الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة نسبة انتشار اضطراب ناقلات الأمين لدى مرضى الداء الزلاقي

Prevalence of Abnormal Transaminase Tests in Celiac Disease

بحثٌ علميٌّ أُعدَّ لنيلِ درجة الماجستير في الأمراض الباطنة العامة

إعداد طالب الدراسات العليا
ياسين الفندي

بإشراف المدرس الدكتور
أحمد وسوف

برئاسة الأستاذ المساعد
رائد أبو حرب

قائمة المحتويات

قائمة المحتويات	2
الدراسة النظرية	
مقدمة عن الداء الزلاقي	5
لمحة تاريخية	7
الوبائيات	10
الفيزيولوجيا المرضية	12
التظاهرات السريرية	14
الانزياح في تظاهرات الداء الزلاقي	21
تشخيص الداء الزلاقي عند البالغين	23
المجموعات عالية الخطورة للإصابة	24
المسح عن الداء الزلاقي	25
أنواع الأضداد المصلية المستخدمة في الداء الزلاقي	26
الاختبارات المورثية	28
خزعة الأمعاء الدقيقة	28
الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية وعلاقة زيادتها مع الداء الزلاقي	30
تأثير الحمية الخالية من الغلوتين على تشخيص الداء الزلاقي	37
الاختلاطات	38
الخباثة والوفيات المرتبطة بالداء الزلاقي	41

مقاربة ارتفاع ناقلات الأمين	43
التظاهرات الكبدية للداء الزلاقي	46
دور خزعة الكبد عند مرضى الداء الزلاقي	49
اضطرابات كبدية متفرقة بالداء الزلاقي	50
تدبير الداء الزلاقي	52
الدراسة العملية	
أهداف وخلفية الدراسة	57
الاستبيان	61
الموافقة المستنيرة	62
الدراسة الإحصائية	63
نتائج الإحصاء الاستدلالي	74
المناقشة والمقارنة مع دراسات عالمية	78
الاستنتاج	79
التوصية	80
المراجع العلمية	81

الدراسة النظرية

المقدمة

الدّاء الزلاقي (*Celiac disease*): هو اعتلال معوي متواسط مناعياً، و يتحرض بتناول الأغذية الحاوية على الغلوتين الموجود في القمح والشعير والشيلم ، ويصيب حوالي 1% من السكان (1،2).

تناول الغلوتين عند الأشخاص المؤهبين وراثياً يولد تفاعلاً التهابياً والذي بدوره يحرض طيفاً واسعاً من التظاهرات السريرية النموذجية أو غير النموذجية ، حيث يؤدي ذلك إلى تضرر سطح الأمعاء الدقيقة ؛مما يعطل قدرة الجسم على امتصاص العناصر المغذية من الطعام (3،4) .

تعتبر الحمية الخالية من الغلوتين حجر الأساس لعلاج هذا الدّاء حالياً ؛حيث أنّ الاستمرار في تناول الغلوتين يمكن أن يؤدي إلى حدوث مضاعفات قد تصيب الجلد والعظم والعضلات .

يعتبر الدّاء الزلاقي (CD) سبباً مهماً لاضطراب وظائف الكبد غير المفسرة، ويترافق بزيادة خطر حدوث أمراض كبدية عديدة ؛ مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي؛ التهاب الطرق الصفراوية البدئي ؛ قصور الكبد (5–9) .

تقترح الدراسات أن الدّاء الزلاقي (CD) قد يكون سبباً للمرض الكبدي بنسبة قد تصل إلى 10% من مرضى التهاب الكبد مجهول السبب (10، 11) .

سجلت إحدى الدراسات الوبائية السويدية أن مرضى الدّاء الزلاقي (CD) لديهم خطر تطور مرض كبدي في المستقبل بنسبة من 2 – 6 أضعاف مقارنة مع الأشخاص دون المرض، وزيادة خطر الوفاة بالتشمع بـ 8 أضعاف مقارنة مع الأشخاص دون المرض (12 ، 13) .

وبالتالي تقترح التوصيات السريرية المسح عن الدّاء الزلاقي (CD)عند المرضى الذين لديهم ارتفاع مزمن وغير مفسر بخمائر الكبد وذلك عند عجز التقييم المبدئي عن تفسير سبب الارتفاع (الواسمات الفيروسية ،الأسباب الدوائية، الأسباب المناعية) (14-17) .

يعتمد تشخيص الدّاء الزلاقي على التظاهرات السريرية ثم الاختبارات المصلية ونتائج التشريح المرضي لخزعات العفج .

ناقلات الأمين (AST & ALT) هي من أكثر المؤشرات حساسية لوجود أذية كبدية ، وهي عبارة عن أنزيمات تقوم بنقل زمرة الأمين من الأحماض الأمينية إلى الأحماض (ألفا كيتونية) ؛ الأمر الذي يلعب دورا أساسيا في استقلاب الحموض الأمينية .

توجد ناقلات الأمين في أنسجة متعددة ويعتبر ALT أكثر نوعية من AST لوجود أذية كبدية .

تم تسجيل ارتفاع خمائر الكبد عند حوالي 40-50% من البالغين و الأطفال الذين لديهم داء زلاقي وقت التشخيص (16-20)، وبناءً على هذه المعلومات فإنّ التوصيات تقترح المسح المبدئي لاضطراب خمائر الكبد عند مرضى الدّاء الزلاقي المشخصين حديثاً والمسح السنوي عند متابعة مرضى الدّاء الزلاقي (21-23).

على أيّة حال، لم تظهر كل الدراسات الأخيرة هذا الانتشار المرتفع لاضطراب خمائر الكبد عند مرضى الدّاء الزلاقي (CD) ، مما ألقى بعض الشك للحاجة للتقييم الروتيني لخمائر الكبد عند هؤلاء الأشخاص (24) .

لمحة تاريخية

وصف الداء الزلاقي كمرض سريري في القرن الأول الميلادي من قبل Aretaeus في كابادوكيا ، وفي القرن الثامن عشر تم تعريف المرض باسم Sprue وهي كلمة مشتقة من الألمانية Spruw التي تعني القلاع Apthous وذلك لكثرة ظهور القلاع عند مرضى الداء الزلاقي .

وفي عام 1888 وصف صموئيل غي Samuel Gee تظاهرات عدة للداء الزلاقي لدى مرضى من مختلف الأعمار ووصل إلى مقولة أن الشفاء يستوجب حمية ما .

وبقي الأمر كذلك حتى تم الربط بين المرض وبعض الحبوب وذلك بفضل الطبيب الألماني ديك Dicke حيث ربط بين تناول الخبز أو طحين القمح وبين تدهور حالة المريض .

خلال الحرب العالمية الثانية قلّ استعمال الحبوب في صناعة الخبز ولوحظ تحسن الأطفال الذين لديهم أعراض تتماشى مع الداء الزلاقي ؛ إلا أن الأعراض سرعان ما نكست لديهم بعد عودة استعمال الحبوب بعد انتهاء الحرب. ولقد أدت هذه الصدفة إلى الربط بين تفاقم الأعراض وبين تناول الحبوب. ومن خلال متابعة الدكتور Dicke ومعاونيه لأبحاثهم تم التعرف على المادة المؤذية في الحبوب هي البروتينات غير المنحلة في الماء وهي ما تسمى جزيئات الغلوتين Gluten في القمح وهي التي تؤدي إلى سوء الامتصاص عند الزلاقيين .

لقد أبدت السنوات الأخيرة تقدماً واضحاً وحقيقاً في فهمنا للآليات المناعية والوراثية للداء الزلاقي ففي عام 1986 لاحظ هاول Howell أن الداء الزلاقي يترافق مع الزمرة النوعية المورثية HLADQ .

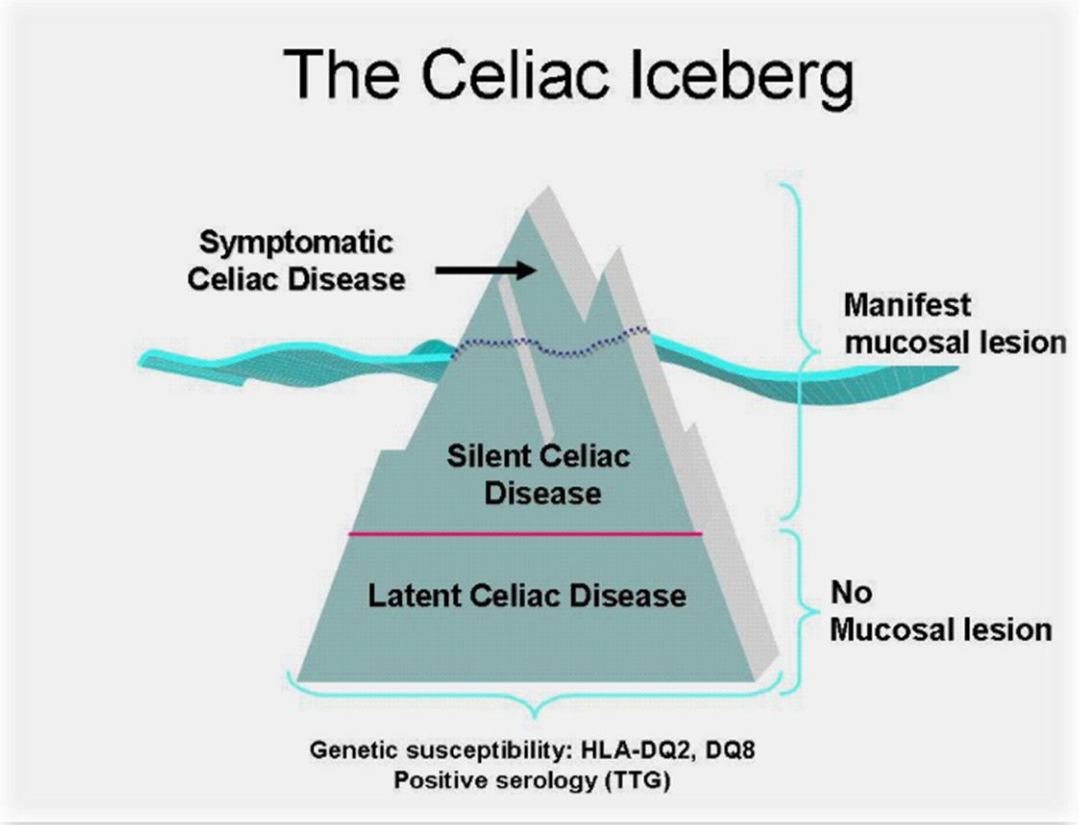
Aretaeus from Cappadochia, ٢nd century	التقرير الأول عن حالة مشابهة للداء الزلاقي
Gee ١٨٨٨	أول وصف سريري مفصل
Benecke ١٩١٠	أول وصف للتبدل الوصفي في المخاطيـــة المميـــز للداء الزلاقي
Haas ١٩٢٤-١٩٣٢	حمية ناجحة مكونة من الفواكه والخضار والحليـــب المجفف
Dicke ١٩٥٠	دور القمح والحبوب الأخرى فـــي إطـــلاق الـــداء الزلاقي
Van de Kamer et al., ١٩٥٣	التعرف على الغلوتين كعنصر سام
Paulley, ١٩٥٤	ضمور الزغابات وفرط تنسج الخبيئات كسمة مميزة للأذية المخاطية
Rubin et al., ١٩٦٠	استخدام كبسولة واطسون Watson capsule من أجل الخزعة
McDonald et al., ١٩٦٥	الوراثيات المرافقة للداء الزلاقي
Marks et al., ١٩٦٦	ترافق التهاب الجلد حلقي الشكل مع الداء الزلاقي
Harris et al., ١٩٦٧	الداء الزلاقي غير المعالج كمهيئ للخباثات
Mawhinney and Tomkin, ١٩٧١	ترافق عوز الـــ IgA الانتقائي مع الداء الزلاقي
Ferguson et al., ١٩٧٥	الغليادين كمطلق لليستوكينات في خزعات الأمعاء
Howell et al., ١٩٨٦	الترافق الوثيق بين الداء الزلاقي والـــ HLA-D
Sollid et al., ١٩٨٩	يكون الـــ HLA-DQ٢ النوعي للداء الزلاقي مرمزاً بشكل مقرون أو مفروق
Spencer et al., ١٩٨٩	الخلايا T داخل الظهارية كسمة ميزة للداء الزلاقي
Marsh, ١٩٩٢	تصنيف أذية المخاطية في خمس أطوار
Ludin et al., ١٩٩٣	عزل خلايا T نوعية للغليادين المتعلقة بـــــ HLA-DQ٢ من مخاطية الأمعاء الدقيقة لمرضـــى الـــداء الزلاقي
	السمات المناعية الذاتية للداء الزلاقي:
Seah et al., ١٩٧١	IgA antireticulin
Chorzelski et al., ١٩٨٣	IgA Antiendomysium
Ladinser et al., ١٩٩٤	IgA anti-umbilical cord
Dieterich et al., ١٩٩٧	tTGAs EMA autoantigen

وفي عام 1988 بيّن ملبورغ Molperg أنّ تعديل وتكييف الغليادين بواسطة tTG يعزز استجابة الخلايا اللمفاوية T النوعية للغليادين وذلك عند مرضى الداء الزلاقيين.

