

## همراهی بیماری سلیاک با اسکروز متعدد

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری اسکروز متعدد (MS) و بیماری سلیاک (CD) جزء بیماری‌های اتوایمون می‌باشند. برخی مطالعات قبلی نقش رژیم غذایی فاقد گلوتن را در درمان بیماری MS بررسی کرده‌اند. در این مطالعه، به بررسی همراهی بیماری سلیاک با بیماری MS پرداخته‌ایم. **روش بررسی:** تیتراژ آنتی‌بادی‌های ضد گلیادین IgA، IgG و آنتی‌بادی ضد اندومیزال IgA، با روش ELISA در ۳۴ بیمار MS سنجیده شد. گروه کنترل ۳۴ نفر بدون هیچ شکایت و نشانه عصبی، مورد ارزیابی سولوژیک مشابه بیماران MS قرار گرفتند. افرادی که در گروه MS یا گروه کنترل سطوح آنتی‌بادی ضد گلیادین و یا ضد اندومیزال بالای حد نرمال داشتند بیوپسی دئودنوم شدند. **یافته‌ها:** در گروه بیماران MS سطوح بالای آنتی‌بادی گلیادین IgG در ۵/۹٪ از موارد و تیتراژ بالای آنتی‌بادی گلیادین IgA نیز در همین حد (۵/۹٪) وجود داشت. در گروه کنترل آنتی‌بادی گلیادین IgG در ۵/۹٪ و آنتی‌بادی گلیادین IgA در ۲/۹٪ افراد یافت شد. تفاوت سطح IgG یا IgA ضد گلیادین بین دو گروه MS و کنترل معنی‌دار نبود، به ترتیب  $p=0/051$  و  $p=0/48$ . IgA ضد اندومیزال در هیچ‌یک از بیماران و افراد کنترل دیده نشد. پس از بیوپسی موارد مثبت هیچ نمای پاتولوژیک اختصاصی سلیاک گزارش نشد. **نتیجه‌گیری:** ۸/۸٪ از بیماران MS و ۸/۸٪ از افراد گروه کنترل سطوح بالای AGA داشتند. در حالی که سطوح IgA ضد اندومیزال که آنتی‌بادی اختصاصی تری برای CD است در هر دو گروه نرمال بود و بیوپسی دستگاه گوارش نیز در دو گروه جهت تشخیص سلیاک اختصاصی نبود. بنابراین AGA در هر بیماری نورولوژیکی باید با احتیاط تفسیر شود. مطالعه حاضر نشان داد که هیچ ارتباطی بین MS و CD وجود ندارد.

**کلمات کلیدی:** سلیاک، اسکروز متعدد، آنتی‌بادی ضد گلیادین، آنتی‌بادی ضد اندومیزال، پرولاکتین.

رویا ابوالفضل<sup>۱\*</sup>

سید امیر میر باقری<sup>۲</sup>

مهتاب ربانی اناری<sup>۳</sup>

۱. گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

ایران

۲. گروه گوارش

۳. دانشجوی پزشکی

بیمارستان امیراعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نویسنده مسئول: تهران، خیابان سعادی، بیمارستان

امیراعلم

تلفن: ۶۶۷۰۶۱۰۶

email: abolfazl@sina.tums.ac.ir

### مقدمه

عملکرد سیستم اعصاب با علت ناشناخته و در ۵٪ از بیماران با بیماری‌های نورولوژیک شناخته شده نشان داده شده است.<sup>۱</sup> از طرفی در بسیاری از موارد تظاهرات عصبی سلیاک قبل از سایر علائم و گاه تنها تظاهر بالینی بیماری هستند بنابراین باید سلیاک در تشخیص افتراقی اختلالات عصبی با علت ناشناخته قرار گیرد.<sup>۲</sup> در نمای پاتولوژیک سلیاک از آتروفی خفیف ویلوس در روده کوچک تا آتروفی کامل ملاحظه می‌گردد.<sup>۳</sup> حضور فاکتورهای سولوژیک در تشخیص سلیاک بسیار کمک‌کننده است. کلاً سه دسته نشانگر سرمی برای سلیاک وجود دارد: آنتی‌بادی ضد گلیادین پروتئین مسؤول ایجاد بیماری در گلوتن گندم، آنتی‌بادی ضد اندومیزال و آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز نسجی که در این بین مورد سوم حساسیت و

