جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مستشفى الأطفال

مستضدات الكريات البيض البشرية (DQ8 , DQ2) و الداء الزلاقي

Human Leukocyte Antigens (DQ2 , DQ8) and Celiac Disease

بحثٌ علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير) في الأمراض الهضمية عند الأطفال

برئاسة الأستاذ الدكتور

سمير سرور

بإشراف الأستاذ المساعد الدكتور

لينا خوري

إعداد الدكتور

جمال عبد الناصر الجرادات

عام 2017م

شكر و تقدير

أغلى من في الوجود .... زوجتي نور و ابنتي ليان

والدي العزيزين رحمكما الله

الأستاذة الدكتورة لينا خوري ....الإنسانة و المعلمة

السادة الأساتذة أعضاء لجنة التحكيم الموقرين

الدكتور حسام مراد و فريق عمله في الهيئة السورية للطاقة الذرية

الأطفال الذين وافقوا على الدخول بالدراسة و ذويهم

أخوتي و أصدقائي

أقول لكم جميعاً شكراً من كل قلبي

« فهرس البحث »

الدراسة النظرية

تعريف.....7

نظرة تاريخية.....7

الوبائيات.....8

العوامل المسببة للإمراضية.....11

1- العوامل البيئية.....12

2- العوامل الوراثية.....14

- مقدمة وراثية مناعية.....15
- أنماط HLA المترافقة مع الداء الزلاقي.....18

3- العوامل المناعية.....22

الآلية الإمراضية.....24

التصنيف.....29

المجموعات عالية الخطر.....30

التظاهرات السريرية.....36

أولاً : التظاهرات الهضمية.....36

ثانياً : التظاهرات خارج الهضمية.....36

التشخيص.....41

أولاً : المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق مع أعراض و علامات توحي بالداء الزلاقي.....42

ثانياً : المقاربة التشخيصية للأطفال و المراهقين غير العرضيين مع وجود حالة مؤهبة للداء الزلاقي.....44

الاختبارات التشخيصية.....46

أولاً : الاختبارات غير النوعية.....46
ثانياً : الاختبارات النوعية.....47
1- المعايرة المصلية الأضداد.....47
2- تنميط HLA.....49
3- خزعة الأمعاء.....49
العلاج.....52
المتابعة.....53

الدراسة العملية

هدف الدراسة.....56
طريقة الدراسة.....56
المواد.....56
تعاريف إحصائية.....57
نتائج الدراسة الأولى.....58
1- توزع الحالات حسب العمر عند التشخيص.....58
2- توزع الحالات حسب الجنس.....59
3- توزع الحالات حسب التصنيف السريري للمرض.....60
4- القصة العائلية عند الأقارب.....61
5- توزع الحالات حسب العمر عند إدخال الغلوتين في الغذاء.....62
6- توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية عند مرضى الداء الزلاقي العرضي.....63
7- توزع الحالات حسب نتيجة الغلوبولينات المناعية.....64
8- توزع الحالات حسب نتيجة معايرة الأضداد.....65
9- توزع الحالات حسب نتيجة خزعة الأمعاء.....66
10- توزع الحالات حسب نتيجة تنميط مستضدات الكريات البيض البشرية DQ2 و DQ8.....67
11- العلاقة بين التصنيف السريري و التنميط.....69
12- العلاقة بين أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي و التنميط.....70
13- العلاقة بين خزعة الأمعاء و التنميط.....70
نتائج الدراسة الثانية.....72

1- التنميط عند أقارب الدرجة الأولى.....72
2- التنميط عند مرضى الداء السكري نمط أول.....73
3- التنميط عند مرضى متلازمة داون.....74
4- التنميط عند مرضى الداء الكبدي المناعي.....75
5- التنميط عند مرضى عوز IgA.....76

مناقشة النتائج.....77

التوصيات.....80

المراجع.....81

الدراسة النظرية

مستضدات الكريات البيض البشرية (DQ2,DQ8) و الداء الزلاقي

Human Leukocyte Antigens (DQ2,DQ8) and Celiac Disease

تعريفDefinition[1] :

الداء الزلاقي (و يُعرف أيضاً باعتلال الأمعاء الحساسة للغلوتين أو الذرب غير الإستوائي) هو التهاب أمعاء دقيقة متواسط بالمناعة مُحرض بهضم غليادين القمح و البرولامينات المرتبطة به عند أشخاص مؤهبين وراثياً ، مُسبباً أعراض هضمية و خارج هضمية ، و يترافق مع مورثات خاصة بمستضد الكريات البيض البشري HLA و مورثات أخرى غير خاصة به ، كما يترافق مع اضطرابات مناعية ذاتية أخرى كالداء السكري نمط أول و التهاب الدرق المناعي الذاتي ، فالداء الزلاقي هو النتيجة النهائية لاجتماع ثلاثة عوامل تبلغ ذروتها بحدوث أذية بمخاطية الأمعاء الدقيقة ، و هذه العوامل هي التأهب الوراثي و العوامل البيئية المحيطة و العوامل المناعية.

نظرة تاريخية Historical View:

أتى أول وصف للمرض قبل حوالي 2000 سنة من قبل الطبيب Aretaeus[2] من Kappadocia (تركيا حالياً) حيث لاحظ وجود إسهال مع سوء امتصاص عند أحد المرضى فاستخدم مصطلح Coeliac الآتي من الإغريقية Koiliakos أو البطن ، و لم يأتِ وصف أدق للمرض حتى أواخر القرن التاسع عشر و بالتحديد عام 1888 من قبل الطبيب البريطاني Samuel Gee الذي قدم تقريراً بعنوان "On the Celiac affection"[3] و تناول فيه أعراض سوء امتصاص مزمن عند أطفال بعمر 1 – 5 سنوات ، و استطاع أن يستنتج ارتباط سوء الامتصاص بالغذاء غير أنه فشل في وضع الحمية المناسبة.

أما الاختراق التالي في فهم المرض فكان بالصدفة من خلال الكوارث و الحروب و بالتحديد إبّان الحرب العالمية الثانية حيث انخفضت الامدادات الغذائية و أصبح القمح سلعة نادرة ، فلاحظ الطبيب الهولندي Willem K Dicke الانخفاض المقابل في الوفيات بين الأطفال المصابين بالداء الزلاقي[4] ، و لتأكيد ذلك الارتباط قام Dicke بتجارب

مضبوطة و قدّم للأطفال المصابين بالمرض حميات محددة ثم اختبر برازهم من حيث الوزن و كمية الدسم كمقياس لسوء الامتصاص و تبين له في النهاية أن القمح و الشعير و الجاودار (و بدرجة أقل الشوفان) حرّضوا سوء الامتصاص و يمكن عكسه باستبعاد هذه الحبوب من الحمية ، ثمّ بعد فترة قصيرة عُثر على العامل السام في القمح و هو جزء من بروتين القمح ذوّاب في الكحول ألا و هو الغلوتين.

أما إصابة الداء الزلاقي للأمعاء الدقيقة فأول ما وصفت عام 1954م و كانت الموجودات الأساسية هي التهاب المخاطية و فرط تصنع الخبيئات و ضمور الزغابات[5] .

ويأتي عام 1969 لتنشر الجمعية الأوروبية لأمراض الهضم و الكبد و التغذية عند الأطفال ESPGHAN المعايير التشخيصية للداء الزلاقي لأول مرة[6] حيث اعتمدت المعايير على وجود تظاهرات و صفية سريرية و نسيجية ثم حدوث استجابة سريرية و نسيجية للحمية الخالية من الغلوتين ثم النكس السريري و النسيجي التالي لاختبار التحدي، و عُدّلت هذه المعايير عام 1990 لتستغني عن الخزعة الثالثة المجراة بعد النكس و أصبحت لا تُعاد إلا في حالات خاصة ستُذكر لاحقاً.

عام 2012 وضعت الجمعيتان الأوروبية و الأمريكية الشمالية لأمراض الهضم و الكبد و التغذية عند الأطفال بروتوكولاً تسلسلياً للتشخيص لتجنب التشخيص الزائد و الناقص للمرض ، كما أنه تضمن استراتيجية لتشخيص الداء الزلاقي الكامن عند المجموعات عالية الخطر.

الوبائيات Epidemiology:

ينتشر الداء الزلاقي في مناطق مختلفة من العالم خلافاً للاعتقاد السابق بأنه يقتصر على الأوروبيين البيض ، فالدراسات المجراة في مناطق كان من المفترض أن تكون خالية من الإصابة (إفريقيا – الشرق الأوسط – آسيا – أمريكا الجنوبية) بيّنت أن المرض كان موجوداً و لكن غير مشخّص ، و يبدو أن توزع الداء الزلاقي يتبع مناطق استهلاك القمح و حركات الهجرة ، ففي حين كانت التغذية سابقاً معتمدة على اللحم و الفواكه و الخضار ، فإنه من حوالي 10000 سنة في منطقة من الشرق الأوسط تسمى الهلال الخصيب (و تشمل الأناضول ، لبنان ، سوريا ، فلسطين ، و العراق) كان يزرع القمح و الشعير بنجاح بسبب الظروف البيئية المناسبة ، و قد انتقل بعض السكان في هذه المنطقة من حياة الترحال إلى الاستقرار في العيش حيث سمحت الزراعة بتأمين مخزونات الطعام ، و لاحقاً حدثت الهجرة إلى الغرب للحصول على أراضٍ جديدة

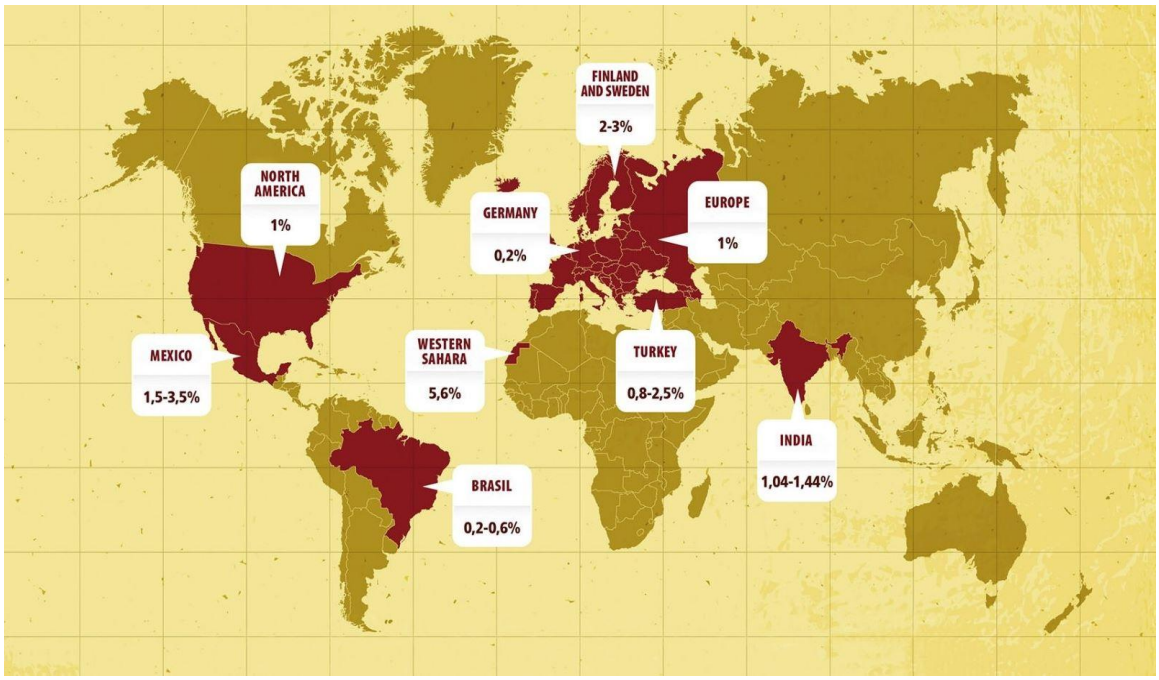
للزراعة ، و انتشر سكان هذه المنطقة حول حوض المتوسط (شمال إفريقيا و جنوب أوروبا) و أوروبا الوسطى، و استمر التوسع البشري من سنة 9000 قبل الميلاد حتى 4000 سنة قبل الميلاد و بذلك انتشرت زراعة القمح و الشعير في العالم القديم و وصلت أيضاً إلى شمال أوروبا (الدنمارك ، إيرلندا ، و الدول الإسكندنافية) لذلك فسكان أوروبا و شمال إفريقيا يتشاركون الخلفية الوراثية مع سكان الشرق الأوسط[7,8,9,10] .

و قد اعتُبر الداء الزلاقي لفترة طويلة على أنه مرض نادر في الطفولة، فقبل عشرين سنة كان معدل الانتشار بين 1:1000 و 1:2000 ، و قد اعتمدت هذه البيانات على حدوث المرض العرضي أو الشكل الكلاسيكي للمرض ، فجاء اكتشاف الأضداد الأكثر نوعية للمرض و الدراسات المسحية للسكان لتجعل الداء الزلاقي شائعاً أكثر مما اعتقد سابقاً ، و بشكل مشابه للأمراض المناعية الذاتية الأخرى فالداء الزلاقي أكثر انتشاراً عند الإناث منه عند الذكور بمقدار 1.3-1.5 :1 .

و يبلغ معدل انتشار الداء الزلاقي عالمياً نحو 1 % مع بعض الاختلافات في النسب بين بعض الدول لأسباب غير واضحة تماماً ، فمعدل الانتشار مرتفع في فنلندا (2 – 3 %) بينما في ألمانيا فقط 0.2 % بالرغم من تشارك هاتين الدولتين بالعوامل المحرضة (مستوى الوارد من الغلوتين و تكرار جينات HLA-DQ2,DQ8) ، و يبين الشكل(1)[11] معدل الانتشار لبعض دول العالم مع الانتباه إلى أن التشخيص يعتمد في بعض الدراسات على الاختبارات المصلية فقط و بعضها يعتمد على نتائج الخزعات ، و قليل منها يعتمد على كليهما معاً مع الاستجابة على الحمية الخالية من الغلوتين .

كما تشير الدراسات[12] أن هناك زيادة وقوع بمعدل 6.4 أضعاف في أسكوتلندا من 1990 حتى 2009 و بشكل خاص الحالات الكلاسيكية ، أي أنها زيادة حقيقية في انتشار المرض عند الأطفال ، أما في أمريكا فمعدل الانتشار كان 0.2 % عام 1975 و قد زاد 5 أضعاف خلال 25 سنة حسب دراسة Catassi[13] و زملائه عام 2014 ، و حسب دراسة أخرى[10] في جامعة ولاية مينيسوتا الأمريكية فمعدل الحدوث العام بغض النظر عن العمر و الجنس زاد من 11.1% في 2000-2001 إلى 17.3% في 2008-2010 و أسباب هذه التغيرات غير واضحة ، لكن قد يكون لها علاقة مع العوامل البيئية المحرضة (تغيرات في نوعية و كمية الغلوتين ، ممارسات تغذية الرضع ، و طيف الإنتانات المعوية ، و مستعمرات الجراثيم المعوية و غيرها) و قد تعزى أيضاً لزيادة الوعي للمرض و تحسن الوسائل التشخيصية .

أما في شمال إفريقيا و الشرق الأوسط فالمعدل التشخيصي لا يزال منخفضاً و غالباً بسبب قلة الموارد المتاحة ، ففي دراسة على طلاب المدارس غير العرضيين في تونس كانت نسبة الانتشار 1:157 ، فيما يسجل سكان الصحراء الغربية أعلى نسبة انتشار في العالم بواقع 5.6% و هذا الارتفاع قد يُفسر بالتكرار العالي لجينات DR3-DQ2 و العامل البيئي المتمثل بالتغير في عادات التغذية في العقود الأخيرة (نقص معدلات و مدة الارضاع الوالدي و الادخال الباكر للغلوتين في التغذية) و قد تكون المساعدات الإنسانية لعبت دوراً في ذلك، و في إيران تبلغ نسبت الانتشار 0.6% (1:165) و في تركيا 0.9% (1:115) بينما في دراسة أجريت من قبل David Branski[14] في الكيان الصهيوني كان معدل انتشار الداء الزلاقي السريري بين الكهول الصغار قبل التجنيد 0.12 % غير أن معدل الانتشار العام اعتماداً على النتائج المصلية الإيجابية كان 1.1 % كما أنه من كل 9 أشخاص إيجابيين مصلياً و خضعوا للتنظير فإن 6 أشخاص كان لديهم تغيرات نسيجية وصفية للداء الزلاقي ، و من نتائج الدراسة أيضاً أن نسبة الشكل السريري إلى الصامت بلغت 1 : 8 و هذا يشير لأن المرض منتشر بشكل كبير بين الكهولة الصغار في الكيان الصهيوني .



الشكل(1) : معدل انتشار الداء الزلاقي في بعض دول العالم حسب الدراسات

أما في شرق آسيا فمعرفة الوبائيات لا تزال محدودة و غالباً مقتصرة على الهند التي أصبحت أكثر إدراكاً للمرض عند الأطفال و الكهول ، و الداء الزلاقي في الهند مغمور في محيط حالات سوء التغذية Submerged in an ocean of malnutrition.

كما يبدو أن معدل انتشار المرض في الأجزاء الشمالية من الهند أعلى منه في الأجزاء الجنوبية لذلك يُطلق وصف حزام الزلاقي Celiac belt على انتشار الإصابة في الهند و هذا الأمر يُفسّر جزئياً بالانزياح في الاستهلاك من القمح إلى الأرز من الشمال إلى الجنوب Wheat rice shift ، و تشير دراسة هندية على 11610 من المتبرعين بالدم الأصحاء ظاهرياً أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بينهم كانت 0.56% أي 1 : 179 ، و في دراسة أخرى أجراها Makharia و زملاؤه على 2879 شخص كانت نسبة الانتشار 1.04% (1:96) أما نسبة الاختبارات المصلية الإيجابية 1.44% (1:69) و بالتالي قُدّر أن 5 - 8 مليون شخص في الهند مُتوقَع إصابتهم بالداء الزلاقي و المُشخص منهم عدة آلاف على أبعد تقدير[14].

أما باقي الدول كاليابان، أندونيسيا، كوريا الجنوبية، الفيليبين، و العديد من الجزر الصغيرة المحيطة فالمرجح أن المرض نادر فيها بسبب قلة استهلاك القمح و قلة تكرار جينات مستضدات الكريات البيض البشرية[14].

و رغم كل ما سبق تبين الدراسات المسحية أن الداء الزلاقي المشخص سريرياً لا يزال يشكل قمة جبل الجليد و أن القسم الأكبر من المرضى غيرمشخصين ، ففي دراسة على 17021 طفل من أطفال المدارس (6-15 سنة) في إيطاليا[12] كانت نسبة انتشار الداء الزلاقي 1:184 و كانت نسبة العرضيين لغير العرضيين 7:1 أي أن العدد المقدر للمصابين بالداء الزلاقي في إيطاليا حوالي 220 ألف ثلاثة أرباعهم "صامتون" سريرياً.

العوامل المسببة للإمراضية :

ينتج الداء الزلاقي من التداخل بين العوامل البيئية ، الوراثية ، و المناعية ، و إن فهم الآلية الإمراضية للداء الزلاقي سيساهم في كشف الآليات الأساسية للأمراض المناعية الذاتية الأخرى (مثل الداء السكري نمط أول) المشترَكة بين العديد من الاضطرابات الشائعة المسببة للأمراض.

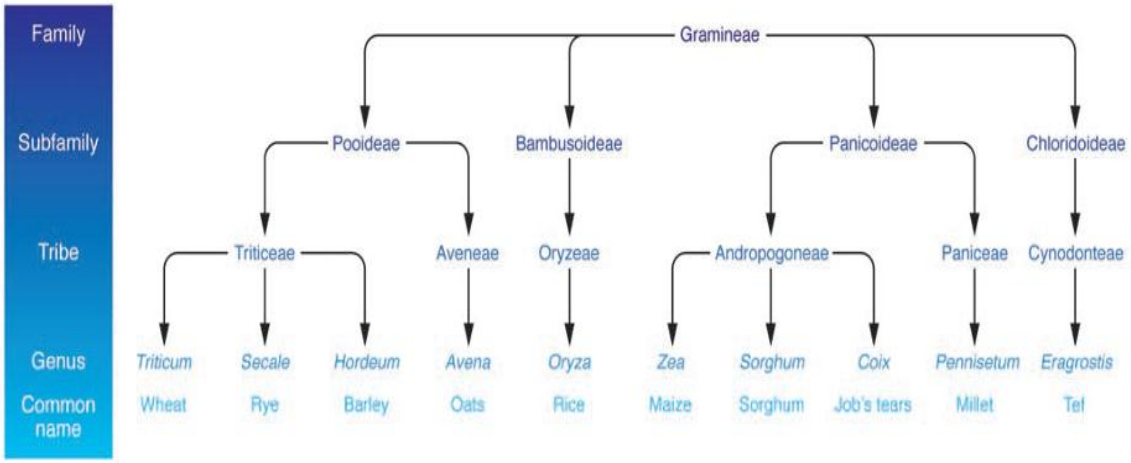
1- العوامل البيئية Environmental Factors:

أ- بروتينات الحبوب Cereal Proteins[15,16]:

يُعد كل من القمح ، الشعير ، و الجاودار من الحبوب المسببة للإمراضية عند مرضى الزلاقي ، بخلاف الأرز و الذرة التي تعد آمنة ، و تستخدم عادة كبديل للقمح في الحمية، أما الشوفان فلا يزال تحت التقييم علماً أن الدلائل الحالية عند الكهول بينت أن استخدامه كجزء من النظام الغذائي للمرضى الزلاقيين لم يكن له تأثيرات سلبية من ناحية الهجوع و شفاء المخاطية و مع ذلك فنسبة قليلة من المرضى لا يبدون تحملاً جيداً له، و هناك قلق بخصوص "تلوث" الشوفان بكميات محدودة من الغلياذين و لهذا يتوجب الانتباه قبل ادخاله للمرضى الزلاقيين.

و تنتمي كل هذه الحبوب إلى عائلة العشبيات (فصيلة النجيليات Gramineae) و تعتبر حبوب الشعير و الجاودار و بدرجة أقل الشوفان ذات علاقة تصنيفية وثيقة مع حبوب القمح، بينما الأرز و الذرة مختلفة عنها من الناحية التصنيفية (المخطط 1-1) ، و تحتوي سويداء بذرة القمح على صفوف مختلفة غير متجانسة من البروتين و ذلك حسب طريقة استخلاصها و انحلالها في المذيبات المختلفة ، و هذه الصفوف هي: الألبومينات Albumins ، الغلوبولينات Glubulins ، الغلياديناتGliadins ، و الغلوتينينات Glutenins.

المخطط (1-1) العلاقة التصنيفية من حيث المنشأ بين مختلف أنواع الحبوب



و الغلياديناتهي عبارة عن مركبات بسيطة أحادية الوحدة البنائية monomers ، و تصنف حسب النهاية النتروجينية لمتواليات الحمض الأميني إلى ألفا ، غاما ، و أوميغا،

بينما تشكل الغلوتينينات هياكل كبيرة متعددة الوحدات البنائية large polymeric structures ، و تصنف حسب الوزن الجزيئي إلى مرتفعة الوزن الجزيئي و منخفضة الوزن الجزيئي ، و تعد الغلياديناتو الغلوتينينات مركبات غلوتين نموذجية و تسميان معاً بالبرولامينات Prolamins و تحددان على التوالي لزوجة العجينة و مرونتها ، و يوجد لهذه البرولامينات نظير في الشعير يسمى هوردئين hordein و في الجاودار و يسمى سيكالين secalin، كما أن غنى هذه البرولامينات بالغلوتامين و البرولين يعطيها مقاومة للخمائر الحالة للبروتين في الجهاز الهضمي و يجعلها ركيزة جيدة لناقل الغلوتامين النسيجي tissue Trans Glutaminase ، و يؤدي الهضم غير الكامل للغلوتين إلى ظهور ببتيدات غلياديناتمشتقة من الغلوتين و منها 33mer الذي يحتوي محددات مستضدية للخلية التائية T cell epitopes ، و الشكل منزوع الأميد منه هو محرض كامن للخلية التائية $CD4^+$ مولداً بعملية نزع الأميد هذه بقايا حمض الغلوتاميك الأساسية للارتباط بمستضدات الكريات البيض البشرية DQ (HLA-DQ) عند المرضى الزلاقيين ، و قد تم العثور على العديد من هذه المستضدات المقيدة في المحددات المستضدية للخلايا التائية بشكل عناقيد في مواضع بقايا الغلياديناتالغنية بالبرولين و التي هي موضع الهدف لعملية نزع الأميد التي يقوم بها ناقل الغلوتامين النسيجي .

و هناك اختلاف في آلية تكوين المناعة بين أصناف الحبوب المسببة للمرض ، و العمل جارٍ لتحديد أصناف القمح ذات المحتوى المنخفض من المحددات المستضدية للخلايا التائية لاستخدامها في برامج الابذار و التكاثر ، و بجميع الأحوال فإن السمية على ما يبدو لا تقتصر على المحددات المستضدية للخلايا التائية $CD4^+$ ، ففي المختبر و في الجسم الحي أظهرت الدراسات أن ببتيدات أخرى لا تتفاعل مع الخلايا التائية $CD4^+$ يمكنها أن تدخل بالإمراضية بقدرتها على تفعيل آليات المناعة المتأصلة innate immunity ، أو تفاعلها مع الخلايا التائية السامة للخلايا $CD8^+$.

ب- العوامل البيئية الأخرى Other Environmental Factors[17] :

إن معدل التوافق العالي للتوائم أحاديي الزيجوت ، و الخطر المتماثل المشاهد بالتوائم ثنائيي الزيجوت و الأشقاء الآخرين يقترح أن البيئة المشتركة لها تأثير يُذكر، و من ناحية أخرى فالتغيرات في حدوث المرض حسب الزمان و المكان تشير لأهمية العوامل البيئية الأخرى غير الغلوتين في الداء الزلاقي.

و يبدو أن ممارسات التغذية عند الرضع ذات صلة أيضاً ، فهناك أدلة مستجدة بخصوص تأثير وقت و أسلوب التعرض للغلوتين على التعبيرية السريرية للداء الزلاقي ، و أغلب الدراسات لاحظت انخفاض خطر الإصابة عند ادخال الغلوتين بكميات متدرجة مع الاستمرار الموازي بالإرضاع الوالدي ، و مما قاد إلى إجراء الدراسات "وباء" الداء الزلاقي الذي حدث في السويد (1984 - 1996) حيث زاد معدل انتشار الداء الزلاقي بين الأطفال دون السنتين من العمر بمعدل 4 أضعاف ، و قد ارتفع معدل الداء الزلاقي بين الأطفال المولودين خلال هذه الفترة إلى 3% بعمر 12 سنة ، و قد راجع ثلث الحالات بسبب الأعراض ، و تم تشخيص الحالات الباقية من خلال برامج المسح ، و قد كان بدء و انتهاء هذه الحالة الوبائية مفاجئاً و تزامن مع تغيرات نوعية في ممارسات تغذية الرضع ، و مع ذلك لم يثبت الارتباط العرضي بين هذه الممارسات و خطر الداء الزلاقي ، و رغم أنه ما زال غير معروفٍ بالضبط ما هو العمر الملائم لإدخال الغلوتين فإن برامج التغذية في السويد تؤكد بجميع الأحوال على الإدخال التدريجي للغلوتين مع استمرار الإرضاع الوالدي بذات الوقت ، و قد عاد معدل انتشار المرض بين الأطفال الصغار لمستوى ما قبل "الوباء" ، و الدراسات المستقبلية بحاجة أن تحدد فيما إذا كانت هذه الممارسات تنقص من خطر تطور الداء الزلاقي على مدى الحياة أو أنها تؤخر بدء ظهوره فقط .