وأخيرا فإن التعريف الحديث لبيبتيد tTG المعدل قد ركز الاهتمام على الدور المحوري الذي تلعبه ال tTG في إمراض الداء الزلاقي وقد يمهد الطريق الى المعالجة النوعية المستضدية في المستقبل .

الوبائيات

ليس هنالك أعراض واضحة ومميزة للداء الزلاقي ؛ بعض المرضى يعانون من أعرض عامّة ؛ كالتعب والألم البطني و الإمساك وبَعضُ آخر قد يعانون من أعراض نموذجية كالإسهال وبعض المرضى قد يكونوا غير عرضيين مما يُصعب تشخيص هذا المرض .



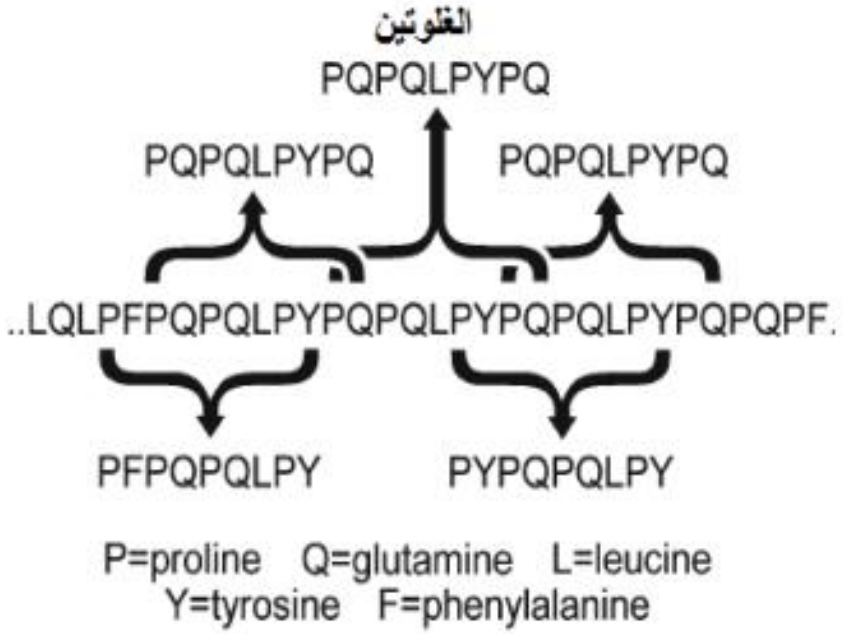
شكل رقم (1) توزع أشكال الداء الزلاقي

قد يحدث الداء الزلاقي في أية مرحلة عمرية منذ الطفولة الباكرة وحتى الشيخوخة المتأخرة ؛ و تتراوح نسب الإصابة لدى الأطفال ما بين 0,33– 1,06 % أما لدى البالغين فتتراوح النسبة بين 0,18 – 1,2 % ، كما توجد بعض الحالات المرضية كالمنغولية والداء السكري من النمط الأول ومتلازمة تورنر لديهم قابلية أعلى للإصابة بالداء الزلاقي و بنسب قد تصل إلى 10 % .

ويعتبر الداء الزلاقي أكثر انتشاراً في أوربا الغربية و الولايات المتحدة مع زيادة في نسب حدوثه في إفريقيا وأسيا ، كما أنّ هناك زيادة طفيفة في إصابة الإناث مقارنة بالذكور .

الفيزيولوجيا المرضية

الغلوتين هو مركب بروتيني عبارة عن خليط من الغلوتينين والغليادين وهي تشكل 80 % من البروتين الموجود في بذرة القمح.



شكل (2) يوضّح تركيب الغلوتين

تعتبر الآلية الإمراضية للأذية الخلوية الكبدية في الداء الزلاقي غير مفهومة بشكل جيد، إحدى النظريات تقول بأن زيادة النفوذية المعوية تؤدي إلى زيادة امتصاص المستضدات والسموم عبر الدوران البابي إلى الكبد حيث يعمل الغلوتين كمستضد يعبر الحاجز المخاطي للأمعاء الدقيقة ليتم تقديمه للخلايا التائية بوساطة معقد التوافق النسيجي الأعظمي المتواجد على سطوح الخلايا المقدمة للمستضد الأمر الذي يفضي إلى تفعيل السلسلة الالتهابية وحدوث الداء الزلاقي.

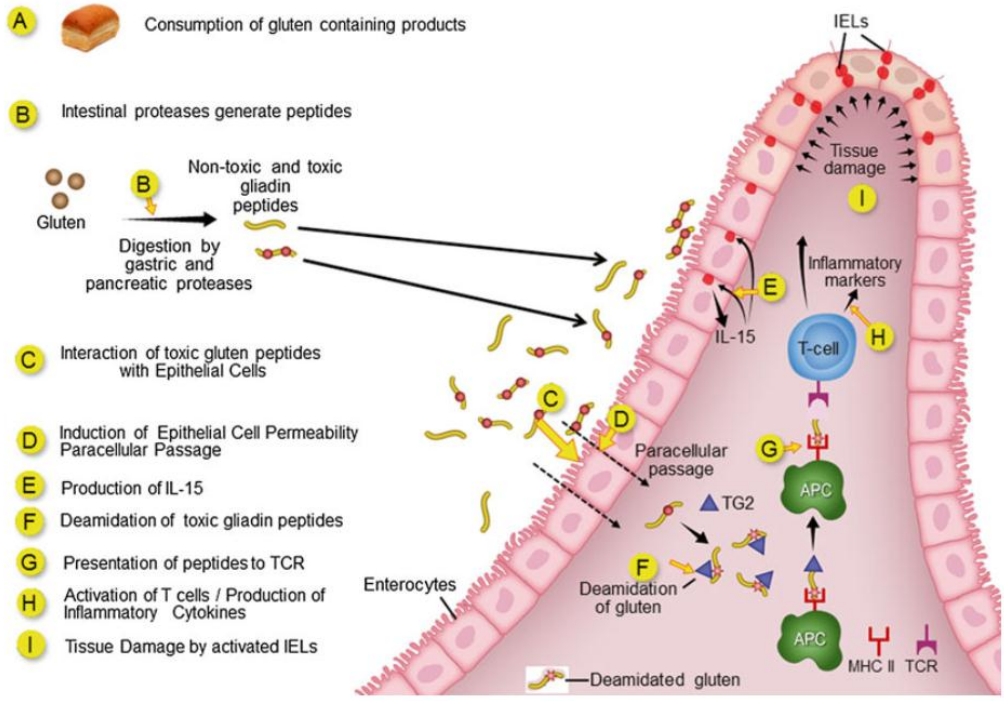


Fig. 3 Pathogenesis of celiac disease. A number of events lead to the development of celiac disease in patients, not all of which have been shown to occur in a progressive timeline. *A*: Consumption of gluten-containing products. *B*: Intestinal proteases digest gluten into toxic and nontoxic peptides. *C*: Toxic gluten-derived peptides interact with epithelial cells. *D*: Toxic gluten peptides induce epithelial permeability, which then leads to the subsequent passage of gluten-derived peptides into the *lamina propria*. *E*: IL-15 is produced by epithelial cells. *F*: Gliadin-derived peptides are deamidated by tissue transglutaminase (tTG). *G*: Antigen-presenting cells then present deamidated gliadin-derived peptides via MHCII to T cells. *H*: Subsequent activation of T cells occurs and inflammatory cytokines are produced. *I*: Tissue damage is mediated by activated intraepithelial lymphocytes (IELs)

شكل رقم (3) الآلية المرضية في الداء الزلاقي

التظاهرات السريرية للدّاء الزلاقي

تغلب الأعراض الهضمية على معظم الحالات المشخصة من الداء الزلاقي؛ وعلى الرغم من ذلك تبقى نسبة كبيرة من حالات الداء الزلاقي غير مشخصة .

كان الدّاء الزلاقي يعتبر فيما مضى مرض سوء الامتصاص عند الأطفال إلا أنه حاليا قد يشخص عند جميع الفئات العمرية وتختلف تظاهراته السريرية باختلاف العمر؛ كل ذلك يجعل من الصعب تشخيص وحصر جميع التظاهرات السريرية والمخبرية له .

وقد انتشرت عدة تصنيفات للدّاء الزلاقي نذكر منها(46) :

1.الشكل الكلاسيكي: يتميز بوجود الضمور الزغابي وأعراض سوء الامتصاص كالإسهال الدهني ونقص الوزن وأعراض ناجمة عن عوز الفيتامينات وبعض المكونات الغذائية إضافة لتحسن هذه الأعراض جميعها بعد استبعاد الغلوتين من الحمية الطعامية وهؤلاء المرضى تبدي اختباراتهم المصلية إيجابية الأضداد المصلية وخاصة أضداد الاندوميزيوم و الترانس غلوتاميناز النسيجية. كما ولا يوجد توافق بين شدة الأعراض المذكورة وشدة الإصابة النسيجية التي يمكن أن تكون بقعية في مخاطية الأمعاء الدقيقة وهذا ما يعطي سلبية كاذبة للخزعات في بعض الحالات، وعادة يكون هناك تناقص في شدة الإصابة النسيجية كلما ابتعدنا عن العفج ويعتقد أن يكون السبب وراء ذلك هو تركز الغلوتين بكميات كبيرة في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة على عكس الأقسام البعيدة منها .

2.الشكل غير الكلاسيكي: يتميز بغياب أو قلة الأعراض الهضمية الشائعة في الشكل الكلاسيكي ووجود العديد من التظاهرات خارج الهضمية كالتخلخل العظمي والأعراض العصبية والعقم وارتفاع ناقلات الأمين وفقر الدم ....إلخ ؛ وعادّةً هؤلاء

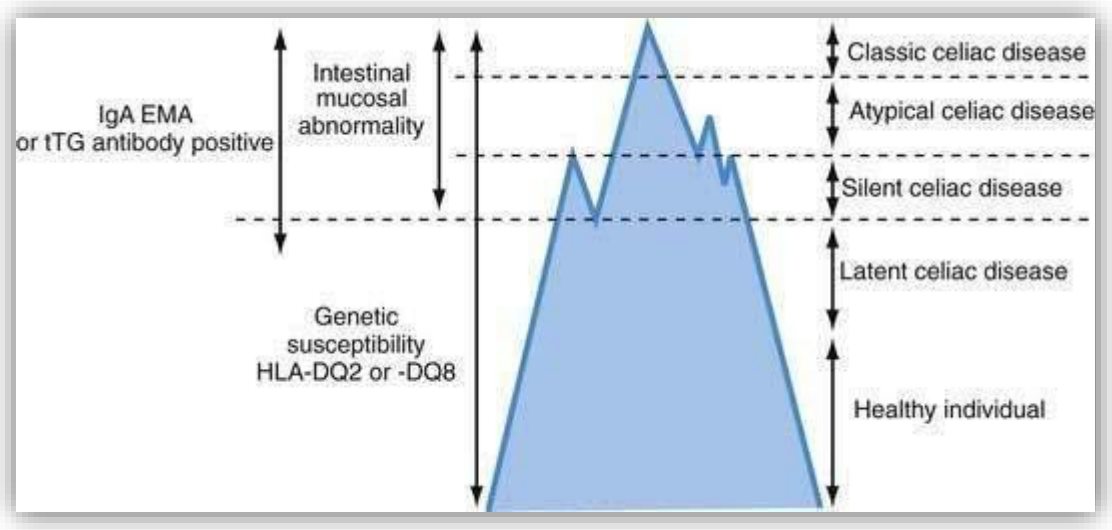
المرضى لديهم تبدلات نسيجية شديدة تتماشى مع الداء الزلاقي مع فحوصات مصلية إيجابية للدّاء الزلاقي.

3.الشكل اللاعرضي: يكشف بالصدفة من خلال اختبارات المسح أو في سياق البحث عن سبب ارتفاع ناقلات الأمين مثلاً أو فقر دم ، دون وجود أية أعراض أو شكايات هضمية أو خارج هضمية وأيضاً يلاحظ عند هؤلاء المرضى إيجابية الأضداد المصلية مع تبدلات نسيجية تتماشى مع الدّاء الزلاقي .

4.الشكل الكامن: يميز عدداً من المرضى الذين لديهم خزعات أمعاء طبيعية بغياب الأعراض ممن شُخص لديهم داء زلاقي سابقاً أو مستقبلاً بمتابعتهم ، وهم على استعداد جيني لتطوير الداء الزلاقي ووصف من هذا الشكل نوعان:

النوع الأول: المرضى الذين شخص لهم فيما مضى داء زلاقي وحالياً تحسن كامل في الأعراض مع سلبية الأضداد وغياب التبدلات النسيجية وذلك بعد وضعهم على حمية خالية من الغلوتين إذ لوحظ أن 20%من المرضى الأطفال الذين يوضعون على حمية خالية من الغلوتين يبقون في الشكل الكامن حتى مرحلة البلوغ دون تطور ضمور زغابي أو أعراض سريرية.