بیماری سلیاک (CD) Celiac Disease بیماری التهابی مزمن دستگاه گوارش است که در مواجهه با گلوتن یا فرآورده‌های آن در افراد حساس پیش می‌آید.<sup>۱</sup> پاسخ نامتناسب لنفوسیت‌های T علیه گلوتن مصرف شده عامل اصلی این بیماری شناخته شده است.<sup>۲</sup> تظاهرات بالینی بیماری سلیاک در دستگاه گوارش شامل سوء‌جذب، کاهش وزن، اتساع شکم یا نفخ، اسهال مزمن و استئاتوره (اسهال چرب) است.<sup>۳</sup> درگیری سیستم اعصاب در بیماری سلیاک اهمیت فوق-العاده‌ای دارد. تظاهرات عصبی در ۱۰٪ بیماران سلیاک ظاهر می‌شود.<sup>۳</sup> در ضمن حساسیت به گلوتن که با کمک تست‌های مربوط به آنتی‌بادی‌ها ارزیابی شده است، در بیش از ۵۰٪ بیماران دارای اختلال

CSF و پتانسیل برانگیخته، طبق نظر نورولوژیست، انجام و در پرونده آنها ثبت شد. نوع بالینی بیماری MS در پرونده ثبت شد. پس از آن برای بیماران آنتی بادی ضد گلیادین (IgA, IgG) و آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) و سطح سرمی پرولاکتین اندازه گیری شد. بیمارانی که آنتی بادی ضد گلیادین (IgA یا IgG یا هر دو) یا آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) در آنها مثبت شد، تحت بیوپسی دژدونوم توسط متخصص گوارش قرار گرفتند و نتایج حاصل از بیوپسی توسط پاتولوژیست از نظر شواهد دال بر بیماری سلایک ارزیابی گردید. در گروه کنترل نمونه خونی از ۳۴ بیمار بستری در بخش گوش و حلق و بینی بیمارستان امیر اعلم (بدون ذکر مشخصات فردی) گرفته شد. افراد گروه کنترل از نظر سن و جنس با گروه بیماران یکسان سازی شدند. گروه کنترل کرایتریای MS را پر نکردند و نمونه گیری به صورت غیر تصادفی ساده بود. افراد سالم از نظر سطح آنتی بادی ضد گلیادین (IgA, IgG) آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) و سطح سرمی پرولاکتین مورد ارزیابی قرار گرفتند. افرادی که آنتی بادی ضد گلیادین (IgA یا IgG یا هر دو) یا آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) در آنها مثبت شد، بیوپسی دژدونوم شدند و بیوپسی ها از نظر شواهد دال بر بیماری سلایک ارزیابی گردید. داده های کیفی با تست  $\chi^2$  و داده های کمی با t-test در گروه بیماران و کنترل مقایسه شد.

### یافته ها

در این طرح ۳۴ نفر بیمار مبتلا به MS در گروه مورد و ۳۴ نفر فرد سالم از نظر بیماری های عصبی در گروه شاهد (کنترل) قرار داشتند. از ۳۴ نفر مبتلا به MS ۲۹ نفر زن بودند. متوسط سن آنها ۲۹/۶ سال با دامنه ۴۶-۱۵ سال بود. در گروه کنترل ۱۷ نفر زن بودند و میانگین سنی افراد ۳۱/۴ سال با دامنه ۵۰-۱۹ سال بود. پس از کسب رضایت و توضیح موارد لازم، افراد دو گروه تحت آزمایشات سرولوژیک و هورمونی و برحسب مورد، اندوسکوپ و بیوپسی دژدونوم قرار گرفتند. دو نفر از افراد گروه کنترل با وجود مثبت شدن سرولوژیک آنتی بادی های ضد گلیادین، حاضر به انجام بیوپسی نشدند. سطوح بالای آنتی بادی ضد گلیادین از نوع IgG ( $12 \text{ u/ml} < \text{AGA IgG}$ ) در دو نفر از ۳۴ بیمار MS یافت شد، (۵/۹٪). در گروه کنترل نیز تیر بالا این آنتی بادی در ۵/۹٪ افراد (دو نفر از ۳۴ نفر) وجود داشت. تیر بالای آنتی بادی ضد گلیادین از نوع IgA ( $12 \text{ u/ml} < \text{IGA AGA}$ ) در