أما ما يخص العوامل الإنتانية ، فالدور المحتمل عبر الإنترفيرون ألفا و الأدلة الوبائية التي تشير لزيادة الخطر بشكل متناسب مع شهر الولادة ، يقترحان احتمال تورط عدوى فيروسية في الإمراضية ، و أيضاً يمكن أن تسهم نوب الإنتان بشكل كامن عبر زيادة نفوذية الأمعاء مع زيادة اختراق المستضد أو من خلال دفع الجهاز المناعي للاستجابة عبر الخلايا التائية المساعدة Th1 ، و فيروس الروتا يبدو مرشحاً جيداً لهذه الفرضية فالإنتان المتكرر بالروتا نبّأ بخطر أعلى للداء الزلاقي المتواسط بالمناعة الذاتية ، و فوق ذلك التماثل المذكور بين بروتين فيروس الروتا المعادل VP7 و أنزيم ناقل الغلوتامين النسيجي.

2- العوامل الوراثية Genetic Factors :

يمكن أن تحدد قابلية الإصابة بالداء الزلاقي بشكل كبير من العوامل الوراثية ، و قد بُنيت هذه الفرضية إثر وجود حالات متكررة للمرض في العائلات ، فمعدل انتشار الداء الزلاقي بين أقارب الدرجة الأولى حوالي 10% ، كما أن 75% من التوائم أحاديي الزيجوت وجد لديهم نسبة توافق للإصابة بالمرض ، و معدل التوافق بين

الأشقاء متطابقي HLA 30% و هذا يشير إلى جزءٍ هام من خرائط التأهب الوراثي لمنطقة HLA على الصبغي السادس .

- **مقدمة وراثية و مناعية[18] :**

إن المركبة الوراثية الأكثر توافقاً مع ظهور الأمراض المناعية الذاتية هي المورثات المرمزة لمعقد التوافق النسيجي على سطح الكريات البيض ، و معقد التوافق النسيجي Major Histocompatibility Complex (MHC) هو عبارة عن جزيئات بروتينية تتواجد على سطوح الخلايا ، و هذه الجزيئات البروتينية ناتجة عن تعبير مورثي لمورثات نرثها من كل من الأب والأم ، و هذه المورثات تتواجد بشكل أساسي على الذراع الصغير للصبغي السادس ، و يُقسم موقع مورثات MHC على الصبغي إلى 3 مواقع مورثية:

الصف الأول Class I : تتوضع عليه العديد من المورثات (HLA-A ، HLA-B ، HLA-C ، HLA-E ، HLA-F ، HLA-G)

الصف الثاني Class II : تتوضع عليه مورثات الأنماط DR ,DP ,DQ .

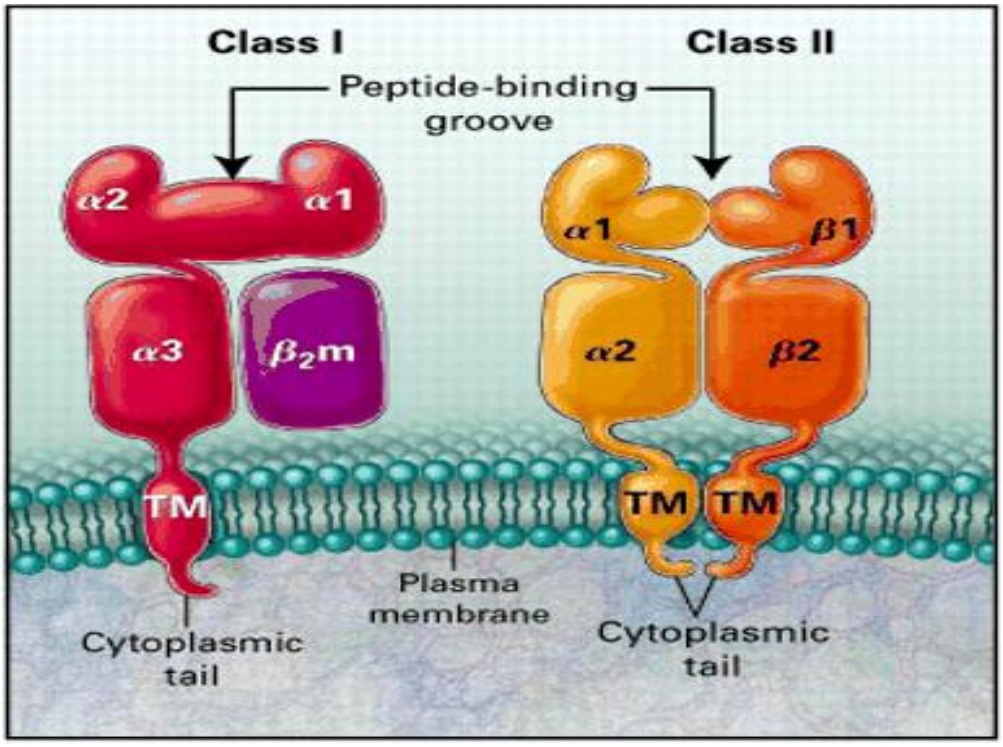
الصف الثالث Class III : يقوم بترميز بعض بروتينات المتممة وبعض السايتوكينات .

و تم اكتشاف معقد التوافق النسيجي الأعظمي أول مرة على سطوح الكريات البيض ، وعندها تمت تسميتها بمستضدات الكريات البيض البشرية Human Leukocytes Antigens (HLA) ، و تم التبين لاحقاً أن هذه المستضدات توجد على خلايا أخرى و عند كائنات عديدة غير الإنسان ، و تلعب هذه المستضدات دوراً هاماً بالقبول الغريسي (عملية زرع الإعضاء) ولهذا دعيت بمعقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC .

الصف الأول Class I :

تتألف الجزيئة البروتينية للصف الأول Class I من سلسلة ألفا طويلة مكونة من ثلاث أجزاء α1 ، α2 ، و α3 ، و من جزيء Microglobulin β2 . و جزء عابر للغشاء، و جزء قصير داخل خلوي في السيتوبلاسما (الشكل2) ، و في السلسلة ألفا فإن القسم الموجود في السيتوبلاسما يحوي مواقع للفسفرة ، و الجزء العابر للغشاء يحوي حموض أمينية كارهة للماء ، و يرتبط نطاق α3 من السلسلة ألفا مع CD8 الموجود على سطح الخلية التائية القاتلة السمية ، أما النطاقان α1 و α2 فهما يخضعان لتنوع شكلي Polymorphism هائل جد اً بين البشر، حيث يشكلان الثلم الرابط للمستضد ، أما

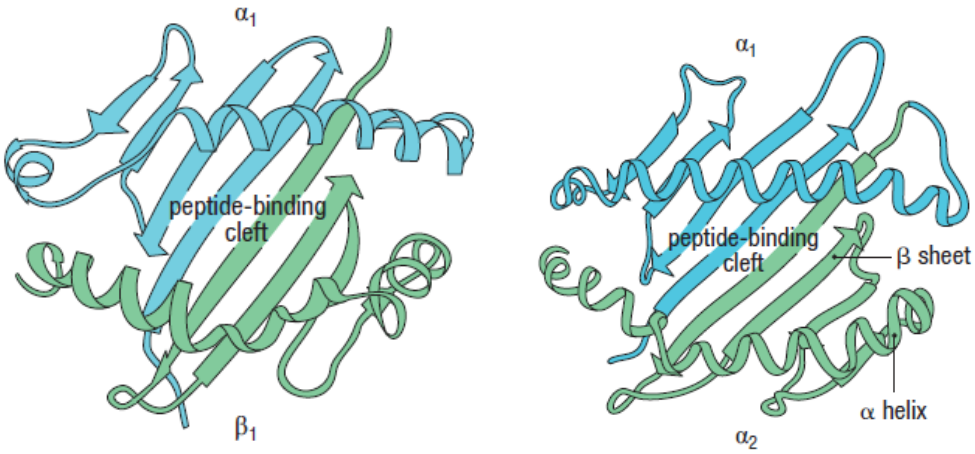
السلسلة β2microglobulin فهي ضرورية من أجل التعبير عن جزيئة MHC من الصف الأول ، وهي سلسلة ثابتة (لا تختلف) بين البشر non-polymorphic ، و يتشكل الثلم الرابط للببتيد من حلزونَيْ α يشكلان جداري الثلم المتقابلين ، و ثمانية صفائح β كأرضية للثلم ، و عدد الحموض الأمينية التي يتسع لها هذا الانخماص هو من - 10 8 حموض أمينية ، وبهذا لا يتجاوز الببتيد المرتبط حدو د الثلم إلى خارجه (الشكل3)، وتكون الببتيدات التي تتوضع ضمن هذا الثلم قادمة من بروتينات داخلية أو فيروسية ، ويتم تقديمها للخلايا CD8 غالباً.



الشكل(2) : يوضح بنية الصفين الأول و الثاني لمعقد التوافق النسيجي

الصف الثاني Class II :

تتألف الجزيئة البروتينية للصف الثاني Class II من سلسلة ألفا مكونة من جزئين α1 و α2 ، و من سلسة بيتا مكونة من جزئين β1 و β2 ، و جزئين عابرين للغشاء ، و جزئين قصيرين داخل خلويين في السيتوبلاسما (الشكل2) ، و تكون السلسلتان α و β متساويتين في الطول تقريباً ، و إن النهاية الحرة للسلسلتين هي النهاية الأمينية ، أما النهاية داخل الخلوية فهي النهاية الحمضية.



الشكل(3) : كيفية تشكيل الثلم الرابط للببتيد في الصف الأول (اليمين) و الثاني (اليسار) من معقد التوافق النسيجي

يحوي الجزء العابر للغشاء حموض أمينية كارهة للماء ، و يعتبر النطاق ألفا 2 والنطاق بيتا 2 مصونان بشدة highly conserved ثابتان غير متعددا الشكل ، ويرتبطان مع CD4 الموجود على سطح الخلية التائية المساعدة ، و يقع موقع تثبيت المستضد بين α2 و β1 (النهاية الأمينية) ، ويكون متنوعاً شكلياً بشكل كبير .
و الثلم الرابط للببتيد هو المنطقة المحصورة بين α1 وَ β1 ، و يتكون من حلزونَيْ α يشكلان جداري الثلم المتقابلين ، و ثمانية صفائح β كأرضية للثلم ، و عدد الحموض الأمينية التي يتسع لها هذا الانخماص يتراوح من 13-25 حمض أميني وهو أكبر من عدد الحموض الأمينية التي يتسع لها الانخماص في MCH-I ، ولهذا قد نجد بعض الحموض الأمينية خارج الثلم المحدد لأنها تتجاوز حدود الببتيد الرابط للمستضد ، و تكون الببتيدات التي ترتبط إلى الثلم الموجود على MHC II قادمة من بروتينات خارجية.

ويُقسم كل صف من الصفوف الثلاثة السابقة إلى تحت مناطق Subregions ، تضم كل تحت منطقة عدة مورثات(جينات) ، ويهمّنا منها تحت مناطق الصف الثاني و هي DR ، DQ ، و DP ، و يوجد في كل تحت منطقة Subregion مجموعتان من الجينات ، كل مجموعة منها ستعبر عن سلسلة بروتينية عند ترجمتها ، أي ترمّز كل تحت منطقة سلسلتين(سلسلة α وسلسلة β) ، لكن هذه الجينات تخضع لتنوع هائل ، حيث توجد العديد من الألائل لكل جين بين البشر ، وتختلف هذه الألائل عن بعضها بشكل بسيط حيث تختلف البروتينات الناتجة عنها بعدد بسيط من الحموض الأمينية ، ففي الموقعDP يوجد حوالي

28 أليل للمورثة DP- α و 136 أليل للمورثة DP- β ، و في الموقع DQ يوجد حوالي 35 أليل للمورثة DQ- α ، و 106 أليل للمورثة DQ- β ، و في الموقع DR يوجد حوالي 3 أليل للمورثة DR- α و 814 أليل المورثة DR- β ، ولكن عند الإنسان الواحد لا يوجد إلا أليل واحد موافق لأحد المورثات على الصبغي في الموقع المورثي و بالتالي لأن الإنسان يملك أزواجاً من الصبغيات فهو يملك أليلين موافقين لكل مورثة ، أي مثلاً يملك أليلين للمورثة DP-α من ال 28 الموجودين عند البشر وأليلين للمورثة DP-β وهكذا، وإن مجموعة أليلات MHC الموجودة على صبغي واحد تدعى بالنمط الفرداني Haplotype ، وإن بعض هذه الأليلات تابعة للمواقع المورثية الستة التي تهمنا في التنميط(A, B, C, DR, DQ & DP) .

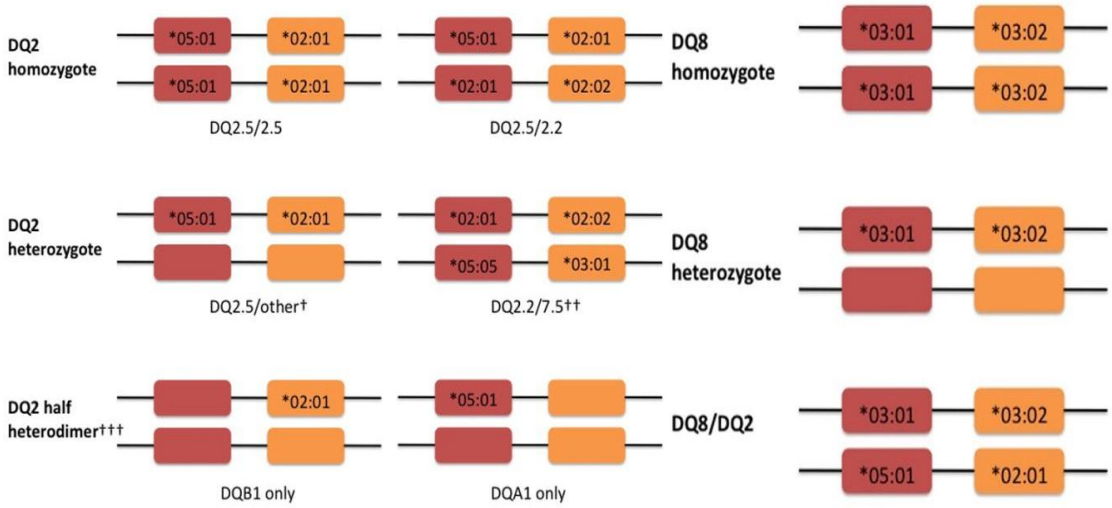
إذاً يرث الابن نمط فرداني كامل من الأب و نمط فرداني آخر من الأم بما تملكه هاتان المجموعتان من ألائل ، أي أن هناك 4 احتمالات للأبناء منطقياً ، ولكن في % 1 من الحالات قد يحدث عبور صبغي بين مجموعتي النمط الفرداني اللتين يمتلكهما أحد الأبوين، ويدعى عندها النمط الفرداني الناتج (R) ، و في جزيئات MHC يتم اعتماد السيادة المشتركة للأليلات Codominant ، أي أن أليل المورثة القادم من الأب يعبّر عن بروتينات ، وأليل المورثة القادم من الأم يعبّرعن بروتينات أيضاً ، أي أن جميع هذه المواقع المورثية (12 موقع مورثي ، ستة من الأم و ستة من الأب) يكون مُعبَّراً عنها في الخلية الواحدة دون تنحي أيّ منها .

- **جزيئات HLA المتوافقة مع الداء الزلاقي[19,20] :**

الارتباط بين الداء الزلاقي و جزيئات HLA أول ما وجد مع الصف الأول منها HLA-B8 ، و لاحقاً وجد الارتباط الأقوى مع جزيئات الصف الثاني HLA-DQ2 و HLA-DQ8 التي تتوضع مورثاتها على الذراع القصير للصبغي السادس 6p21.

إن 90% من مرضى الداء الزلاقي الأوروبيين يحملون جزيء HLA-DQ2 ، مُرمَّزاً إما بشكل مقرون cis على النمط الفردانيHLA-DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 (HLA-DQ2.5cis) أو بشكل مفروق trans على النمط HLA-DR11-DQA1*0505-DQB1*0301/DR7-DQA1*0201-DQB1*0202 (HLA-DQ2.5trans) ، و 5% من المرضى يحملون HLA-DQ8 مرمزاً بِـ HLA-DQA1*0301-DQB1*0302، بينما نسبة كبيرة من باقي المرضى يحملون النمط الفرداني HLA-

DQA1*0201-DQB1*0202، و ننوه هنا إلى أنه في الاختبارات الوراثية فإن DQ2 مرادف تقريباً للمورثة DQB1*02 التي لها أليلين مشتركين محددين (DQB1*0201 و DQB1*0202) (الشكل(4)).



الشكل (4) : الأنماط الفردانية لجزيئي DQ2 و DQ8

و لأن الداء الزلاقي من الأمراض متعددة الوراثة فهذا يعني أن تعبيرية هذه الجزيئات (HLA-DQ2 و HLA-DQ8) هي ضرورية لكنها غير كافية لتسبب المرض و ذلك لأن 30-40% من البيض يحملون HLA-DQ2 و لكن 1% فقط هم من يصابون بالداء الزلاقي ، و من الجدير ذكره أن نسبة تكرار مشابهة لِ HLA-DQ2 عند البيض شوهدت عند سكان شمال و غرب إفريقيا و الشرق الأوسط و وسط آسيا ، و بعد ذلك يتناقص تكرار DQ2 من الغرب باتجاه الشرق مع تكرار منخفض لدى سكان جنوب شرق آسيا و غياب مفترض عند سكان اليابان ، أما DQ8 فمتوزع حول العالم بينما DQ2.5 شائع في أمريكا الجنوبية و الوسطى مع ملاحظة أن 90% تقريباً من الأمريكين الهنود يحملون DQ8 و قد يبدون النمط الظاهري للزلاقي .

في دراسة إسبانية[21] على جزيئات HLA التي تترافق مع الداء الزلاقي و التهاب الجلد الحلئي وجد أن 95% من الزلاقيين و 100% من مرضى التهاب الجلد الحلئي لديهم DQ2 و المرضى الباقين غير الحاملين لهذا الجزيء كان لديهم DQ8 .

مما سبق نستنتج أن وجود HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 ضروري لتطور الداء الزلاقي لكنها غير كافية لوحدها ، و تأثير الخطر المقدر بوجودها هو فقط 36-53% ، و تساهم

المورثات غير مستضدات الكريات البيض البشرية بمزيد من الأدلة على الخلفية الوراثية للداء الزلاقي أكثر من مستضدات الكريات البيض البشرية علماً أن مساهمة كل منها بمفردها متواضعة و منها CTLA4 ، IL2 ، IL21 ، CCR3 ، IL12A ، IL-18RAP ، RGSI ، SH2B3 ، و TAGAP .

في السنوات القليلة الماضية تم تسهيل البحث عن الجينات الإضافية من خلال تطبيق "الدراسات المرتبطة بنطاق الجينوم" Genome-Wide Association (GWAS) Studies و هي طريقة جديدة نسبياً لتحديد الجينات المسؤولة عن الأمراض من خلال البحث عن اختلافات صغيرة في الجينوم تدعى تعدد الأشكال النكليوتيدي المفرد single nucleotide polymorphisms تحدث عند أشخاص مع أمراض بعينها، و تشمل القائمة المؤقتة للمواقع الجينية المؤهبة للداء الزلاقي :

CILIAC1 على الصبغي السادس (HLA-DQ2,HLA-DQ8)

CILIAC2 على الذراع الطويل للصبغي الخامس5q31-33

CILIAC3 على الذراع الطويل للصبغي الثاني2q33 (يضم مورثات منظمة للخلية التائية CD28 ، CTLA4 ، و ICOS)

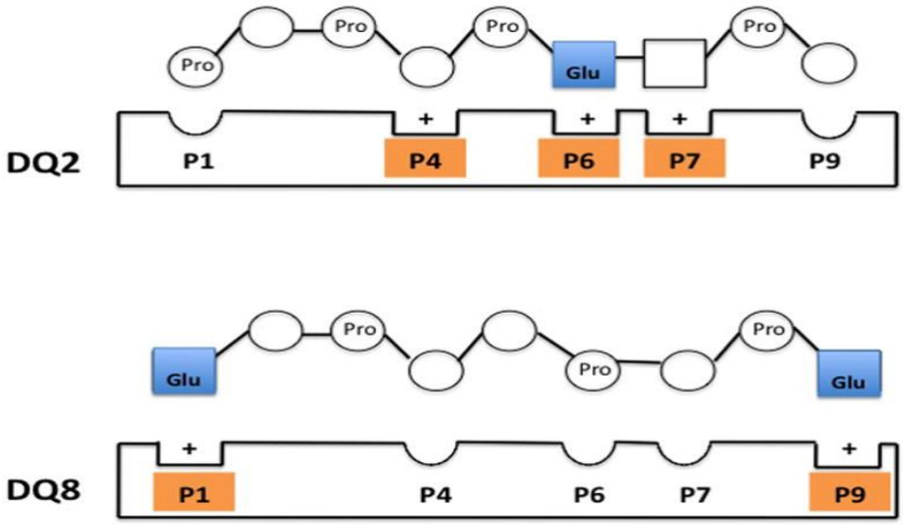
CILIAC4 (مورثة الميوسين IXB ، MYO09XB)على الذراع القصير للصبغي التاسع عشر19p13.1.

كما تم ذكر ارتباط جيني وثيق لـ PARD3 و MAGI2 عند مرضى الداء الزلاقي و التهاب الكولون القرحي ، و هذا يوحي بوجود عيب معوي مشترك في هذين المرضين.

و هناك مورثة أخرى مُعبّر عنها في معقد التوافق النسيجي الأعظمي MHC من الصف الأول على سطح الخلية المقدمة للمستضد هي HLA-B8 وُجدت مرتبطة بالداء الزلاقي في الجزائر ، العراق ، و تركيا ، كما سجلت تكرارات عالية لهذا الجزيء في إيرلندا و بريطانيا و أستراليا (نسبة ترافقه مع الداء الزلاقي بشكل عام بلغت 60-90%)[22].

و تلعب جزيئات HLA-DQ2 و HLA-DQ8 دوراً مفتاحياً في الداء الزلاقي بسبب خصائصها الفيزيوكيميائية و ربطها لببتيدات نوعية تم نزع أميدها بواسطة ناقل الغلوتامين النسيجي ، و تحتوي هذه الجزيئات على جيوب موجبة الشحنة مع أفضلية لربط الجزيئات سالبة الشحنة، و بشكل نوعي أكثر ففي DQ2 فإن موضع الليزين على

β71 له أولوية لربط البقايا سالبة الشحنة في المواضع P4 ، P6 ، P7 ، بينما في DQ8 فإن الموضع β57 يخلق بيئة أساسية مع أولوية لربط البقايا سالبة الشحنة في الموضع P9 (الشكل(5)).



الشكل (5) : مواضع ربط DQ2 و DQ8 للغلوتين

إن جزيئات HLA هذه على سطح الخلايا المقدمة للمستضد تقدم ببتيدات الغلوتين للخلايا التائية $CD4^+$ و بالتالي تفعيلها ، وحجم جزيئات الببتيد يحدد فعالية التحريض فقد لوحظ أن الجزيئات الأكبر زادت تحريض الخلايا التائية $CD4^+$ مقارنة بالجزيئات الأصغر ، و في حين أن نزع الأميد مفضل لإتمام عملية الربط إلى HLA (DQ2 أو DQ8) فالدراسات تشير إلى أنه غير ضروري بشكل مطلق لتحريض الخلايا التائية $CD4^+$ خاصة في حالة DQ8 ، فآلية تحديد الببتيد الأصلي في الموضع β57 تسمح ل DQ8 بتبديل التفاعل مع البقايا سالبة الشحنة في مستقبل الخلية التائية إلى التفاعل مع غيرها في الببتيد.

أما تأثير امتلاك أكثر من نسخة من DQ2 على سير المرض فمختلف عليه، و و قد قالت بعض الدراسات أن وجود نسختين للأليلDQ2 (HLA-DQB1*02) قد يزيد من شدة الإصابة و قد يزيد فرصة تطور الداء الزلاقي المعند أو اللمفوما تائية الخلايا المرتبطة بالاعتلال المعوي EATL و ذلك حسب Karinen و زملائه 2006.

و السؤال الذي يطرح نفسه هل يستطيع تنميط HLA أن يحدد فيما إذا كان الشقيق لمريض داء زلاقي أو أي شخص آخر ينتمي لمجموعات الخطر سيصاب بالداء الزلاقي أم لا، و السؤال الآخر هل تستطيع سلبية HLA أن تنفي الإصابة بالداء الزلاقي ، و الجواب من

خلال دراسة أوروبية[23] كبيرة على 1008 مرضى حققوا معايير الداء الزلاقي ، فقد وُجد 4 مرضى (أي 0.4%) لا يحملون DQ2 أو DQ8 و لم يرتبط الداء الزلاقي لديهم بأي من جزيئات HLA سواء من الصف الأول أو الثاني ، و بالتالي مجموعة صغيرة من المرضى مع توقع سريري عالي و موجودات مخبرية مصلية و نسيجية داعمة يمكن أن يشخص لها الداء الزلاقي رغم سلبية جزيئات HLA ، و مع ذلك فالتوصيات تدعم استخدامها بسبب قيمتها التنبئية السلبية العالية و من جملة الموجبات التي تدعم هذا القول:

1- يمكن استبعاد الداء الزلاقي كاحتمال عند أفراد مجموعة الخطر و الذين يعانون من أعراض هضمية مع تحاليل مصلية سلبية و ذلك بإجراء تنميط HLA ففي حال سلبيته يستبعد تشخيص الداء الزلاقي.
2- ينصح بإجراء مسح لكل شخص ينتمي لمجموعة الخطر بإجراء أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي أو أضداد الإندوميزيوم حتى بغياب الأعراض و إعادتها بشكل دوري بحال السلبية ، و لكن إذا أجري التنميط و كان الشخص غير حاملاً لجزيئات HLA الخاصة بالداء الزلاقي فمن غير الضروري إجراء هذه الاختبارات .
3- تنميط HLA للأشخاص المنتمين لمجموعة الخطر يوجه الانتباه إلى الأشخاص ذوي الخطورة العالية لتطور المرض ، و بالتالي التعامل بحذر أكثر و انتباه أشد للأعراض التي قد تتطور ، و هذا سيساعد في تقديم العناية الطبية بوقت مبكر و سيقلل من خطورة الداء الزلاقي غير المشخص .
4- يمكن إجراء تنميط HLA بسهولة على دم الحبل السري عند ولادة أخ لمريض مصاب بالداء الزلاقي ، فإذا كان حديث الولادة حاملاً لجزيئات HLA الخاصة بالداء الزلاقي يمكن أن يؤخذ بعين الاعتبار تأخير إدخال الغلوتين في الغذاء لعدة سنوات علماً أنه لا يوجد حتى الآن دليل كم من الممكن أن يقلل هذا الإجراء من فرصة حدوث الداء الزلاقي في المستقبل.