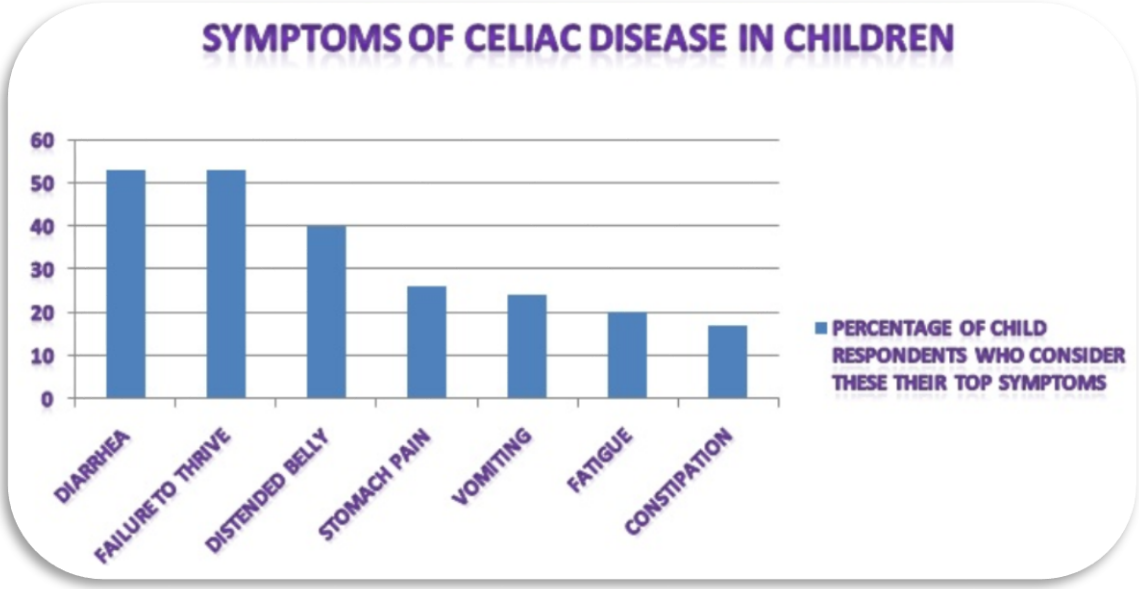
النوع الثاني: هم المرضى الذين كانت لديهم الخزعات النسيجية طبيعية في الماضي ثم بالمتابعة تطور لديهم داء زلاقي متمثل بوجود الأضداد المصلية والضمور الزغابي .



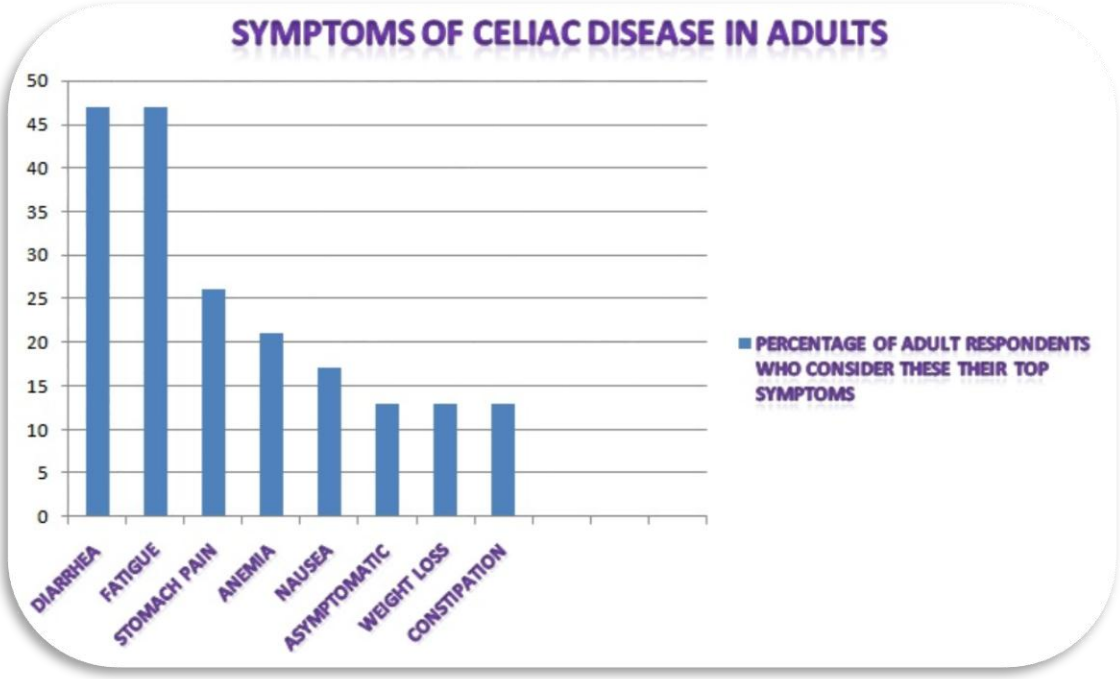
شكل (4) أشكال الداء الزلاقي

ويوجد العديد من التظاهرات السريرية للداء الزلاقي إذ يمكن أن يتظاهر بإسهال ونفخة بطنية وألم بطني وكذلك الأمر نقص وزن.

وفيما مضى كان يعتبر الإسهال ونقص الوزن مع الألم البطني والنفخة البطنية أو ما يعرف بالشكل الكلاسيكي هو المسيطر عند الأطفال إلا أنّ ذلك تغير. ويوضح الشكل البياني الآتي التظاهرات وسبب تشخيص الدّاء الزلاقي عند الأطفال والبالغين:



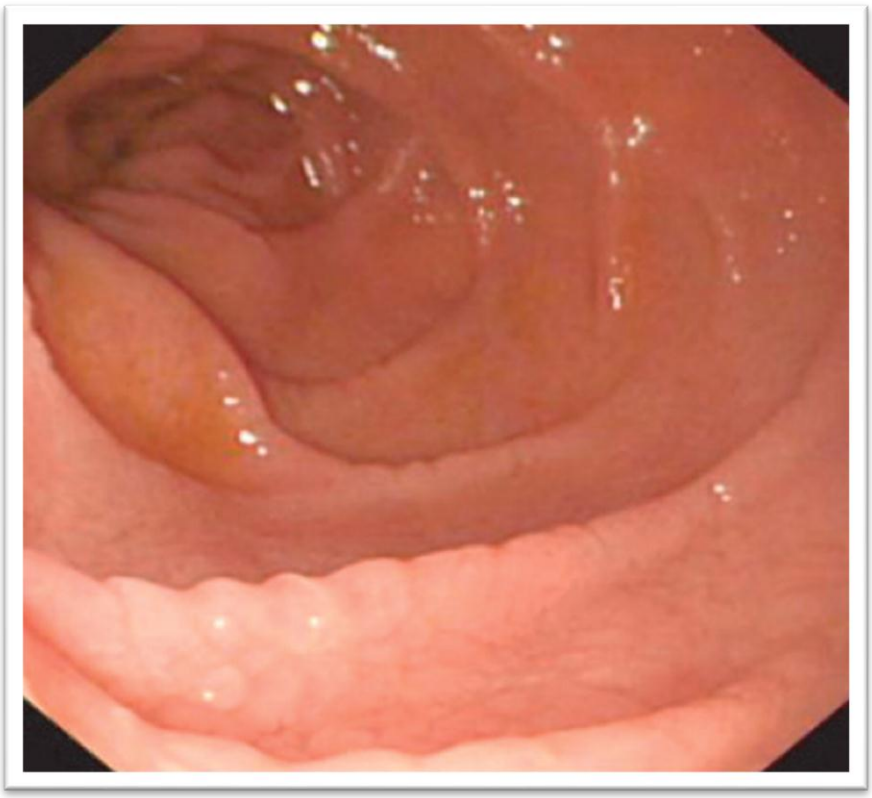
شكل (5) أهم أعراض الداء الزلاقي عند الاطفال



شكل (6) أهم أعراض الداء الزلاقي عند البالغين

ويشكل الإسهال عند البالغين العرض المسيطر وذلك بنسبة 50% من الحالات وتعود هذه الزيادة ربما لأنَّ الإسهال يزيد من احتمالية البحث عن الخدمة الطبية على عكس الأعراض الأخرى التي ربما تكون محتملة عند كثير من المرضى وحتى أنَ الطبيب قد لا يفكر بالداء الزلاقي عند غياب الإسهال. وتشكل الاختبارات المسحية 10% من أسباب تشخيص الداء الزلاقي عند المجموعات عالية الخطورة من البالغين . ويلاحظ فقر الدم بشكل أشيع عند البالغين ويعود سبب فقر الدم عادة إلى عوز الحديد بشكل رئيسي إضافة إلى فقر دم في سياق مرض مزمن أو عوز غذائي .ومن التظاهرات الأخرى هناك التخلخل العظمي حيث تنقص الكثافة العظمية ويزداد خطر الكسور، ومن أسباب الكشف المهمة عن الداء الزلاقي ملاحظة المنظر التنظيري للعفج الموحي بوجود ضمور في الزغابات المعوية عند المرضى الذين أجري لهم تنظير هضمي علوي لأسباب غير البحث عن الداء الزلاقي كتقييم القلس المعدي المريئي مثلاً ومن هذه المناظر : تشقق المخاطية والمظهر الموازيكي مع تسنّن في المخاطية ونقص

ارتفاع أو ضمور الطيات العفجية حيث كل ذلك يشجع الطبيب المُنظّر على أخذ خزعات من العفج لنفي الداء الزلاقي.



شكل (7) المظهر التنظيري للداء الزلاقي

وإنّ هذا الطيف الواسع من الأعراض الهضمية والخارج هضمية للداء الزلاقي يجعله مرضاً جهازياً وليس مقتصراً على السبيل الهضمي فقط. ولا يوجد حتى الآن تفسيرٌ واضحٌ لاختلاف التظاهرات السريرية للداء الزلاقي ولماذا يغيب الإسهال عند مرضى ويظهر كعرض مسيطر عند آخرين مع العلم أنَّ وجوده أو غيابه لا يتوافق مع شدة الإصابة النسيجية أو امتدادها على مسار الأمعاء الدقيقة على أنَّ بعضهم يعتقد بوجود آلية مناعية هرمونية تلعب دوراً في تحديد السير السريري للمرض، فعلى سبيل المثال أظهرت إحدى الدراسات أنّ زيادة 5–هيدروكسي تريبتامين في مخاطية الأمعاء الدقيقة وزيادة تحرره في السبيل الهضمي العلوي يتوافق مع حدوث عسرة الهضم عند بعض مرضى الداء الزلاقي . وكما تختلف التظاهرات السريرية باختلاف العمر فإنها تختلف أيضاً باختلاف التوزع الجغرافي إذ يعد الإسهال أكثر انتشاراً في دولٍ بحدِّ ذاتها مثل اسبانيا والسودان والهند كما وتشيع اضطرابات سوء التغذية في الدول النامية. والجدول التالي يوضح التظاهرات الخارج هضمية وأسبابها المحتملة:

التظاهرات		الآلية المحتملة
جلدية	كدمات وفرفريات	عوز الفيتامين K وبشكل نادر نقص الصفيحات
	الوذمات	نقص البروتين
	التهاب الجلد الحلئي	مجهولة
	التهاب الجلد	عوز الفيتامينات A.B
غدية	العقم والعنانة وانقطاع الطمث	سوء التغذية واضطراب محور نخامى أقناد
	فرط نشاط جارات درق ثانوي	نقص امتصاص الكلس والفيتامين D
دموية	فقر الدم	عوز (الحديد – B9 –B12 – B6)
	النزوف	عوز الفيتامين K وبشكل نادر نقص الصفيحات
	فرط الصفيحات مع وجود أجسام Howell–Jolly في اللطاخة الدموية المحيطية	ضمور أو نقص فعالية الطحال Hyposplenism

كبدية	ارتفاع ناقلات الأمين	مجهولة
عضلية	الضمور العضلي	سوء التغذية الناجم عن سوء الامتصاص
	التكزز	نقص الكالسيوم أو المغنزيوم
	الضعف العضلي	نقص البوتاسيوم والضمور العضلي المعمم
عصبية	اعتلال الأعصاب المحيطي	عوز الفيتامينات مثل B1 – B12
	الرنح	أذية المخيخ والعمود الخلفي في النخاع الشوكي
	آفات الجهاز العصبي المركزي المزيلة للنخاعين	مجهولة
	الصرع	مجهولة
عظمية	تلين وتخلخل العظام	نقص الكلس والفيتامين D
	الكسور المرضية	تلين العظم

الانزياح في تظاهرات الداء الزلاقي

إنَّ معظم البالغين الذين شخص لديهم داء زلاقي قبل عام 1980 كان الإسهال هو العرض الرئيس المسيطر لديهم ومع تطور الاختبارات المصلية ذات الحساسية والنوعية العالية في ثمانينيات القرن الماضي اختلفت التظاهرات السريرية وتضاءلت الفجوة مابين زمن بدء تطور الأعراض وزمن التشخيص ، و إنَّ استخدام المسح عند المجموعات عالية الخطورة سمح بتشخيص حالات غير عرضية بنسبة لا يستهان بها وتصل إلى 25% عند الأطفال و 17% عند البالغين. وبشكل مستقل عن تطور الاختبارات المصلية لكشف الداء الزلاقي وبآلية غير محددة بدقة لوحظ منذ العقدين الماضيين تناقص واضح في تواجد الأعراض النموذجية وزيادة في تطور الأعراض الخارج هضمية غير النموذجية ، كما زادت نسبة تشخيص الداء الزلاقي عند المرضى الأكبر عمرا وكذلك عند المرضى من ذوي الأوزان الطبيعية أو حتى ممن لديهم زيادة وزن وإن التطور في تقنيات المعايرة المستخدمة لكشف الأضداد لا يعتبر سبباً كافيا لفهم هذا الانزياح في التظاهرات من النمط الكلاسيكي المتمثل بالإسهال ونقص الوزن والألم البطني إلى أنماط أخرى ذات طيف واسع من الأعراض السريرية والمخبرية.