ویژگی بالا مشابه مورد دوم دارد ولی اندازه گیری آن نسبت به مورد دوم ارزان تر و آسان تر است<sup>۷</sup> و حتی در بعضی بیماران تشخیص داده نشده با آنتی بادی ضد اندومیزیوم، مثبت شده است.<sup>۷</sup> کاربرد فاکتورهای سرولوژیکی در جریان غربالگری، آشکار کننده فراوانی بالای سلایک در بین اشخاص بدون علامت بوده است.<sup>۸</sup> بیماری اسکروز متعدد Multiple Sclerosis (MS) بیماری مزمن میلین زدای دستگاه اعصاب مرکزی است و با التهاب سیستم اعصاب مرکزی و میلین زدایی مشخص می شود. علت آن ناشناخته است اگرچه مکانیسم های ایمنی به همراه فاکتورهای محیطی در افراد مستعد از نظر ژنتیک، مهم می باشند. درمان بیماران با تظاهرات عصبی سلایک ناامیدکننده است و رژیم فاقد گلوتن که درمان اصلی در سلایک محسوب می شود جز در موارد کمی قادر به اصلاح یا متوقف ساختن اشکالات عصبی نیست<sup>۳</sup> مگر اینکه بین شروع درمان یعنی شروع رژیم بدون گلوتن و بروز علائم عصبی فاصله اندکی (شش ماه)<sup>۹</sup> باشد. سلایک بیماری گاه مخفی است که تنها با فاکتورهای سرولوژیک قبل از بروز علائم عصبی و یا سایر علائم قابل ردیابی است و چنانچه همراهی بین MS و سلایک باشد، کشف سلایک و درمان زود هنگام آن مانع از سوار شدن علائم عصبی ثانویه به سلایک<sup>۱۰</sup> بر روی علائم عصبی ناشی از بیماری MS می شود و چه بسا در بهبود علائم عصبی ناشی از بیماری MS نیز نقش داشته باشد. در این تحقیق برآنیم تا با توجه به نقش مطرح شده پرولاکتین (PRL) (هورمون مترشحه از هیپوفیز قدامی که احتمالاً از سلول های ایمنی نیز ترشح می شود)<sup>۱۱</sup> به طور همزمان سطح سرمی PRL و ارتباط آن را با مثبت شدن فاکتورهای سرولوژیکی سلایک در بیماران MS مورد مطالعه قرار دهیم تا شاید به تستی ارزان تر و مقرون به صرفه تر در بررسی میزان فعالیت و شدت دو بیماری دست یابیم.

### روش بررسی

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی طراحی شده است. تعداد ۳۴ بیمار بزرگسال (۴۰-۱۵ سال) مراجعه کننده به بیمارستان امیر اعلم در سال ۸۵-۸۴ که توسط نورولوژیست مورد ارزیابی قرار گرفته و تشخیص بیماری MS با توجه به کرایتریای McDonald داده شد.<sup>۱۲</sup> نمونه گیری به روش غیر تصادفی ساده انجام شد. معاینات کامل نورولوژیک و تست های تشخیصی بیماری MS مانند MRI، امتحان

تغییرات مورفولوژیک یا پاتولوژیک در بافت روده وجود نداشت. در دو بیمار دیگر تغییرات خفیف در پرزهای روده (اکثریت پرزها از نظر طول و نما نرمال بودند) به همراه دئودنیت مزمن (وجود سلولهای التهابی مزمن با انتشار غیراختصاصی بیماری سلیاک) گزارش شد. هیچ یک از نماهای پاتولوژیک قابل انتظار جهت تشخیص بیماری سلیاک دیده نشدند. در گروه کنترل نیز بیوپسی دئودنوم در دو فرد انجام شد که بافت دئودنوم نرمال و بدون تغییرات مورفولوژیک پرزها یا نمای پاتولوژیک دیگری گزارش شد. تیترا بالای آنتی بادی ضد اندومیزیال ( $10 \text{ u/ml}$ ) در هیچ یک از بیماران مبتلا به MS و افراد گروه کنترل یافت نشد. میانگین تیترا آنتی بادی ضد اندومیزیال در گروه مورد و کنترل به ترتیب  $1/66 \text{ u/ml}$  و  $1/04 \text{ u/ml}$  با دامنه اطمینان  $\pm 0/58$  و  $\pm 0/38$  بود، (جدول ۱)، بدین ترتیب مشخص شد که تیترا این آنتی بادی در محدوده نرمال خود در گروه بیماران MS به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود، این مقایسه