3- العوامل المناعية Immunologic Factors[24] :

يتميز الداء الزلاقي بتغيرات التهابية و تركيبية في بنية مخاطية القسم القريب من للأمعاء الدقيقة، و تتجلى الاستجابة المناعية فيه بزيادة عدد اللمفاويات و الخلايا المصورية و البالعات الكبيرة في الصفيحة الخاصة ، و زيادة عدد الخلايا اللمفاوية على سطح الطبقة الظهارية ، بالإضافة إلى ارتفاع مستويات الأضداد في المصل ، و التوجه الحالي يقول

أن الشذوذ البدئي في الداء الزلاقي هو في المناعة الخلوية أما الشذوذات في المناعة الخلطية فتعتبر ثانوية لذلك ، ومما أشار إلى دور المناعة الخلطية في الداء الزلاقي عدة أمور منها :

الأول : وجود شذوذات في الغلوبولينات المناعية في المصل و خاصة ارتفاع IgA و انخفاض IgM و يبدو أنها ظاهرة ثانوية قابلة للتراجع بالحمية الخالية من الغلوتين .

الثاني : ملاحظة ترافق عوز IgA مع نسبة حدوث أعلى للداء الزلاقي ، و لا يتراجع بالحمية الخالية من الغلوتين .

الثالث : كشف أضداد الغليادين IgA و IgG في مصل عدد كبير من مرضى الداء الزلاقي ، و قد كان ارتفاع أضداد الغليادين IgA أكثر شيوعاً عند مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين مقارنة مع المرضى المعالجين ، و نادراً عند السليمين ، ولكن هذه الأضداد غير نوعية للداء الزلاقي فقد لوحظ ارتفاعها في احدى الدراسات عند 34% من مرضى التهاب المفاصل الشبابي المزمن دون أن يكون لديهم تبدلات في خزعة الأمعاء ، كما لوحظت مستويات مرتفعة منها عند 26% من مرضى متلازمة داون مع وجود مؤشرات لإصابة معوية عند 7 مرضى فقط من أصل 21 مريض تم إجراء خزعة أمعاء لهم .

و أمكن الكشف أيضاً عن أضداد ضد الإندوميزيوم و الذي هو جزء من النسيج الضام للعضلات الملس المعوية ، و هذه الأضداد أكثر نوعية للداء الزلاقي حسب عدة دراسات ، ثم ظهرت تقارير لاحقة حول دور الأضداد الموجهة ضد ناقل الغلوتامين النسيجي و هو المستضد الهدف داخل الإندوميزيوم ، فقد أظهر Bruce و زملاؤه في دراستهم عام 1985 أن المرضى الزلاقيين المعالجين و غير المعالجين لديهم فعالية أعلى لناقل الغلوتامين النسيجي في الخزعات المعوية أكثر من عينات المراقبة ، و في دراسة ألمانية وجدت الأضداد إيجابية عند 98% من المرضى المثبتين بالخزعة مقارنة مع 5% من الشواهد ، و في دراسة سورية للدكتور حافظ سليمان* كانت هذه الأضداد إيجابية عند 92.5% من المرضى المثبتين بالخزعة.

أما المناعة الخلوية فتلعب الدور الأكبر في الأذية المعوية حيث أن الطبقة الظهارية السطحية تترشح بأعداد كبيرة من الخلايا اللمفاوية التائية $CD8^+$ التي تدعى الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة ، كما يحدث ارتشاح غزير في الصفيحة الخاصة لمخاطية الأمعاء الدقيقة بالخلايا اللمفاوية التائية $CD4^+$ ، و قد أثبتت الأبحاث أن زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة هو نتيجة ثانوية و غير كافية لإحداث التبدلات التشريحية المرضية في

الداء الزلاقي ، و وجود النسائل المفعلة بالغليادين في الصفيحة الخاصة يقترح أن الحدثية البدئية تحدث في الصفيحة الخاصة ، و الملاحظ أيضاً أن سلالات الخلايا التائية $CD4^+$ المشتقة من الصفيحة الخاصة المعوية تميز الببتيدات المشتقة من الغليادين ألفا عندما تقدم فقط من قبل جزيئات HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 .

الآلية المرضية Pathogenesis[25,26,27,28] :

الداء الزلاقي و كما قلنا اضطراب التهابي مزمن متواسط بالمناعة الخلوية التائية ، و نقص التحمل الملاحظ فيه يعتمد على الخصائص الفيزيائية و الكيميائية للغليادين ، و عملية التبدل التي تطرأ على الغليادين بواسطة الأنزيمات داخل اللمعة و التغيرات في نفوذية الأمعاء و كذلك تفعيل جهاز المناعة الفطرية المتأصلة الذي يسبق الاستجابة المناعية التأقلمية ، كل ذلك تم تأكيده في الداء الزلاقي ، و يحدث الارتكاس الالتهابي في الطبقة الظهارية و كذلك عميقاً في الصفيحة الخاصة (الشكل6).

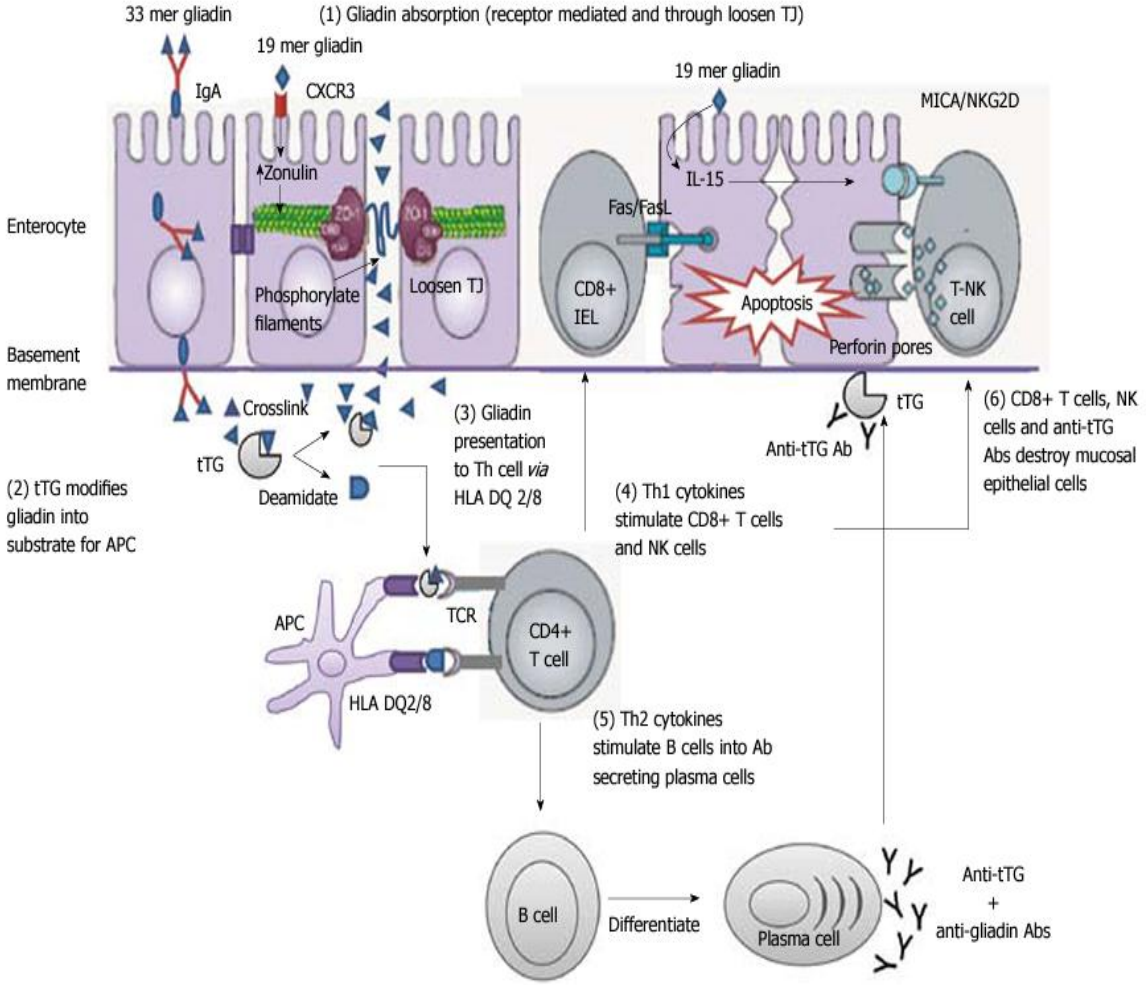
➢ مقاومة الغليادين للأنزيمات و مروره عبر الظهارة:

كما ذكرنا سابقاً أنه بسبب غنى الغليادين بالغلوتامين و البرولين فذلك يعطيه مقاومة لأنزيمات الجهاز الهضمي الحالة للبروتين ، و قد ثبت أيضاً أن وجود نقص في نشاط و فعالية Prolyl Endopeptidase في الأنزيمات المعدية و البنكرياسية و في حافة الفرشاة يقي من هجمة أنزيمية فعالة تجاه البروتينات الغنية بالبرولين. ولا يزال غير واضح هل يوجد عيب بدئي في نفوذية الأمعاء أم لا، إلا أنه قد ذُكرت فرضية زيادة عبور عبر الطريق بين الخلايا paracellular بناء على قاعدة زيادة تعبيرية بروتين zonulin (البروتين المنظم للنفوذية عبر الجسور بين خلايا الجدار المعوي) ، و فرضية العبور عبر الخلايا transcellular على أساس التكاثر عبر الخلوي الراجع retrotranscytosis لـ IgA الإفرازي من خلال تعديل المستقبل CD71.

➢ تفعيل جهاز المناعة الفطرية المتأصلة :

يستطيع الغليادين تفعيل كلاً من جهازي المناعة الفطرية المتأصلة و التأقلمية عند مرضى الداء الزلاقي ، و قد لوحظ أن الجزء الببتيدي غير المسيطر مناعياً في الغليادين (و هو الأحماض الأمينية 31-43) يحث بسرعة تفعيل الاستجابة المناعية الفطرية في مخاطية أمعاء مرضى الزلاقي في المختبر ، و هذا يؤدي إلى ظهور تعبيرية جزيئات مهمة في الظهارة و منتجاً الانترلوكين 15 (IL-15) و الذي من تأثيراته تثبيط الإشارات المناعية

المنظمة لعامل النمو المحول β (TGF-β) ، و لا يزال غير واضحاً الأساس الحيوي للجهد الذي يقوم به هذا الببتيد (31-43) ، فمن الممكن أنه يقوم به من خلال حث فسفرة التيروزين tyrosine phosphorelation و إعادة ترتيب الأكتين ، و تحفيز مستقبل عامل النمو البشروي EGF ، كما أنه من خلال المناعة الفطرية المفعلة فإن دورًا مهماً يقوم به الانترفيرون ألفا IFN-α المنتج من قبل الخلايا المتغصنة المصورية.



الشكل (6) يوضح الآلية الإمراضية للداء الزلاقي

➢ تفعيل الخلايا التائية CD4+ في الصفيحة الخاصة (الاستجابة المناعية التأقلمية):

يعتبر تفعيل الخلايا التائية في الصفيحة الخاصة من قبل ببتيدات الغليادين المقدمة عن طريق جزيئات HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 واحداً من الحوادث المفتاحية في إمراضية الداء الزلاقي ، و يلعب أنزيم ناقل الغلوتامين النسيجي tissue transglutaminase(tTG) و هو أنزيم داخل خلوي معتمد على الكالسيوم دوراً مهماً في هذه الإمراضية ، و هذا الأنزيم يُعبر عنه في عدة خلايا و يرتبط بالمطرق خارج الخلوي (ألياف الشبكين أو الإندوميزيوم) ، و يستهدف بعض بقايا الغلوتامين في بعض البروتينات خارج و داخل الخلايا و ربطها عادة إلى بقايا الليزين من بروتين ثاني مما يؤدي إلى تشابك البروتينات ، و بدلاً من ذلك يقوم الأنزيم بنزع أميد هذه الغلوتامينات ليحولها إلى بقايا حمض غلوتاميك بشحنة سلبية ، و نتيجة لمحتواها العالي من الغلوتامين و البرولين و بقايا الحمض الأميني الكاره للماء فإن بروتينات الغلوتين و خاصة الجزء الذواب في الماء (أي الغليادينات في القمح، و السيكالينات في الشعير، و الهوردييئينات في الجاودار) تشكل ركيزة مفضلة لأنزيم ناقل الغلوتامين .

بعد نزع الأميد، فإن ببتيدات الغلوتين المشحونة سلباً ترتبط بقوة بجزيئات HLA-DQ2 (أو DQ8) و هذا يؤدي إلى تفعيل نوعي و أكثر دقة للخلايا التائية $CD4^+$ Th1 ، و قد بينت الدراسات على الخلايا التائية المأخوذة من مواضع الإصابة أن تحريض عينات من خزعات الأمعاء الدقيقة بواسطة هضم ببسيني/تربسيني للغلوتين يؤدي إلى تفعيل سريع للخلايا التائية في الصفيحة الخاصة عند مرضى الزلاقي و هذا ما لم يحدث عند الشواهد غير الزلاقيين ، و يمكن عزل هذه الخلايا من الخزعات المعوية للزلاقيين خلافاً للشواهد ، و هذه الخلايا هي $CD4^+$ و تستخدم αβTCR ، و من الهام معرفة أن الخلايا التائية المعزولة من المرضى و التي تحمل النمط DQ2 تتعرف أجزاء الغلوتين التي قُدمت بواسطة جزيء DQ2 أكثر من جزيئات HLA الأخرى التي يحملها المرضى ، و بطريقة مشابهة فالخلايا التائية المعزولة من الخزعات و التي هي سلبية DQ2 و إيجابية DQ8 تتعرف الببتيدات المشتقة من الغلوتين عندما تُقدم بواسطة جزيء DQ8 ، و من الجدير بالملاحظة أنه لم يتم تحديد خلايا تائية معوية محددة الـDR(α, β1*01) نوعية للغلوتين تدعم دور DQ8 أكثر من جزيء DR(α, β1*01) في زيادة قابلية الإصابة بالزلاقي.

و قد تم التعرف على عدد كبير (>50) من ببتيدات الغلوتين المميزة منزوعة الأميد و التي قد تحرض استجابة الخلايا التائية ، و منها الببتيد 33mer من الغليادين α2 الذي يحتوي 6 مواضع متداخلة لسلسلة حموض أمينية رابطة لجزيئات HLA يمكن نزع أميدها بواسطة أنزيم ناقل الغلوتامين النسيجي، و هذا الببتيد يُعتبر مستضداً زلاقياً فائقاً و يستخدم كنموذج للببتيدات في الدراسات قبل السريرية .

- **إنتاج السيتوكينات :**

لقد تم توصيف السيتوكينات الناتجة عن عملية تفعيل الخلايا التائية بالغليادين و أنها تتبع الخلايا التائية المساعدة TH1 ، بالإضافة لوجود الانترفيرون غاما INF-γ في المخاطية ، و قد تم ترشيح كل من IL-18 و IFN-α كعوامل محتملة تدعم تمايز الخلايا التائية TH-1 و انتاج INF-γ ، و من الستوكينات الالتهابية الأخرى التي تتعزز تعبيريتها في مخاطية مرضى الزلاقي IL-6 ، IL-18 ، و IL-21 ، و تزيد أيضاً تعبيرية السيتوكين المنظم للمناعة و الكابت لها IL-10 في المخاطية ، لكنه غير قادر على إلغاء الأفعال الالتهابية للإنترفيرون غاما.

و لا يزال غير واضح هل هناك مشكلة في تنظيم الخلايا التائية أم لا، فقد تم اثبات وجود خلايا تائية منظمة نوعية للغليادين في المخاطية ، و زاد عدد الخلايا التائية إيجابية FOXP3 (و هو بروتين منظم رئيسي للمناعة الخلوية التائية) في الطور الفعال من المرض ، كما يتم تفعيل و تجنيد خلايا تائية أخرى نتيجة تيار إشارات الخلايا التائية الوارد ، و كذلك تساهم زيادة تعبيرية الميتالوبروتيناز metalloprotinases (الذي يحل بنى المطرق الخلوي) و و زيادة تولد الأوعية الدموية و عوامل النمو الأخرى في عملية تغيير البنية المعقدة و التي تؤدي في النهاية إلى تسطح المخاطية الكلاسيكي المشاهد في الداء الزلاقي.

- **الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة :**

تعد زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة IELs سمة مميزة للداء الزلاقي ، و هناك آليات غير تفعيل الخلايا التائية في الصفيحة الخاصة تساهم في توظيف الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة ، فعلى سبيل المثال التبدلات الملاحظة في تعبيرية المعقد المناعي الكبير MIC و مستضد الكريات البيض البشري E (HLA-E و هو يتبع معقدات التوافق النسيجي من الصف الأول) تحدث في الظهارة المعوية لمرضى الداء الزلاقي غير المعالجين ، و MIC و HLA-E يتم تحريضها كجزء من استجابة الخلايا الظهارية بواسطة الانترفيرون

غاما و بالغلوتين نفسه ، و ترتبط بمستقبلاتها NKG2D و CD94 على التوالي و الموجودة على سطح الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة ، و ينظم IL-15 تعبيرية NKG2D و CD94 بواسطة هذه الخلايا المناعية .

و من آخر ما تم التوصل إليه أيضاً أن الخلايا اللمفاوية $CD8^+$ يمكنها التعرف مباشرة على ببتيدات الغليادين ، و أن تفعيل الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة عبر زيادة تعبيرية روابط مستقبل FAS(أو CD95) يؤدي إلى الموت الخلوي المبرمج للخلية الظهارية و ضمور الزغابات من خلال التفاعلات مع CD95 على سطح الخلايا الظهارية المعوية ، كما أن زيادة انتاج perforin-granzyme بواسطة IELs المفعلة و الذي يستطيع تشكيل ثقوب في أغشية الخلايا الهدف يساهم بالإضافة لذلك في تدمير الخلايا الظهارية المخاطية المعوية ، و أخيرًا يمكن لـ IL-15 أن يعزز التكاثر النسيلي للخلايا التائية بسبب فعله المضاد للموت الخلوي المبرمج.

- **الظاهرة المناعية الذاتية في الداء الزلاقي :**

إن الدليل الوصفي و الأوسع على مساهمة المناعة الذاتية في الداء الزلاقي هو وجود أضداد تجاه أنزيم ناقل الغلوتامين النسيجي في مصل المرضى ، و قد ثبت حديثاً مساهمتها في الإمراضية فهي تثبط النشاط الأنزيمي لناقل الغلوتامين النسيجي جزئياً اعتماداً على الجرعة و ذلك في الجسم الحي و في المختبر ، و إضافة لذلك في المختبر تتداخل مع تمايز الخلايا الظهارية عبر تدمير التفاعل المتبادل بين الخلايا الظهارية و أرومات الليف و المتواسط بـ TGF-β و في النهاية زيادة تكاثر الخلايا الظهارية ، و قد بينت الدراسات مؤخراً أن هذه الأضداد تنتج أولاً في المخاطية المعوية حيث يمكن كشفها قبل ظهورها في المصل ، كما أن وجود أضداد من النمط IgA للأشكال خارج الخلوية من ناقل الغلوتامين النسيجي موجودة في الكبد، العضلات، و العقد اللمفاوية عند المرضى الزلاقيين، يشير إلى أن ناقل الغلوتامين النسيجي سهل الوصول إليه عبر أضداد مشتقة من الأمعاء ، و التظاهرات السريرية المتعددة خارج هضمية (تشحم الكبد ، التهاب الكبد ، الاضطرابات العصبية ، و المرض القلبي) قد يكون لها علاقة بوجود الأضداد الموجهة ضد ناقل الغلوتامين النسيجي في الأعضاء الهدف.

و قد لوحظ وجود أضداد ذاتية أخرى غيرالموجهة ضد ناقل الغلوتامين النسيجي ، و منها الموجهة ضد الأكتين actin و ضد الكالريتيكولين calreticulin .

التصنيف Classification [29]:

عُرف الداء الزلاقي لسنوات بأعراضه الكلاسيكية ، و قد ساهم تطور الوسائل التشخيصية المصلية و الوراثية الجزيئية و النسيجية في معرفة المظاهر السريرية المتغيرة بشكل كبير و تصنيف الداء الزلاقي حسب الشكل السريري إلى:

1- الداء الزلاقي الكلاسيكي Classical :

و يتضمن ثلاث مظاهر وصفية هي:

أ- أعراض سوء امتصاص كالإسهال الدهني و نقص الوزن و العلامات الأخرى لأعواز الفيتامينات.

ب-تغيرات نسيجية وصفية تتراوح من خفيفة تتصف بزيادة اللمفاويات الظهارية فقط (Marsh1) إلى تسطح المخاطية مع ضمور زغابي تام و زيادة الموت الخلوي الظهاري و فرط تنسج الخبيئات (Marsh3)

ت-شفاء الأعراض و الآفات المخاطية عند سحب الأغذية الحاوية على الغلوتين من الحمية.

و لا ترتبط درجة الضمور الزغابي بالضرورة مع شدة الأعراض ، و بالرغم من وجود مدروج نقص شدة من الأمعاء القريبة إلى البعيدة مرتبط مع تركيز عالي للغلوتين في الأمعاء القريبة ، فإنه يمكن أن يحدث خطأ بأخذ العينات بسبب نقص التجانس للمخاطية الملتهبة .

2- الداء الزلاقي اللانموذجي Atypical :

تكون التظاهرات خارج الهضمية هي المسيطرة مع تظاهرات هضمية قليلة غير نوعية أو مع عدم وجودها ، و يتطلب التشخيص اختبارات مصلية و نسيجية ، و يتحسن المرضى على الحمية الخالية من الغلوتين .

3- الداء الزلاقي الصامت Silent :

لا يوجد أعراض ، و يشخص عادة بواسطة اختبارات مصلية و نسيجية بناء على برامج مسح مجموعات الخطر ، و تسميته بالصامت قد تكون خطأً فقد لوحظ بعد العلاج بالحمية أن العديد من المرضى ذكروا أعراضاً بشكل راجع كانت موجودة سابقاً لم يعودوا يشعروا بها.

4- الداء الزلاقي الخفي Latent :

الأشخاص الذين لديهم داء زلاقي لكن المخاطية طبيعية مع أعراض قليلة أو بدون أعراض مع حمية عادية حاوية على الغلوتين، و يقسم إلى قسمين:

أ- داء زلاقي كان موجود سابقاً (في مرحلة الطفولة عادة) و تحسن بشكل كامل على الحمية الخالية من الغلوتين ، و بقي هاجعاً حتى بعد ادخال الحمية العادية.

ب- المخاطية طبيعية في مرحلة باكرة مع حمية عادية ، ثم تطور الداء الزلاقي الوصفي لاحقاً.

5- الداء الزلاقي الكامن Potential :

المرضى ليس لديهم خزعة تتماشى مع الداء الزلاقي ، و إنما شذوذات مناعية وصفية للمرض (مثال: أضداد إندوميزيوم IgA إيجابية ، زيادة في اللمفاويات الظهارية) و هؤلاء المرضى عادة يكونون مؤهبين وراثياً للإصابة كأن يحملوا جزيء HLA-DQ2 أو لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالداء الزلاقي ، و قد وُصف المآل بالنسبة لهذا النمط على المدى القصير في الأطفال الصغار عبر دراسة حشدية مستقبلية لأطفال منذ الولادة (بحال وجود قريب درجة أولى مصاب بالداء الزلاقي) حتى متوسط عمر 29 ± 12 شهر.

96 طفل من هؤلاء طوروا دلائل مصلية للداء الزلاقي و خضعوا الخزعة ، فكان لدى 72 منهم داء زلاقي وصفي بالخزعة ، و 24 طفل كان لديهم داء زلاقي كامن (أضداد إيجابية و خزعة سلبية) ، و عندما أُتبع هؤلاء بحمية عادية فإن 86% منهم أصبحت أضدادهم سلبية خلال سنتين من المتابعة ، و 5% طوروا داء زلاقي واضح ، و 9% كان مستوى الأضداد لديهم متقلب.

المجموعات عالية الخطر للإصابة بالداء الزلاقي High Risk Groups[31,30]:

وُجد أن معدل انتشار الداء الزلاقي المشخص ببرامج المسح التي تستخدم أضداد نوعية قد زاد بشكل ملحوظ في المجموعات التالية مقارنة بعامة السكان:

1- أقارب الدرجة الأولى و الثانية لمرضى مصابين بالداء الزلاقي.
2- متلازمة داون.
3- الداء السكري نمط أول.
4- عوز الغلوبولين المناعي A (IgA).
5- متلازمة تورنر.

6- متلازمة ويليامز.
7- التهاب الدرق المناعي الذاتي.

و كان الخطر الأكبر لدى مرضى متلازمة داون بحيث 5-16% منهم طور الداء الزلاقي (زيادة في الخطر 20 ضعف عن عامة السكان) (الجدول 1-1) ، أما باقي المجموعة فكان خطر التأثر 2-7% مع زيادة في خطر الإصابة 3-10 أضعاف مقارنة بعامة السكان ، مع ملاحظة أن الارتباط بين الداء الزلاقي و التهاب الدرق المناعي الذاتي كان ضعيفاً خلال الطفولة ، و زاد الارتباط مع التقدم بـالعمر.

✓ **القرابة و الداء الزلاقي:**

يزداد انتشار الداء الزلاقي بشكل ملحوظ عند المرضى ممن لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين به ، و الخطر الأكبر كان بين التوائم أحاديي الزيجوت ، ثم الأشقاء متطابقي HLA ، فالأشقاء غير المتطابقين ، و أخيراً الوالدين و الأبناء، أما أقارب الدرجة الثانية فخطر الإصابة منخفض ، كما أن الأفراد الذين لديهم أكثر من شخص بالعائلة مصاب على خطر عالٍ للإصابة ، و هنا يوصى بإجراء المسح لكل أفراد العائلة بمن فيهم أقارب الدرجة الثانية.

و كان معدل الانتشار منخفضاً في دراسة واحدة كبيرة متعددة المراكز في أمريكا[31] (5% في أقارب الدرجة الأولى و الثانية)، أما الدراسات الأخرى خاصة المجتمعية[32] فكانت النسبة واضحة بشكل أعلى ، فوصلت حتى 20% بين الأشقاء ، و 10% بين أقارب الدرجة الأولى الآخرين ، و من هنا كانت الدلائل السريرية لهذه النتائج باستقصاء وجود داء زلاقي كامن لدى أقارب مرضى الداء الزلاقي من الدرجة الأولى و إجراء اختبارات المسح لهم ، و مع ذلك فاستقصاء هذه المجموعة في حال كانوا غير عرضيين لا يزال مختلفاً عليه ، علماً أن أغلب هؤلاء المرضى الذين لا يبدون أية أعراض بالاستجواب يقرّون بتحسن صحي بعد الحمية الخالية من الغلوتين و اختفاء أعراض كانوا يظنونها طبيعية سابقًا ، و لم يعاني المرضى الموضوعين على الحمية من أعراض جديدة بعد سحب الغلوتين ، و أبدى قسم كبير منهم التزاماً بالحمية مع نسبت اقتناع بالتشخيص وصلت حتى 93% .