تشخيص الدّاء الزلاقي عند البالغين

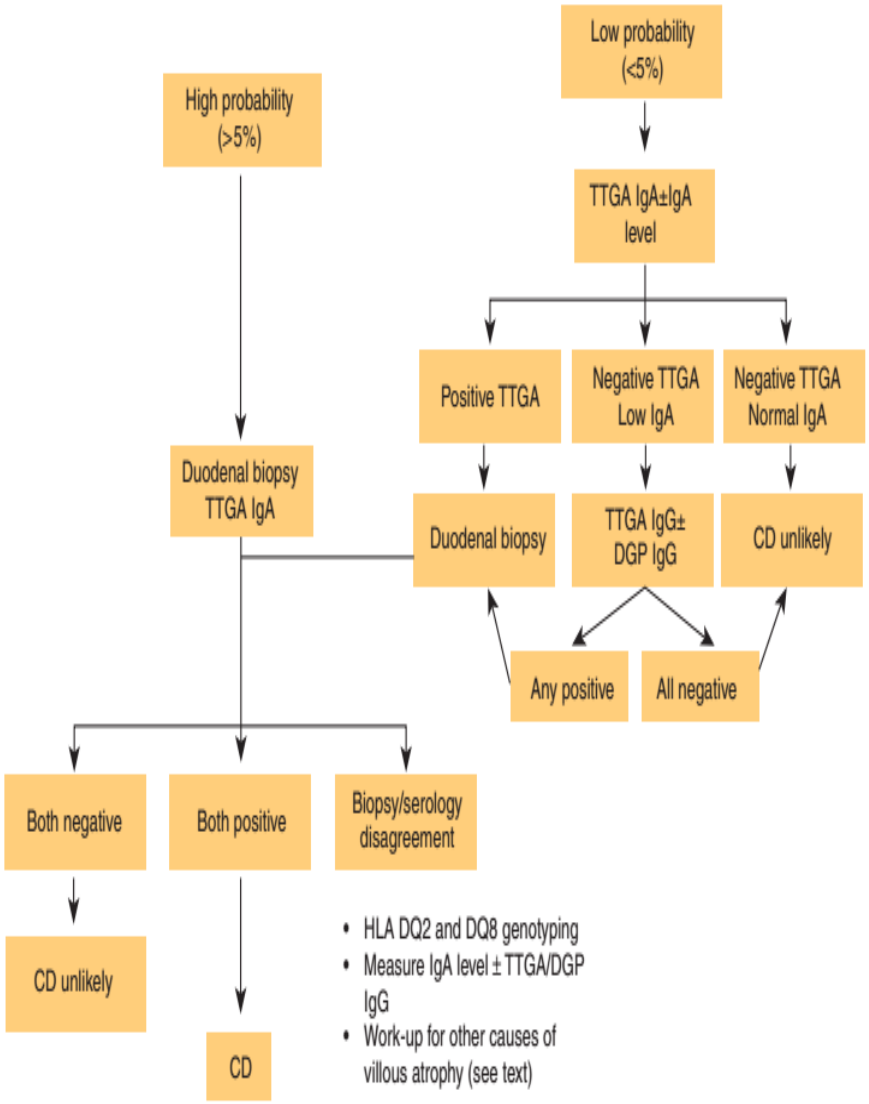
تتعدد الطرق التي يتم فيها تشخيص الداء الزلاقي، وعادةً ما تلعب الأعراض السريرية دورا مهماً في تحديد نوع الإجراء المطلوب للتشخيص ويجب الانتباه إلى أن كل هذه الفحوص قد تصبح بلا فائدة في حال كان المريض متبعا لحمية غذائية خالية من الغلوتين ؛ رغم كل ذلك يبقى العدد الأكبر من المرضى غير مشخصين(47).

ويجب أن يؤخذ التحري عن الداء الزلاقي بالحسبان عند المرضى من ذوي الشكايات والأعراض التالية :

1. الأعراض الهضمية: العرض الكلاسيكي الأشيع هو الإسهال المزمن الذي يترافق معه غالباً أعراض سوء الامتصاص مثل نقص الوزن، عوز الفيتامينات، و فقر الدم. بالإضافة إلى ذلك قد يأتي المريض بأعراض تُشخص خطأً على أنها متلازمة الأمعاء الهيوجة مثل الألم البطني، والنفخة و تغير عادات التغوط. لذلك فإنّ المرضى الذين يحققون معايير ROME IV يجب تحري الداء الزلاقي لديهم قبل تشخيص متلازمة الأمعاء الهيوجة من نمط الإسهال و هذه المقاربة مدعومة بدراسة إحصائية بينت زيادة نسبة انتشار الداء الزلاقي بأربعة أضعاف عند مرضى متلازمة الأمعاء الهيوجة .
2. التظاهرات غير النموذجية: إنَّ الإسهال هو العرض الرئيسي عند أقل من نصف المرضى بينما يتزايد عدد المرضى الذين لديهم أعراض غير نموذجية مرتبطة بالداء الزلاقي مثل ارتفاع ناقلات الأمين، وتخلخل العظام، والأعراض العصبية (الرنح، اعتلال الأعصاب المحيطية)، والشقيقة و الاكتئاب. وإن تشخيص هذه الحالات ذو أهمية بالغة لأنَّ معظمها تتحسن بإتباع الحمية الخالية من الغلوتين والجدول التالي يبيّن الأعراض اللانموذجية :

التظاهرات اللانموذجية للداء الزلاقي	
التظاهرات العصبية النفسية	الرنح المخيخي – اعتلال الأعصاب المحيطية – الصداع التوتري – الشقيقة – الاكتئاب – القلق – الصرع – التكلسات داخل القحف
التظاهرات الدموية	فقر الدم – عوز فيتامين B12
التظاهرات الجلدية	التهاب الجلد الحلئي
الاضطرابات الاستقلابية	فرط الكلس – نقص الفوسفور – نقص الألبومين – عوز حمض الفوليك – فرط الأميلاز – نقص كوليسترول الدم (LDL-HDL)
أمراض العظام	تخلخل العظام – تلين العظام

فيما يلي مخطط عن المقاربة التشخيصية للداء الزلاقي :



المجموعات عالية الخطورة للإصابة

إنّ المسح عن الداء الزلاقي لدى عموم السكان غير مستطب حالياً. و لكن هناك مجموعات تكون نسبة انتشار هذا المرض لديهم عالية. فالأقارب من الدرجة الأولى للمصابين بالداء الزلاقي تكون نسبة انتشار المرض لديهم حوالي 10%. بالإضافة إلى ذلك تزداد نسبة الانتشار عند مرضى الداء السكري من النمط الأول، وأمراض الدرق المناعية، وأمراض الكبد المناعية، والاضطرابات المورثية (متلازمة داون ، متلازمة تورنر)، وعوز IgA .

الحالات السريرية و المورثية المرتبطة بالداء الزلاقي	
الغدية	الداء السكري نمط 1 – أمراض الدرق المناعية – داء أديسون – فرط نشاط جارات الدرق الثانوي
المفصلية – المناعية	متلازمة جوغرن – الداء الرثياني – الذأب الحمامي الجهازي – عوز IgA – فرفرية نقص الصفيحات المناعية – الوهن العضلي الوخيم
الجلدية	البهق – الصداف – الحاصة البقعية – كدمات(عوز vit K) – الوذمة(نقص الألبومين) – فرط تقرن جريبي(عوز vit A)
القلبية – الرئوية	اعتلال العضلة القلبية التوسعي مجهول السبب – التهاب العضلة القلبية المناعي الذاتي – الداء الكيسي الليفي – الساركوئيد – التهاب التامور المتكرر – الهيميسدروز الرئوي مجهول السبب
الهضمية	داء كرون – التهاب الكولون القرحي – التهاب الكولون المجهري – التهاب المري الإيوزيني – القصور البنكرياسي
الدموية	فقر الدم – انحلال الدم المناعي الذاتي – فرط الصفيحات – نقص حجم الطحال
الكبدية	ارتفاع خمائر الكبد – التشمع الصفراوي البدئي – التهاب الطرق الصفراوية المصلب – التهاب الكبد المناعي
العصبية – النفسية	الرنح – تغيرات سلوكية – آفات إزالة النخاعين في الجملة العصبية المركزية – اعتلال الأعصاب المحيطية
الجهاز التكاثري	تأخر البلوغ – الإسقاطات المتكررة – انعدام الخصوبة – العنانة
الكلوية	اعتلال الكلية بـ IgA
العضلية الهيكلية	الضمور و الضعف العضلي – التهاب العضلات العديد – الكسور
الأمراض المورثية	متلازمة تورنر – متلازمة ويليام – متلازمة داون – عوز IgA

و رغم أن المسح عن الداء الزلاقي لدى كل الأفراد من المجموعات عالية الخطورة لا يزال موضع جدل، فإنّ ذلك مستطب لدى ظهور أعراض نموذجية أو غير نموذجية مرتبطة به عندهم.

المسح عن الدّاء الزلاقي

لا يوجد في الوقت الحالي قاعدة مقبولة لانتقاء المرضى الواجب تحري وجود الداء الزلاقي لديهم و لكن يجب على الطبيب الانتباه للأعراض و العلامات النموذجية و غير النموذجية للداء الزلاقي عند المرضى بالإضافة إلى فهم الخطوات المتبعة في التشخيص على الشكل التالي :

- **التقييم المصلي**

إنَّ الاختبارات المصلية هي الخطوة الأساسية في تشخيص الداء الزلاقي و هي تفيد في مراقبة التزام المريض بالحمية الخالية من الغلوتين.حيث يعتبر تحري وجود الأضداد هو الخطوة الأولى لتشخيص الداء الزلاقي و الجدول التالي يلخص خصائص الاختبارات الأشيع استخداماً في الممارسة.

التحليل	الحساسية %	النوعية %	القيمة التنبؤية الإيجابية %	القيمة التنبؤية السلبية %
IgA AGA	85	90	18	99
IgG AGA	85	80	31	99
EMA	95	99	83	99
IgA anti-TTG	98	98	72	99
IgG anti-TTG	70	95	42	99
IgA anti-DGP	88	95	44	99
IgG anti-DGP	80	98	68	99
IgA/IgG anti DGP	97	95	51	99

- **أنواع الأضداد المصلية المستخدمة في تشخيص الداء الزلاقي**

1. أضداد الغليادين Antigliadin Antibody : هي أولى الاختبارات التي تم تطويرها في ثمانينات القرن العشرين. و في البداية كانت المقايسة تقيس الغلوبولينات من النوع A و G معا. ثم تبين لاحقاً أن IgA أكثر حساسية و نوعية من IgG . حيث تتراوح الحساسية و النوعية لأضداد الغليادين من النوعين IgA و IgG بين 80 و 90% مع قيمة تنبؤية إيجابية أقل من 30%.و بسبب القيمة التنبؤية الإيجابية المنخفضة و تطوير اختبارات مصلية أدق فإنّ اختبارات أضداد الغليادين IgA و IgG لم تعد مستخدمة في تشخيص الداء الزلاقي.
2. أضداد ببتيد الغليادين منزوع الأمين Deamidated gliadin peptide Antibody : إن الببتيد منزوع الأمين ينجم عن نزع أمين ببتيدات معينة من الغلوتين بوساطة الأنزيم الناقل للغلوتامين المعوي intestinal transglutaminase (TTG).
3. ثم تقوم هذه الببتيدات بتفعيل الاستجابة الالتهابية للخلايا T عبر ارتباطها بالخلايا المقدمة للمستضد عند مرضى الداء الزلاقي مما يؤدي لتشكيل هذا النوع من الأضداد. وإنّ الحساسية و النوعية لهذه الأضداد من كلا النوعين IgA و IgG أعلى من 80% و 95% بالترتيب. و لكن بينت الدراسات أن أضداد ناقلات الغلوتامين النسيجية من النوع IgA (IgA anti-TTG) أفضل و أقل كلفة. لذلك يقتصر استخدام أضداد DGP في الوقت الحالي عند المرضى الذين لديهم عوز في IgA و عند الأطفال.
4. IgA Anti-endomysial Antibody: تم تطويرها في منتصف الثمانينات من القرن الماضي و هي تعتمد على المقايسة التألقية غير المباشرة و تحتاج إلى ركيزة

من نسيج المري عند القرد أو الحبل السري عند الإنسان و يكون الببتيد الناقل للغلوتين TTG هو المستضد الهدف. يعتمد هذا الاختبار على الفاحص حيث تتم قراءة العينة تحت المجهر و تعطى النتيجة إيجابية أو سلبية بعيارات معينة. وإن حساسية هذا الاختبار تفوق 90% و النوعية تتراوح بين 97-100%. ولا تستخدم هذه الأضداد كخط أول لدى تشخيص الداء الزلاقي بسبب الكلفة العالية و اعتمادها على الفاحص، و لم تثبت فائدة استخدامها بالمشاركة مع IgA anti-TTG في تشخيص الداء الزلاقي و لكن يمكن استخدامها كاختبار مؤكد في الحالات التي أبدت فيها IgA anti-TTG قيم حدّيّة.

