آنتی‌اندومیزیال بر یافته‌های ایمونوفلورسنت از الگوی رنگ آمیزی رتیکولار، زمانی که EMA به اندومیزیوم متصل است استوار می‌باشد. بر اساس نتیجه‌گیریهایی که در یک مقاله مروری سیستماتیک در مورد مقایسه تستهای تشخیصی بیماری سلایک چاپ شده می‌توان گفت که تست آنتی‌اندومیزیال چه با استفاده از کیت‌های حیوانی و چه با استفاده از کیت‌های انسانی در بچه‌ها و بزرگسالان از ویژگی بسیار بالا و نزدیک ۱۰۰٪ برخوردار است،^{۱۵،۱۶} مطالعات جدید نشان داده‌اند که بر خلاف تصورات قبلی حساسیت این تست بسیار پایین، از ۱۹٪،^۴ و ۶۱٪^{۱۷} تا ۶۸٪^{۱۸} می‌باشد بخصوص زمانی که بیماری در مراحل اولیه خود است. ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG) پروتئین سیتوزولی است که اتصال عرضی پروتئینهای مختلف ماتریکس خارج سلولی را برقرار می‌سازد^{۱۹،۲۰} و همانطور که ذکر شد گلیادین سویسترای ارجح برای tTG است. امروزه کیت‌هایی در دسترس هستند که با استفاده از tTG انسانی آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی را به روش ELISA تشخیص می‌دهند. با توجه به مطالعاتی که در مورد حساسیت و ویژگی این تست انجام شده ویژگی این تست بین ۹۵ تا ۹۹٪ و حساسیت نوع انسانی این تست تا ۱۰۰٪ گزارش شده است^{۲۱،۲۲}. ترکیبی از حساسیت و ویژگی بالای این تست موجب شده که این تست برای بررسی بیماران مشکوک به سلایک و یا غربالگری بعنوان تست انتخابی اول پیشنهاد شود. نتایج مثبت، با استفاده از EMA و بیوپسی قسمت دوم دئودنوم تأیید می‌شوند.

یک پاتولوژیست با تجربه و علاقمند باید یافته‌های بیوپسی قسمت دوم دئودنوم را بر اساس کرایتریای مارش گزارش کند. حداقل چهار تا شش نمونه مناسب از این قسمت باید تهیه شود زیرا ضایعات بیماری سلایک اغلب بصورت نامنظم و تکه‌تکه پراکنده‌اند. ضایعات پاتولوژیک تبییک این بیماری عبارتند از مسطح شدن مخاط روده باریک با انفیلتراسیون لنفوسیتیک و افزایش پرولیفراسیون

مهمترین بیماری پوستی مرتبط با بیماری سلیاک درماتیت هرپتی فرم است. درماتیت هرپتی فرم ضایعات خارش‌دار پاپولووزیکولری دارد که اغلب مواقع زانو، آرنج، باسن و پشت را بطور قرینه درگیر می‌کند، در این بیماری IGA بین لایه‌های درم و اپیدرم پوست رسوب می‌کند. گرچه این بیماران ممکن است علائم گوارشی اندکی داشته باشند ولی تقریباً همه بیماران مبتلا به درماتیت هرپتی فرم درجاتی از اتروپاتی روده باریک را دارند که با حذف گلوتن از رژیم غذایی بهبود می‌یابد. بیماریهای پوستی مثل پسوریازیس، اگزما و درماتیت پوسچولار نیز در بیماران مبتلا به سلیاک شایع است، مطالعه‌ای در مرکز تحقیقات گوارش و کبد با همکاری بیمارستان پوست رازی طراحی و اجرا شده است که میزان ارتباط این بیماری را با یکی دیگر از بیماریهای پوستی مهم یعنی پسوریازیس بررسی می‌کند نتایج مقدماتی این مطالعه نشان می‌دهد که از ۳۶۰ بیمار مبتلا به پسوریازیس در مطالعه شش بیمار تست tTG مثبت داشتند.