در  $0/9$  افراد گروه مورد و در  $2/9$  افراد گروه کنترل وجود داشت. (در گروه بیماران MS در کل سه بیمار AGA بالا داشتند که در یک نفر آنها هم IGA و هم IgG مثبت بود و در دو نفر دیگر IgG یا IGA مثبت شد ولی در گروه کنترل مواردی که تیترا مثبت IGA AGA داشتند غیر از مواردی بودند که از نظر IGA AGA نتایج مثبت داشتند). میانگین تیترا IGA AGA در دو گروه مورد و کنترل به ترتیب  $5/84 \text{ u/ml}$  و  $2/35 \text{ u/ml}$  بود. تفاوت تیترا این آنتی بادی در دو گروه مورد و کنترل از نظر آماری دارای  $p=0/051$  بود. میانگین تیترا IGA AGA در دو گروه مورد و کنترل به ترتیب  $5/56 \text{ u/ml}$  و  $4/94 \text{ u/ml}$  بود. تفاوت تیترا این آنتی بادی در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود،  $p=0/48$  (جدول ۱). در گروه بیماران MS، چهار بیماری که تیترا بالای آنتی بادی ضد گلیادین (IgG یا IGA یا هر دو) داشتند تحت آندوسکوپي و سپس بیوپسی دئودنوم توسط متخصص گوارش قرار گرفتند. در بررسی های پاتولوژی تهیه شده از نمونه ها در دو نفر از بیماران

جدول-۱: میانگین تیترا آنتی بادی ها و پرولاکتین در دو گروه

فاکتور خونی	ابتلا به MS	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار میانگین
آنتی گلیادین نوع IgG (u/ml)	MS-	۳۴	۲/۳۵	۵/۵۸	۰/۹۵
	MS+	۳۴	۵/۸۴	۸/۵۶	۱/۴۶
آنتی گلیادین نوع IGA (u/ml)	MS-	۳۴	۴/۹۴	۲/۸۵	۰/۴۹
	MS+	۳۴	۵/۵۶	۴/۲۷	۰/۷۳
آنتی اندومیزیال نوع IGA (u/ml)	MS-	۳۴	۱/۰۴	۰/۱۱	۰/۱۹
	MS+	۳۴	۱/۶۶	۱/۷۲	۰/۲۹
پرولاکتین (mIU/l)	MS-	۳۳	۵۳۷/۳۳	۳۴۳/۶۱	۵۹/۸۱
	MS+	۲۱	۴۰۷/۳۷	۳۰۶/۳۸	۶۶/۸۵

جدول-۲: میانگین تیترا آنتی بادی ها و پرولاکتین در گروه بیماران مبتلا به اسکروز متعدد با توجه به شدت بیماری

فاکتور خونی	ابتلا به MS	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار میانگین
آنتی گلیادین نوع IgG (u/ml)	RR	۳۰	۶/۰۹	۸/۹۷	۱/۶۳
	SP	۴	۳/۹۳	۴/۷۳	۲/۳۶
آنتی گلیادین نوع IGA (u/ml)	RR	۳۰	۵/۴۳	۴/۴۲	۰/۸۰
	SP	۴	۶/۵۳	۳/۲۰	۱/۶۰
آنتی اندومیزیال نوع IGA (u/ml)	RR	۳۰	۱/۷۵	۱/۸۲	۰/۳۳
	SP	۴	۱/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
پرولاکتین (mIU/l)	RR	۱۹	۴۳۷/۰۴	۳۰۷/۴۶	۷۰/۵۳
	SP	۲	۱۲۵/۵۰	۹/۱۹	۶/۵۰