5. أضداد الأنزيم الناقل للغلوتامين النسيجي Anti-tissue Transglutaminase Antibody: تم البدء باستخدامها في نهاية التسعينيات من القرن الماضي و هي تعتمد طريقة المقايسة المناعية الأنزيمية ELISA حيث تتميز بأنها أسرع و أقل تكلفة من IgA anti EMA كما أنها لا تعتمد على الفاحص و هي تقاربها في الحساسية و النوعية. لذلك فإن IgA anti TTG تعتبر حالياً الاختبار المفضل والأول في البحث عن الداء الزلاقي أمَّا IgG anti TTG فهي أقل حساسية و نوعية و تستخدم لدى المرضى الذين لديهم عوز IgA.

عوز IgA: إنّ عوز IgA المعزول يعتبر أكثر شيوعاً عند مرضى الداء الزلاقي من الذين ليس لديهم هذا المرض (2% مقابل 0,2-0,5%) مما يعطي سلبية كاذبة للاختبارات المعتمدة على IgA عند هؤلاء المرضى. لذلك يستطب قياس مستوى IgA المصلي الكلي بالتزامن مع عيار الأضداد المعتمدة عليه. وتستخدم اختبارات IgG anti TTG أو IgG anti DGP عند هؤلاء المرضى.

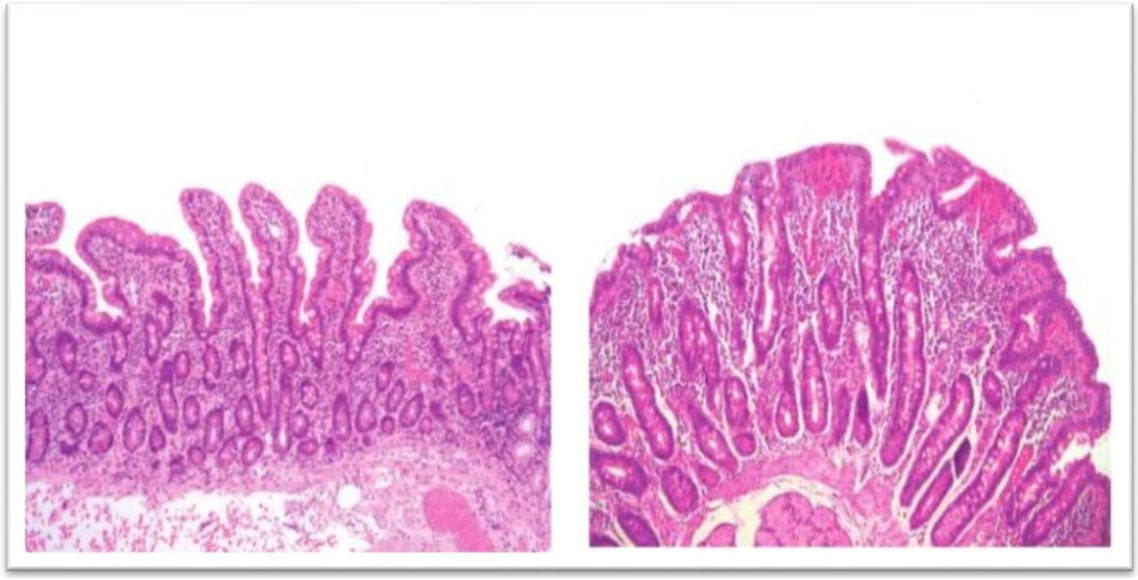
- **الاختبارات المورثية Genetic tests**

إن 40% من السكان تقريباً لديهم إيجابية HLA–DQ2 أو HLA–DQ8. وبالمقابل فإن جميع مرضى الداء الزلاقي لديهم إيجابية لـ DQ2 (95%) أو DQ8 (5%). وبما أن جميع مرضى الداء الزلاقي لديهم إيجابية DQ2 أو DQ8 فإن لهذا الاختبار قيمة تنبؤية سلبية 100% تقريباً. ولذلك تستخدم هذه الاختبارات في استبعاد تشخيص الداء الزلاقي عندما يكون التشخيص غير واضحاً و عند المرضى الموضوعين على حمية خالية من الغلوتين كونها لا تتأثر باستبعاد الغلوتين من الغذاء.

- **خزعة الأمعاء الدقيقة Small Intestinal Biopsy**

بالرغم من توفر الاختبارات المصلية ذات الحساسية و النوعية العالية و كونها اختبارات غير غازية تبقى خزعة الأمعاء الدقيقة هي المعيار الذهبي للتشخيص. وإن خزعة العفج مستطبة و تجرى بشكل روتيني عند إيجابية الاختبارات المصلية. كما تجرى أيضا حتى في حال سلبية هذه الاختبارات عند وجود أعراض و علامات موجهة بقوة للداء الزلاقي لأنّ 10% من مرضى الداء الزلاقي تكون الاختبارات المصلية لديهم سلبية(48) . وإن الموجودات النسيجية في الداء الزلاقي يتم وصفها اعتمادا على تصنيف Marsh–Oberhuber (49) وتتضمن العلامات المميزة للداء الزلاقي زيادة عدد اللمفاويات ضمن البشرة، وفرط تنسج الخبيئات، و ضمور الزغابات المعوية. كما تم وصف علامات تنظيرية تدل على الضمور الزغابي تتضمن نقص عدد ثنيات العفج مع تسنن حوافها و المنظر الموزاييكي للمخاطية. ولكن وجد أن المنظر التنظيري لمخاطية الأمعاء الدقيقة ليس له حساسية أو نوعية لتشخيص الداء الزلاقي حيث شوهد أيضا في الزرب الاستوائي و اعتلال الأمعاء في سياق HIV و في الإنتانات الانتهازية بالفيروس المضخم للخلايا و المستخفيات البوغية عند المرضى المثبطين مناعياً.

وبينت إحدى الدراسات أن 30-40% من المرضى الذين شخص لديهم الداء الزلاقي كان لديهم المنظر التنظيري طبيعياً لذلك لا يمكن تشخيص الداء الزلاقي أو نفيه اعتماداً على مظهر مخاطية الأمعاء الدقيقة خلال التنظير. وإنّ عدد الخزعات المجراة خلال التنظير الهضمي العلوي و مكان أخذها يلعب دورا مهماً في التشخيص الدقيق للداء الزلاقي. حيث أنَّ الضمور الزغابي يمكن أن يوجد بشكل بقعي كما و تختلف شدته بين مناطق العفج المختلفة لذلك يجب أخذ خزعات متعددة من البصلة و القسم البعيد للعفج لزيادة القدرة التشخيصية. تقليدياً؛ كان الأطباء يتجنبون إجراء خزعات من بصلة العفج بسبب تأذي هذه المخاطية بالحمض المعدي أو وجود حؤول معدي أو فرط تنسج غدد برنر، و لكن بعض الدراسات بينت أن الخزعات من بصلة العفج كانت الدليل الوحيد وبنسبة 9-13% على وجود الضمور الزغابي عند بعض مرضى الداء الزلاقي. وعند أخذ الخزعات من بصلة العفج فإن الموقع المفضل هو عند الساعة 9 أو 12. كما أن عدد الخزعات يجب أن يكون أربعة على الأقل و إحداها مأخوذة من البصلة للكشف الجيد عن وجود الداء الزلاقي .



شكل رقم (8) التبدلات النسيجية المرافقة للداء الزلاقي مقارنة مع مخاطية طبيعية

العدد الطبيعي للخلايا اللمفاوية داخل الظهارية :

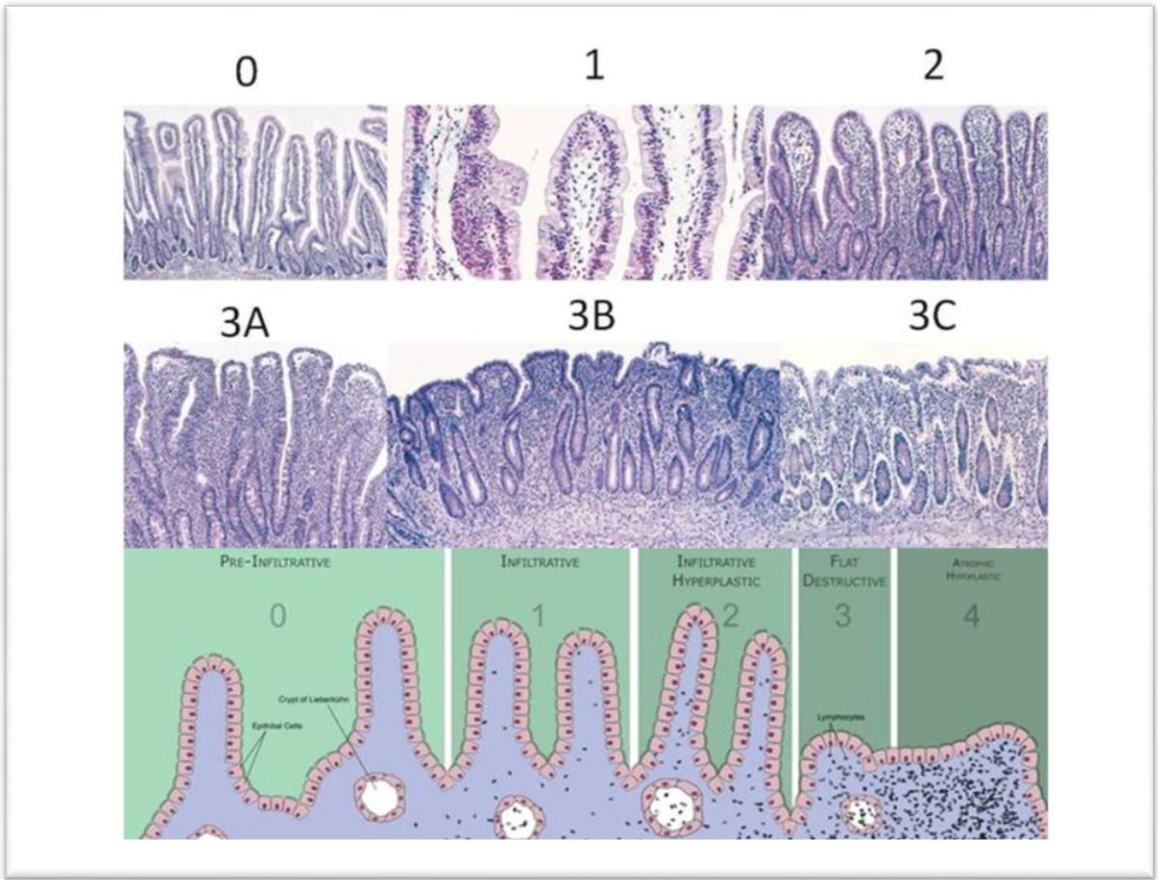
تم تحديد عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية بعام 1971على أنه أقل من 40 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية معوية و ذلك في خزعات الصائم المقتطفة عبر كبسولة Crosbyor Watson في مقاطع نسيجية بسماكة 7ميكرومتر، ومؤخراً تم تحديث هذا التعريف ليصبح العدد الطبيعي للخلايا اللمفاوية داخل الظهارية أقل من 25 خلية لكل 100 خلية ظهارية عبر دراسة مقاطع نسيجية بمقاطع 3-4 ميكرومتر لخزعات العفج المقتطفة تنظرياً.

هنالك العديد من الدراسات التي درست العدد الطبيعي للخلايا اللمفاوية داخل الظهارية حيث بينت نتائج مختلفة.