آفت مکرر دهانی یکی از شایع‌ترین مشکلات مخاطی است، آفت می‌تواند هر سن و هر جنسی را درگیر کند، شیوع آفت در جمعیت عمومی از ۰/۹ تا ۱۰/۸٪ گزارش شده است،^{۳۰} آفت می‌تواند تظاهراتی برای بیماری سلیاک باشد، در واقع ۵٪ از بیماران سلیاکی فقط با آفت مکرر مراجعه می‌کنند. از ۴۷ بیمار که با مشکل آفت مکرر دهانی (RAS) به کلینیک بهجت بیمارستان شریعی مراجعه کرده بودند، هفت بیمار تست tTG مثبت داشتند که از میان این بیماران پاتولوژی پنج نفر منطبق با بیماری سلیاک بود. بعد از شش ماه رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن بهبودی قابل توجهی در سه بیمار از این بیماران مشاهده شد. گرچه ارتباط بین RAS و بیماری سلیاک از ۲۰ سال قبل مطرح شده است ولی در مورد شیوع واقعی این بیماری در بین بیماران سلیاکی اختلاف نظر وجود دارد، در مقایسه با سایر مطالعاتی که برای بررسی ارتباط آفت مکرر با سلیاک انجام شد این مطالعه از حجم نمونه بالایی برخوردار بود و بر اساس نتایج بدست آمده (پنج نفر از ۲۸۸ نفر) محققان این مطالعه پیشنهاد کرده‌اند غربالگری در مبتلایان آفت مکرر از نظر بیماری سلیاک بطور روتین انجام شود.

گرچه اغلب بیماران سلیاکی بدون علامت هستند در بسیاری از بیماران علامت‌دار اسهال یکی از اصلی‌ترین تظاهرات می‌باشد. در مطالعه‌ای که در کویت انجام شده ۱۸/۵٪ کودکانی که اسهال مزمن داشتند مبتلا به سلیاک بودند^{۳۱} با توجه به این که در بیماران سلیاکی

افسردگی، اسهال، نازایی، سستی، تهوع و استفراغ، دردهای مکرر شکمی، افت مکرر دهانی، سقطهای مکرر، قد کوتاه، کاهش وزن، افزایش تیترا آنتی‌بادی اندومیزال و ترانس گلوتامیناز بافتی، شکستگیهای پاتولوژی، افزایش توجیه ناپذیر آنزیمهای کبدی.

بیماری سلیاک با بیماریهای متعددی مثل، استئوپروز، درماتیت هرپتی فرم، برخی از بیماریهای نورولوژیک و آندوکراین، انواع سرطانها و بیماریهای اتوایمیون مثل دیابت نوع I، تیروئیدیت اتوایمیون، هپاتیت اتوایمیون و سندرم‌های داون و ترنر همراهی دارد.

ارتباط بین بیماری سلیاک و دیابت نوع اول در بسیاری از مطالعات بررسی شده است. مطالعات قبلی سلیاک را در ۸-۳٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع I گزارش کرده‌اند،^{۳۲،۳۷} ارتباط بین سلیاک و بیماری دیابت نوع یک در ایران نیز با بررسی ۲۵۰ بیمار دیابتی مورد ارزیابی قرار گرفته است. تمام شش بیماری که آنتی‌بادی IGA اندومیزال مثبت داشتند و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند یافته‌های پاتولوژیک موافق بیماری سلیاک نشان دادند. براین اساس شیوع سلیاک در بیماران دیابتی نوع یک ۲/۴٪ می‌باشد که در مقایسه با جمعیت عمومی قابل توجه است.^{۲۸} این یافته همسو با نتایج مطالعه ایست که در برزیل انجام شده و شیوع ۲/۶٪ را گزارش کرده است.^{۲۹} با توجه به فقدان علائم گوارشی در اغلب این بیماران تشخیص بیماری سلیاک در بیماران دیابتی بر اساس علائم گوارشی نامحتمل است لذا تستهای غربالگری سلیاک در این بیماران بصورت یک تست روتین توصیه می‌گردد.

از جمله بیماریهای اتوایمیون دیگری که ارتباط آن با بیماری سلیاک در کشور ما بررسی شده هپاتیتی اتوایمیون است، همکاران ما در مرکز تحقیقات گوارش و کبد ۱۰۰ بیمار مبتلا به بیماریهای اتوایمیون کبدی (Autoimmune Liver Disease, (ALD یعنی سه بیماری هپاتیت اتوایمیون، سیروز بیلیاری اولیه (PBC) و کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) را وارد این مطالعه کردند، ۱۲ نفر از این بیماران تست tTG مثبت داشتند. بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه شیوع سلیاک در بیماران AILD ۵٪ می‌باشد که بطور کاملاً معنی‌داری بالاتر از جمعیت اهدا کنندگان خون در ایران بود از این رو غربالگری بیماران مبتلا به بیماریهای اتوایمیون کبدی از نظر بیماری سلیاک قویاً توصیه می‌شود.

بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان دهنده این است که IBS حدود ۱۵٪ جمعیت غربی را گرفتار کرده است^{۳۷} علی‌رغم ماهیت خوش‌خیم این بیماری بار مالی آن سنگین و اثر آن در کاهش کیفیت زندگی قابل توجه است. در حال حاضر تشخیص این بیماری بر اساس کرایتریای Rome II صورت می‌گیرد بیماری سلیاک بسیاری از علائمی که جزئی از کرایتریای مورد استفاده برای تشخیص IBS است مثل اسهال، کرامپهای شکمی و نفخ را تقلید می‌کند، از این رو بنظر می‌رسد بررسی بیمارانی که تحت عنوان IBS درمان می‌شوند از نظر نوع آنتی‌بیک بیماری سلیاک ضروری باشد چرا که احتمال تشخیص اشتباه این بیماران بر اساس کرایتریاهای فعلی وجود دارد. در مطالعه‌ای که توسط ساندرز و همکارانش انجام شده ۲۲٪ بیماران مبتلا به IBS یافته‌های سرولوژیک منطبق با بیماری سلیاک داشتند و ۴/۷٪ از این بیماران بر اساس یافته‌های پاتولوژیک، بیماری سلیاک داشتند.^{۳۸} مطالعه‌ای روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به IBS و ۱۰۵ نفر از بستگان درجه یک بدون علامت آنها از نظر وجود یا عدم وجود بیماری سلیاک توسط دکتر شهنازخانی و همکارانشان انجام شد. در ۱۲ نفر از ۱۰۵ بیمار مبتلا به IBS تست آنتی‌بادی ضد اندومیزیوم مثبت و یافته‌های بافت‌شناسی آنها منطبق با بیماری سلیاک بود (دو نفر Marsh II و ۹ نفر Marsh III). نکته جالب توجه در تظاهرات این بیماران بود که در سه مورد فقط با اسهال بوده، در چهار مورد فقط با یبوست و پنج مورد بصورت متناوب با اسهال و یبوست همراه بود. فقط ۱۱ بیمار از این ۱۲ مورد قبول کردند که رژیم فاقد گلوتن را شش ماه رعایت کنند بعد از شش ماه، سه بیمار بطور کامل بهبود یافته بودند و هشت بیمار دیگر نیز پاسخ قابل قبول نشان داده بودند. گزارشات فراوانی در مورد ارتباط بیماری سلیاک و بیماریهای اعصاب و روان مثل آتاکسی مخچه‌ای، نوروپاتی محیطی، صرع، دمانس و افسردگی وجود دارد، گرچه مطالعات اولیه درگیری سیستم عصبی را به عنوان عارضه بیماری سلیاک تشخیص داده نشده ذکر کرده‌اند ولی مطالعاتی که اخیراً انجام شده نشان داده که طیف وسیعی از سندرمهای نورولوژیک ممکن است به عنوان تظاهرات خارج روده‌ای حساسیت به گلوتن یا بدون پاتولوژی روده‌ای باشند، سندرمی که شامل کلسیفیکاسیون اکسیپیتال، صرع و بیماری سلیاک است مشخصاً در بیماران ایتالیایی تعریف شده است، به نظر می‌رسد صرع یکی از تظاهرات در بیماریهای اتوایمیون مثل سلیاک باشد، این

که در سالهای قبل تشخیص داده می‌شدند اسهال مزمن یکی از تظاهرات اصلی بود لزوم غربالگری بیماران مبتلا به این مشکل از نظر بیماری سلیاک مورد سوال بود براین اساس مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به اسهال مزمن (بدون خون) که بیش از شش هفته به طول انجامیده انجام شد.^{۳۲} در ۲۰ بیمار IgA EMA مثبت بود که ۱۹ نفر (۱۹٪) از آنها تشخیص سلیاک داشتند. شایع‌ترین علائم بالینی در این بیماران سلیاکی عبارت بودند از درد شکم، نفخ و کاهش وزن. در این بیماران نیز مثل بیماران دیابتی شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی آنتی فخر آهن بود (۶۰٪). بعد از شش ماه رعایت رژیم فاقد گلوتن ۱۵ نفر (۷۵٪) از این بیماران پاسخ بالینی و آزمایشگاهی کاملی دادند، ۱۵٪ پاسخ خوب (چهار یا کمتر از چهار مورد اجابت مزاج) و یک بیمار پاسخ نسبتاً مناسب (پنج تا شش مورد اجابت مزاج) دادند. دسترسی به یک بیمار نیز امکان نداشت. در واقع سلیاک بعنوان شایع‌ترین علت اسهال مزمن (غیرخونی) در ایران می‌باشد. در حال حاضر اسهال در کمتر از ۵۰٪ بیماران سلیاکی در زمان تظاهر بیماری دیده می‌شود که در مقایسه با ۱۰٪ بیماران در سال ۱۹۶۰ نصف شده است،^{۳۳} این آمار با افزایش قابل توجه در تشخیص بیماران بدون علامت در سالهای اخیر قابل توجه است.