RR=Relapsing\_Remitting, SP=Secondary\_Progressive

۰/۰۴۱ محاسبه شد. اندازه‌گیری سطح سرمی پرولاکتین جهت بیماران گروه مورد و افراد گروه کنترل به عمل آمد که در گروه بیماران MS، ۲۱ نفر نتایج خود را در اختیار ما قرار دادند. سطح سرمی پرولاکتین در گروه کنترل ۵۳۷/۳۳ mIU/L با دامنه اطمینان  $\pm 119/9$  و در گروه MS، ۴۰۷/۳۷ mIU/L با دامنه اطمینان  $\pm 133/6$  بود. اختلاف دو گروه با  $p=0/16$  معنی‌دار نبود. ۳۰ بیمار در گروه بیماران MS، از نظر شدت بیماری فرم (RR) Relapsing Remitting و چهار بیمار فرم (SP) Secondary Progressive را دارا بودند. میانگین تیتراژ آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در گروه SP بالاتر از RR نبود. (۱ u/ml) در برابر  $1/75$  u/ml با دامنه اطمینان  $\pm 0/66$ ) تفاوت معنی‌داری یافت نشد ( $p=0/4$  جدول ۲). میانگین تیتراژ IgG AGA در گروه RR بالاتر از گروه SP بود (۶/۰۹ u/ml) در برابر  $3/93$  u/ml که اختلاف موجود با  $p=0/6$  معنی‌دار نبود (جدول ۲). میانگین تیتراژ IgA AGA در گروه SP بالاتر از گروه RR بود.  $6/5$  u/ml در برابر  $5/4$  u/ml که البته این تفاوت معنی‌دار نبود، ( $p=0/6$  جدول ۲). میانگین تیتراژ سرمی پرولاکتین نیز در گروه SP پائین‌تر از گروه RR بود  $437/04$  در برابر  $125/50$  mIU/L که تفاوت موجود با  $p=0/17$  معنی‌دار نبود. بین سطح سرمی پرولاکتین و تیتراژ آنتی‌بادی‌های IgA AGA و IgG AGA و آنتی‌اندومیزیال IgA در کل و به تفکیک در گروه مورد و کنترل رابطه‌ای وجود نداشت. Pvalue همبستگی این دو در بازه  $0/6-0/1$  بود. لازم به ذکر است در هیچ‌یک از افراد گروه مورد و کنترل علائم گوارشی ذکر شده در پرسشنامه شامل کاهش وزن، نفخ، اسهال مزمن، استئاتوره و علائم غیراختصاصی گوارشی وجود نداشت.

## بحث

ارتباط بین بیماری MS و بیماری سلیاک به دنبال موفقیت رژیم غذایی فاقد گلوتن در درمان گروهی از بیماران MS از دوران قدیم مطرح بوده است. در ابتدا اطلاعات کمی در مورد مورفولوژی روده و یا وضعیت آنتی‌بادی‌ها وجود داشت. اختلال در تنظیم ایمنی و نقص در آپوپتوزیس یافته‌های مشترکی در هر دو بیماری بودند که از این زمینه حمایت می‌کردند.<sup>۱۳</sup> در سال ۱۹۹۶ گزارش شد که ۵۷٪ بیماران مبتلا به اختلالات نورولوژیک کریپتوزنیک از نظر (IgG یا IgA) یا هر دو) سرپوزیتیو هستند. در همین مطالعه ۵٪ بیماران با بیماری نورولوژیک شناخته شده و ۱۲٪ افراد کنترل سالم نیز AGA