الجدول 1-1 : نسبة انتشار الداء الزلاقي عند مجموعات خاصة من السكان

	النسبة المتأثرة من المجموعة بالداء الزلاقي	معدل زيادة خطر الإصابة مقارنة مع باقي السكان
السكان بشكل عام[11]	% 1 – 0.7	-
أقارب الدرجة الأولى لمريض مصاب بالداء الزلاقي[31]	% 5 – 4	6 أضعاف
أقارب الدرجة الثانية لمريض مصاب بالداء الزلاقي[31]	% 3	3 أضعاف
متلازمة داون[33]	% 16 – 5	21 – 7 ضعف
الداء السكري نمط أول[34]	% 10 – 5	13 – 7 ضعف
عوز IgA[35]	% 8 – 2	11 – 3 ضعف
متلازمة ويليامز[36]	% 8	11 ضعف
متلازمة تورنر[30]	% 8 – 4	11 – 5 ضعف
المرض الدرقي المناعي الذاتي[37]	% 4.5	6 أضعاف

✓ **الداء السكري نمط أول و الداء الزلاقي[38]:**

هناك أدلة على أن الداء الزلاقي شائع بشكل واضح عند مرضى الداء السكري نمط أول أكثر من عامة السكان، و تتراوح التقديرات بين 3-10%[34,39] ، و اقترح عند الأطفال إجراء مسح سنوي أو كل سنتين للداء الزلاقي ، و المصابين بالداء السكري الذين سيجرى لهم تنظير هضمي علوي لسبب ما يجب أن يجرى لهم خزعة معوية لاستبعاد الداء الزلاقي إذا لم يكن مجرى لهم اختبارات مسح سابقاً ، و مع ذلك فإجراء الاختبارات المسحية لهذه المجموعة لا يزال مختلفاً عليه ، فلا يوجد نتائج سلبية هامة عند الأطفال السكريين و الذين شخص لهم الداء الزلاقي بالمسح في حال تأخر بدء الحمية و ذلك حتى سنتين من المراقبة ، و بكل الأحوال يجب البحث عن النتائج طويلة الأمد الكامنة للداء الزلاقي عند مرضى الداء السكري نمط أول .

و قد أبدت دراسة كبيرة في السويد[40] زيادة خطر حدوث اعتلال الشبكية السكري عند مرضى الداء السكري نمط أول مع داء زلاقي ، فالمرضى السكريين غير المكتشف

إصابتهم بالداء زلاقي لديهم معدل انتشار أكبر لاعتلال الشبكية (58% مقابل 25%) و الاعتلال الكلوي (42% مقابل 4%) ، و قد كان العلاج بالحمية الخالية من الغلوتين آمناً لمدة سنة من المراقبة عند المرضى ، و مع ذلك فتأثير هذه الحمية على الاختلاطات المرتبطة بالداء السكري لا يزال بحاجة استقصاءات أكثر ، أما مخبرياً فقد رأى Ventura في دراسته[41] ميلاً لانخفاض ثم اختفاء الأضداد الإيجابية للداء السكري نمط أول (من 11.1% عند التشخيص ، ثم 5.6% بعد 6 أشهر ، ثم اختفائها بعد سنة و بعد سنتين من الحمية الخالي من الغلوتين) .

من جهة أخرى فقد زاد خطر الداء الزلاقي بنسبة 4% عند والدي الطفل المصاب بالداء السكري نمط أول أو حتى الأطفال الآخرين لوالدين أحدهما مصاب بالداء السكري .

لا يوجد حتى الآن توصية حول توقيت إيقاف المسح للداء الزلاقي عند مرضى الداء السكري ، و لكن المؤكد أن المسح غير ضروري في حال سلبية HLA-DQ2 و HLA-DQ8.

- ✓ **متلازمة داون و الداء الزلاقي[42]:**

أقرت عدة دراسات بوجود ارتباط بين متلازمة داون و الأمراض المناعية الذاتية ، و الارتباط الأكبر كان مع الداء الزلاقي ، و التهاب الدرق المناعي الذاتي ، و أول ما ذُكر هذا الارتباط كان عام 1975 من قبل Bentley ، و في الأعوام التالية أشارت عدة تقارير لزيادة تكرار الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة داون مع معدل انتشار 3.2-10.3%، ففي دراسة في البرازيل[43] شملت 71 طفل من متلازمة داون كانت نسبة الداء الزلاقي المثبت بإيجابية الأضداد المصلية (الاندوميزيوم أو ناقل الغلوتامين التسيجي) و الخزعة المعوية 5.6%، و قد كانت هذه النسبة عالية بالمقارنة مع الانتشار العام في نفس المنطقة (0.1%) ، و غالباً ما يتأخر تشخيص الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة داون بسبب بعض المواصفات المميزة لمرضى المتلازمة كتمدد البطن و الميل لاعتبار فشل النمو لديهم كموجودة طبيعية مرافقة للمتلازمة ، و هذا ما يجعل تشخيص الداء الزلاقي صعباً لديهم ، و هذا ما يجعل الباحثين يعتبرون أن الداء الزلاقي قليل الأهمية كسبب للإسهال أو سوء التغذية أو نقص التطور عند مرضى متلازمة داون ، فجاءت الدراسات لتوصي بأهمية استقصاء الداء الزلاقي مصلياً كل سنتين لدى هؤلاء المرضى .

✓ **متلازمة تورنر و الداء الزلاقي[42]:**

عدة تقارير منذ سبعينيات القرن الماضي أشارت لوجود ارتباط بين متلازمة تورنر و الداء الزلاقي ، و مع ذلك كانت معظم البيانات محدودة عبر سلسلة حالات في مراكز مختصة مؤدياً ذلك إلى تقديرات متباينة لنسب انتشار الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة تورنر(2-9%) ، و في دراسة إيطالية[45] على 389 مريضة مصابة بمتلازمة تورنر شُخص الداء الزلاقي عند 6.4%(25 مريضة) ، بينما في دراسة معكوسة سويدية[42] شملت 7548 أنثى مصابة بالداء الزلاقي تبين أن 0.26% منهن (20 أنثى) لديها متلازمة تورنر، و بالمقابل من بين 34492 أنثى من الشواهد فإن 0.06%(21 أنثى) كان لديها متلازمة تورنر، و هذا يتوافق مع نسبة أرجحية 3.29 للداء الزلاقي عند مرضى تورنر، لذلك فالتوصيات الحالية تقترح إجراء مسح سنوي للداء الزلاقي عند مريضات متلازمة تورنر .

✓ **متلازمة ويليامز و الداء الزلاقي[46]:**

وجدت بعض الدراسات أن نسبة انتشار الداء الزلاقي بين مرضى متلازمة ويليامز أعلى منه في عامة السكان ، ففي دراسة إيطالية[47] على 63 مريض من متلازمة ويليامز تم تشخيص الداء الزلاقي (أضداد إيجابية و خزعة وصفية) لدى 6 مرضى أي بنسبة 9.5% مقارنة بـ 0.54% من 17201 طالب كعينة شواهد ، و لوحظ فشل النمو كعرض ثابت عند هؤلاء المرضى ، في حين شكل القهم و الإسهال نسبة 50% من المرضى ، و أن معظم المرضى كان الداء الزلاقي غير شديد لديهم ، بينما في دراسة تركية[48] على 24 مريض من متلازمة ويليامز شُخص الداء الزلاقي عند مريض واحد أي بنسبة 4.1% مقارنة بنسبة انتشار عامة للداء الزلاقي بلغت 0.47% من مجموع 20190 طالب مدرسة ، علماً أن الدراسة التركية اعتمدت على التشخيص بالإضافة للأضداد و الخزعة على إيجابية HLA الأمر الذي لم تجرهِ الدراسة الإيطالية.

✓ **عوز IgA و الداء الزلاقي[49]:**

يعتبر عوز IgA الانتقائي من الأعواز المناعية الشائعة و التي تحدث عند القوقازيين ، و يوصف بمستوى IgA كلي <0.06غ/ل ، و بالرغم من أن نسبة كبيرة من هؤلاء المرضى غير عرضيين ، فإنه يرتبط مع أمراض مناعية أخرى مثل الداء الزلاقي ، فقد وجد أن

2.5% من مرضى عوز IgA لديهم داء زلاقي ، و مع ذلك فلسوء الحظ كثيراً ما يهمل استقصاء IgA الكلي مما يؤدي لنتائج تشخيصية سلبية كاذبة للداء الزلاقي خصوصاً و أن المسح المصلي لأضداد tTG أو الإندوميزيوم يعتمد على النمط IgA أكثر من IgG كونها أكثر نوعية و حساسية ، و هذا الأمر يقود لتأخر تشخيص الداء الزلاقي.

في دراسة فرنسية[50] على 45 طفل ثبت لديهم عوز IgA شُخص الداء الزلاقي لدى 8 مرضى أي بنسبة 17.7% ، لذلك تقترح التوصيات بإجراء عيار IgA كلي عند الشك بالداء الزلاقي، و في حال وجود عوز يستطب المسح الدوري للداء الزلاقي.

- ✓ **اعتلالات الدرق المناعية الذاتية و الداء الزلاقي[51]:**

يزيد انتشار الداء الزلاقي عند مرضى أمراض الدرق المناعية الذاتية بنحو 4 أضعاف عن عامة السكان (2-5%) ، و قد كانت أقل نسبة في انتشار الداء الزلاقي لدى مرضى اعتلال الدرقي المناعي الذاتي في دراسة Mainardi[52] (2000) على 297 مريض (2%) و أعلى نسبة سجلت في دراسة Larizza[53] (2001) على 90 طفل (7.8%) ، و بالمقابل 20% من الأشخاص الزلاقيين تطور لديهم اعتلال درق مناعي ذاتي ، و سبب العلاقة بينهما غير معروف ، لكن ما هو ثابت اشتراكهما بنمط HLA نفسه المسبب للامراضية في كليهما ، و من غير المعروف أيضاً تأثير الحمية الخالية من الغلوتين على تطور المرض الدرقي أو تغيير سيره عند مرضى الزلاقي ، فلم يرَ Cooper[55] في دراسته تأثيراً واقياً للحمية من تطور المرض الدرقي المناعي مع نسبة تحسن قليلة في سير المرض، في حين رأى Ventura[41] ميلاً لانخفاض الأضداد المشخصة للمرض الدرقي المناعي على الحمية الخالية من الغلوتين (من 14.4% عند التشخيص إلى 11.1% بعد 6 أشهر ، 6.6% بعد سنة ، و 2.2% بعد سنتين من الحمية) ، و بجميع الأحوال توصي الدراسات بتقصي الداء الزلاقي عند المصابين بمرض درقي مناعي.

- ✓ **الأمراض الأخرى المترافقة مع الداء الزلاقي:**

في هذه الأمراض كانت نسبة انتشار الزلاقي لدى المرضى قريبة من النسبة العامة (0.5-1%) ، و منها التهاب المفاصل الشبابي المزمن، داء أديسون، الذأب الحمامي الجهازي، و غيرها، و يستثنى من هذه النسب مرض اعتلال الكلية بالIgA حيث كانت نسبة انتشار الزلاقي لدى المرضى [55] 4% لكن لا توصيات حول إجراء اختبارات المسح لديهم خاصة و أن هذه الدراسة على الكهول ، و الداء الكبدي المناعي حيث كانت نسبة انتشار

الداء الزلاقي لدى المرضى[56] 13.5% غير أنه غير معروف هل الإصابة الكبدية هي اختلاط للداء الزلاقي أم لا ، خصوصاً أنه من الشائع مشاهدة ارتفاع خمائر الكبد لدى مرضى الداء الزلاقي غير المعالجين ، لذلك لم توصِ الدراسات حتى الآن بتحري الداء الزلاقي لدى هذه المجموعة من المرضى.

التظاهرات السريرية للداء الزلاقي Clinical Manifestations :

بالرغم من أن المعرفة الأساسية للداء الزلاقي هي في فترة الرضاعة ، إلا أنه غالباً ما يقدم نفسه بشكل متأخر بين عمر 10-40 سنة ، و هكذا فالوصف الكلاسيكي لطفل لديه أعراض سوء امتصاص مهددة للحياة قد استبدل بمصطلح اللانموذجي عند الأطفال الأكبر و الكهول ، و هذا التغير في الوصف و تظاهر المرض قد يكون سببه طول فترة الارضاع الوالدي ، و تأخير تقديم الغلوتين ضمن الحمية ، و زيادة ادراك المرض تحت السريري نتيجة تقدم وسائل المسح و التشخيص .

أولاً : التظاهرات الهضمية[30]:

تشمل هذه الأعراض الإسهال ، القمه ، تمدد البطن ، ألم البطن ، و فشل النمو أو خسارة الوزن ، و البعض قد يكون لديه اقياء ، و في حال تأخر التشخيص يقدم المرض نفسه بصفحة سوء تغذية شديد ، كما أن الرضع المتأثرين بشدة قد يأتوا بهجمة زلاقي Celiac Crisis و عقابيل استقلابية و هيموديناميكية.

أما عند الأطفال الأكبر و الكهول فتكون الأعراض مشابهة و لكن أقل دراماتيكية ، و قد يسبب المرض إما إسهال أو إمساك ، و الإسهال يكون غالباً كبير الكمية ذو رائحة كريهة و قد يكون رغوياً Float بسبب محتواه الدهني ، و يكون تمدد البطن شائعاً و سببه هضم البكتيريا الكولونية للمغذيات غير الممتصة ، و هذه الأعراض قد تكون مصحوبة بعقابيل سوء الامتصاص مثل فشل النمو ، فقر الدم الشديد ، أعراض عصبية (بسبب عوز الفيتامينات ب) ، و نقص تكون العظم Osteopenia بسبب عوز الكلس و الفيتامين د.

ثانيا : التظاهرات خارج الهضمية[57]:

1- النمو و التطور:

إن 8-10% من الأطفال الذين لديهم قصر قامة " مجهول السبب" لديهم دليل مصلي للداء الزلاقي ، و المرضى مع أعراض هضمية لديهم ضعف خفيف في الطول الكهلي حتى لو عولجوا قبل البلوغ ، و قد يحدث تأخر النمو الخطي حتى عندما يكون الوزن

نسبة للطول طبيعي نسبياً و بغياب أعراض هضمية هامة ، و لهذا فهذا الأمر لا يمكن أن نعزوه لسوء التغذية بشكل كامل .

بالمقابل دراسات من أمريكا و أوروبا و أستراليا بينت أن عدداً كبيراً من الأطفال كانوا زائدي الوزن أو حتى بدينين عند التشخيص ، و في واحدة من هذه الدراسات[58] فإن 75% ممن كانوا زائدي الوزن أو بدينين قد تناقصت درجة البدانة لديهم (تراجع BMI على مخطط z-score) عند بدء الحمية الخالية من الغلوتين.

أما من بين المرضى الذين كانوا ناقصي الوزن عند التشخيص فإن 80% نموا إلى الوزن الصحي بعد بدء الحمية المناسبة و 20% استمر نقص الوزن لديهم .

و في منحى آخر لوحظ لدى الذكور المصابين بالداء الزلاقي غير المعالجين نقص في مستوى الديهيدروتستسترون بنموذج يقترح وجود مقاومة للأندروجين ، أما الإناث المراهقات فقد يكون لديهن زيادة تكرار الاضطرابات الطمثية مثل تأخر بدء الطمث ، و لاحقاً مشاكل بالخصوبة و المعاناة من انقطاع الطمث الباكر، و عموماً فالحمية الخالية من الغلوتين تحسن هذه المشاكل .

2- الأعراض العصبية و السلوكية:

أشارت عدة تقارير عند الكهول لوجود ارتباط بين الداء الزلاقي و أعراض عصبية و نفسية كالرنح ، الاعتلال العصبي المحيطي ، الاكتئاب ، القلق ، و الصرع ، أما عند الأطفال فالأعراض العصبية غير شائعة ، و الدليل الداعم للارتباط بينهما ضعيف ، و من الاضطرابات الممكن ارتباطها بالداء الزلاقي نقص المقوية ، تأخر التطور، اضطرابات التعلم ، فرط الحركية و نقص الانتباه ADHD ، الصداع ، و الرنح المخيخي ، أما الاضطرابات الصرعية فأكثر شيوعاً بقليل عند الأطفال الزلاقيين ، بينما لا يوجد زيادة في تواتر اضطرابات العرات Tic disorders.

و في دراسة إيطالية[59] وُجد أن الاضطرابات النفسية أو العصبية المشخصة سريرياً عند الأطفال الزلاقيين زادت بشكل قليل مقارنة مع الشواهد ، و أن الأطفال مع اضطرابات عصبية مجهولة السبب أو معروفة لم يكن لديهم زيادة في معدل انتشار الداء الزلاقي مقارنة مع عامة السكان ، و بشكل مشابه فلم يزدَدْ معدل انتشار الداء الزلاقي لدى المرضى المراهقين النفسيين المراجعين للعيادات في فنلندا ، غير أن الاكتئاب و

الاضطرابات السلوكية المزعجة كانت مع ذلك أكثر شيوعاً عند الأطفال الزلاقيين من الشواهد .

و رغم أن الأعراض العصبية الظاهرة سريرياً غير شائعة عند الأطفال الزلاقيين، فإن الاضطرابات تحت السريرية شائعة و تؤثر على الجهاز العصبي المركزي و المحيطي، ففي دراسة[60] على أطفال مشخصين بالداء الزلاقي حديثاً 20% كان لديهم اضطرابات عصبية تحت سريرية ، فمن بين 27 طفل اثنان كان لديهما اعتلال عصبي متعدد محيطي شُخّص بتخطيط العضلات ، و واحد كان لديه كمونات مطولة على اختبار الجهد الجسدي الحسي المحرض ، و اثنان كان لديهما اضطرابات على الرنين المغناطيسي للدماغ شملت نزع ميالين جسري أو ضمور قشري ، و بشكل مشابه وُجد بعض الأدلة لنقص تروية بؤري في المخ عند الكهول الزلاقيين غير المعالجين.

و امراضية الأعراض العصبية غير واضحة و منها أن نقص مقوية الرضيع و تأخر التطور قد يكون بسبب سوء التغذية (عوز المغذيات الدقيقة) و هذه المشاكل تميل للتحسن على الحمية الخالية من الغلوتين ، و هناك زيادة أدلة أن بعض الاضطرابات قد يكون متواسط بالمناعة الذاتية ، و مثال ذلك توضع أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي من النمط IgA حول الأوعية في المخيخ.

3- التظاهرات الجلدية :

هناك عدة تظاهرات جلدية للداء الزلاقي ، و أشيعها التهاب الجلد حلئي الشكل ، و يحدث بنسبة 24% من الكهول الزلاقيين ، و تثبت أضداد tTG عند مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل العلاقة الامراضية مع الداء الزلاقي ، هذا و قد وُجد لدى 85% تقريبًا من الكهول المصابين بالتهاب الجلد حلئي الشكل تظاهرات وصفية للداء الزلاقي بالخزعة المعوية بالرغم من عدم وجود أعراض هضمية ، و يعد التهاب الجلد حلئي الشكل أقل شيوعاً في فترة قبل البلوغ ، و لكن وُثقت حالة عند طفل بعمر 8 أشهر ، و من الشائع تشخيصه خطأً على أنه التهاب جلد تأتبي ، جرب ، أو التهاب جلد بالIgA خطي .

و يوصف التهاب الجلد حلئي الشكل بطفح حويصلي حطاطي حاك عادة ، يتوضع بشكل متناظر على الأسطح الباسطة للمرفقين و الركبتين و الإليتين ، و على العجز ، الوجه ، الرقبة ، الجذع ، و أحياناً داخل الفم ، و يكون السير بشكل بقعة حمامية 2-3 ملم تتطور بسرعة إلى حطاطة ثم تظهر حويصلات صغيرة ثم تتجمع الحويصلات ، و يؤدي الحك إلى التمزق و الجفاف تاركاً ندبة متصبغة ، و يثبت التشخيص باثبات توضع IgA الحبيبي

على طول الغشاء تحت الأدمة في منطقة الجلد غير المتأثرة بالتنفط ، و تعتبر نتيجة الخزعة كافية لوضع تشخيص التهاب الجلد حلئي الشكل ، و قد أوصى العديد من الخبراء بالحمية الخالية من الغلوتين مدى الحياة اعتماداً على نتائج الخزعة الجلدية لوحدها دون الحاجة لخزعة معوية لإثبات الداء الزلاقي بالرغم من أن التهاب الجلد قد يكون كتأثير جانبي للأدوية مثل الدابسون ، إلا أن الشفاء الكلي للآفة الجلدية عند معظم المرضى لم يحدث دون سحب الغلوتين من الغذاء.

و تقترح تقارير أخرى ارتباطاً بين الصداف و ارتفاع مستويات أضداد الغليادين و الشبكين و ناقل الغلوتامين النسيجي ، لكن الربط القوي بين الصداف و الزلاقي غير مثبت ، و من التظاهرات الأخرى الممكن ترافقها مع الداء الزلاقي: السماك المكتسب ، الداء النشواني الجلدي ، التهاب أوعية الجلد ، الأكزيما ، انحلال البشرة النخري ، الأكال العقيدي ، النخالية الشعرية الحمراء ، و التهاب الجلد البثري .

4- عيوب ميناء الأسنان :

تعد العيوب التي تشمل بزوغ الأسنان الثانوية هي الأشيع، و قد تحدث حتى بغياب الأعراض الهضمية ، و تتوزع العيوب النوعية بشكل متناظر و يمكن مشاهدتها في الأرباع الأربعة من الأسنان ، و تعد القواطع الأكثر تأثراً، و قد تشمل العيوب بقع كريمية أو صفراء أو بنية ، فقدان في طبقة الميناء ، أخاديد أفقية ، أو تنقرات سطحية ، و تقدر نسبة انتشار هذه العيوب عند الأطفال بـ 38-96% مقارنة مع 0.6-17% عند الشواهد.

هناك بعض الأدلة أن هذه العيوب متواسطة بالمناعة (مرتبطة بالHLA-DR3) و لا علاقة لسوء امتصاص المغذيات كالكالسيوم بها ، و يقي التشخيص الباكر و لاحقاً العلاج من تطور هذه العيوب.

5- الداء العظمي الاستقلابي :

تحدث خسارة العظم (عادة تلين العظام Osteomalacia) بشكل شائع عند المرضى الزلاقيين وحتى بدون أعراض هضمية ، و هؤلاء المرضى لديهم فرط نشاط جارات درق ثانوي بسبب عوز الفيتامين د ، ووتتراجع الإصابة بالحمية عادة مع إعاضة الفيتامين د و الكلس ، ففي دراسة[60] على 30 طفل و مراهق تم وضعهم على حمية خالية من الغلوتين لمدة طويلة (10.7 سنة وسطياً) كانت الكثافة العظمية و الواسمات المصلية طبيعية بشكل تام .

6- التهاب المفاصل :

يحدث التهاب المفاصل عند 25% من الكهول الزلاقيين ، أما الأطفال فإن 2-3% من المصابين بالداء الزلاقي يحدث لديهم التهاب مفاصل و خاصة المزمن الشبابي ، و يتشابه ألفا غليادين القمح مع سلاسل الحموض الأمينية الموجودة في calreticulin ، و الأضداد الموجهة ضد calreticulin توجد عند مرضى التهاب المفاصل .

7- الداء الكبدي :

شوهد ارتفاع خفيف في ناقلات الأمين الكبدية (ALT ، AST) عند 42% من الكهول الزلاقيين ، و بالعكس شوهد الداء الزلاقي لدى 5-10% من الكهول الذين لديهم ارتفاع في ناقلات الأمين الكبدية ، و تشير الدراسات عند الأطفال أن هذا الأمر شائع أيضاً (32-54%) و بشكل خاص مرضى الداء الزلاقي الكلاسيكي ، و تعود هذه الخمائر للمستوى الطبيعي عند معظم المرضى بالعلاج بالحمية الخالية من الغلوتين.

كما يظهر لدى مرضى الداء الزلاقي زيادة في خطر حدوث أمراض كبدية أخرى مثل التهاب الكبد الحاد ، التشمع الصفراوي البدئي ، و التهابات الكبد المزمنة بما فيها التهاب الكبد المناعي ، و قد وُثّقت عدة حالات من الداء الكبدي الشديد مع التشمع عند الأطفال الزلاقيين ، لكن لم يثبت أن الداء الزلاقي هو العامل المسبب .

8- عوز الحديد :

الداء الزلاقي هو سبب متكرر لفقر الدم بعوز الحديد عند الكهول ، و يعتبر فقر الدم بعوز الحديد استطباباً لتحري الداء الزلاقي عند الكهول ، و بالرغم من أن فقر الدم شائع بين الأطفال الزلاقيين فإنه لا يوجد دليل جيد أن معدل انتشار الداء الزلاقي يزداد بشكل هام عند الأطفال المصابين بفقر الدم بعوز الحديد.

9- المرض تحت السريري :

إن التطور في وسائل المسح المصلي قد قاد لفهم أن الداء الزلاقي قد يأتي بشكل خفيف جداً أو حتى بدون أعراض ، و قد يأتي بصورة عرض وحيد غير نوعي و من هذه الأعراض إمساك شديد ، فقر دم ، نقص تصنع ميناء الأسنان ، تأخر البلوغ ، العقم عند الإناث ، و تغيرات المزاج ، كما لوحظ في أحد الدراسات[61] أن 31% من المرضى تحت السريريين كانوا سيئي التغذية (مقارنة مع 67% في الشكل الكلاسيكي) ، و لوحظ

أيضاً تحسن واضح في أعراض لم تكن معتبرة عند المرضى حالما وضعوا على الحمية الخالية من الغلوتين .

10- زيادة خطر حدوث الخباثات :

عدة تقارير تشير لزيادة في خطر حدوث الخباثات خاصة لمفوما لا هودجكن و السرطانات المعدية المعوية عند الكهول الزلاقيين مقارنة بعامة السكان، و لم يظهر خطر زيادة حدوث الخباثات خلال الطفولة و المراهقة ، و بالمقابل هناك دراسة وحيدة[62] أشارت لتراجع خطر حدوث الخباثة على المدى الطويل بالحمية الخالية من الغلوتين ، و رغم عدم اثبات ذلك بشكل كامل تنصح التوصيات باتباع الحمية مدى الحياة لكل المرضى الزلاقيين حتى مع أعراض هضمية قليلة .

تشخيص الداء الزلاقي Diagnosis[30] :

يعتمد تشخيص الداء الزلاقي بشكل رئيسي على:

1- وجود تبدلات نسيجية وصفية بخزعة الأمعاء الدقيقة .
2- شفاء تام للأعراض على الحمية الخالية من الغلوتين .

و تقدم الاختبارات المصلية دليلاً داعماً بانقلابها من الإيجابية إلى السلبية عند اتباع الحمية الخالية من الغلوتين ، و هي ذات قيمة عند الأشخاص مع أعراض قليلة ، هذا و يُبنى التشخيص فرضياً بالنتائج المصلية و موجودات الخزعة ، و يُثبت بالتحسن اللاحق على الحمية الخالية من الغلوتين ، و قد تم تحديث المعايير التشخيصية للداء الزلاقي وفق ما اعتمدته الجمعية الأوروبية لأطباء الهضم و الكبد و التغذية عند الأطفال ESPGHAN [63]، حيث أدرجت المعايير لأول مرة عام 1969 و كانت تعتمد على:

1- وجود مخاطية أمعاء دقيقة غير طبيعية بالخزعة (ضمور زغابات و تطاول خبيئات)
2- استجابة سريرية على الحمية الخالية من الغلوتين.
3- استجابة نسيجية على الحمية الخالية من الغلوتين.
4- نكس سريري ± نسيجي تالٍ لاختبار التحدي.

و عُدلت المعايير عام 1990 و سميت معايير ESPGHAN المعدلة[64]، التي لم تعد تعتبر إعادة الخزعة بعد اختبار التحدي ضرورياً إلا في حالات خاصة هي :

أ- بدء المرض قبل عمر سنتين حيث أن الضمور الزغابي في هذه الفئة قد يكون عائد لأسباب أخرى غير الداء الزلاقي ، و بسبب زيادة نسبة الداء الزلاقي العابر لديهم .
ب- في حال كانت الخزعة الأولى غير نموذجية .
ت- عدم وجود خزعة أمعاء سابقة .
ث- إذا كانت الأعراض غير وصفية .