برخی از مطالعات در تشریح علائم سلیاک، دیر شروع شدن قاعدگی، منوپوز زودرس، نازایی و سقط مکرر را نیز ذکر کرده‌اند مطالعه Collin P. در سال ۱۹۹۶ شیوع ۴/۱٪ نازایی را در بیماران سلیاکی گزارش کرده است.^{۳۴} Meloni در سال ۱۹۹۹ شیوع ۳/۰۲ درصدی را گزارش کرده است.^{۳۵} از اینرو برای بررسی این موضوع در میان جمعیت ایرانی دکتر فروتن و همکارانش یک مطالعه مورد شاهدهی با حجم نمونه ۱۲۵ نفر برای هر گروه (مورد و شاهد) را انجام داده‌اند از ۱۲۵ بیمار مبتلا به ناباروری اولیه فقط سه مورد از نظر تست tTGAb مثبت بود که گزارش پاتولوژی این سه نفر شامل دو مورد Marsh I یک مورد Marsh II بود، هیچکدام از این بیماران علامتی به نفع سلیاک نداشتند. متوسط سن منارک در این بیماران حدود ۱۴/۲۳ سال و در سایر افراد ۱۲/۸۳ بود. گرچه نویسندگان این مقاله با توجه به عدم پیدا کردن اختلاف معنی‌دار نتوانستند با قاطعیت غربالگری بیماران مبتلا به نازایی از نظر سلیاک را توصیه کنند ولی اضافه کرده‌اند که منطقی به نظر می‌رسد که در بیماران با ناباروری اولیه به فکر بیماری سلیاک نیز باشیم.

است، در حال حاضر مشخص شده است که تعداد قابل توجهی از بیماران سلیاکی مشخصات بالینی یا عملکردی تیپیک این بیماری را ندارند.^{۴۳} این موارد بعنوان بیماری سلیاک پنهان یا بالقوه تعریف می‌شوند. علی‌رغم افزایش تقریباً هر ساله موارد تشخیص سلیاک، تاخیر در تشخیص این بیماران هنوز وجود دارد. یک مطالعه در انگلیس متوسط تاخیر ۴/۹ سال (۲-۱۶) را ذکر کرده و اشاره کرده است که ۱۴٪ این بیماران سابقه آندوسکوپی قبلی بدون بیوپسی دئودنوم را داشته‌اند، که در این موارد بروز عوارض مرتبط با سلیاک در این بیماران افزایش می‌یابد.^{۴۴}

همانطور که ذکر شد تا چند سال اخیر بیماری سلیاک بعنوان بیماری ناشایع و به عنوان بیماری کودکان در نظر گرفته می‌شد ولی امروزه مشخص شده که شروع بیماری ممکن است در هر سنی اتفاق بیافتد و امکان دارد در بخش قابل توجهی از بیماران بعد از مدتها که بیماری بصورت خاموش است در دوره بلوغ تشخیص داده شود.

مطالعات غربالگری مختلف در اغلب کشورها نشان داده که وضعیت شناخت ما از شیوع بیماری سلیاک مثل کوه یخ می‌باشد و این بدان معناست که قسمت اعظم بیماران سلیاکی ناشناخته می‌مانند مطالعه‌ای که اخیراً در اروپا انجام شده نشان داده که نسبت بین بیماران که از طریق کلینیکی تشخیص داده شده‌اند و آنهایی که توسط غربالگری تشخیص داده شده‌اند یک به هفت می‌باشد.^{۴۵} مطالعات نشان داده که تظاهر بیماری سلیاک با علائم غیر اختصاصی یا بدون علائم به اندازه اروپا در کشورهای خاورمیانه شایع می‌باشد. نکته مهمی که در این زمینه در مورد سلیاک و تظاهرات آن در کشورمان می‌توان ذکر کرد این است که با توجه به این که گندم قوت غالب تقریباً ۹۵٪ جمعیت ایرانی می‌باشد و ایران جزء کشورهای با مصرف بالا از نظر گندم است به وضوح قابل مشاهده است که تعداد قابل توجهی از بیماران علی‌رغم مصرف گلوتن و تغییرات بافتی قابل توجه تغییرات بالینی مهمی ندارند و از این رو تشخیص داده نمی‌شوند، به نظر می‌رسد استفاده طولانی و مداوم از گندم و قرار گرفتن در معرض سطوح بالای پروتئین‌های گندم القاءکننده درجاتی از تحمل ایمنی شده که باعث علائم خفیف‌تر در ایرانیان می‌باشد، این نکته از یک نظر می‌تواند مرتبط با نظریه SImoon باشد، براساس این تئوری الگوی توسعه کشت گندم اثر انتخابی منفی روی ژنهای مستعدکننده سلیاک مثل HLA-B8 داشته