سرپوزیتیو بودند.<sup>۱۴</sup> در دو مطالعه کوچک دیگر بیوپسی دئودنال در سه بیمار از ۲۶ بیمار مبتلا به MS پاتولوژیک بود ولی هیچ‌یک علائم گوارشی نداشتند.<sup>۱۳</sup> از طرفی در مطالعه‌ای بیوپسی ژنوم در ۱۴ بیمار مبتلا به MS انجام شد ولی هیچ شاهد سرولوژیک و یا مورفولوژیک و پاتولوژیک در بیوپسی، به نفع بیماری سلیاک یافت نشد.<sup>۱۳</sup> سالورتا و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای که وجود سلیاک را در بیماران MS با کمک tTG (آنتی بادی ضد ترانس گلوتامیناز) بررسی کرد، هیچ مورد مثبتی پیدا نکردند.<sup>۱۳</sup> در مطالعه ما، در کل شیوع تیتراژ بالای آنتی‌بادی ضد گلیادین در گروه MS،  $8/8$ ٪ و در گروه کنترل نیز  $8/8$ ٪ بود. بیوپسی دئودنال در افرادی که سطح بالای AGA را نشان دادند به نفع بیماری سلیاک نبود مقایسه میانگین تیتراژهای آنتی‌بادی ضد گلیادین IgA در دو گروه مورد و کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد. تفاوت تیتراژ IgG AGA در دو گروه مورد و کنترل با  $p=0/051$  از نظر معنی‌دار بودن حد مرزی دارد. اگر این تفاوت را معنی‌دار در نظر بگیریم در جهت مطالعاتی که نشان دادند در ۵٪ بیماران با بیماری نورولوژیک شناخته شده از جمله MS، تیتراژهای بالای AGA وجود دارد.<sup>۱۴</sup> گام برداشته‌ایم. ولی بیوپسی روده وجود سلیاک در این دسته از بیماران را رد می‌کند. این نتایج بار دیگر تأکیدی بر تفسیر با احتیاط تیتراژ بالای AGA در بیماران مبتلا به هر تظاهر نورولوژیک است. به نظر می‌رسد که شیوع سطوح بالای AGA در گروه بیماران MS ما شبیه به شیوع تیتراژ بالای AGA در جمعیت نرمال که حدود ۱۰٪ است،<sup>۱۵</sup> باشد از طرفی عده‌ای پیشنهاد می‌کنند که تفاوت معنی‌داری سطوح IgA AGA بین گروه بیماران MS و افراد سالم می‌تواند به علت افزایش برداشت پروتئین از روده بیماران باشد زیرا افزایش نفوذپذیری جدار روده در بیماری MS گزارش شده است.<sup>۱۵</sup> تیتراژ بالای آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در هیچ‌یک از افراد گروه مورد یا شاهد یافت نشد گرچه در محدوده نرمال سطح آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در گروه MS به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. از آنجا که آنتی‌بادی‌های ضد اندومیزیال و ضد ترانس گلوتامیناز شاخص‌های سرولوژیک حساس‌تر و اختصاص‌تری نسبت به AGA در کشف مواد تحت بالینی سلیاک هستند، عدم مثبت شدن آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در بیماران MS ما با بیوپسی منفی روده از نظر سلیاک همخوانی دارد، بالاتر بودن سطح آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در محدوده نرمال در گروه مورد نسبت به گروه کنترل می‌تواند با ماهیت اتوایمون بیماری MS و

گلیادین IGA یا IGG، و سطح آنتی اندومیزیا وجود ندارد. در مطالعه ما سطح سرمی پرولاکتین با شدت بیماری MS نیز ارتباطی نداشت. به نظر می‌رسد که اختلالات پرولاکتین برای تشخیص بیماری MS مشخصه نمی‌باشد. شاید بتوان گفت که اختلالات نورواندوکراین در بیماران MS ثانویه به درگیری التهابی فعال برخی از قسمتهای CNS مانند محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و یا عصب اپتیک باشد و به‌عنوان علت اولیه بیماری و تعیین‌کننده شدت و سیر بیماری مطرح نباشد.<sup>۱۸،۱۹</sup> به نظر می‌رسد جهت تایید عدم همراهی بیماری اسکروز متعدد با بیماری سلیاک نیاز به انجام مطالعاتی برای مقایسه بیان سایتوکاینها در دو بیماری و تفاوت الگوی HLA باشد. در این مطالعه حجم نمونه و پی‌گیری کافی جهت قضاوت در ارتباط پرولاکتین با شدت و سیر اسکروز متعدد میسر نشد. لذا به‌نظر می‌رسد انجام مطالعاتی با حجم نمونه کافی که ارتباط سطح سرمی پرولاکتین را با محل درگیری CNS در اسکروز متعدد بسنجند، مفید باشد.

فعالیت بیشتر دستگاه ایمنی در این افراد مرتبط باشد. نتایج مطالعه ما نشان داد که شدت بیماری MS (بر اساس فرم بیماری) با سطوح آنتی‌بادی‌ها ارتباط معنی‌داری ندارد. در مطالعاتی افزایش سطح پرولاکتین پایه و تحریک شده با TRH در گروه بیماران MS بالاتر از جمعیت نرمال گزارش شده و همچنین عنوان شد که سطح سرمی پرولاکتین رابطه معنی‌دار با شدت فعالیت بیماری سلیاک دارد.<sup>۱۶</sup> در مطالعه‌ای دیگر در بررسی تغییرات سطح سرمی پرولاکتین در MS مشخص شد که ارتباطی بین مقادیر پرولاکتین با سیر و دوره بیماری MS یا فعالیت آن وجود ندارد و پرولاکتین نمی‌تواند شاخصی برای میزان فعالیت بیماری در جمعیت بیماران MS باشد.<sup>۱۷</sup> ممکن است هایپر پرولاکتینمی از مشخصات MS در بیماران آسیایی باشد که درگیری عصب اپتیک را نشان می‌دهند.<sup>۱۸</sup> اندازه‌گیری سطح سرمی پرولاکتین در گروه مورد و کنترل در این مطالعه بیانگر این مطلب بود که رابطه‌ای بین سطح سرمی پرولاکتین و سطح آنتی‌بادی‌های ضد