و خلال عشرين السنة التالية و نتيجة تحول مفهوم الداء الزلاقي من اعتلال معوي شائع إلى مرض متعدد الأجهزة ذو أهبة وراثية ، و تطور وسائل المسح و التشخيص فقد اعتمدت الجمعية الأوروبية و نظيرتها الأمريكية الشمالية عام 2012 مقاربة تشخيصية جديدة و يدخل ضمنها مجموعتين من المرضى:

المجموعة الأولى: الأطفال و المراهقين مع أعراض و علامات غير مفسرة تشمل : إسهال مزمن أو متقطع ، فشل نمو ، نقص وزن ، قصر قامة ، تأخر بلوغ ، تأخر الطمث ، فقر الدم بعوز الحديد ، غثيان و اقياء ، ألم بطني مزمن ، تمدد البطن ، إمساك مزمن ، تعب مزمن ، التهاب فم قلاعي متكرر، التهاب جلد حلئي الشكل ، كسور مرضية/تلين عظام/تخلخل عظام ، و خمائر كبد غير طبيعية.

المجموعة الثانية: الأطفال و المراهقين غير العرضيين لكن مع وجود عامل مؤهب للداء الزلاقي ، و العوامل الموهبة هي : داء سكري نمط أول ، متلازمة داون ، داء درقي مناعي ، متلازمة تورنر ، متلازمة ويليامز ، عوز IgA انتقائي ، داء كبدي مناعي ، وجود قريب درجة أولى مصاب بالداء الزلاقي .

أولاً : المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق مع أعراض و علامات توحي بالداء الزلاقي[65] (المخطط 1-2)**:**

نبدأ أولاً بإجراء معايرة كمية لأضداد tTG من النمط IgA مع معايرة IgA الكلي، ففي حال السلبية الحقيقية للنتائج (الأضداد طبيعية و عيار IgA ضمن الحدود الطبيعية) فيمكن استبعاد الإصابة بالداء الزلاقي ، إلا في حالات خاصة فيجب تحري أنواع أخرى من الأضداد ، و هذه الحالات هي:

أ- طفل عمره أقل من سنتين : يجب تحري أضداد ببتيد الغليادين منزوع الأميد DGP من النمط IgA.

ب-عوز IgA بدئي أو ثانوي : يجرى هنا تحري لواحد على الأقل من الأضداد من النمط IgG (ناقل الغلوتامين النسيجي tTG ، إندوميزيوم EMA ، ببتيد الغليادين منزوع الأميد DGP) أو مزيج من الأضداد من النمط IgA و IgG.

ت-في حال قصة : وارد غذائي محدود من الغلوتين ، أعراض شديدة ، تأهب عائلي أو مرض آخر مؤهب ، علاج دوائي مثبط المناعة : يتم تحري الأشكال الأخرى من الأضداد (EMA و DGP من النمط IgA).

و بجميع الأحوال لم يوصَ باستخدام التحري المصلي لأضداد الغليادين التقليدية سواء من النمط IgA أو IgG ، و كذلك تحري الأضداد من أي نمط في عينات البراز في تشخيص الداء الزلاقي .

في حال سلبية كل النتائج مع وجود أعراض شديدة و شك قوي بالإصابة بالداء الزلاقي ، يوصى بأخذ خزعات من الأمعاء الدقيقة ، و كذلك تحري HLA-DQ ، ففي حال سلبية HLA-DQ مع خزعة مرضية تتماشى مع الداء الزلاقي ، فالاعتلال المعوي غالباً بسبب آخر، و لا يوضع تشخيص الداء الزلاقي بهذه الحالة إلا بإيجابية اختبار التحدي .

و بالعكس ففي حالة إجراء الخزعة كجزء من إجراء روتيني تشخيصي لأعراض هضمية ، و تماشت نتيجة الخزعة مع الداء الزلاقي ، فيجب إجراء تحري أضداد tTG (مع أضداد DGP بحال طفل < سنتين) و تحري HLA-DQ ، إذ أن سلبيتها جميعاً يطرح أسباب أخرى لاعتلال الأمعاء غير الداء الزلاقي (تحسس غذائي ، اعتلال معوي مناعي ذاتي ،.. إلخ)

ماذا نفعل إذا كانت الأضداد إيجابية ؟

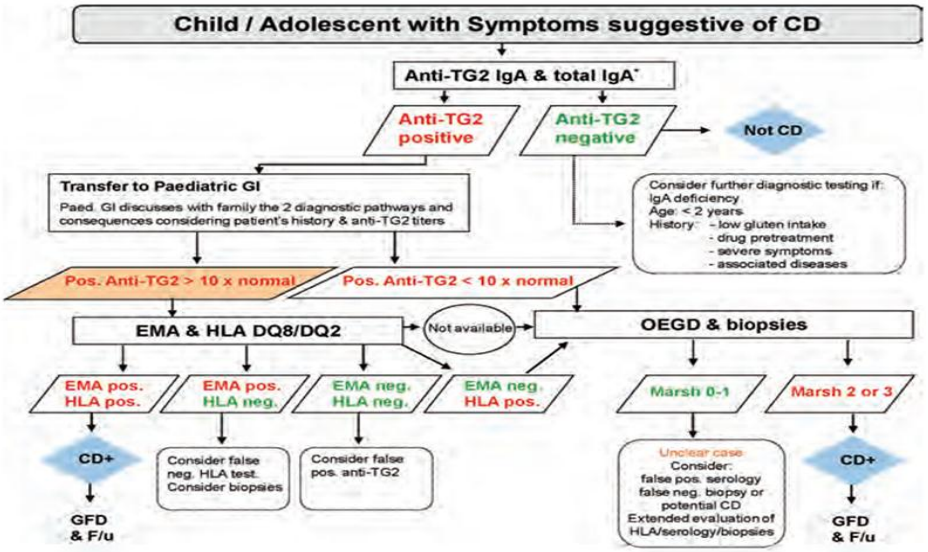
نقوم بإجراء خزعة أمعاء و حسبه إذا كانت نتيجة الخزعة (Marsh 2-3) فقد ثبت تشخيص الداء الزلاقي، أما إذا كانت النتيجة (Marsh 0-1) فلا بد من إجراء استقصاءات أخرى أهمها HLA-DQ.

هل يمكن تشخيص الداء الزلاقي دون الحاجة لخزعة الأمعاء ؟

عند الأطفال و المراهقين مع أعراض و علامات توحي بالداء الزلاقي مع مستوى مصلي لأضداد tTG أكثر من عشر أضعاف الطبيعي ، فأرجحية وجود ضمور زغابي (Marsh

3) مرتفعة جداً، و في هذه الحالة يمكن مناقشة الأهل أو حتى المريض (حسب عمره) حول إمكانية إجراء استقصاءات أخرى (EMA ، HLA) لإثبات التشخيص دون إجراء خزعة أمعاء ، ففي حال إيجابية أضداد EMA (بشرط إجراء الاختبار في وقت بعيد عن الاختبار الأولي لتجنب الإيجابية الكاذبة) فيمكن القول أن الشخص مصاب بالداء الزلاقي و يمكن بدء الحمية الخالية من الغلوتين ، و تدعم إيجابية HLA-DQ بحال وجودها قوة التشخيص .

المخطط 1-2 : يوضح المقاربة التشخيصية لطفل أو مراهق لديه أعراض توحي بالداء الزلاقي



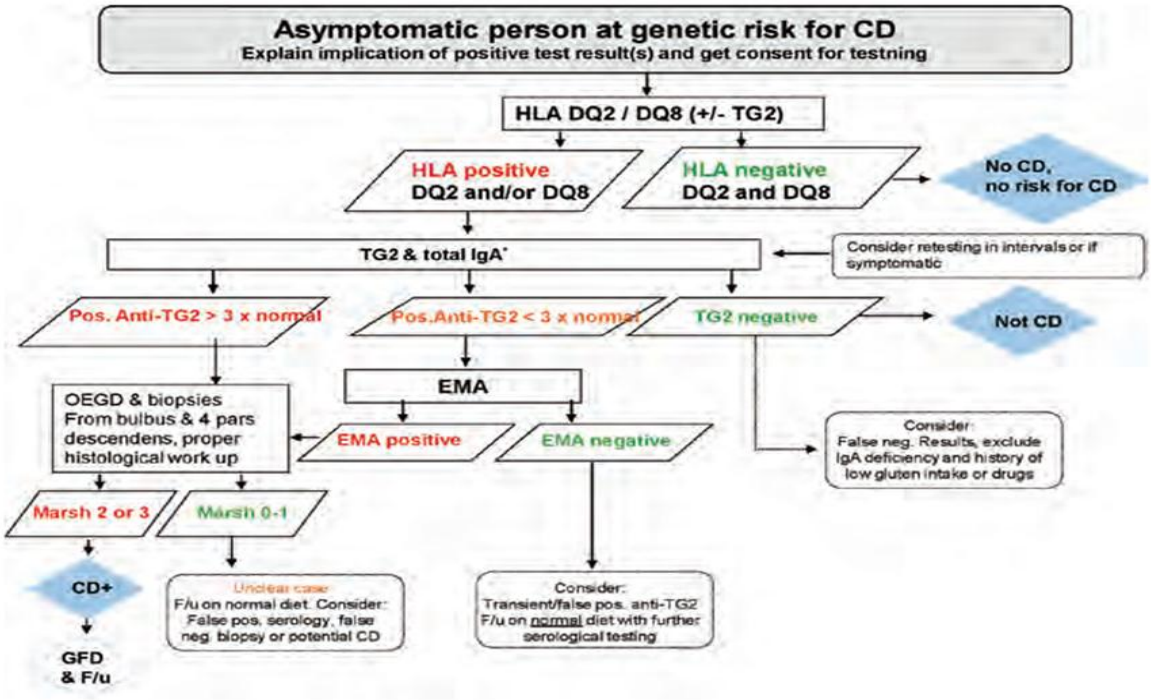
ثانياً : المقاربة التشخيصية للأطفال و المراهقين غير العرضيين مع وجود عامل مؤهب للداء الزلاقي[65] (المخطط 1-3) **:**

يتم تحري نمط HLA-DQ كخطوة أولى في حال توفره ، ففي حال سلبية كل من DQ2 و DQ8 فيتم استبعاد إمكانية الإصابة بالداء الزلاقي و لا حاجة لمزيد من الاستقصاءات ، أما في حال إيجابية أحدهما أو كلاهما أو كان المريض متماثل الزيجوت فقط للسلاسل بيتا من معقد HLA-DQ2 (DQB1*0202) ، أو لم يجرى تحري HLA لعدم توفره ، فيتم إجراء أضداد tTG من النمط IgA مع عيار IgA الكلي (و يفضل بعد عمر سنتين) ففي حال سلبية هذه الأضداد يوصى بإعادتها دورياً .

قد يكون لدى بعض الأشخاص من هذه المجموعة إيجابية متقلبة أو عابرة للأضداد و خاصة أضداد tTG و DGP لذلك يوصى بجعل الخزعة في هذه الحالات جزءاً من المقاربة التشخيصية ، و يوصى دائماً باثبات نتيجة تحري الأضداد المجراة بالطريقة

السريعة بإجراء المعايرة الكمية للأضداد سواء كانت نتيجة التحري السريع إيجاباً أو سلباً.

المخطط 1-3 : يوضح المقاربة التشخيصية لشخص غير عرضي لديه عامل مؤهب للداء الزلاقي



و لتجنب الإجراء غير الضروري لخزعة ، فإنه في حال كانت إيجابية الأضداد السابقة أقل من ثلاثة أضعاف الطبيعي فيوصى بتحري أضدادEMA ، فإذا كانت إيجابية تجرى الخزعة ، و إذا كانت سلبية يعاد التحري المصلي بعد ثلاثة أشهر و بعد ستة أشهر من الحمية العادية.

❖ اختبار التحدي بالغلوتين Gluten Challenge[65] :

لا يتم اللجوء إلى هذا الاختبار إلا في ظروف خاصة و هذه الظروف تشمل حالات الشك بالتشخيص (مثل حالة مريض مع أضداد إيجابية و خزعة مرضية و HLA سلبي، أو حالة مريض مؤهب و دون أعراض مع إيجابية أضداد بشكل خفيف و HLA إيجابي) أو في التجارب السريرية كتقييم فعالية الأدوية الجديدة عند المرضى الزلاقيين ، و يجرى

تحت مراقبة طبية و الأفضل من قبل اختصاصي بأمراض الهضمية عند الأطفال ، كما يوصى بعدم إجرائه قبل عمر خمس سنوات أو أثناء البلوغ و خاصة فترة ذروة النمو ، و من أجل تقييم جيد للاختبار يجب أن يكون المريض موضوع قبله على حمية خالية من الغلوتين مع غياب الأعراض ، أما كمية الغلوتين المعطاة خلال الاختبار فهناك بعض التفاوت بين المراكز، و عموماً توصي بعض المراكز بإعطاء 10 غرام كحد أقصى من الغلوتين يومياً ثم يجرى التحري المصلي بعد ثلاثة أشهر بحال عدم تطور أعراض ، أو بعد 6-8 أسابيع بحال وجود أعراض خلال الاختبار ، و في حال إيجابية الأضداد يتم إجراء خزعة الأمعاء ، كما تجرى الخزعة بحال كانت الأعراض شديدة لدرجة عدم التحمل ، أما بحال سلبية الأضداد فيتم التحري المصلي بعدها كل 6 أشهر حتى مرور سنتين على الأقل من بدء الاختبار، و تجرى خزعة الأمعاء بنهاية الاختبار حتى بغياب الأعراض و سلبية الأضداد ، و قد لوحظ في دراسات حديثة أن تناول 3 غرام من الغلوتين يومياً لمدة أسبوعين قد حرض تبدلات مصلية و نسيجية عند معظم الكهول المشخصين أصلاً .

و للأشخاص غير القادرين على تناول الغلوتين عن طريق الفم فهناك طريقة بديلة لاختبار التحدي هي تحدي الغليادين في المختبر لخزعات للأمعاء الدقيقة in vitro challenge of small bowel biopsies و لكنها غير متوفرة إلا في مراكز رعاية متخصصة جداً.

الاختبارات التشخيصية للداء الزلاقي Diagnostic Tools :

أولاً: الاختبارات غير النوعية[30]:

1- الفحوص الدموية: يحدث فقر دم بشكل ثانوي لعوز الحديد غالباً ، و يترافق مع عوز حمض الفوليك ، أما عوز الفيتامين ب12 (الذي يسبب فقر دم عرطل) و عوز الفيتامين ك (الذي يسبب تطاول زمن البروترومبين) فهما غير شائعين.
2- فحوص الدم الكيميائية: يحدث نقص بالزنك و المغنزيوم و الشوارد كالبوتاسيوم في المرض الشديد ، أما بروتينات المصل فغالباً ضمن الحدود الطبيعية ما لم يحدث اعتلال أمعاء مضيع للبروتين أو سوء تغذية فقد يسببان نقص ألبومين المصل .
3- فحص البراز: يمكن دراسة كمية الدسم في براز 72 ساعة ، و هو يتعلق بشدة امتداد الإصابة المعوية ، لذلك في حال الإصابة المحدودة في القسم القريب من الأمعاء قد يكون طبيعياً .

4- اختبارات تحمل السكريات: إن ثلثي المرضى المصابين يبدون شذوذاً في اختبار الدكسيلوز D-Xylose و هو سكر خماسي يمتص من القسم القريب للأمعاء الدقيقة و يفرز في البول بشكل كامل غالباً خلال أول خمس ساعات من تناوله ، و يقيم الامتصاص الشاذ للدكسيلوز بمعايرة تركيزه المصلي بعد تناوله ، و يشير نقص تركيزه إلى مرض بالأمعاء الدقيقة بشكل خاص أو فرط تكاثر جرثومي في اللمعة. و بشكل مشابه فإن إصابة الخلايا الامتصاصية يسبب عوز لاكتاز ثانوي لذلك قد يكون اختبار قياس الهيدروجين في النفس H2 Breath Test غير طبيعي في الداء الزلاقي .

5- الدراسة الشعاعية: تُظهر دراسة الأمعاء الدقيقة بالباريوم توسعاً في الأمعاء مع تسمك خفيف في الطيات المخاطية و علامات داخل اللمعة لسوء الامتصاص من تقطّع و تحوصب و تجمع للباريوم ، و هذا عائد لزيادة كمية السوائل داخل اللمعة و هي علامات غير ثابتة .

6- اختبارات قابلية النفوذ: إن الأمعاء عند مرضى الداء الزلاقي قد تكون ناضحة و تسمح بمرور الجزيئات من اللمعة إلى الدم و من ثم إلى البول ، و من هذه الجزيئات المانيتول و اللاكتولوز إذ أن وجود كميات زائدة من هذه السكاكر في البول بعد اعطاء جرعة منها فمويًا يقترح وجود نفوذية شاذة للحاجز المعوي و بالتالي إمكانية وجود إصابة بالداء الزلاقي أو اضطراب معوي آخر .

ثانياً: الاختبارات النوعية:

1- **الاختبارات المصلية للأضداد[60]:** و هذه الأضداد هي :

أ- أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي IgA (anti tTG-IgA)

ب-أضداد الإندوميزيوم IgA (anti EMA-IgA)

ت-أضداد الغليادين منزوع الأميد IgA (anti DGP-IgA)

ث-أضداد الغليادين التقليدية IgA أو IgG (anti AGA-IgA,IgG)

و تعد أضداد tTG من النمط IgA هي الأكثر قيمة من حيث الحساسية و النوعية العالية (الجدول 1-2)، و الأكثر فعالية من ناحية التكلفة مقارنة مع باقي الأضداد ، و تكون دقة التشخيص لهذه المقايسة المناعية أمثل باستخدام ناقل الغلوتامين البشري بدل ناقل الغلوتامين غير البشري الذي استخدم في كيتات المقايسة المناعية سابقاً ، و باستخدام تقنية ELISA الجيل الثاني فإن حساسية و نوعية أضداد tTG عند مرضى الداء الزلاقي

المثبت بالخزعة تكون بشكل عام 96% ، علماً أن الحساسية إلى حد ما أقل من النوعية ، لذلك يجب إجراء المقايسة المخبرية الكمية عند المرضى ذوي الاختبار السريع الإيجابي أو حتى السلبيين بحال وجود شك سريري قوي بالداء الزلاقي .

إن اختبار الألق المناعي لأضداد الإندوميزيوم من النمط IgA هو أيضاً ذو حساسية و نوعية عالية ، لكنه يعتبر أكثر تكلفة من غيره ، كما أن دقته تعتمد على التداخل من قبل العنصر البشري .

تعد مقايسة أضداد الغليادين أقل مصداقية إلا في حال استخدام أضداد الجيل الثاني (الغليادين منزوع الأميد DGP) فهي ذات دقة تشخيصية عالية.

جدول 1-2 : يبين الحساسية و النوعية و القيمة التنبؤية للاختبارات المصلية لأضداد الداء الزلاقي

الإختبار	الحساسية	النوعية	القيمة التنبؤية الإيجابية	القيمة التنبؤية السلبية
AGA IgG	78-57	87-71	90-20	90-40
AGA IgA	100-55	100-71	100-30	100-70
EMA IgA	100-86	100-98	100-98	95-80
tTG IgG	100-77	100-91	90<	95<
tTG IgA	100-98	100-98	90<	95<

هناك اختبارات لأنواع أخرى من الأضداد منها أضداد الشبكين Reticulin ذات النوعية العالية لكن حساسيتها منخفضة ، و لا تستخدم بشكل شائع في تشخيص الداء الزلاقي.

الأشخاص الذين لديهم عوز IgA انتقائي يجرى لهم تحري الأضداد من النمط IgG و التي تعد نوعيتها محدودة باستثناء أضداد DGP-IgG الموصى بها ، و لأن 2% من الأطفال الزلاقيين سيكون لديهم عوز IgA غير معروف سابقًا فيجب إجراء مقايسة IgA كلي خاصة في حال سلبية أضداد tTG مع الشك القوي بالمرض.

من ناحية أخرى تكون أضداد tTG و EMA ذات حساسية منخفضة عند الأطفال دون سنتين من العمر ، لذلك فالتقييم المتزامن لأكثر من نوع من الأضداد موصى به لهذه الفئة (مثلاً tTG مع DGP) ، و الدلائل الأولية تشير أن أضداد DGP قد تكون أكثر حساسية من أضداد tTG في هذا العمر .

هذا و تبرز أهمية الأضداد أيضاً في مراقبة استجابة المريض على الحمية الخالية من الغلوتين ، إذ تتناقص مستوياتها المصلية باتباع الحمية الخالية من الغلوتين ، و عادة ما تعود إلى مستوياتها الطبيعية خلال 12 شهر .

2- تنميط HLA[67] :

يعد التنميط لِ HLA-DQ2 و HLA-DQ8 أداة مفيدة في استبعاد الداء الزلاقي كما ذكر سابقًا ، لذلك فهو يجرى في حالات التشخيص غير الأكيد أو غير المرجح ، فسلبيتها تستبعد الداء الزلاقي بقوة ، أما عن دورها في التشخيص فإن حساسيتها في بعض التقارير (HLA-DQ2 70-99% ، HLA-DQ8 1.6-38%) و نوعيتها (HLA-DQ2 69-77% ، HLA-DQ8 77-85%) ، و في تقرير لوكالة أبحاث الرعاية الصحية و الجودة AHRQ (Agency of Healthcare Research and Quality)[68] تضمن عدة دراسات من عدة دول و صدر عام 2012 و شملت كل دراسة فيه على عدد لا بأس به من المرضى و الشواهد ، كانت حساسية HLA-DQ2 مرتفعة (86.3 – 94% وسطياً 91%) و إذا جُمعت مع HLA-DQ8 (بمعنى إيجابية أحدهما على الأقل) كانت الحساسية أعلى (94.6 – 99.8% وسطياً 96.2%) أي أن نسبة قليلة جداً من المرضى سلبيي HLA لديهم داء زلاقي ، أما النوعية فتم تقييمها لدى مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل في 31 دراسة أغلبها ضم مجموعات شواهد لم يجرى لها خزعة أمعاء ، و قد كانت نوعية HLA-DQ2 منخفضة (65-80% وسطياً 74%) ، أما نوعية HLA-DQ8 و الذي تم تقييمه في تسع دراسات كانت وسطياً 80% (75 – 87.5%) ، بينما كانت نوعيتهما معاً مختلفة بشكل واسع بين الدراسات (12 – 68% وسطياً 54%) و قد وجدت دراسة مستقبلية منها أن 43% من الشواهد غير الزلاقيين كانوا إيجابيي DQ2 و/أو DQ8 (النوعية 57%) يعني أنها غير كافية لوحدها في اثبات التشخيص .

3- خزعة الأمعاء[69,70] :

لوحظ في الداء الزلاقي نمط مميز من الشذوذات النسيجية ، و تشمل هذه التغيرات: ضمور زغابات جزئي أو تام ، فرط تصنع خبيئات ، نقص نسبة زغابة/خبيئة ، زيادة المعدل الإنقسامي في الخبيئات ، زيادة كثافة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة ، زيادة المعدل الإنقسامي للخلايا اللمفاوية داخل الظهارة ، ارتشاح الخلايا المصورية ، اللمفاوية ، البدينة ، و الحمضات و الأسسات في الصفيحة الخاصة ، بالإضافة لذلك قد يشاهد غياب حدود حافة الفرشاة مع شذوذات بالخلايا الظهارية حيث تصبح

مسطحة flattened ، مكعبة cuboidal ، و ذات تطبق كاذب pseudostratified ، و قد أصبح جلياً إمكانية وجود طيفٍ كاملٍ من العلامات النسيجية يتدرج من البناء الزغابي الطبيعي و حتى الضمور الزغابي الشديد ، و وفقاً لتصنيف Marsh تشمل الآفات: الارتشاح ، فرط التصنع ، و أنماط الضمور ، و عدل هذا التصنيف (Marsh المعدل أو Oberhuber) (جدول 1-3) ، فالتقرير النسيجي المرضي يجب دائماً أن يتضمن: وصف الاتجاه orientation ، تقييم الزغابة (طبيعية أو درجة الضمور) ، الخبيئات ، نسبة زغابة/ خبيئة ، و عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة (إذا كانت أكثر من 40 لكل 100 خلية معوية فهذا يوحي بآفة إرتشاحية) ، كما يوجد تصنيف أحدث هو تصنيف Corazza (جدول 1-3) ، و بجميع الأحوال فهذه التغيرات ليست واسمة للداء الزلاقي و يمكن مشاهدتها في العديد من الاعتلالات المعوية الأخرى (جدول 1-4)[71] مثل فرط الحساسية لبروتين الصويا أو بروتين حليب البقر ، الإسهال المعند عند الرضع ، الإصابة الشديدة بالجيارديا لامبليا ، الأعواز المناعية ، الذرب الاستوائي ، و فرط التكاثر الجرثومي ، و بالتالي هذه التبدلات لو كانت شديدة يجب دائماً ربطها مع الأعراض السريرية و الفحوص المصلية مع عدم نسيان تقييم وجود الغلوتين ضمن الغذاء .

الجدول 1-3 : التصنيف النسيجي للإصابة المعوية في الداء الزلاقي (تصنيف Marsh المعدل و تصنيف Corazza)

Marsh المعدل	التبدلات النسيجية			Corazza
	زيادة الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة	**فرط تصنع خبيئات**	**ضمور زغابي**	
0	لا	لا	لا	**لا يوجد**
1	نعم	لا	لا	**A**
2	نعم	نعم	لا	
3a	نعم	نعم	نعم (جزئي)	**B1**
3b	نعم	نعم	نعم (تحت تام)	
3c	نعم	نعم	نعم (تام)	**B2**

في حال وجود تبدلات نسيجية خفيفة (Marsh 1) تنخفض نوعية التقييم النسيجي في التشخيص ، إذ أنّ 10% فقط من المرضى مع تبدلات ارتشاحية لديهم داء زلاقي ، و إيجابية الأضداد هنا تزيد أرجحية الداء الزلاقي ، و بجميع الأحوال تحت هذه الظروف فحساسية الأضداد تبدو هنا أقل ، و يفيد في هذه الحالة التحليل المناعي النسيجي للخزعات فوجود تعداد عالٍ من الخلايا γδ (أو نسبة عالية من γδ/CD3) في المخاطية المعوية مبدياً تبدلات Marsh1 إلى Marsh2 يزيد أرجحية الداء الزلاقي ، لكن هذا التحليل يتطلب خزعات مجمدة غير مثبتة ، و أيضاً في الخزعات المثبتة بالبارافين فإن إحصاء الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة في قمة الزغابات يزيد النوعية ،

كما أنّ وجود ترسبات من anti tTG IgA في المخاطية هو نوعي للداء الزلاقي و يتنبأ بوجود تبدلات نسيجية شديدة .

أخيراً يجب أن يتم أخذ خزعات متعددة من العفج لتحقيق الاستفادة الأكبر من الخزعة و زيادة النوعية (4 خزعات على الأقل من القسم الثاني و الثالث للعفج و خزعة واحدة على الأقل من بصلة العفج) لأن الإصابة في الداء الزلاقي تكون ذات توزع بقعي.