بالنسبة للأطفال فقد اعتمدت الجمعية الأوربية لأمراض الهضم والكبد عند الأطفال العدد 25 للحد الأعلى لعدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية في حين أن الجمعية الأمريكية لأمراض الهضم والكبد عند الأطفال اعتمدت 30 خلية كحد أعلى لعدد هذه الخلايا .

تصنيف Marsh–Oberhuber			
النمط		اللمفاويات داخل البشرة IELs	الخبيئات	الزغابات
I		> 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	طبيعية	طبيعية
II		> 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	طبيعية
III	IIIA	> 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور خفيف
	IIIB	> 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور متوسط
	IIIC	> 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	فرط تنسج	ضمور كامل
IV		> 30 خلية لمفاوية لكل 100 خلية ظهارية	ضمور	ضمور كامل

الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية (IELs)
Intraepithelial Lymphocytes

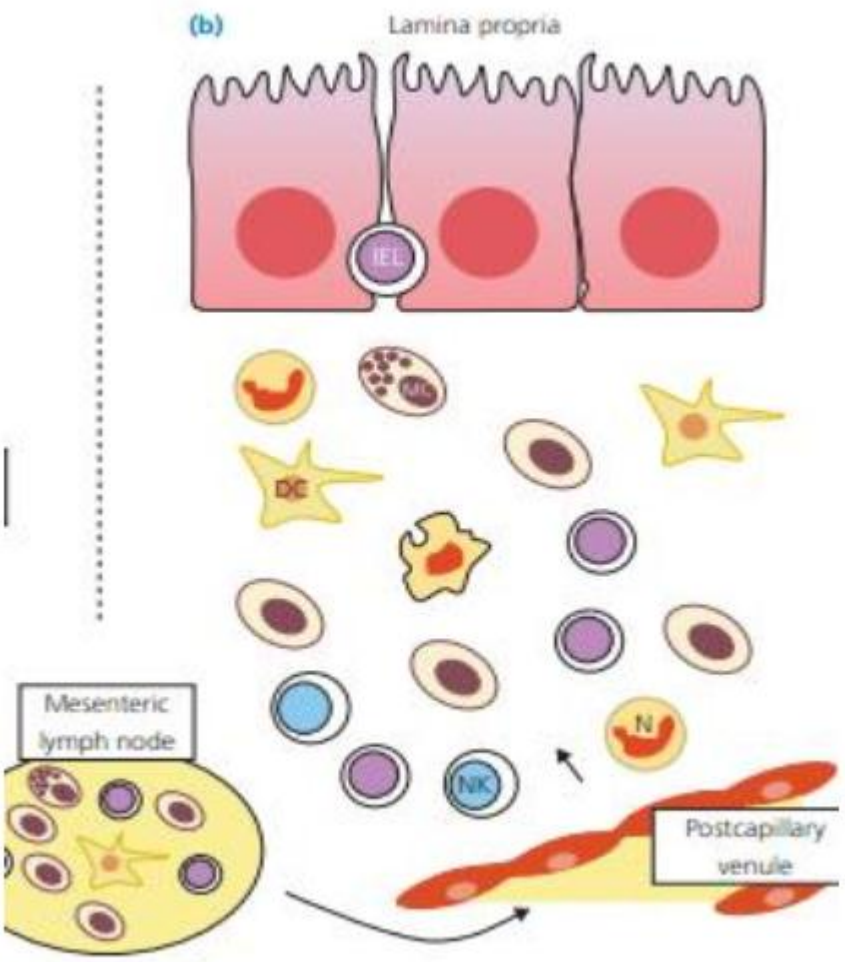


شكل (9) يظهر تصنيف الأذية النسيجية في الداء الزلاقي

الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية Intraepithelial Lymphocytes :

إن الاستجابة المناعية في الأمعاء الدقيقة تتم عبر النسيج اللمفاوي المتواجد في الأمعاء GALT وهو الحيز المناعي الأكبر في الجسم نظراً لعدد الخلايا المتضمنة الهائل و المساحة الواسعة للأنبوب الهضمي وهذه الاستجابة المناعية تتجزأ إلى عدة وقائع تبرمج في عدة مواقع محرضة Inductive على مسير الأمعاء نذكر منها لويحات باير والعقد اللمفاوية المساريقية ، أو مواقع مستفعلة Effector منها الخلايا المتناثرة في الصفيحة الخاصة والخلايا اللمفاوية داخل الظهارية ، ويلزم لتحريض استجابة الخلايا التائية المخاطية كخطوة أولى التعرض للمستضد و الذي يجب أن يشق طريقه عبر اختراق طبقة المخاط و حاجز الخلايا الظهارية ليلتقي الخلايا المقدمة للمستضد، لكن تتواجد العديد من الآليات التي تمنع غزو العضيات الجرثومية لسطح المخاطية المعوية نذكر منها الحركات الحوية للأمعاء الدقيقة والتي تسمح بتصريف سريع لمحتويات اللمعة و بالتالي تقلل التماس مع المخاطية ، إفراز الخلايا الكأسية لطبقة سميكة من المخاط، إفراز خلايا بانيت للعديد من المواد المضادة للجراثيم ، ولكن هذه الآليات لا تؤمن حماية مثالية لذلك وبسبب التعرض المستمر لعضيات ممرضة وقدرة هذه العضيات على التكيف السريع مع بيئة الأمعاء الدقيقة كل ذلك يجعل الجهاز المناعي للأمعاء عرضة لاعتداءات كثيرة و متكررة ، و للتعامل مع التعرض المتكرر لنفس العضية فإن الجهاز المناعة لديه القدرة على إنتاج استجابات نمطية عبر الخلايا التائية وعادة ما تدوم هذه الحماية مدى الحياة ، وبالمقابل فإنه يتعرض أيضاً للعديد من المستضدات غير المؤذية كمستضدات الأطعمة والجراثيم المتعايشة والتي يتم تثبيط أي استجابة مناعية محرضة ضدها، وإن عدم استجابة الجهاز المناعي المرتبط بالأمعاء لمثل هذه المستضدات هو ما يُدعى بالتحمل الفموي وهو عملية ذات توازن دقيق و تنظيم صارم ، و اضطراب هذا التوازن هو المسؤول عن نشوء ما يُعرف بالحساسية الطعامية و بعض الأمراض الالتهابية المزمنة كالداء الزلاقي .

كما ذكرنا سابقاً تعتبر الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية أحد مكونات الجهاز المناعي المرتبط بالأمعاء وهي جمهرة فريدة متغايرة من الخلايا اللمفاوية التائية ، خلايا منتقاة نوعياً من الدوران المحيطي بناءً على المستقبلات التي تعبر عنها و التي ترتبط نوعياً بالخلايا المعوية الظهارية، وهي تتوضع كخلايا وحيدة بين الخلايا المعوية الظهارية بجوار السطح الجانبي القاعدي لها ، وإن السطح الواسع للمخاطية المعوية يجعل هذه الخلايا تشكل جزء مهم من الخلايا التائية في جسم الإنسان ، وإن نمط ووظيفة هذه الخلايا مختلف بشكل ملحوظ بين أجزاء الأنبوب الهضمي.



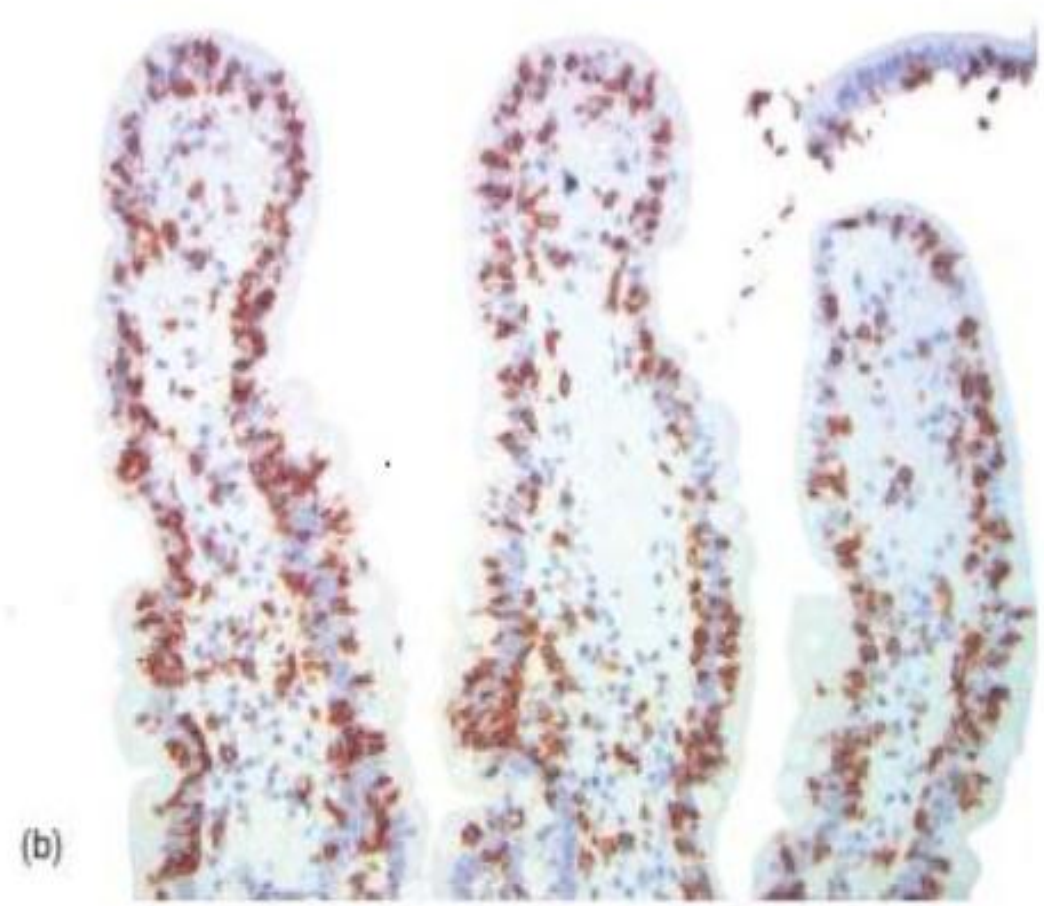
شكل

رقم (10) الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية والخلايا في الصفيحة الخاصة

زيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية و الدّاء الزلاقي :

إن زيادة عدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية مع زغابات معوية طبيعية هو التبدل النسيجي الأبكر الذي يحدث بسياق الداء الزلاقي وإن معرفة ذلك من قبل الأطباء الممارسين وأطباء التشريح المرضي قد يساهم بتشخيص باكر للداء الزلاقي وإجراء عدة استقصاءات إضافية يحول دون إغفال حالات كامنة منه وبالتالي تداخل علاجي باكر من شأنه أن يقلل أو يمنع الاختلاطات بعيدة الأمد له ؛ مع الأخذ بعين الاعتبار أنّ تأكيد أو نفي الداء الزلاقي في بعض الأحيان قد يكون صعباً. و قد ركزت الدراسات خلال العقود الماضية على تقييم المرضى الذين لديهم ارتفاع بعدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية و الذين قد ينتمون إلى طيف الاعتلال المعوي بفرط الحساسية

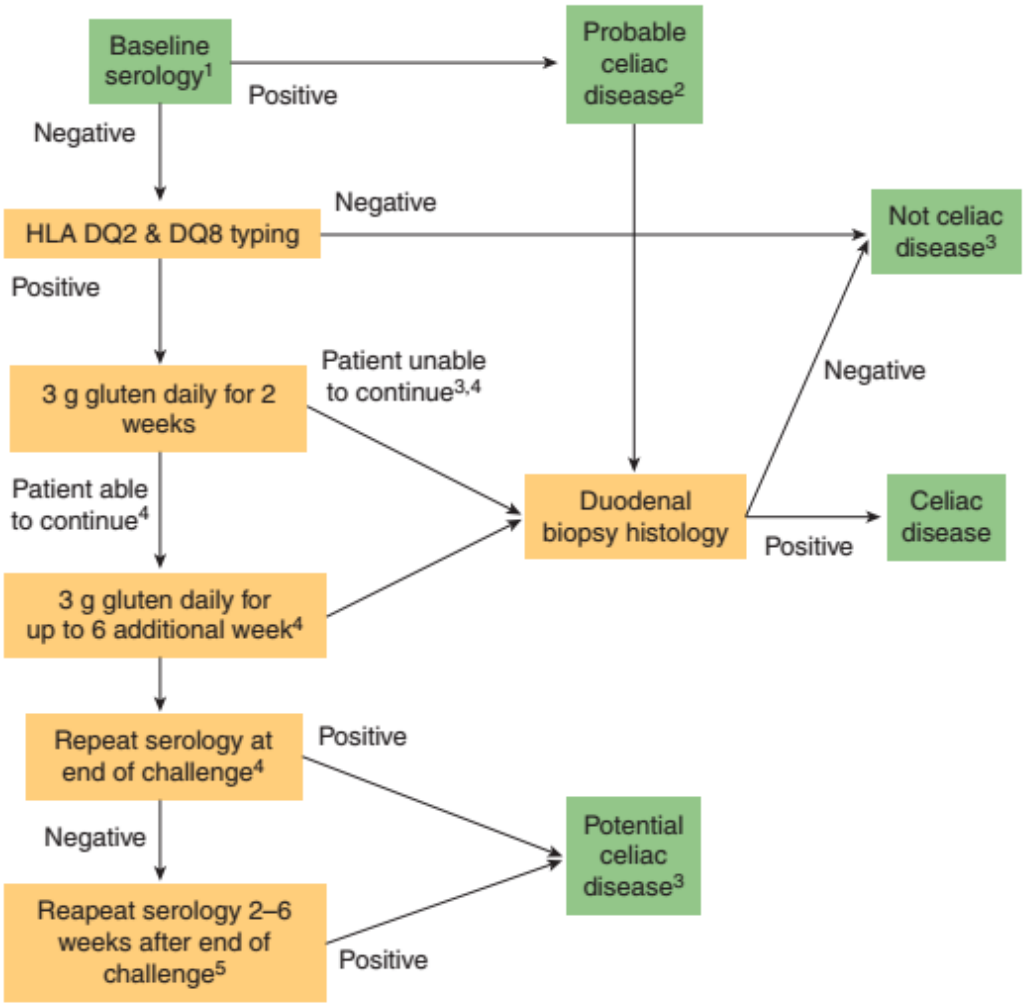
للغلوتين، حيث أن جزء منهم قد يتظاهرون بأعراض أو اختلاطات المرض والتي بدورها تتحسن على الحمية الخالية من الغلوتين في حال تم التشخيص، و كذلك فإن استبعاد أو نفي الداء الزلاقي لديهم كفيل بتجنب وضع المرضى على حمية صارمة ذات أعباء اقتصادية واجتماعية على المريض بل السماح بتشخيص و علاج أمراض كامنة أخرى.