## References

1. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-19.
2. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42.
3. Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22: 117-22.
4. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369-71.
5. Hagen EM, Gjerde IO, Vedeler C, Hovdenak N. Neurological diseases associated with celiac disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 439-42.
6. Feldman M. Celiac disease. In: Feldman M, Lawrence S, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2002; p. 1817-37.
7. Tesi N, Sugai E, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1415-23.
8. Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 393-6.
9. Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, Stangbellini V, Barbara G, Granito A, et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1276-81.
10. Mohn A, di Ricco L, Magnelli A, Chiarelli F. Celiac disease: associated vertigo and nystagmus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 317-8.
11. Draca S, Lević Z. The possible role of prolactin in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 1996; 47: 89-92.
12. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
13. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, et al. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004; 10: 711-2.
14. Pengiran Tengah CD, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62: 2326-7.
15. Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 239-41.
16. Azar ST, Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis. *Endocr Res* 1999; 25: 207-14.
17. Heesen C, Gold SM, Bruhn M, Mönch A, Schulz KH. Prolactin stimulation in multiple sclerosis--an indicator of disease subtypes and activity? *Endocr Res* 2002; 28: 9-18.
18. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohyagi Y, et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39: 296-9.
19. Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1067-76.

## Association of celiac disease with multiple sclerosis

Abolfazli.R.<sup>\*1</sup>  
Mirbagheri.A.<sup>2</sup>  
Rabbani Anari M.<sup>3</sup>

1- Department of Neurology  
2- Department of  
Gastroenterology  
3- Medical Students

Amiralam Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) and the gluten intolerance disease, celiac disease, (CD) are immune-mediated diseases. Better testing for antibodies associated with CD, including anti-gliadin antibody [AGA], as well as anti-endomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies, has improved the diagnosis of CD. Certain neurologic conditions have a reported association with CD. Previous researchers have investigated the role of a gluten-free diet in the treatment of MS and found no benefits. Here, we investigate the possible immunological association of CD with MS.

**Methods:** Using ELISA, we estimated serum IgG and IgA anti-gliadin and IgA anti-endomysial antibodies in 34 MS patients, who were new or previous cases without immunosuppressant treatment for at least the last six months. The mean age was 29.6 years (range 15-46 years), with 30 patients relapsing-remitting, and four secondary-progressive MS. Thirty-four random anonymous blood donors were used as serologic controls (mean age 31.4 years, range 19-50 years). The individuals in both groups with elevated AGA (IgG or IgA) or anti-endomysial antibody (IgA) underwent duodenal biopsy.

**Results:** In the MS group, high levels of IgG AGA were found in 5.9% of the subjects, and 5.9% had elevated IgA AGA. In the controls, elevated IgG AGA was detected in 5.9% of the subjects and IgA AGA in 2.9% ( $p=0.051$  and  $0.48$ , respectively). For IgG and IgA AGA levels, no significant differences were found between the patient and control groups. IgA anti-endomysial antibodies were not found in either group. Upon biopsy, the specific pathological features of celiac were absent.

**Conclusion:** The same number of MS patients and controls had high levels of AGA, with normal levels of IgA anti-endomysial antibodies, which is more specific for CD, while the GI biopsies from both groups were not specific for CD. Therefore, AGA levels in any neurologic case should be interpreted with caution. The present study showed no association between MS and CD.

**Keywords:** Multiple sclerosis, celiac disease, anti-gliadin, anti-endomysial, prolactin, duodenal biopsy.

\* Corresponding author: Dept. of  
Neurology, Amiralam Hospital, Saadi  
Ave., Tehran. Tel: +98-21-66706106  
email: abolfazl@sina.tums.ac.ir