الجدول 1-4 : يبين الأسباب الأخرى لوجود ضمور زغابي في العفج

الذرب الإستوائي
فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة
اعتلال الأمعاء المناعي الذاتي
الذرب ناقص الغاماغلوبولينيميا
اعتلال الأمعاء الدوائي
داء ويبل
الذرب الكولاجيني
داء كرون
التهاب الأمعاء بالحمضات
لمفوما الأمعاء
سل الأمعاء
التهاب الأمعاء الانتاني (مثل الجيارديا)
داء الطعم ضد الثوي
سوء التغذية
اعتلال الأمعاء بسياق متلازمة عوز المناعة المكتسب

المعالجة Treatment[30,72,73] :

تعد المعالجة بالحمية الخالية من الغلوتين هي العلاج الفعال فقط في الداء الزلاقي ، و لا يوجد حتى الآن دواء ذو موثوقية و أمان للوقاية من الأذية المخاطية المُسبَبة بالغلوتين ، و الذي عرفنا مصادره و هي القمح و الشعير و الجاودار، و في حين أن مصطلح "خالٍ من الغلوتين Gluten Free" يدل على السحب الكامل لكل مصادر الغلوتين ، ففي الحقيقة هذا غير ممكن نتيجة "تلوث" الغذاء بمقادير ضئيلة من الغلوتين ، و بالتالي يشير هذا المصطلح إلى الحمية الحاوية على الغلوتين بمستوى منخفض غير ضار ، و هذا المستوى غير معروف و لكن المقالات مؤخراً اقترحت أن كمية أقل من 10 ملغ في اليوم من غير المرجح أن تسبب أذية عند أغلب المرضى ، و يعرف الدستور الدولي الغذائي الحالي الأغذية الخالية من الغلوتين باحتوائها على أقل من 20 ppm من الغلوتين .

و يوصى بالحمية الخالية من الغلوتين لأهداف علاجية و تشخيصية لكل الأطفال الذين ينتمون لإحدى المجموعات التالية:

1- كل الأطفال العرضيين مع تبدلات وصفية بالخزعة .
2- الأطفال غير العرضيين الذين ينتمون لإحدى مجموعات الخطر و لديهم تبدلات وصفية بالخزعة .
3- مرضى التهاب الجلد حلئي الشكل المثبتين بخزعة الجلد .

و تؤدي الحمية إلى تراجع الأعراض و شفاء الأذية المخاطية المعوية مع مرور الوقت عند أغلب المرضى ، و من فوائدها عكس نزع تمعدن العظام (قبل البلوغ) ، و شفاء عوز المغذيات الدقيقة ، و انخفاض معدلات تأخر البلوغ ، مشاكل الطمث ، العقم ، و الاجهاض العفوي ، و انخفاض معدل الولادة الباكرة و ولادة ولدان ناقصي وزن الولادة ، إضافة إلى انخفاض معدل بعض الخباثات المعوية إلى مستوى عامة السكان ، و قد يكون لها دور واقي من بدء الأمراض المناعية الذاتية الأخرى (الأدلة متضاربة حول هذا الأمر) ، أما تأثيرها في تحسين ضبط الداء السكري عند المرضى الزلاقيين فغير واضح ، و أظهرت دراسات قليلة أنها أدت لميل جيد في زيادة مشعر كتلة الجسم و صحة العظام ، في حين لم يطرأ تغير على مستوى الفولات و الحديد و الحاجة للأنسولين ، و

لا يوجد دراسات عن تأثيرها على المدى الطويل عند الأشخاص المؤهبين (مجموعات الخطر).

إن استخدام الشوفان في الغذاء يحسن المحتوى التغذوي للحمية عند المرضى الزلاقيين عبر زيادة الوارد من الألياف ، الفيتامين ب1 ، المغنزيوم ، و الحديد ، و في حين ساد القلق سابقًا حول إمكانية احداث الشوفان لأذية مخاطية معوية عند المصابين بالداء الزلاقي فالأدلة الحالية تقترح أن الشوفان نقي و غير ملوث بأي من الحبوب الحاوية على الغلوتين ، و كان استخدامه آمناً لدى معظم مرضى الداء الزلاقي الذين تناولوا كميات محدودة منه ، و مع ذلك لا زال التحذير واجب من الشوفان الصناعي الذي قد يكون ملوثاً بالغلوتين ، كما أنه يوجد عدد قليل من المرضى لم يتحملوا حتى الشوفان النقي ، لذلك قد نجد اختلافات واسعة بين المراجع حول إمكانية ادخاله في الحمية من عدمها .

و يجب ألا ننسى الدعم بالمعادن مثل الكالسيوم و المغنزيوم و الحديد إضافة للفيتامينات المنحلة بالماء و تلك المنحلة بالدسم لتسريع الشفاء من الاختلاطات المرافقة و الوقاية من اختلاطات أخرى قد تحدث .

المتابعة Follow up[72,74] :

يوصى بالمتابعة الدورية لمرضى الداء الزلاقي لتقييم : استمرار الأعراض أو ظهور أعراض جديدة ، التزام و مطاوعة المريض للحمية ، الاختلاطات ، و متابعة مخططات النمو و التطور ، و هذه المتابعة الدورية يجب أن يقوم بها مقدم رعاية صحية لديه دراية كافية بالداء الزلاقي و الأفضل استشاري الأمراض الهضمية ، مع إجراء استشارة لاختصاصي التغذية في حال توقع الإخلال بالحمية ، و تعتمد المتابعة على المشاركة بين القصة السريرية و المخبريات المصلية ، و يوصى بإعادة التقييم المصلي للأضداد عادة بعد 6-12 شهر من بدء الحمية ثم سنوياً أو حتى كل سنتين في حال الاستقرار السريري ، و قد نلجأ إلى التنظير الهضمي العلوي مع إجراء خزعة أمعاء في الحالات غير المستجيبة أو الناكسة رغم الالتزام الصارم بالحمية ، كما أنه توصي بعض الجمعيات المتخصصة بالداء الزلاقي بإعطاء لقاح الرئويات كجزء من برنامج التلقيح الروتيني لمرضى الداء الزلاقي .

و يعد **الداء الزلاقي المعند**[75] **Refractory Celiac Disease** و الذي يُعرَّف باستمرار أو نكس أعراض سوء الامتصاص و الضمور الزغابي بالرغم من اتباع الحمية الصارمة الخالية من الغلوتين لمدة سنة على الأقل مع غياب الأسباب الأخرى لسوء

الامتصاص و استبعاد الخباثة ، يُعد نادراً عند الأطفال أما عند الكهول فنسبته تقارب 10% من المرضى ، و يعتبر من الحالات المهددة للحياة ، و في حالات نادرة يرتبط الداء الزلاقي المعند على الحمية باللمفوما المرتبطة بالذرب sprue associated Lymphoma أو الذرب الكولاجيني و هو اضطراب غير مفهوم حتى الآن ، و للداء الزلاقي المعند خيارات علاجية متعددة بالإضافة لمتابعة الحمية الصارمة ، و من هذه الخيارات الستيروئيدات و غيره من معدلات المناعة ، و قد يتم اللجوء إلى الجراحة في حالات خاصة.

الدراسة العملية

هدف مشروع البحث :

دراسة مستضدات الكريات البيض البشرية (DQ2,DQ8) عند مرضى الداء الزلاقي الذين شُخص لهم المرض وفق معايير الجمعية الأوروبية لأطباء الهضم و الكبد و التغذية عند الأطفال ESPGHAN المعدلة ، و تحديد إمكانية الاعتماد عليها مع الأضداد في التشخيص دون اللجوء إلى الخزعة المعوية ، بالإضافة إلى بيان دورهذه المستضدات في كشف الإصابة لدى الأطفال المؤهبين .

طريقة الدراسة :

تم إجراء دراستين :

الأولى : دراسة مقطع مستعرض على المرضى الذين حققوا شروط الدخول و هم مجموعة المرضى المشخص لهم الداء الزلاقي وفق معايير ESPGHAN حديثاً أثناء مراجعتهم للمشفى (شهر آب 2014 حتى تموز 2015) أو الأطفال المشخصين سابقاً وفق المعايير نفسها و يراجعون عيادة المتابعة خلال نفس الفترة الزمنية ، و تم إجراء تنميط للمستضد النسيجي DQ2 و DQ8 لتحديد نسبة انتشارها عند مرضى الداء الزلاقي و دراسة نسبة توافقها مع إيجابية الأضداد و الخزعة المعوية ، و قد شملت الدراسة 32 حالة .

الثانية : دراسة حشدية مستقبلية لمجموعة من المرضى المؤهبين للداء الزلاقي ممن راجعوا عيادة المتابعة الهضمية أو قُبلوا في الشعبة العامة في مستشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال الفترة (آب 2014 حتى تموز 2015) ، فتم إجراء المستضدات HLA-DQ2 و HLA-DQ8 و المتابعة حسب المخطط 1-3 الوارد في الدراسة النظرية ، و قد شملت الدراسة 42 حالة .

المواد :

تم إجراء تنميط المستضدات النسيجية HLA-DQ2 و HLA-DQ8 لكل طفل من مجموعتي الدراسة بالطريقة الجزيئية البيولوجية (SSP-PCR) Single Specific Primer-Polymerase Reaction ، و قد تم إجراء هذا التنميط في مختبرات الهيئة السورية للطاقة الذرية لأغراض بحثية مشتركة ، أما أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي فتم إجراء المعايرة الكمية لها في مستشفى الأسد الجامعي ، أما أضداد الإندوميزيوم فهي متوفرة في مستشفى الأطفال الجامعي ، و كذلك خزعة الأمعاء في وحدة التنظير و الخزعات.

تعاريف إحصائية :

- ✓ الحساسية Sensitivity : تشير حساسية اختبار معين إلى قدرة الاختبار على تحديد المرضى المصابين بمرض ما بشكل صحيح و تُحسب من العلاقة :

  الحساسية = الإيجابية الحقيقية /الإيجابية الحقيقية + السلبية الكاذبة

- ✓ النوعية Specificity : تشير نوعية اختبار معين إلى قدرة الاختبار على تحديد المرضى غير المصابين بمرض ما بشكل صحيح ، و وتُحسب من العلاقة :

  النوعية = السلبية الحقيقية / السلبية الحقيقية + الإيجابية الكاذبة

- ✓ القيمة التنبؤية الإيجابية Positive Predictive Value PPV : تجيب الـ PPV لاختبار ما على السؤال " ما احتمال وجود المرض لدى مريض أعطى نتيجة اختبار إيجابية ؟" ، و تُحسب من العلاقة :

  PPV = الإيجابية الحقيقية / الإيجابية الحقيقية + الإيجابية الكاذبة

- ✓ القيمة التنبؤية السلبية Negative Predictive Value NPV : تجيب الـ NPV لاختبار ما على السؤال "ما احتمال عدم وجود المرض لدى مريض أعطى نتيجة اختبارسلبية ؟" ، و تُحسب من العلاقة :

  NPV= السلبية الحقيقية / السلبية الحقيقية + الإيجابية الكاذبة

نتائج الدراسة الأولى

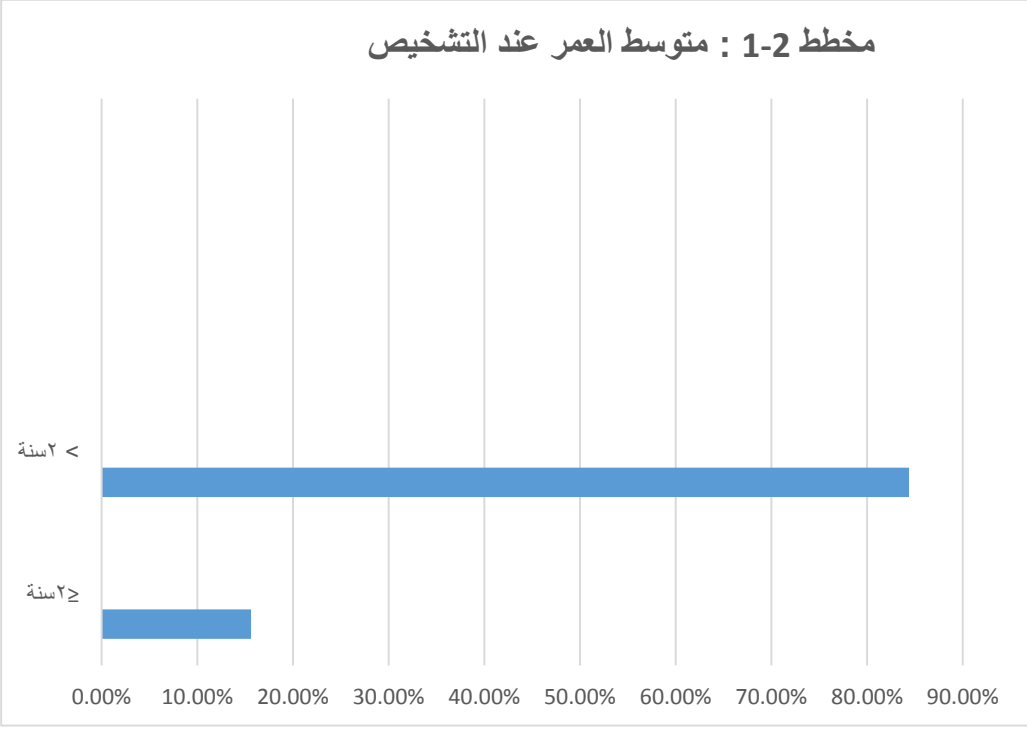
شملت الدراسة 32 حالة و كانت النتائج على الشكل التالي :

1- توزع الحالات حسب العمر عند التشخيص :

شُخص الداء الزلاقي عند أغلب المرضى بعمر أكبر من سنتين (جدول 2-1) ، و كان متوسط العمر عند التشخيص 6 سنوات تقريباً ، علماً أن أصغر مريض كان عمره 11 شهر ، و أكبر مريض كان عمره 19 سنة .

جدول 2-1 : توزع الحالات حسب العمر عند التشخيص

العمر عند التشخيص	≥ 2 سنة	<2 سنة
عدد الحالات	5	27
النسبة المئوية	%15.625	%84.375

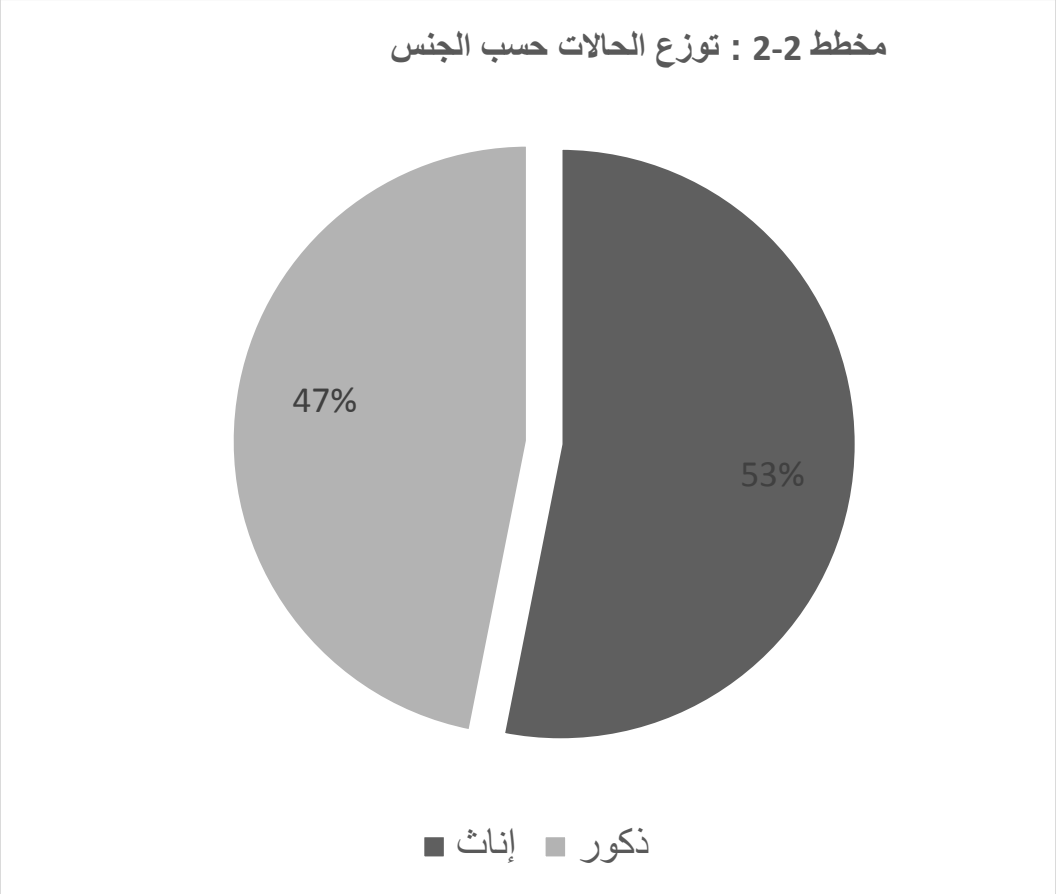


2- توزع الحالات حسب الجنس :

كانت الإناث الأكثر إصابة بالمرض بشكل طفيف (53.12%) (جدول 2-2) ، أي أن نسبة إصابة الإناث إلى الذكور هي 1.1:1 .

جدول 2-2 : توزع الحالات حسب الجنس

الجنس	ذكر	أنثى
عدد الحالات	15	17
النسبة المئوية	%46.88	%53.12

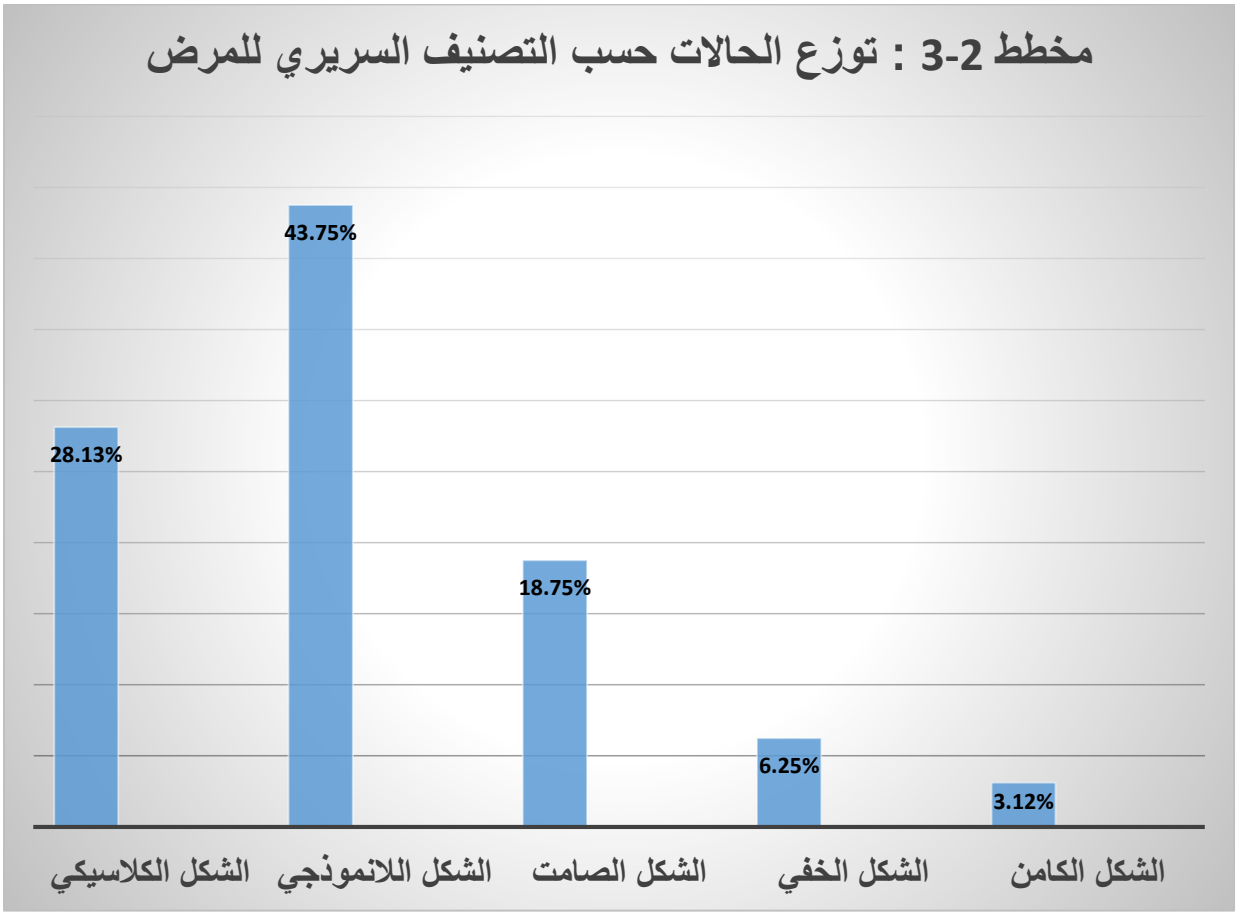


3- توزع الحالات حسب تصنيف المرض :

شكّل الداء الزلاقي الكلاسيكي نسبة قليلة من المرضى (28.13%) و كان الشكل اللانموذجي هو الأشيع (جدول 2-3) .

جدول 2-3 : توزع الحالات حسب التصنيف السريري للمرض

التصنيف	الكلاسيكي	اللانموذجي	الصامت	الخفي	الكامن
عدد الحالات	9	14	6	2	1
النسبة المئوية	%28.13	%43.75	%18.75	%6.25	%3.12

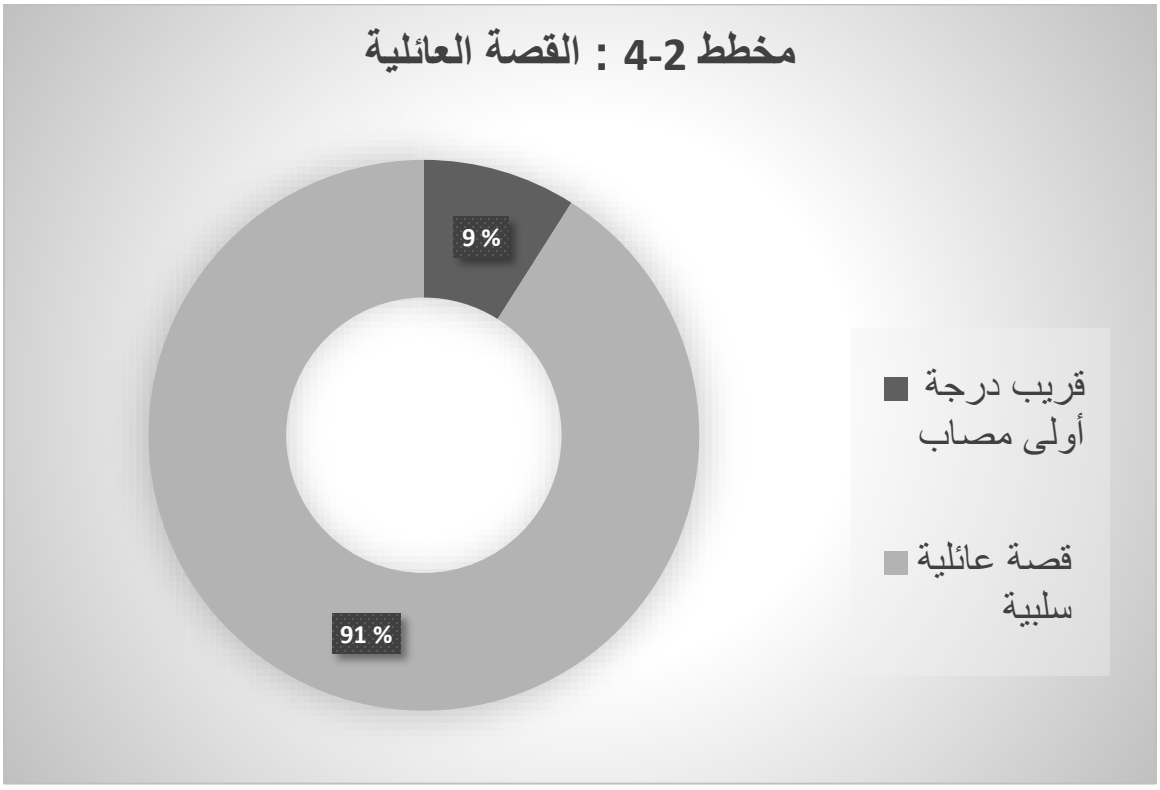


4- القصة العائلية الإيجابية للداء الزلاقي عند الأقارب :

ثلاث مرضى كان لديهم قصة عائلية إيجابية مع ملاحظة أن القرابة دائماً كانت درجة أولى و الداء الزلاقي كان مثبت وفق نفس المعايير التشخيصية (جدول 2-4).

جدول 2-4 : توزع الحالات حسب القصة العائلية للإصابة بالداء الزلاقي

القصة العائلية	إيجابية عند أقارب الدرجة الأولى	إيجابية عند أقارب الدرجة الثانية و الثالثة	سلبية
عدد الحالات	3	0	29
النسبة المئوية	%9	-	%91

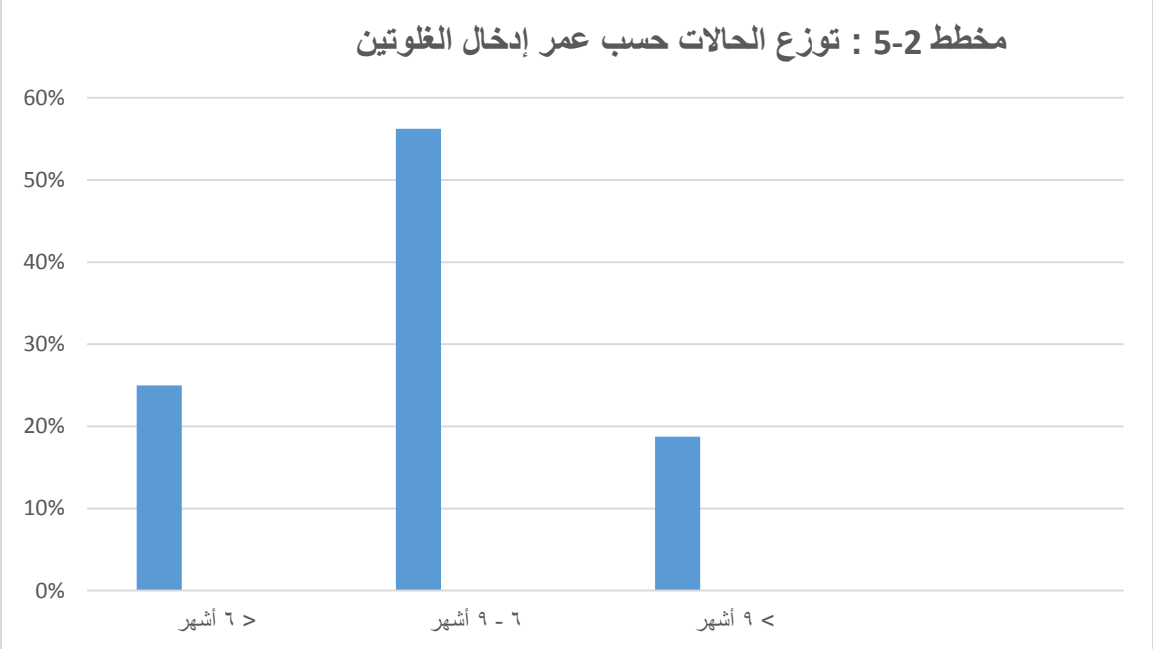


5- توزع الحالات حسب العمر عند إدخال الغلوتين في الغذاء :

تم إدخال الغلوتين عند أغلب المرضى بين عمر 6 – 9 أشهر (جدول 2-5) ، و قد كان متوسط الفارق الزمني بين عمر إدخال الغلوتين و سن بدء الأعراض عندما تم ادخال الغلوتين بعمر أقل من 6 أشهر 2.7 سنة ، و عندما تم ادخاله بعمر 6 – 9 أشهر كان متوسط الفارق الزمني 4.6 سنة ، و زاد متوسط الفارق الزمني عندما تم ادخال الغلوتين بعمر أكبر من 9 أشهر ليصبح 5.9 سنة .