شكل رقم (11) الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية بخزعات العفج
باستخدام التلوين المناعي النسيجيCD3

تأثير الحمية الخالية من الغلوتين على تشخيص الداء الزلاقي

تعود الاختبارات المصلية للحدود الطبيعية بعد 6–12شهر من الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين أما التغيرات النسيجية فتحتاج وسطياً لـ 3,8سنة للعودة للحدود الطبيعية. لذلك فإن المرضى الموضوعين على الحمية حين أخذ الخزعة يجب أن يخضعوا لاختبار التحدي بالغلوتين لمنع أي تأثير للحمية على الموجودات النسيجية.كما أن الاختبارات المورثية لـ DQ2 و DQ8 هي خيار آخر كما ذكر سابقاً.وفيما يلي مخطط يوضح كيفية إجراء اختبار التحدي بالغلوتين:



الاختلاطات:

قد يتطور لدى هؤلاء المرضى تخلخل العظام ؛ كما ذُكرت العديد من الاختلاطات الأخرى كأذيات الكبد الشديدة، البيلة البروتينية ،البيلة الدموية، التهاب العضلة القلبية، اعتلال العضلة القلبية ، الضعف العضلي، آفات الرئة الحاصرة، أذيات الدماغ أو الرنح كل هذا قد يتواجد حتى بغياب الأعراض الهضمية النوعية أو حتى بوجود تبدلات نسيجية طفيفة بخزعات العفج ويجب آلا ننسى دور التشخيص و العلاج الباكر للداء الزلاقي في الوقاية من الأمراض المناعية الذاتية الأخرى المترافقة معه كالداء السكري و الذي يُكشف في معظم الحالات قبل تشخيص الداء الزلاقي وبالتالي فإن الداء السكري لا يتراجع بالحمية الخالية من الغلوتين بعد أن تم خسارة الخلايا بيتا البنكرياسية، حيث أُكتشف مؤخراً ترسبات لأضداد الغلوتاميناز النسيجية المترافقة مع الداء الزلاقي في البنكرياس لدى مرضى السكري وبشكل عام فأن الإمراضية تزداد بشكل متناسب مع طول مدة التعرض للغلوتين. إن طريقة التعرف على المرضى الذين ينتمون إلى طيف الداء الزلاقي تتضمن إعادة التقييم السريري للمريض و الاستقصاءات المرافقة و مراقبة التحسن السريري و النسيجي على الحمية الخالية من الغلوتين ، تتضمن القصة السريرية السؤال عن القصة الشخصية والعائلية لأمراض مناعية ذاتية بسبب إمكانية ترافق الداء الزلاقي مع هذه الأمراض، مع العلم أن مثل هذه الأمراض يمكن أن تسبب هذا التبدل النسيجي بسبب خلل في التنظيم المناعي، وكذلك فإن التهاب الجلد الحلئي تقريباً دائماً يترافق مع الداء الزلاقي و حوالي 50% من المرضى يبدون تبدلات نسيجية طفيفة بخزعات العفج لذا وجب الانتباه لمثل هذه التظاهرة , والسؤال عن القصة العائلية للداء الزلاقي حيث تبلغ نسبة إصابة أقارب الدرجة الأولى لمرضى الداء الزلاقي حوالي 5-10 %,السؤال عن القصة الدوائية للمريض مع التركيز على الاستخدام المسبق لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، من ناحية الدراسة المصلية للأضداد ، من المعروف أن العيارات المصلية للأضداد تتناسب مع شدة الأذية النسيجية و لذلك من الممكن أن تكون العيارات منخفضة أو حتى سلبية عند المرضى الذين لديهم زيادة معزولة بعدد الخلايا اللمفاوية داخل الظهارية أو ما يتوافق مع مارش 1,و بالتالي فإن سلبية الأضداد عند هؤلاء المرضى لا تنفي الإصابة بالداء الزلاقي

في مثل هذه الحالات قد نلجأ للاختبارات المورثية التي كما ذكرنا ذات قيمة تنبؤية سلبية عالية أي أن سلبيتها تنفي الداء الزلاقي، و بالمقابل فإنها قد تكون إيجابية عند الأشخاص الأسوياء لذلك إيجابيتها لا تؤكد الداء الزلاقي ولا يمكن استخدام إيجابيتها في التشخيص ويجب أن يُترك للحالات المريبة أو المشكوك بأمرها في حال سلبية الدراسة المصلية مع وجود شك قوي بالداء الزلاقي.

الخباثة والوفيات المرتبطة بالداء الزلاقي

- **الخباثة عند مرضى الداء الزلاقي :**

من الصعب تحديد نسبة خطر حدوث الخباثة في الجهاز الهضمي والخارج هضمي بشكل دقيق بسبب الانحياز في معظم الدراسات الناجم عن متابعة ومراجعة مرضى الداء الزلاقي للمشافي أكثر من غيرهم إضافة إلى بقاء معظم حالات الداء الزلاقي غير مشخصة. ولكن معظم الدراسات التي أجريت على مرضى الداء الزلاقي لتحري نسبة تطور الخباثة لديهم فإنها وجدت زيادة طفيفة في نسبة حدوث بعض الخباثات بشكل خاص بعد السنوات الأولى من التشخيص ثم تتناقص هذه النسبة بعد ذلك. حيث تزداد نسبة حدوث الأورام اللمفاوية التكاثرية 2-6 أضعاف و تعتبر اللمفوما التائية المرتبطة بالأمعاء الدقيقة هي الأشيع بالإضافة للمفوما لاهودجكن ويعتقد أن سبب حدوث اللمفومات ناجم عن الحدثية الالتهابية المزمنة عند مرضى الداء الزلاقي وبشكل خاص النمط المعند منه ويشكل أخص النمط المعند الثاني. كما و تزداد نسبة حدوث السرطانات الأخرى بخطر نسبي مبين بالجدول التالي المستخلص من دراسة سويدية حول خطر تطور السرطان عند مرضى الداء الزلاقي والتهاب الجلد الحلئي :

كما

السرطان	الخطر النسبي
سرطانات جوف الفم	2.3
سرطان المري	4.2
سرطان القولون	1.9
سرطان الأمعاء الدقيقة	10
سرطان البنكرياس	1.9
سرطان الكبد	2.7

وهناك أيضا زيادة طفيفة في حدوث السرطان الحليمي في الدرق. وينخفض خطر حدوث اللمفوما عند الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين بعكس الأورام الأخرى التي لا يوجد دليل على أن الالتزام بالحمية يخفض من حدوثها.وهناك بعض الدراسات بينت انخفاض نسبة حدوث سرطانات الثدي و الرحم و المبيض لدى مريضات الداء الزلاقي. وبعد مراجعة الأدب الطبي يمكن القول أنه باستثناء زيادة خطر حدوث اللمفوما وخطر تطور سرطانات الجهاز الهضمي بشكل طفيف في السنوات الأولى بعد تشخيص الداء الزلاقي فإن الداء الزلاقي على ما يبدو غير مرتبط بزيادة في تطور السرطان على النحو الذي يصوره ويبالغ فيه بعض الأطباء كما أن الحمية الخالية من الغلوتين تنقص من خطر تطور اللمفوما دون أن يفهم تأثيرها بشكل واضح حول بقية السرطانات المشكوك بأمر زيادة نسبة حدوثها أيضا.

- **الوفيات عند مرضى الداء الزلاقي** :

اختلفت نسبة الوفيات بين الدراسات حيث تراوحت بين 1,2 و 3,8%. و ترتبط بمدى التزام المريض بحمية الداء الزلاقي و شدة الأعراض و الفترة الفاصلة بين ظهور الأعراض و تشخيص الداء الزلاقي. ومعظم الوفيات حدثت نتيجة الخباثة أو اختلاطات قلبية وعائية وفيما يلي سرد لبعض الدراسات التي تناولت موضوع زيادة نسبة الوفيات عند مرضى الداء الزلاقي:

- في دراسة سويدية تضمنت ثلاث مجموعات :

1. المجموعة الأولى تضمنت 29000 مريض زلاقي لديهم ضمور زغابي .
2. المجموعة الثانية تضمنت 13000 مريض زلاقي لديهم حدثية التهابية بالخزعات المعوية بدون وجود ضمور زغابي.
3. المجموعة الثالثة تضمنت 3700 مريض لديهم ايجابية أضداد الزلاقي مع خزعات طبيعية (لديهم داء زلاقي كامن).

وبمتابعة مرضى المجموعات الثلاث لمدة 7–9 سنوات لوحظ زيادة في نسبة الوفيات في المجموعات المرضية الثلاثة (2.9–10.8–1.7) لكل 1000 مريض.سنة وكان سبب الزيادة المرتفعة في الوفيات في المجموعة الثانية يعود إلى العمر المرتفع لمرضى

هذه المجموعة مقارنة مع المجموعتين المتبقيتين وحسب الدراسة فكان السبب الرئيسي للوفيات في المجموعات الثلاث يعود إلى السبب القلبي الوعائي و الخباثات.

وبالتالي وحسب تلك الدراسات وغيرها هناك زيادة طفيفة في الوفيات عند مرضى الداء الزلاقي ناجمة عن الخباثات و الاختلاطات القلبية الوعائية.

مقاربة ارتفاع ناقلات الأمين :