مساله طی مطالعه‌ای با همکاری بخش نورولوژی بیمارستان شریعتی و مرکز تحقیقات گوارش و کبد مورد ارزیابی قرار گرفت، از ۳۶۰ بیماری که با تشخیص صرع به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند پنج مورد تست tTG مثبت داشتند که از این پنج نفر فقط سه نفر حاضر به آندوسکوپی شدند، نتایج بیوپسی دئودنوم این بیماران نیز منطبق با بیماری سلیاک نبود، از ایرادات احتمالی این بیماری نمونه‌گیری از بیماران مبتلا به صرعی بود که بیماری آنها با دارو کنترل بود در حالیکه بهتر بود بیمارانی که مقاوم به درمان دارویی بودند وارد مطالعه می‌شدند از طرف دیگر بهتر بود در این مطالعات IgG Anti-tTG چک می‌شد، از اینرو مطالعات دیگری با حجم نمونه متفاوت‌تر در سایر مراکز پیشنهاد شد.

بدخیمی‌ها: بروز انواع خاصی از سرطانها در میان بیماران سلیاکی افزایش می‌یابد. این سرطانها شامل لنفوم غیرهاچکین در هر محلی، لنفوم مرتبط با انتروپاتی سلولهای T، که لنفوم غیرهاچکین روده کوچک است، آدنوکارسینوم روده کوچک و کارسینوم اروفاونکس می‌باشند. مکانیسمی که مسئول ایجاد بدخیمی در بیماران سلیاکی می‌باشد ناشناخته است. در هر حال افزایش در خطر ایجاد سرطان خصوصاً لنفوم مرتبط با انتروپاتی سلولهای T می‌تواند توجیه‌کننده افزایش در مورتابلیتی گزارش شده در این بیماران باشد. گرچه مطالعات جدیدتر نشان می‌دهد که خطر کلی لنفوم غیرهاچکین کمتر از آن چیزی است که قبلاً فکر می‌کردیم. به نظر می‌رسد رعایت دقیق رژیم فاقد گلوتن از ایجاد برخی از انواع این کانسرها جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر مطالعات نشان می‌دهد که بروز این لنفومها بیشتر در بیمارانی است که مبتلا به سلیاک مقاوم به درمان (Refractory) هستند می‌باشد. این نوع بیماری سلیاک به رژیم فاقد گلوتن پاسخ نمی‌دهد.

بحث

برای سالها تصور می‌شد که بیماری سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن بیماری ویژه مردم اروپاست.^{۴۶،۴۷} امروزه مشخص شده است که این بیماری در شمال و جنوب آمریکا، شمال آفریقا و آسیای جنوب غربی نیز شایع است.^{۴۸،۴۹} دسترسی به تستهای سرولوژیک حساس و با ویژگی بالا برای بیماری سلیاک در طول دو دهه گذشته اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژیک ما را از بیماری سلیاک تغییر داده

می‌شود، با استفاده از تست بسیار حساس آنتی‌بادی IgA-tTG می‌توان وجود این بیماری را براحتی چک کرد. اگر شما بیماری سلیاک را جستجو کنید آنرا خواهید یافت.

درمان بیماری سلیاک عبارت است از رعایت رژیم فاقد گلوتن برای تمام عمر، توصیه می‌شود که در ابتدا رژیم با لاکتوز پایین رعایت شود و در صورت لزوم مکمل‌هایی مثل کلسیم و آهن و فولات به رژیم اضافه شود. به نظر می‌رسد تشویق بیمار به مشارکت در انجمن‌های محلی و کشوری سلیاک در رعایت بهتر رژیم کمک کننده است. معمولاً در صورت تشخیص صحیح و رعایت دقیق رژیم در ۷۰٪ بیماران بهبود بالینی در عرض دو هفته و تقریباً در همه آنها بعد از شش هفته بوجود می‌آید. تست‌های سرولوژیک در طول شش تا چهار هفته بهبود می‌یابند در حالیکه یافته‌های پاتولوژیک امکان دارد تا دو سال باقی بمانند.