جدول 2-5 : توزع الحالات حسب عمر إدخال الغلوتين في الغذاء

العمر عند إدخال الغلوتين	< 6 أشهر	6 - 9 أشهر	>9 أشهر
عدد الحالات	8	18	6
النسبة المئوية	%25	%56.25	%18.75
متوسط الفارق الزمني بين عمر إدخال الغلوتين و سن بدء الأعراض	2.7 سنة	4.6 سنة	5.9 سنة

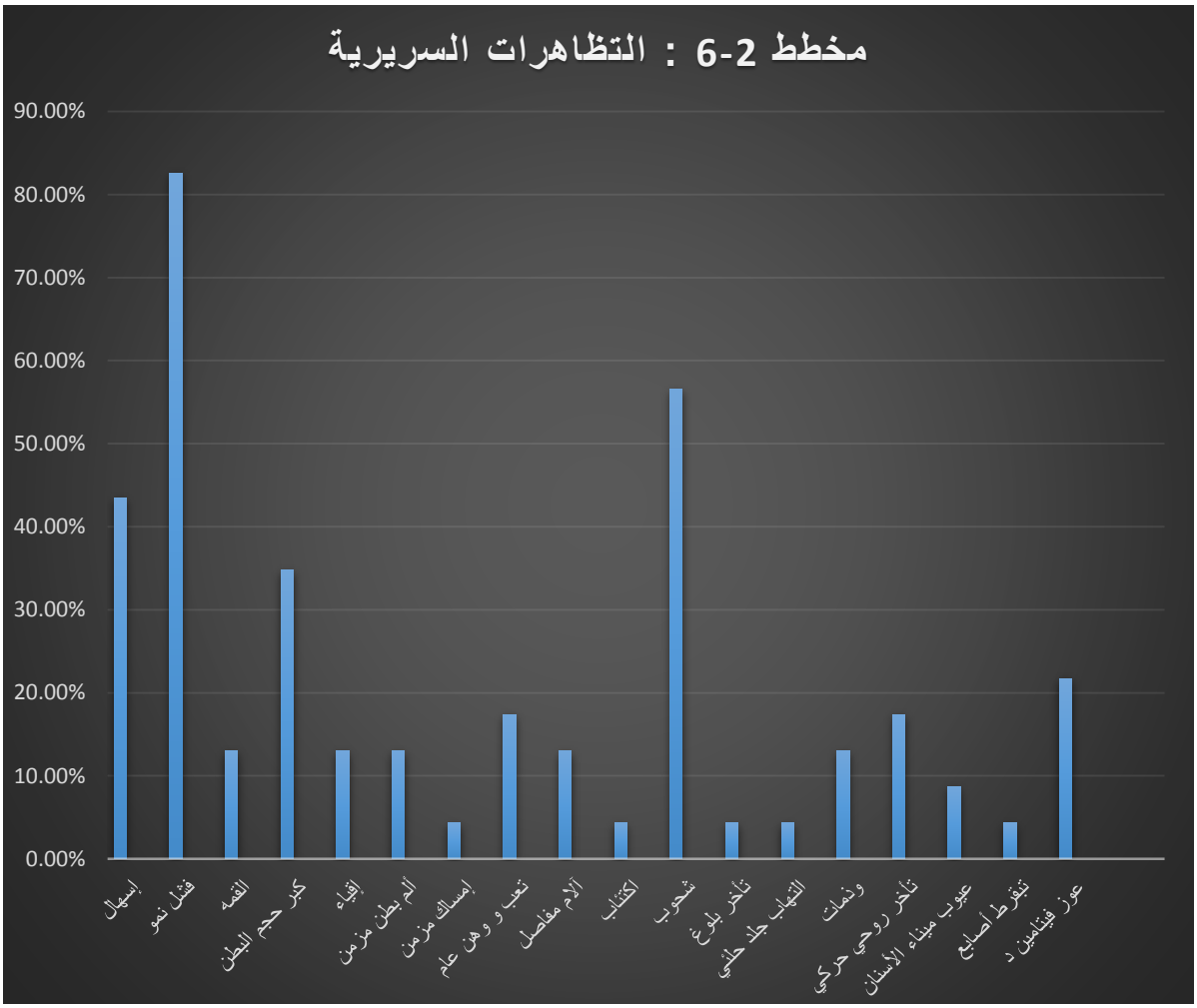


6- توزع الحالات حسب التظاهرات السريرية عند مرضى الداء الزلاقي العرضي :

شكّل فشل النمو (على حساب الوزن و/أو الطول) التظاهر السريري الأشيع (82.6%) من بين مرضى الداء الزلاقي العرضي (الكلاسيكي و اللانموذجي) و عددهم 23 مريض ، يليه الشحوب (56.5%) ، ثم الإسهال المزمن أو المتكرر (43.5%) ، كما شوهدت علامات عوز فيتامين د عند 5 حالات (21.7%) و كانت العلامات متعددة كالسبحة الضلعية و ضخامة المشاش و وصلت عند أحد المرضى إلى درجة العجز التام بسبب نقص الكثافة المعدنية الشديد ، و شوهدت أيضاً حالة واحدة من التهاب الجلد حلئي الشكل بعمر 9 سنوات مثبت بخزعة الجلد ، أما عيوب ميناء الأسنان فقد اقتصرت على البقع الكريمية (جدول 2-6) .

جدول 2-6 : التظاهرات السريرية عند حالات الداء الزلاقي العرضي

التظاهرات السريرية	النسبة المئوية%
إسهال مزمن أو متكرر	43.5
فشل نمو	82.60
القمه	13
كبر حجم البطن	34.8
إقياء	13
ألم بطن مزمن	13
إمساك مزمن	4.3
تعب و وهن عام	17.4
آلام المفاصل	13
شحوب	56.5
تأخر بلوغ	4.3
التهاب جلد حلئي الشكل	4.3
وذمات	13
تأخر روحي حركي	17.4
عيوب ميناء الأسنان	8.7
تبقرط أصابع	4.3
علامات عوز فيتامين د	21.7

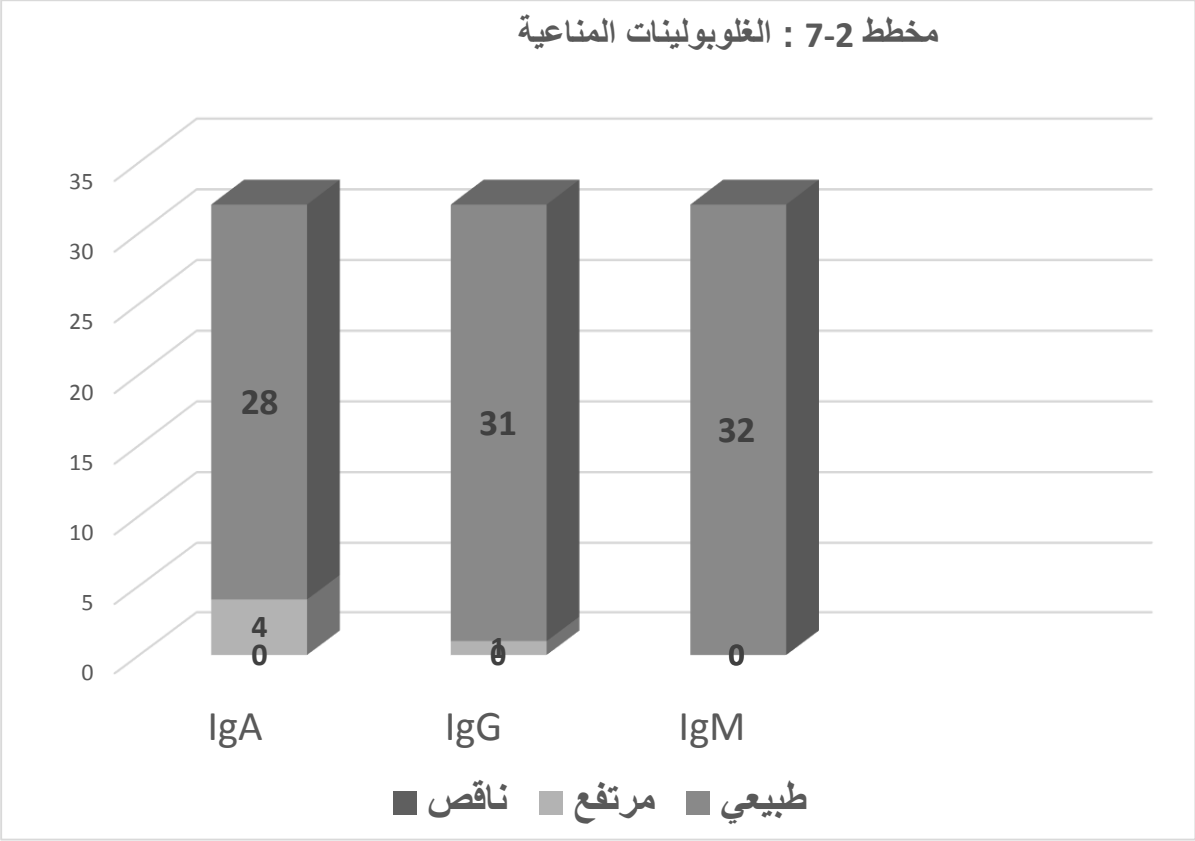


7- توزع الحالات حسب نتيجة الغلوبولينات المناعية :

لم نجد أي حالة عوز IgA ، بالمقابل وجد ارتفاعه عند 4 مرضى (12.5%) (جدول 2-7).

جدول 2-7 : نتائج معايرة الغلوبولينات المناعية لدى المرضى

الغلوبولين المناعي	طبيعي	ناقص	مرتفع
IgA	(%87.5)28	-	(%12.5) 4
IgG	(%97) 31	-	(%3) 1
IgM	(%100) 32	-	-



8- توزع الحالات حسب نتيجة معايرة الأضداد :

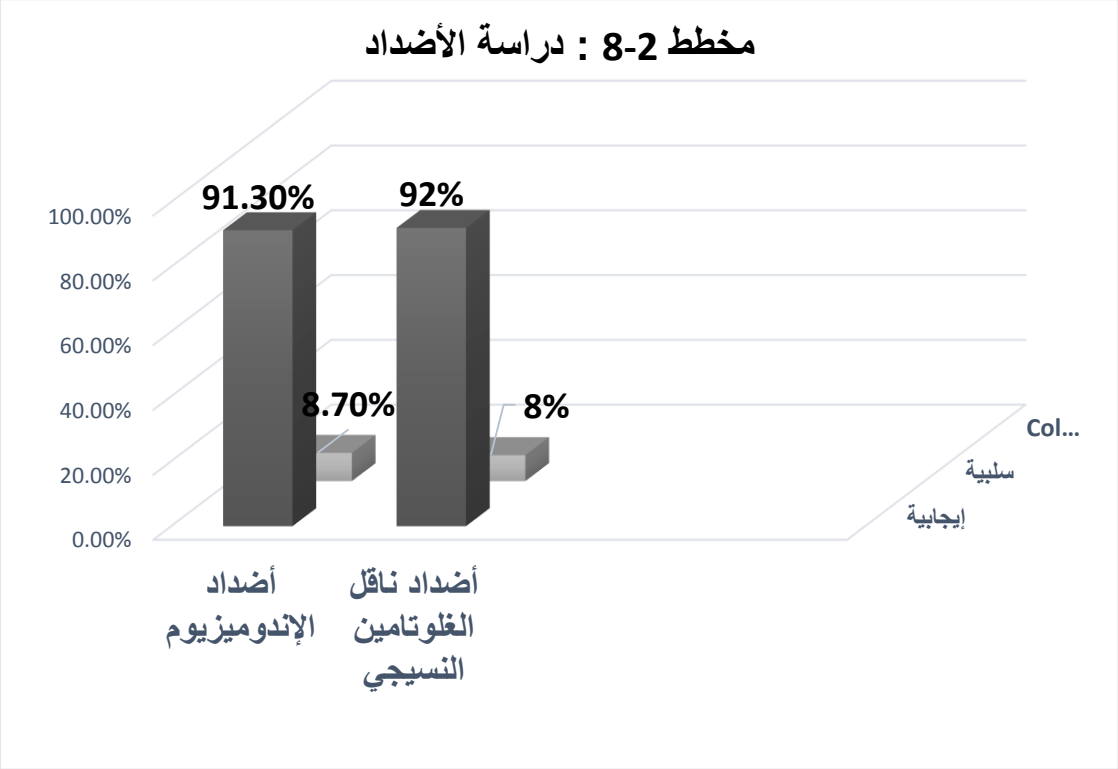
شوهدت إيجابية أضداد الإندوميزيوم عند 21 مريض من أصل 23 مريض أجري لهم التحليل (أي بنسبة 91% تقريباً) (جدول 2-8) ، أما أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي فكانت إيجابية لدى 22 مريض(92%) من أصل 24 مريض أجريت لهم (جدول 2-9).

جدول 2-8 : توزع الحالات حسب نتيجة معايرة أضداد الإندوميزيوم

أضداد الإندوميزيوم	إيجابية	سلبية	المجموع
عدد الحالات	21	2	23
النسبة المئوية	%91.3	%8.7	%100

جدول 2-9 : توزع الحالات حسب نتيجة معايرة أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي

أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي	مرتفعة	طبيعية	المجموع
عدد الحالات	22	2	24
النسبة المئوية	%92	%8	%100

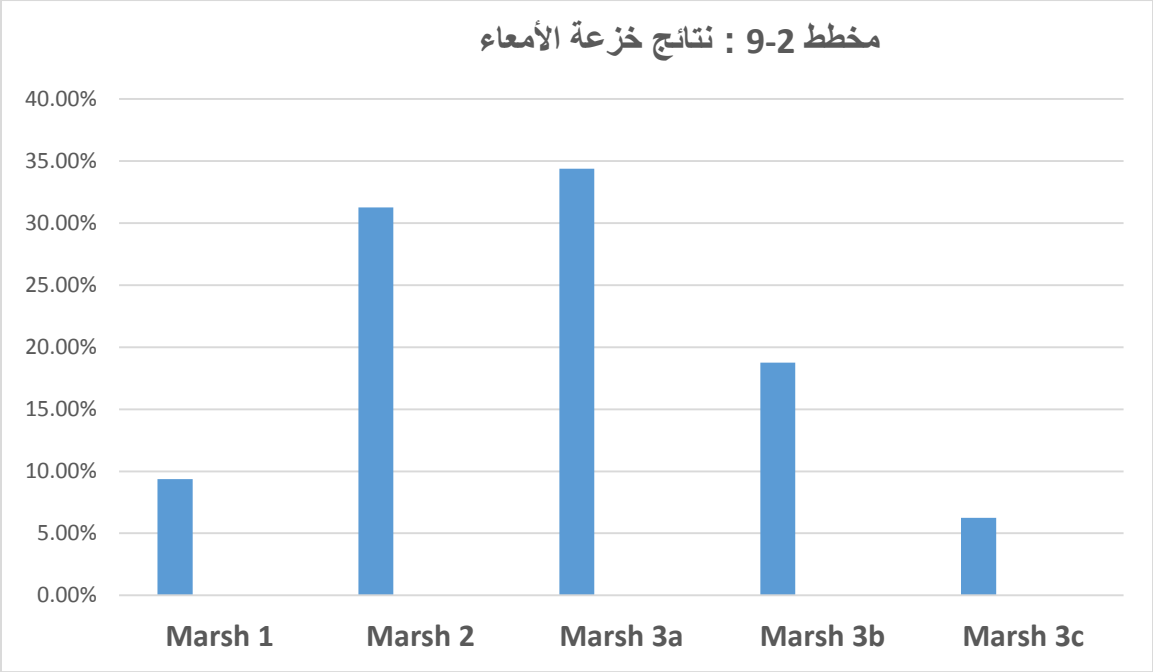


9- توزع الحالات حسب نتيجة خزعة الأمعاء :

تم اعتماد تصنيف Marsh المعدل (جدول 1-3) لتقييم موجودات الخزعة المعوية ، و قد وُجد لدى أغلب المرضى إصابة نسيجية متوافقة مع Marsh3 ، بينما ثلاث مرضى كانت التبدلات النسيجية لديهم تتماشى مع Marsh1 و تم تثبيت التشخيص من خلال الأعراض السريرية و الإيجابية الواضحة للأضداد ، و لاحقاً الاستجابة على الحمية الخالية من الغلوتين (جدول 2-10) .

جدول 2-10 : توزع الحالات حسب نتيجة خزعة الأمعاء

خزعة الأمعاء	Marsh1	Marsh2	Marsh3a	Marsh3b	Marsh3c	المجموع
عدد الحالات	3	10	11	6	2	32
النسبة المئوية	%9.375	%31.25	%34.375	18.75%	6.25%	%100



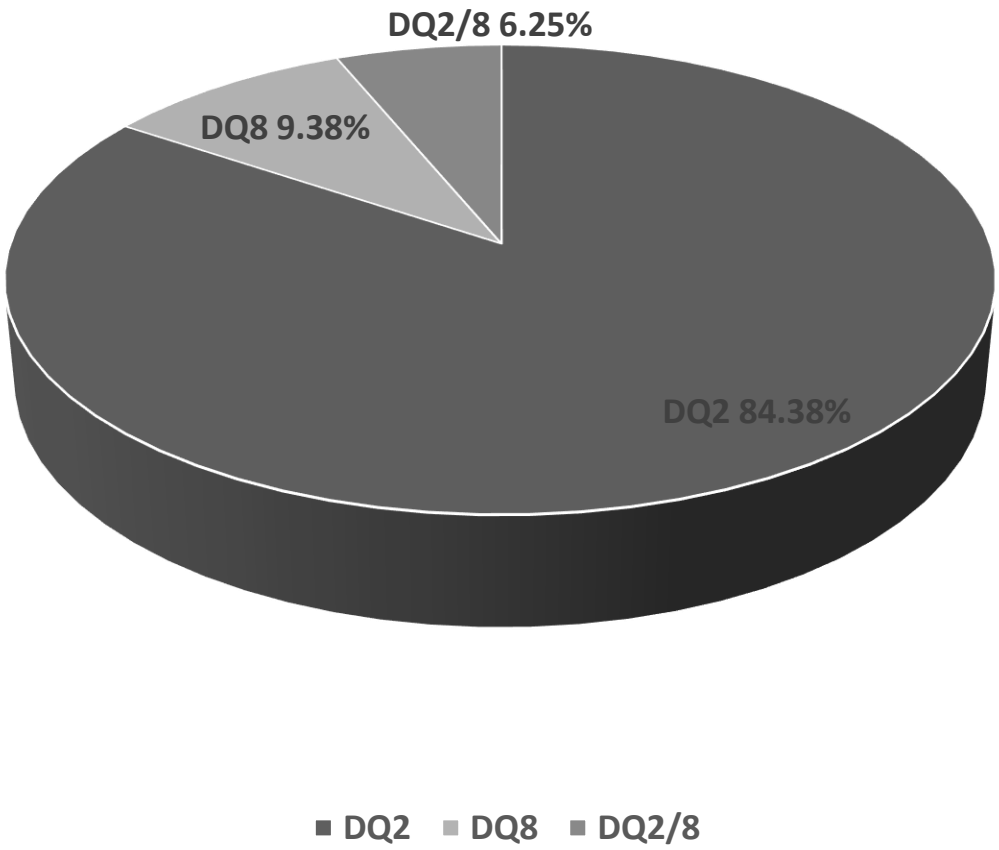
10-توزع الحالات حسب نتيجة تنميط مستضدات الكريات البيض البشرية :

كانت جميع الحالات المشخصة إيجابية التنميط للمستضد النسيجي ، و كان 84.375% يحملون النمط DQ2 ، بينما 9.375% يحملون النمط DQ8 ، و المرضى الباقين يحملون النمطين معاً (جدول 2-11).

جدول 2-11 : توزع الحالات حسب نتيجة التنميط

تنميط المستضد	DQ2	DQ8	DQ2/8	المجموع
عدد الحالات	27	3	2	32
النسبة المئوية	%84.375	%9.375	%6.25	%100

مخطط 2-10 : تنميط المستضد



11- العلاقة بين التصنيف السريري للداء الزلاقي و التنميط :

لمعرفة العلاقة بين التنميط و التصنيف السريري نستعمل معامل التوافق الذي يستخدم لقياس العلاقة بين متغيرين تصنيفيين و ننظر الى مستوى المعنوية إذا كان أكبر من 0,05 نقول أنه لا يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية أما إذا كان مستوى المعنوية أصغر من 0,05 نقول أنه يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين المتغيريين.

جدول 2-12-1 : دراسة العلاقة الإحصائية بين التصنيف السريري للمرض و التنميط

التنميط		التصنيف السريري					المجموع
		الكلاسيكي	اللانموذجي	الصامت	الخفي	الكامن	
DQ2	العدد	7	13	4	2	1	27
	%	25.9%	48.1%	14.8%	7.4%	3.7%	100.0%
DQ8	العدد	1	1	1	0	0	3
	%	33.3%	33.3%	33.3%	.0%	.0%	100.0%
DQ2/8	العدد	1	0	1	0	0	2
	%	50.0%	.0%	50.0%	.0%	.0%	100.0%
المجموع	العدد	9	14	6	2	1	32
	%	28.1%	43.8%	18.8%	6.3%	3.1%	100.0%

جدول 2-12-2 : معامل التوافق للعلاقة بين التصنيف السريري و التنميط

	القيمة	مستوى المعنوية
معامل التوافق	0.320	0.888

من الجدولين (2-12-1 ، 2-12-2) يتبين لنا أن مستوى المعنوية لمعامل التوافق هو 0,888 .

12-العلاقة بين أضداد ناقل الغلوتامين النسيجي و التنميط :

جدول 2-13-1 : دراسة العلاقة الإحصائية بين عيار الأضداد و التنميط

التنميط			عيار الأضداد		المجموع
			أضداد < 10 أضعاف	أضداد > 10 أضعاف	
	DQ2	العدد	6	11	17
		%	35.3%	64.7%	100.0%
	DQ8	العدد	2	1	3
		%	66.7%	33.3%	100.0%
	DQ2/8	العدد	1	1	2
		%	50.0%	50.0%	100.0%
المجموع		العدد	9	13	22
		%	40.9%	59.1%	100.0%

جدول 2-13-2 : معامل التوافق للعلاقة بين عيار الأضداد و التنميط

	القيمة	مستوى المعنوية
معامل التوافق	0.219	0.573

من الجدولين (2-13-1 ، 2-13-2) يتبين لنا أن مستوى المعنوية لمعامل التوافق هو 0,573 .

13-العلاقة بين خزعة الأمعاء و التنميط :

جدول 2-14-1 : دراسة العلاقة بين درجة الإصابة النسيجية و التنميط

التنميط			خزعة الامعاء					المجموع
			Marsh1	Marsh2	Marsh3	Marsh4	Marsh5	
	DQ2	العدد	3	7	10	5	2	27
		%	11.1%	25.9%	37.0%	18.5%	7.4%	100.0%
	DQ8	العدد	0	1	1	1	0	3
		%	.0%	33.3%	33.3%	33.3%	.0%	100.0%
	DQ2/8	العدد	0	2	0	0	0	2
		%	.0%	100.0%	.0%	.0%	.0%	100.0%

المجموع	**العدد**	3	10	11	6	2	32
	%	9.4%	31.3%	34.4%	18.8%	6.3%	100.0%

جدول 2-14-2 : معامل التوافق للعلاقة بين درجة الإصابة النسيجية و التنميط

	القيمة	**مستوى المعنوية**
معامل التوافق	0.388	0.685

من الجدولين (2-14-1 ، 2-14-2) يتبين لنا أن مستوى المعنوية لمعامل التوافق هو 0,685 .

نتائج الدراسة الثانية

شملت الدراسة 42 شخص كل منهم ينتمي إلى مجموعة من مجموعات الخطر ، و توزعوا على الشكل التالي (جدول 2-15):

جدول 2-15 : توزع حالات مجموعات الخطر التي تمت دراستها

مجموعة الخطر	قريب درجة أولى لمصاب	داء سكري نمط أول	متلازمة داون	عوز IgA	داء كبدي مناعي	المجموع
عدد أفراد العينة	22	8	5	1	6	42

1- التنميط عند أقارب الدرجة الأولى :

وُجد المستضد النسيجي HLA-DQ2/8 إيجابياً عند 18 قريب من أقارب الدرجة الأولى للمصابين بالداء الزلاقي أي 82 % تقريباً (جدول 2-16) .

جدول 2-16 : نتيجة التنميط عند أقارب الدرجة الأولى

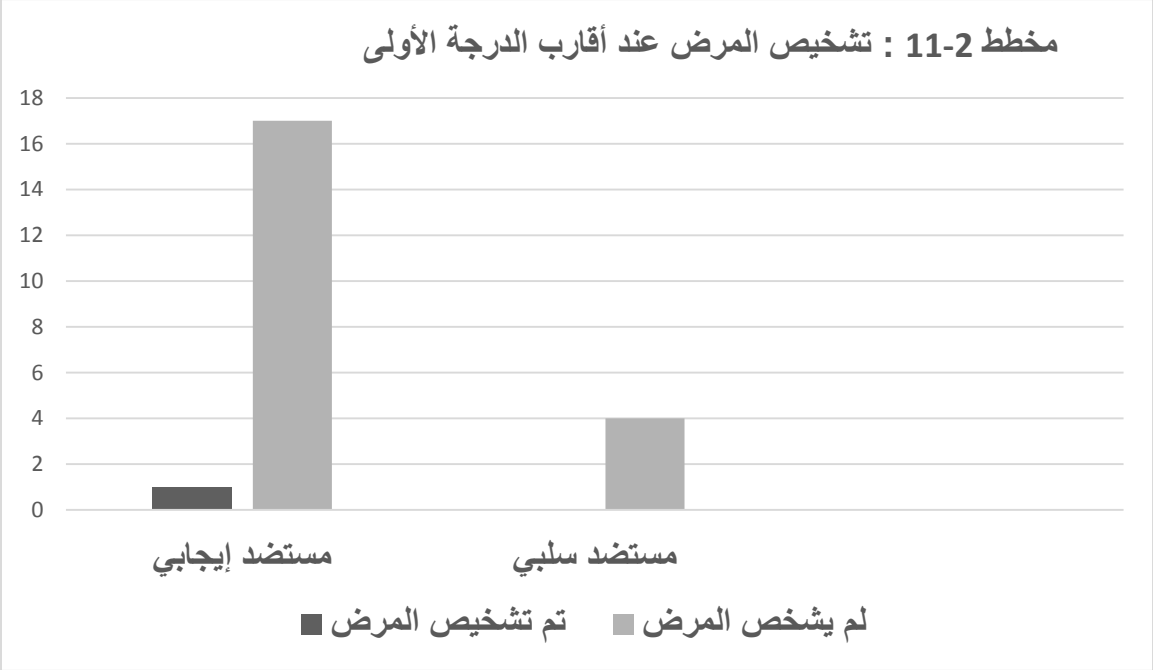
أقارب الدرجة الأولى	تنميط إيجابي	تنميط سلبي	المجموع
عدد الحالات	18	4	22
النسبة المئوية	%81.82	%18.18	%100

و قد شُخص الداء الزلاقي عند حالة واحدة من 18 حالة إيجابية المستضد ، و لم يشخص عند المرضى سلبيي المستضد (جدول 2-17) ، و بذلك تكون الحساسية 100% و النوعية 19% ، و القيمة التنبؤية الإيجابية 55.5% و القيمة التنبؤية السلبية 100% و تكون نسبة الإصابة بين الأقارب 4.5% و هي مشابهة للنسب العالمية ، و قد أعطيت

توصيات للأهل بالمتابعة الدورية بإجراء تحري سنوي الأضداد و المراجعة الفورية في حال تطور أعراض توحي بالداء الزلاقي ، أما المرضى سلبيي التنميط فتمت معايرة الأضداد (tTG و EMA) و قد كانت طبيعية في كل الحالات .