در اغلب کشورهای پیشرفته این درمان از طریق استفاده از غلاتی که گلوتن ندارند مثل برنج و تهیه مواد غذایی خوش طعم فاقد گلوتن که مطبوع به ذائقه بوده و از نظر اقتصادی نیز قابل تهیه می‌باشند بخوبی جا افتاده است. غذاهای مجاز فاقد گلوتن در رژیم غذایی بیماران سلیاک عبارتند از: گوشت، ماهی، تخم‌مرغ، جو دوسر، میوه‌جات، شیر و پنیر، آجیل، همیشه بهار، لوبیا، گندم سیاه، سیب‌زمینی، سویا، برنج، ذرت، ذرت خوشه‌ای، ارزن. متأسفانه این مساله در اغلب کشورهای در حال پیشرفت از جمله کشور ما حل نشده است از این رو رعایت این رژیم برای بیماران سلیاک کشور ما بسیار سخت می‌باشد علی‌الخصوص که گندم در کشور ما و بسیاری از کشورهای در حال توسعه قوت غالب بسیاری از مردم می‌باشد. از اولویتهای مهم گروه تحقیقاتی سلیاک مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تاسیس انجمن بیماران سلیاک ایران است، بدیهی است دستیابی به این مهم مستلزم همکاری جمعی پزشکان و بیماران و همینطور وزارت بهداشت است، در این راستا گروه تحقیقاتی سلیاک اولاً در جهت اطلاع رسانی بهتر به بیماران و پزشکان محترم بروشوری را تهیه و تکثیر نموده است که حاوی اصول اولیه رعایت رژیم غذای فاقد گلوتن است ثانیاً با برخی از افراد و شرکتهایی که می‌توانند در تهیه مواد غذایی فاقد گلوتن موثر باشند ارتباطاتی را ایجاد کرده است و هم اکنون حداقل دو گروه در ایران رژیم غذایی فاقد گلوتن را تهیه و عرضه

است^{۴۶} و از طرف دیگر نشاندهنده اهمیت دقت بیشتر در تشخیص بیماران سلیاک در کشورمان است. براساس مطالعات انجام شده بنظر می‌رسد نه تنها شیوع سلیاک در ایران مشابه اروپاست، بلکه سن تظاهر این بیماری نیز بطور مشخصی همانند کشورهای اروپایی افزایش یافته است. در حال حاضر تظاهر سلیاک در سنین بلوغ در حال افزایش است و گفته می‌شود که بیماری سلیاک در هر سنی اتفاق می‌افتد.

براساس اطلاعات بدست آمده در گذشته نه چندان دور جامعه پزشکی ما بیماری سلیاک را به عنوان بیماری نادری می‌پنداشتند، در برخی منابع حتی بعنوان تشخیصهای افتراقی سندرم سوءجذب در ایران نیز ذکر نشده است. در صورتی که سوء جذب و آنمی فقر آهن یافته شایعی در کشور ما می‌باشد. از طرف دیگر بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده کوچک (IPSID) در ۵۰ درصد موارد لنفومهای روده کوچک به عنوان تشخیص مطرح می‌شد. امروزه برخی گزارشات چاپ نشده نشان داده‌اند که در گذشته مواردی از Enteropathy-associated T cell lymphoma به اشتباه به عنوان بیماری Non secretory IPSID تقسیم‌بندی شده بود، بر اساس اطلاعاتی که دکتر باقر لنگرانی و همکاران^{۴۷} در نوشته‌ای در مجله GUT ارائه کرده‌اند، شیوع بیماری ایمونوپرولیفراتیو روده کوچک بطور قابل توجهی در دو دهه اخیر کاهش یافته است. اهمیت تشخیص بیماران علامت‌دار از دو نظر قابل توجه است: علامتها با رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن برطرف می‌شوند و در نتیجه کیفیت زندگی بیماران بهبود می‌یابد. از طرف دیگر عوارض بیماری که مرتبط با سوء تغذیه است کاهش می‌یابد یا برطرف می‌شود، نشان داده شده است که خطر ابتلا بیماران سلیاک به بیماریهای اتوایمیون و لنفومهای روده‌ای در ارتباط با طول مدت تماس آنها با گلوتن است. از اینرو تشخیص سریع سلیاک برای به حداقل رساندن عوارض آن ضروری است.

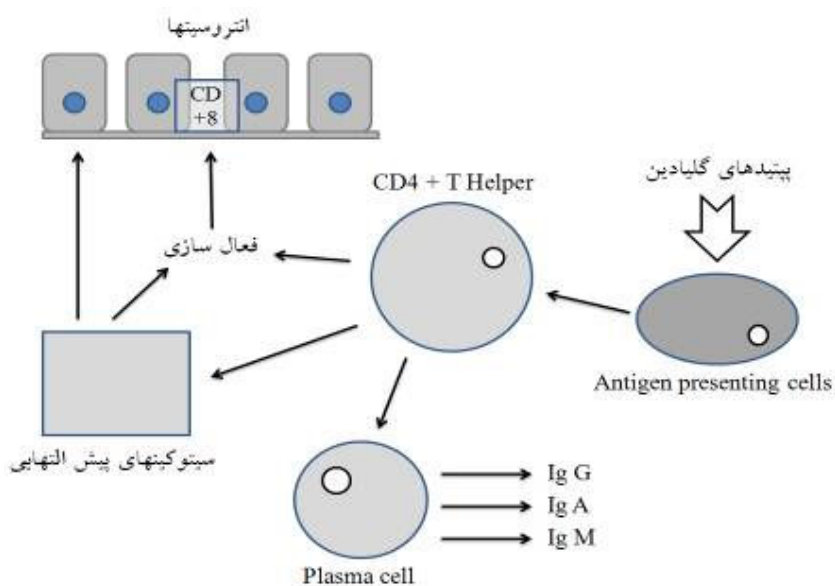
بیماران با ریسک بالا (برای مثال افراد با علائم IBS یا آنمی فقر آهن و غیره) باید در ابتدا با استفاده از تست‌های سرولوژیک مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورت مثبت بودن تست، تأیید بافت‌شناسی از طریق بیوپسی قسمت دوم دئودنوم صورت می‌گیرد. با توجه به اطلاعات حاصله از مطالعات ذکر شده لزوم توجه بیشتر پزشکان برای بررسی بیماران مشکوک از نظر بیماری سلیاک بیش از پیش حس

می‌نمایند که در صورت همکاری پزشکان محترم و حمایت وزارت بهداشت می‌توانند به بیماران مبتلا به سلیاک کمکهای ارزنده‌ای را ارائه کنند.

ضمیمه-۱: تقسیم بندی مارش

| Marsh IIIc | Marsh IIIb | Marsh IIIa | Marsh II | Marsh I | Marsh 0 | |
|--------------|----------------|--------------|--------------|---------|---------|---------------|
| >40 | >40 | >40 | >40 | >40 | <40* | IEL |
| Hypertrophic | Hypertrophic | Hypertrophic | Hypertrophic | Normal | Normal | Crypts |
| Absent | Marked atrophy | Mild atrophy | Normal | Normal | Normal | Villi |

*تعداد لنفوسیت‌های داخل سلولی در ۱۰۰ سلول اپی تلیال



شکل-۱: نمایی از پاتولوژی بیماری سلیاک

References

1. Furon R. Manuel de Prehistoire Generale. Paris: Payot, 1958.
2. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, Akbari MR, Catassi C. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 694-7.
3. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 475-8.
4. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Javad Zahedi M, Shahbazkhani B, Nourae M, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1181-6.
5. Khoshnia M, Pourshams A, Mohammadkhani A, Tavangar SM, Shahbazkhani B, Malekzadeh R. *Govaresh journal* 2005; 10: 131-3.
6. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 624-8.
7. Hogberg L, Falth-Magnusson K, Grodzinsky E, Stenhammar L. Familial prevalence of coeliac disease: a twenty-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 61-5.
8. Tighe MR, Ciclitira PJ. The implications of recent advances in coeliac disease. *Acta Paediatr* 1993; 82: 805-10.
9. King AL, Fraser JS, Moodie SJ, Curtis D, Dearlove AM, Ellis HJ, et al. Coeliac disease: follow-up linkage study provides further support for existence of a susceptibility locus on chromosome 11p11. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 377-86.
10. Greco L, Babron MC, Corazza GR, Percopo S, Sica R, Clot F, et al. Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian coeliac disease families. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 35-41.