جدول 2-17 : حالات تشخيص الداء الزلاقي لدى أقارب الدرجة الأولى وفق نتيجة التنميط

المستضد النسيجي	تم تشخيص المرض	لم يشخص المرض	المجموع
إيجابي	1	17	18
سلبي	0	4	4
المجموع	1	21	22



2- التنميط عند مرضى الداء السكري نمط أول :

وُجد المستضد النسيجي إيجابياً عند 3 من 8 حالات داء سكري (37.5%) (جدول 2-18) ، و شخص الداء الزلاقي لدى مريض واحد من المرضى الثلاثة الإيجابيين ، دون تشخيصه عند أي مريض سلبي (جدول 2-19) ، بنسبة حساسية 100% و نوعية 71.4% و قيمة تنبؤية إيجابية 33.3% و قيمة تنبؤية سلبية 100% و تكون نسبة

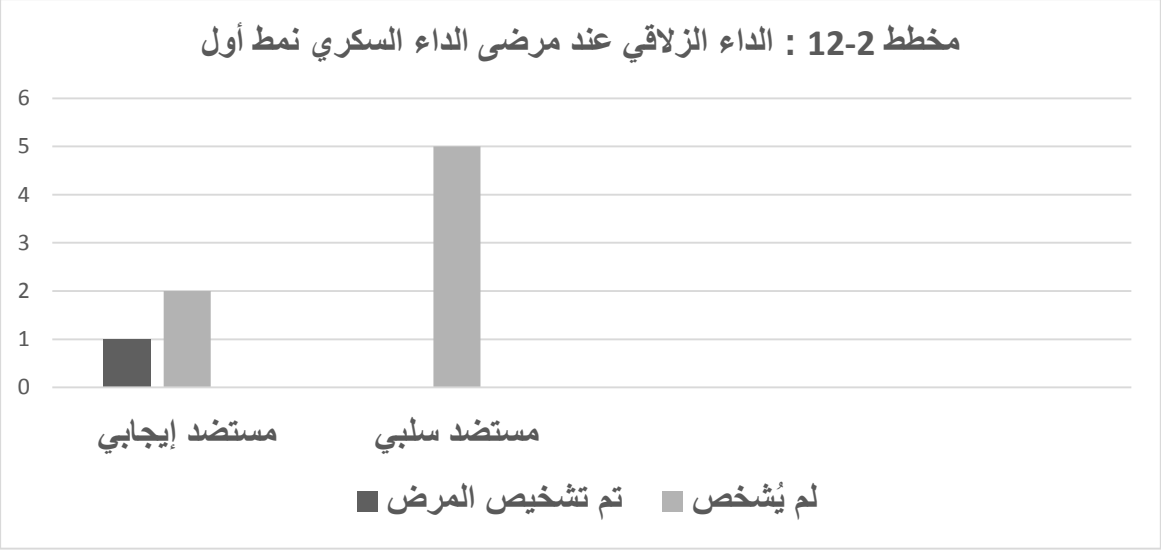
الإصابة عند مرضى الداء السكري عموماً 12.5% ، و هنا أيضاً تم اعطاء توصيات لذوي الأطفال إيجابيي التنميط غير الزلاقيين حالياً بالمتابعة الدورية السنوية ، و كذلك المرضى السلبيين تمت معايرة الأضداد و قد كانت سلبية لدى كل المرضى .

جدول 2-18 : نتيجة التنميط عند حالات مرضى الداء السكري

الداء السكري	تنميط إيجابي	تنميط سلبي
عدد الحالات	3	5
النسبة المئوية	%37.5	%62.5

جدول 2-19 : حالات تشخيص الداء الزلاقي عند مرضى الداء السكري وفق نتيجة التنميط

المستضد النسيجي	تم تشخيص المرض	لم يشخص المرض	المجموع
إيجابي	1	2	3
سلبي	0	5	5
المجموع	1	7	8



3- التنميط عند مرضى متلازمة داون :

كان لدينا 5 حالات متلازمة داون ، منها حالة واحدة إيجابية المستضد النسيجي (جدول 2-20) و لم يشخص الداء الزلاقي فيها (جدول 2-21) ، و لم تجر الدراسة الإحصائية، و تم اخبار ذوي الطفل إيجابي المستضد بضرورة المتابعة الدورية السنوية ، و تم إجراء معايرة الأضداد عند الأطفال سلبيي التنميط و كانت طبيعية عند كل الحالات .

جدول 2-20 : نتيجة التنميط عند مرضى متلازمة داون

متلازمة داون	تنميط إيجابي	تنميط سلبي
عدد الحالات	1	4
النسبة المئوية	%20	%80

جدول 2-21 : حالات تشخيص الداء الزلاقي عند مرضى متلازمة داون وفق نتيجة التنميط

متلازمة داون	المرض موجود	المرض غائب	المجموع
تنميط إيجابي	0	1	1
تنميط سلبي	0	4	4
المجموع	0	5	5

4- التنميط عند مرضى الداء الكبدي المناعي :

تم إجراء التنميط لـ 6 مرضى ، واحد منهم كان إيجابياً (16.6%) (جدول 2-22) ، و لم يُشخّص له الداء الزلاقي (جدول 2-23) ، و بالتالي لم تجرى الدراسات الإحصائية ، بالمقابل تمت معايرة الأضداد عند باقي المرضى و قد كانت طبيعية .

جدول 2-22 : نتيجة التنميط عند مرضى الداء الكبدي المناعي

الداء الكبدي المناعي	تنميط إيجابي	تنميط سلبي
عدد الحالات	1	5
النسبة المئوية	%17	%83

جدول 2-23 : حالات تشخيص الداء الزلاقي عند مرضى الداء الكبدي المناعي وفق نتيجة التنميط

الداء الكبدي المناعي	المرض موجود	المرض غائب	المجموع
تنميط إيجابي	0	1	1
تنميط سلبي	0	5	5
المجموع	0	6	6

5- التنميط عند مرضى عوز IgA :

حالة واحدة فقط كان لديها عوز IgA ، و قد كان تنميطها إيجابياً ، و قد كانت حالة ضمور دماغي دون أعراض هضمية ، مع أضداد سلبية (tTG و EMA) من النمطين IgA و IgG ، و لم تُجر الخزعة بسبب الوضع الصحي للطفل .

مناقشة النتائج

1- تمت الدراسة الأولى على 32 طفل مثبت لديهم الداء الزلاقي وفق معايير ESPGHAN المعدلة ، و كان متوسط العمر عند التشخيص 6 سنوات تقريباً ، و لوحظ أن عمر التشخيص لا يتوافق مع عمر بدء الأعراض ، حيث تتراوح الفترة الفاصلة بينهما من أشهر إلى سنوات ، و ذلك لأسباب تتعلق بالمريض أو التأخر الطبي في التشخيص .

2- كانت نسبة إصابة الذكور إلى الإناث 1.1:1 (مقارنة مع 1.3:1 حسب دراسة Catassi[8] 2008 ، و بعض التقارير[76] ذكرت نسبة 1:1) .

3- تناسب عمر إدخال الغلوتين طرداً مع متوسط الفارق الزمني بين العمر عند إدخال الغلوتين و العمر عند بدء الأعراض ، و ذات الشيء وجده Anderson و Burke[77] عندما أجروا مقارنة بين عامي (1950-1952) مع فترة زمنية مشابهة بين عامي (1968-1969) و وجدوا تناقصاً ملحوظاً في سن بدء الأعراض من 43.6 شهر إلى 9.3 شهر و هذا كان موافقاً للإدخال المبكر الغلوتين حيث تراجع من عمر 9.4 شهر حتى 3.4 شهر .

4- كانت القصة العائلية إيجابية عند 9% من المرضى مقارنة مع 10% بالدراسات العالمية .

5- كانت نسبة الشكل الكلاسيكي للداء الزلاقي 28% تقريباً (1:4) مقارنة مع 1:7 في دراسة Volta[12] و زملائه عام 2001 ، و هذا يدعو لاتباع مقاربات أكثر شمولية لتشخيص الحالات اللانموذجية و الكامنة و الصامتة .

6- وجدنا التنوع الكبير في التظاهرات السريرية و خاصة خارج الهضمية ، و قد كان هناك بعض الاختلافات مقارنة مع الدراسات الأخرى فالإسهال شكّل 43.5% من التظاهرات في دراستنا بينما تراوحت نسبته بين 70-75% في تقرير وكالة أبحاث الرعاية الصحية و الجودة AHRQ[68] و 81% في دراسة الدكتورة جولييت مخول** 2004 ، أما فشل النمو فقد كانت النسب متقاربة بعض الشيء (82.5% في دراستنا ، 48-89% تقرير AHRQ ، 87.5% دراسة د. جولييت مخول) ، و كانت نسبة الشحوب متباينة أيضاً (56.5% دراستنا ، 6-31% تقرير AHRQ ، 62.5% دراس د. جولييت مخول) ، و من أسباب التباين بين الدراسات شمول النسبة في دراستنا على الأشكال العرضية للداء الزلاقي وفق التصنيف السريري الأمر الذي لم نجده في دراسة الدكتورة جولييت مخول ، كما أن تقرير AHRQ شمل عدة دراسات منها ما هو مماثل لدراستنا و منها ما هو مختلف عنها ، و ما نريد قوله من ذلك عدم النظر إلى الاسهال كشرط أساسي لتشخيص الداء الزلاقي ، فتظاهرات المرض متنوعة بشكل كبير و يجب التفكير به أمام كل مريض لديه تظاهر سريري غير نموذجي و غير مفسر .

7- لم نجد أي حالة عوز IgA رغم أن الدراسات العالمية تشير إلى أن نسبة تكرار العوز لدى مرضى الداء الزلاقي تقريباً 2% .

8- لا تزال المعايرة المصلية للأضداد ذات أهمية كبيرة في التشخيص بسبب حساسيتها العالية (EMA 91% ، tTG 92%) و قد وصلت لحساسية أكبر في الدراسات العالمية (حساسية tTG في دراسة ألمانية[78] كانت 98% و في دراسة فنلندية[79] 94.8%) بالإضافة إلى دورها في مراقبة مدى الالتزام بالحمية .

9- بدراسة تنميط المستضدات النسيجية من الصنف الثاني فقد وُجد أن 100% من المرضى كانوا يحملون أحد الأنماط المتوافقة مع الداء الزلاقي ، و قد ذكرنا في القسم النظري عن دراسة أوروبية[23] كانت نسبة سلبية التنميط فيها 0.4 % أي أن التنميط كان إيجابياً عند 99.6% من المرضى، و من هنا جاءت فكرة الاعتماد عليها كجزء من التشخيص ، خاصة في الحالات اللانموذجية و الصامتة و الأشكال الكامنة و الخفية من المرض، لأن سلبيتها يمكن أن تستبعد التشخيص و بالتالي إراحة المريض من عناء الحمية الصارمة.

10- كان الجزيء DQ2 هو الأشيع، ففي دراستنا كانت نسبته 84.375% من المرضى ، مقارنة مع 90% (دراسة Megiorni و Pizzuti)[80,81] ، و 84%

(دراسة Tuysuz 2001)[82] و 94% (دراسة Vidales 2004)[83] ، و كان الجزيء DQ8 إيجابياً لدى 9.375% من المرضى مقارنة مع 5-10% (دراسة Megiorni و Pizzuti) ، و 16.4% (دراسة Tuysuz) و 2.1% (دراسة Vidales) .

11- لم نجد من خلال دراستنا علاقة ذات دلالة إحصائية يمكن البناء عليها للربط بين كل من التنميط و الشكل السريري للمرض و عيار الأضداد و نتيجة خزعة الأمعاء لإمكانية الاستغناء عن أحدها لاحقاً (و بالتحديد الخزعة) في التشخيص ، و قد يعزى هذا الأمر إلى أن الإصابة النسيجية تعتمد على عدة أمور منها طول الفترة الزمنية بين بدء الإصابة و التشخيص ، و معدل الوارد اليومي من الغلوتين .

12- تمت الدراسة الثانية على 42 حالة مؤهبة للداء الزلاقي ، القسم الأكبر منها كان من أقارب الدرجة الأولى لمرضى مصابين بالداء الزلاقي ، و قد كانت النتائج متقاربة مع الدراسات العالمية ، فقد كان التنميط إيجابياً عند 82% من أقارب الدرجة الأولى للمصابين بالداء الزلاقي مقارنة مع 85% في الدراسات العالمية، و تم تشخيص الداء الزلاقي لدى 4.5% من أقارب الدرجة الأولى، مقارنة مع 5% في دراسة أمريكية[31] .

13- تم تشخيص الداء الزلاقي لدى 12.5% من مرضى الداء السكري و هي نسبة مرتفعة قليلاً عن الدراسات (10% دراسة Corne[34] 2003) .

14- لا يمكن الحكم على مدى فائدة التنميط لدى باقي الحالات من خلال دراستنا، حتى أن الدراسات العالمية متضاربة حولها باستثناء مرضى متلازمة داون .

التوصيات

1- التأكيد على أهمية تنميط مستضدات الكريات البيض البشرية كجزء من المقاربة التشخيصية للداء الزلاقي سواء لتأكيد الحالات المشتبهة أو كشف الحالات الكامنة.

2- يجب إجراء مقاربة منهجية لكل طفل لديه أعراض توحي بالداء الزلاقي تعتمد على ربط الموجودات السريرية و المخبرية و النسيجية مع بعضها و ذلك لتجنب التأخر في التشخيص أو الإفراط فيه ، و اللجوء إلى دراسة مستضدات الكريات البيض البشرية في الحالات المشتبهة .

3- خزعة الأمعاء هي حجر الأساس في التشخيص ، مع إمكانية التقليل من اجرائها عبر اتباع المقاربة الصحيحة في التشخيص و التي تشمل بالإضافة للحالة السريرية معايرة الأضداد و تنميط المستضدات النسيجية و خزعة الأمعاء ، و يمكن الاستغناء عنها في حالة واحدة هي وجود أعراض موحية بالداء الزلاقي مع مستوى أضداد tTG أكثر من عشرة أضعاف الطبيعي ، و أضداد EMA إيجابية (بشرط اجرائها في وقت منفصل عن وقت إجراء أضداد tTG) و إيجابية HLA-DQ2 أو HLA-DQ8 أو كليهما ، علماً أنه هناك فريق لا يزال يعتبر أن التأكيد النسيجي مطلوب دائماً لتأكيد التشخيص نظراً لصعوبة الحمية و التي هي مدى الحياة .

4- التركيز على برامج المسح و التي تشمل المجموعات عالية الخطر للإصابة بالداء الزلاقي بإجراء تنميط مستضدات الكريات البيض البشرية ، و بناء عليه إمكانية توفير إجراء هذا التنميط في مخابر المشافي التابعة للدولة بأسعار معقولة .

5- دعم امكانيات البحث العلمي في مجال دراسة مستضدات الكريات البيض البشرية للأمراض الأخرى المرتبطة بها .

6- التركيز على أهمية المتابعة الدورية لمرضى الداء الزلاقي لضمان الالتزام الأمثل بالحمية ، و المتابعة الدورية للمرضى المؤهبين إيجابيي التنميط لتشخيص الإصابة باكراً ما أمكن .

7- إن التعاون مع الهيئة السورية للطاقة الذرية قد شمل عدة أمراض و قد ساعد كثيراً في زيادة الوعي لها و بالتالي ارتفاع نسب التشخيص ، لذلك نشجع على استمرار هذا التعاون فيما يخص الأمراض ذات التأهب الوراثي .

8- تأسيس مراكز متابعة خاصة بمرضى الداء الزلاقي و التعاون بين أطباء الأطفال من جميع الاختصاصات في تدبير الاختلاطات المتعلقة بالمرض .

References المراجع

1-*Adams F, translator (1856). "On The Cœliac Affection". The extant works of Aretaeus, The Cappadocian. London: Sydenham Society. Pp. 350–1. Retrieved 12 December 2009.*

2-Losowsky MS (2008). "A history of coeliac disease". Dig Dis. 26 (2): 112–20. PMID 18431060. Doi:10.1159/000116768.

3-Gee, SJ (1888). "On the coeliac affection". St Bartholomew's Hospital Report. 24: 17–20

4-Paulley JW (1954). "Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies". Br Med J. 2 (4900): 1318–21. PMC 2080246 Freely accessible. PMID 13209109. Doi:10.1136/bmj.2.4900.1318 .

5-Macdonald WC, Dobbins WO, Rubin CE (1965). "Studies of the familial nature of celiac sprue using biopsy of the small intestine". N Engl J Med. 272 (9): 448–56. PMID 14242522. Doi:10.1056/NEJM196503042720903 .

6-Mee Wisse GW; Diagnostic criteria in celiac disease, Act a pediatric scand 59:461,1970.

7-Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001;120:636–651.

8-Catassi C, Yachha SK. The global village of celiac disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D, editors. Frontiers in celiac disease. Basel: Switzerland Karger; 2008. Pp. 23–31.

9-Greco L. Epidemiology of coeliac disease. Proceedings of the Seventh International Symposyum on coeliac disease. Tampere: Finland; 1996 .

10-Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163:286–292.

11-Cataldo F, Pitarresi N, Accomando S, Greco L. Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian 82ulticenter study. Dig Liver Dis. 2004;36:722–729.

12-Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of celiac disease in Italian general population. Dig Dis Sci. 2001;46:1500–1505.

13-Catassi C, Fabiani E, Gasparin M, Troncone R. Quantitative antigliadin antibody measurement in clinical practice: an Italian 82ulticenter study. SIGEP Working Group on Quantitative AGA Standardization. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999;31:366–370.

14-Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, Kumar S, Rapthap CC, Bhan MK, Mehra NK. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. Hum Immunol. 2002;63:677–682.

15-van Heel DA, West J (2006). "Recent advances in coeliac disease". Gut (Review). 55 (7): 1037–46. PMC 1856316 Freely accessible. PMID 16766754. Doi:10.1136/gut.2005.075119 .

16-Green PH, Cellier C (2007). "Celiac disease". N. Engl. J. Med. 357 (17): 1731–43. PMID 17960014. Doi:10.1056/NEJMra071600 .

17- Pinto-Sánchez, MI; Verdu, EF; Liu, E; Bercik, P; Green, PH; Murray, JA; Guandalini, S; Moayyedi, P (January 2016). "Gluten Introduction to Infant Feeding and Risk of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.". The Journal of Pediatrics. 168: 132–143.e3. PMID 26500108. Doi:10.1016/j.jpeds.2015.09.032 .

18-Parham P, Ohta T (April 1996). "Population biology of antigen presentation by MHC class I molecules". Science. 272 (5258): 67–74. PMID 8600539. Doi:10.1126/science.272.5258.67

19-Jores RD, Frau F, Cucca F, Grazia Clemente M, Orrù S, Rais M, De Virgiliis S, Congia M (2007). "HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease". Scand. J. Gastroenterol. 42 (1): 48–53. PMID 17190762. Doi:10.1080/00365520600789859.

20-Jump up Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J (2003). "HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease". Hum. Immunol. 64 (4): 469–77.

21-Balas A, et al; Absolute linkage of coeliac disease and dermatitis herpetiform to HLA-DQ. Nino Jesus Hospital, Madrid, Spain. Tissue Antigens Jul; 50 (1): 52 – 6,1997.

22-Layrisse Z, Guedez Y, Domínguez E, Paz N, Montagnani S, Matos M, Herrera F, Ogando V, Balbas O, Rodríguez-Larralde A. Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range. Hum Immunol. 2001;62:992–1000.

23-14.Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M. et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. Am J Gastroenterol. 2008;103:997–1003. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01716.

24-R Ciccocioppo, A Di Sabatino, and G R Corazza. The immune recognition of gluten in coeliac disease. Clin Exp Immunol. 2005 Jun; 140(3): 408–416.

25-14.Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M. et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. Am J Gastroenterol. 2008;103:997–1003. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01716.

26- van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Small intestinal cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:10050–10054.

27-Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science 2002; 297:2275–2279.

28-. Molberg Ø, McAdam S, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut derived T cells in celiac disease. Nature Med 1998; 4:713–717.

29-Van de Wal Y, Kooy YMC, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. J Immunol 1998; 161:1585–1588.

30-Farrell RJ et al. Am J Gastroenterol 2001; 96 3237-3246.

31-Hill ID , Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hematology, and Nutrition. J pediatr Gastroenterol Nutt 2005; 40:1.

32-Fassano A,Berti I, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not risk groups in the United State: A large multicenter study. Arch Intern Med 2003; 163:286.

33-Carrisson A, Abelson I, Boruls S, et al. Prevalence of IgA antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with down syndrome. Pediatrics 1998; 101:272.

34-Corne J, et al. Prevalence of celiac disease and follow up of EMA in children and adolescent with type 1 diabetes mellitus. J pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 37:67.

35-Meini A et al. Prevalence and diagnosis of celiac disease in IgA deficient children. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77:333.

36-Giannotti A et al. Coeliac disease in Williams syndrome. J Med Genet 2001; 38:767.

37-Ch'ng CL et al. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti gliadin and tissue transglutaminase antibodies. Colin Endorcinol (Oxf) 2005; 62:303.

38-Rubio-Tapia A , Van Dyke CT , Lahr BD et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study . Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:983-7.

39-Amin R , Murphy N , Edge J et al. A longitudinal study of the eff ects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease . Diabetes Care 2002 ; 25 : 1117 – 22 .

40- Holmes GK . Screening for coeliac disease in type 1 diabetes . Arch Dis Child 2002 ; 87 : 495 – 8.

41-Mollazadegan K , Kugelberg M , Montgomery SM et al. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease . Diabetes Care 2013 ; 36 : 316 – 21.

42-Ventura A., et al. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders, Gut 51:897; author reply 897-898.

43- Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. Arch Dis Child 2004;89:1014–7.

44-Nishara RM, Kotze LM, Utiymam SR, et al. Celiac disease in children and and adolescents with Down syndrome. 2005;81(5):376-6.

45- Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:5495–8.

46- Margherita Bonamico, Anna M. Pasquino,Paolo Mariani, Helene M. Danes, Franco Culasso . Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome, J Clin Endocrinol Metab (2002) 87 (12): 5495-5498.

47-Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. J Med Genet 2001;38:767–8.

48-A. Giannotti, G. Tiberio, M. Castro, F. Virgilii, F. Colistro, F. Ferretti, M. C. Digilio, M. Gambarara, and B. Dallapiccola. Coeliac disease in Williams syndrome 2001 Nov; 38(11): 767–768.

49-Ercan Mıhçı, Banu Güzel Nur, Sibel Berker Karaüzüm, Aygen Yılmaz, Reha Arian. Celiac disease in patients with Williams-Beuren syndrome. The Turkish Journal of Pediatrics 2015; 57: 599-604.

50-Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. Gut 2000;47:366–9.

51-Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. Gut 2003;52:1567–71.

52-Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Prevalence of celiac disease in patients with thyroid autoimmunity. Horm Res 1999; 51:124–7.

53-Mainardi E1, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? J Clin Gastroenterol. 2002; 35(3):245-8.

54- Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. J Pediatr 2001;139:738–740.

55- Cooper BT, Holmes GK, Cooke WT. Coeliac disease and immunological disorders. Br Med J 1978;1:537–539.

56-Collin P, Syrjanen J, Partanen J, et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. Am J Gastroenterol 2002;97:2572–6.

57-Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. Colin Gastroenterol Hepatol 2008;6:803–6.

58-Holmes GK. Non malignant complications of celiac disease. Acta paediatr suppl 1996; 412:68.

59-Reilly NR1, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, Bhagat G, Green PH. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011 Nov;53(5):528-31.

60-Ruggieri M1, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. J Pediatr. 2008 Feb;152(2):244-9.

61-Mora S, Barera G, Beccio S, Menni L, Proverbio MC, Bianchi C, Chiumello G. A prospective, longitudinal study of the long-term effect of treatment on bone density in children with celiac disease. J Pediatr 2001; 139: 516-521.

62-Corazza GR1, Di Sario A, Cecchetti L, Tarozzi C, Corrao G, Bernardi M, Gasbarrini G. Bone mass and metabolism in patients with celiac disease. Gastroenterology. 1995 Jul;109(1):122-8.

63-Collin P1, Reunala T. Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2003;4(1):13-20.

64-Mee wise GW. Diagnostic criteria I celia disease , Act a paediatr scand 1970;59:461.

65-Wallker smith JA and others: Reversed criteria for diagnosis of celiac disease. Arch Dis child 65,1990;909-911.

66-S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo´, M.L. Mearin, jjA. Phillips, R. Shamir, and others. European Society for Pediatric Gastroenterology,Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of qA Coeliac Disease. 2012,136-160.

67-Hill,ID, What are the sensitivity and specifity of serologic test for celiac disease? Gastroenterology 2005; 128(4 suppl 1):S25.

68-Hadithi M , von Blomberg BM , Crusius JB et al. Accuracy of serologictests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease . Ann Intern Med2007 ; 147 : 294 – 302 .

69-Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease. Evid Rep Techno Assess (Summ) 2004;104:1–6.

70-Marsh MN . Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (‘ celiac sprue ’) . Gastroenterology 1992 ; 102 : 330 – 54 .

71-Corazza GR , Villanacci V , Zambelli C et al. Comparison of the interobserver reproducibility with diff erent histologic criteria used in celiac disease . Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ; 5 : 838 – 43 .

72-. Owens SR , Greenson JK . Th e pathology of malabsorption: current concepts . Histopathology 2007 ; 50 : 64 – 82 .

73-Bardella MT , Fredella C , Prampolini L et al. Body composition and dietary intakes in adult celiac disease patients consuming a strict gluten-free diet . Am J Clin Nutr 2000 ; 72 : 937 – 9 .

74-Rea F , Polito C , Marotta A et al. Restoration of body composition in celiac children aft er one year of gluten-free diet . J Pediatr Gastroenterol Nut 1996 ; 23 : 408 – 12 .

75-Parrell ND, ciclitria PJ: Review article: Celiac disease and its managements. Aliment Pharmacol there, 1999;13(1);1-13.

76-Tack GJ, Verbeek W, Schreurs M, Mulder C. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010;7:204–213. doi: 10.1038/nrgastro.2010.23.

77-Anderson CM, et al.; Celiac disease: Some still controversial aspects, Arch Dis child 1972; 47:292.

78-Dieterich W, Large E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. Gastroenterology 1998; 115:1317.

79-Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue tranglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. Gastroenterology 1998; 115:1322.

80-Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. J Hum Genet. 2009;54:15–39. doi: 10.1038/jhg.2008.5.

81-Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05–DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol. 2003;64:469–477. doi: 10.1016/S0198-8859(03)00027-2.

82-Tuysuz B, Dursum A, Kutlu T, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. Tissue Antigens 2001; 57:540-2.

83-Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. Hum Immunol 2004;65:352-8.

المراجع العربية :

* د. حافظ سليمان – رسالة ماجستير (دراسة أهمية أضداد الترانس غلوتاميناز في تشخيص الداء الزلاقي عند الأطفال) – جامعة دمشق 2011.
** د. جولييت مخول – رسالة ماجستير (أنواع المستضد النسيجي عند مرضى الداء الزلاقي) – جامعة دمشق 2004.