11. Boscolo S, Baldas V, Gobbi G, Giordano L, Cioni G, Ventura A, et al. Anti-brain but not celiac disease antibodies in Landau-Kleffner syndrome and related epilepsies. *J Neuroimmunol* 2005; 160: 228-32.
12. Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 142-8.
13. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6585-93.
14. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395-402.
15. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: The diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 987-95.
16. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3237-46.
17. Reeves GE, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 493-501.
18. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J* 2006; 5: 24.
19. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
20. Greenberg CS, Birckbichler PJ, Rice RH. Transglutaminases: multifunctional cross-linking enzymes that stabilize tissues. *FASEB J* 1991; 5: 3071-7.
21. Hansson T, Dahlbom I, Hall J, Holtz A, Elfman L, Dannaeus A, et al. Antibody reactivity against human and guinea pig tissue transglutaminase in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 379-84.
22. Sárdy M, Odenthal U, Kárpáti S, Paulsson M, Smyth N. Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy. *Clin Chem* 1999; 45: 2142-9.
23. Gee S. On the celiac affection. *St Bart Hosp Rep* 1890; 24: 17-20.
24. Walker-Smith JA, Murch S. Celiac disease. Disease of the Small Intestine in Childhood. 3rd ed. London: Butterworths: 1988.
25. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6546-50.
26. Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, Bazzigaluppi E, Calori G, Meschi F, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study. *Pediatrics* 2002; 109: 833-8.
27. Vitoria JC, Castano L, Rica I, Bilbao JR, Arrieta A, Garcia-Masdevall MD. Association of insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease: a study based on serologic markers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 47-52.
28. Shahbazkhani B, Faezi T, Akbari MR, Mohamadnejad M, Sotoudeh M, Rajab A, et al. Coeliac disease in Iranian type I diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 191-4.
29. Tanure MG, Silva IN, Bahia M, Penna FJ. Prevalence of celiac disease in Brazilian children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 155-9.
30. Rioboo-Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, Rioboo-Garcia R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 376-87.
31. Shaltout AA, Khuffash FA, Hilal AA, el Ghanem MM. Pattern of protracted diarrhoea among children in Kuwait. *Ann Trop Paediatr* 1989; 9: 30-2.
32. Shahbazkhani B, Mohamadnejad M, Malekzadeh R, Akbari MR, Esfahani MM, Nasseri-Moghaddam S, et al. Coeliac disease is the most common cause of chronic diarrhoea in Iran. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 665-8.
33. Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 395-8.
34. Collin P, Vilks S, Heinonen PK, Hällström O, Pikkarainen P. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382-4.
35. Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2759-61.
36. Bommelaer G, Rouch M, Dapigny M, Pais D, Loisy P, Gualino M, et al. Epidemiology of intestinal functional disorders in an apparently healthy population. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10: 7-12.
37. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980; 79: 283-8.
38. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504-8.
39. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
40. Goggins M, Kelleher D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2-17.
41. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Recenti Prog Med* 2001; 92: 446-50.
42. Martucci S, Biagi F, Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 150-3.
43. Rostami K, Mulder CJ, Werre JM, van Beukelen FR, Kerchhaert J, Crusius JB et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 276-9.
44. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, Rashid F, Milford-Ward A, Hadjivassiliou M, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78: 31-3.
45. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29-35.
46. Simoons FJ. Coeliac disease as a geographic problem. Food, nutrition and evolution. New York: Masson publishers: 1981.
47. Lankarani KB, Masoompour SM, Masoompour MB, Malekzadeh R, Tabei SZ, Haghshenas M. Changing epidemiology of IPSID in Southern Iran. *Gut* 2005; 54: 311-2.

Celiac disease in Iran

Malekzadeh R*
Shakeri R

*Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences*

Abstract

Background: Until a few decades ago, celiac disease was considered to be essentially a disease of European people and to be very rare in Middle Eastern countries. During the last two decades, having met the criteria for the WHO general screening, the advent and application of novel serological assays used to screen for celiac disease and the use of endoscopic small bowel biopsy have led to increasing numbers of diagnoses of celiac disease in western countries. With this new data, our knowledge on both the clinical pattern and epidemiology of celiac disease has increased, and is now known to be a relatively common autoimmune disorder. Studies performed in different parts of the developing world have shown that the prevalence of celiac disease in this area is similar to or even higher than that in western countries. In fact, celiac disease is known to be the most common form of chronic diarrhea in Iran. However, contrary to common belief, celiac disease is more than a pure digestive alteration. It is a protean systemic disease, and, with a 95 percent genetic predisposition, has a myriad of symptoms including gastrointestinal, dermatological, dental, neurological and behavioral that can occur at a variety of ages. Monosymptomatic, oligosymptomatic, atypical (without gastrointestinal symptoms), silent and latent forms of celiac disease have been identified. In this study we review the epidemiology of celiac disease based on the studies performed in Iran and discuss its pathogenesis, the role of antibodies in the diagnosis of celiac disease and the importance of its diagnosis and treatment in Iran.

Keywords: Celiac disease, Iran, tissue transglutaminase, endomysial antibody.

*Corresponding author, Digestive
Disease Research Center, Shariati
Hospital, North Karegar St., Tehran.
Tel: +98-21-88012992
email: malek@ams.ac.ir