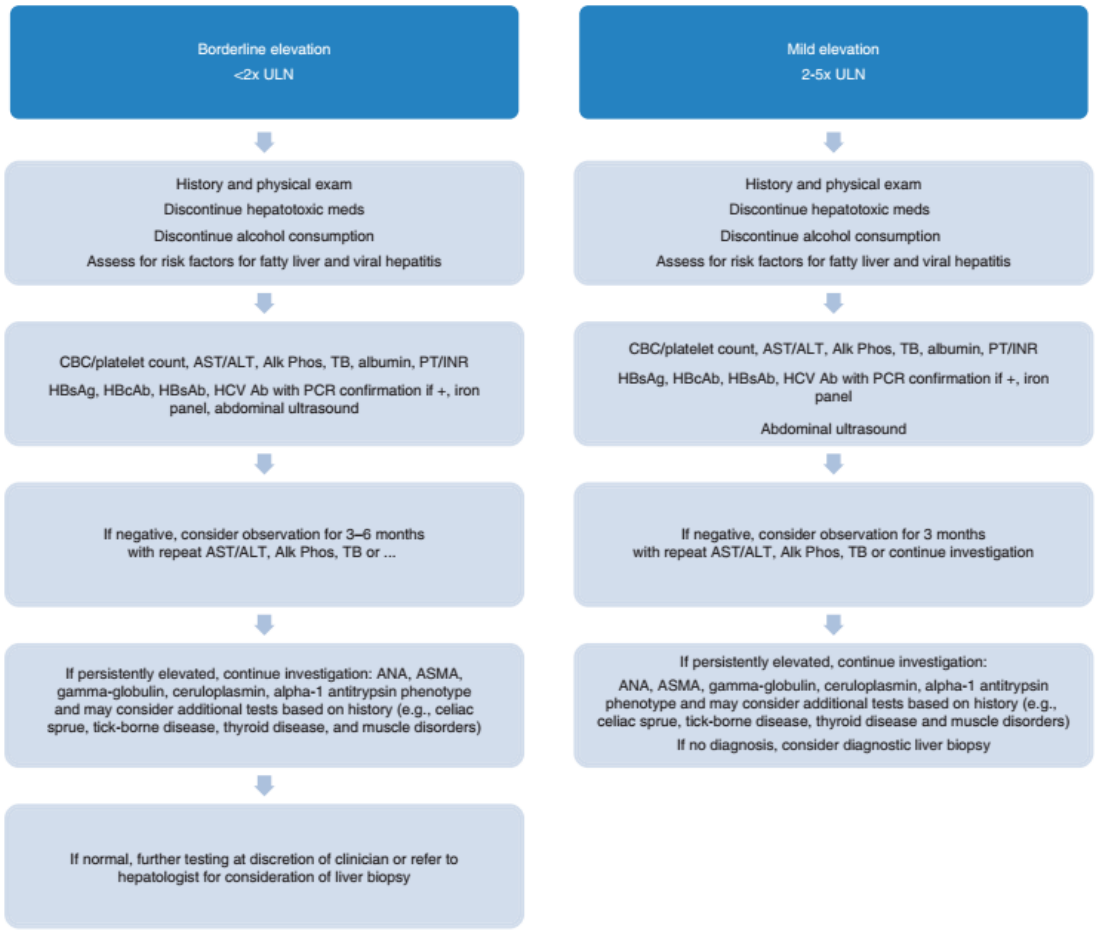
يقوم الكبد بالعديد من الوظائف الحيوية ؛ لكن لا يوجد فحص مخبري وحيد كافٍ لتقييم جميع هذه الوظائف . إن اضطراب وظائف الكبد موجود لدى حوالي من 1-4 % من الأشخاص غير العرضين . عند مقاربة المرضى الذين لديهم مرض كبدي من المفيد تقسيم المرضى لعدة مجموعات بحسب الاضطراب المخبري الموجود ؛ إن أشيع اضطراب مخبري موجود لدى مرضى الداء الزلاقي هو اضطراب ناقلات الأمين (AST & ALT) والتي تعكس وجود أذية خلوية كبدية ؛ لذا قد يكون ارتفاع ناقلات الأمين العلامة الوحيدة للداء الزلاقي وحتى مع غياب الأعراض الهضمية .

ناقلات الأمين ليس لها دور داخل المصل وزيادة تركيزها تعكس إما زيادة في نفوذية الأغشية الخلوية أو وجود نخر في هذه الخلايا ؛ ويقدر نصف عمرها بالأيام ويتم تصفيتها بواسطة الجهاز الشبكي البطاني ؛ قد نجد في حالات خاصة انخفاض بمستوى ناقلات الأمين عند المرضى الذين لديهم عوز بفيتامين B6 أو المرضى الموضوعين على جلسات التحال(50) .

aspartate aminotransferase (AST) : توجد في السيتوبلاسما والمتقدرات وهي واسعة الانتشار في خلايا الجسم (توجد في الكبد والقلب والعضلات الهيكلية والكلية والدماغ والبنكرياس والرئة والكريات البيض والحمر(50) .

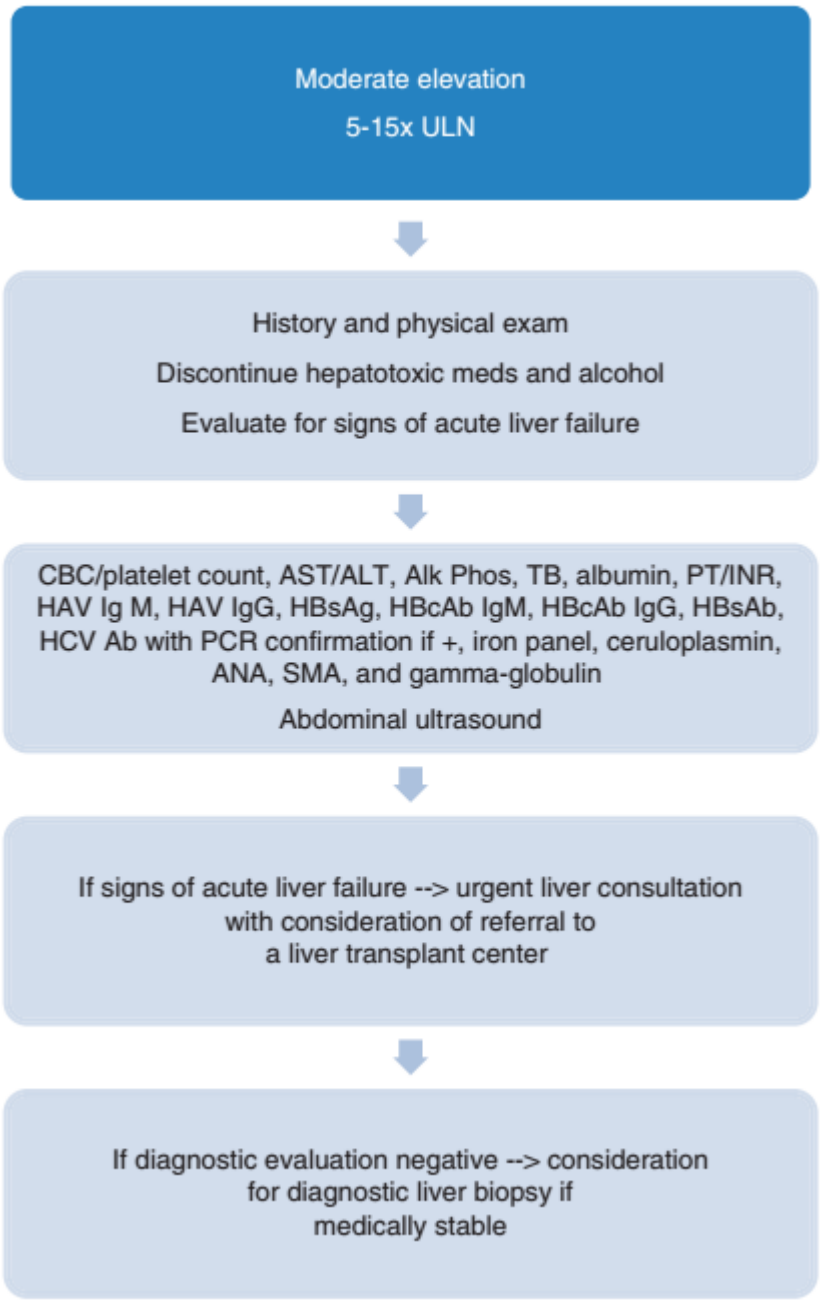
alanine aminotransferase (ALT) : توجد في السيتوبلاسما وأيضاً في عدة أنسجة من الجسم لكنها موجودة بتركيز أعظمي في الكبد ؛ لذلك تعتبر أكثر نوعية من AST كدليل على وجود أذية كبدية (50) .

وفيما يلي خوارزمية لمقاربة مريض لديه ارتفاع خفيف بناقلات الأمين :

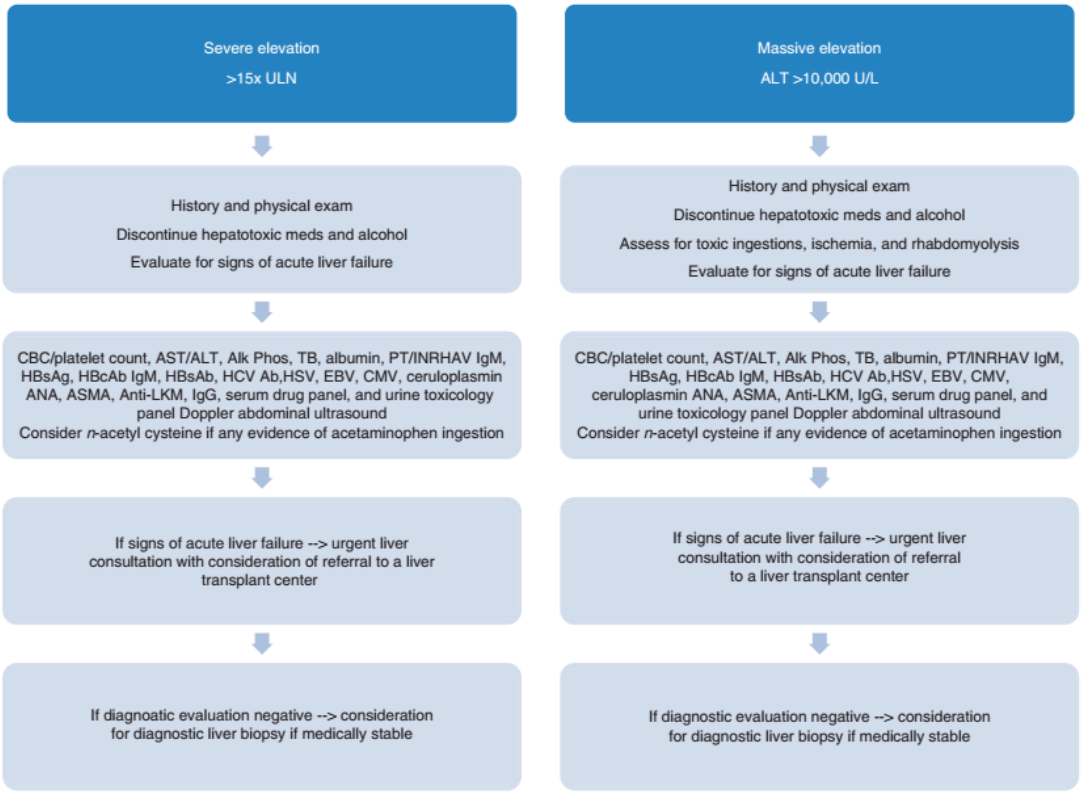


Algorithm for evaluation of aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT) level. HCV, hepatitis C virus.

مقاربة مريض لديه ارتفاع متوسط بناقلات الأمين :



مقاربة مريض لديه ارتفاع شديد بناقلات الأمين :



التظاهرات الكبدية للداء الزلاقي :

وصف ترافق العديد من الأمراض مع الداء الزلاقي مثل ارتفاع ناقلات الأمين المعزول المترافق مع تبدلات نسيجية على مستوى الكبد وهو التظاهرة الكبدية الأكثر شيوعاً في الداء الزلاقي ؛ حيث تؤدي الحمية الخالية من الغلوتين إلى عودة المستويات المصلية لناقلات الأمين إلى المستوى الطبيعي وزوال التبدلات النسيجية بالخزعة .

أكثر من ذلك ؛ قد يترافق الداء الزلاقي مع اضطرابات الكبد المناعية الذاتية مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي و التهاب الطرق الصفراوية البدئي والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي ؛ كما يزداد ترافق الداء الزلاقي مع أمراض كبدية أخرى لذلك يجب أن نكون حذرين لوجود مرض كبدي مزمن مرافق للداء الزلاقي .

معظم المرضى الذين لديهم أذية كبدية مرافقة للداء الزلاقي لا يوجد لديهم أعراض أو علامات لمرض كبدي عند التشخيص على الرغم من وجود أعراض لا نوعية مثل

التعب والوهن العام، الحمامى الراحية ، اليرقان ،تبقرط الأصابع ، العنكبوت الوعائي ، الحبن ،الضخامة الكبدية الطحالية . وجود مثل هذه الأعراض عند مريض الداء الزلاقي يوجه نحو تشمع الكبد ،كما أن وجود ضخامة طحالية عرطلة مع فرط توتر وريد الباب عند مريض داء زلاقي ربما يكون ناجم عن فرط توتر وريد الباب التليفي الغير تشمعي noncirrhotic portal fibrosis .

الدراسة المخبرية

قد تتظاهر الإصابة الكبدية في الداء الزلاقي بواحد من الأشكال التالية(53) :

1-ارتفاع خفيف إلى متوسط الشدة بناقلات الأمين(AST&ALT) وهي التظاهرة الأكثر شيوعاً .

2-ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ALP وقد تشير إلى فرط نشاط جارات درق ثانوي .

3- وجود نقص الألبومين و تطاول زمن البروترومبين PT وارتفاع البيلروبين قد يقترح وجود تشمع كبد ؛ لكن قد يشير نقص الألبومين وتطاول PT إلى وجود سوء امتصاص شديد .

الدراسة التصويرية للكبد :

تكون الموجودات متنوعة و تتراوح من نسيج كبدي طبيعي صدوياً إلى كبد غير متجانس وذلك يعتمد على شدة الأذية الكبدية .

الدراسة النسيجية لخزعات الكبد :

تكون الموجودات النسيجية لخزعات الكبد عند مرضى الداء الزلاقي متنوعة(51) حيث تصل نسبتها 66% ولكنها عادة ما تكون خفيفة وغير نوعية وهذه التبدلات تشمل :

التهاب ما حول المسافات البابية (وهو الأكثر شيوعاً)

زيادة عدد خلايا كوبفر Kupffer

رشاحة وحيدة النوى بالمسافات البابية

تشحم كبدي صغير وكبير الحويصلات

تليف كبدي

تشمع كبدي

وفيما يلي شكل يوضح الموجودات النسيجية :

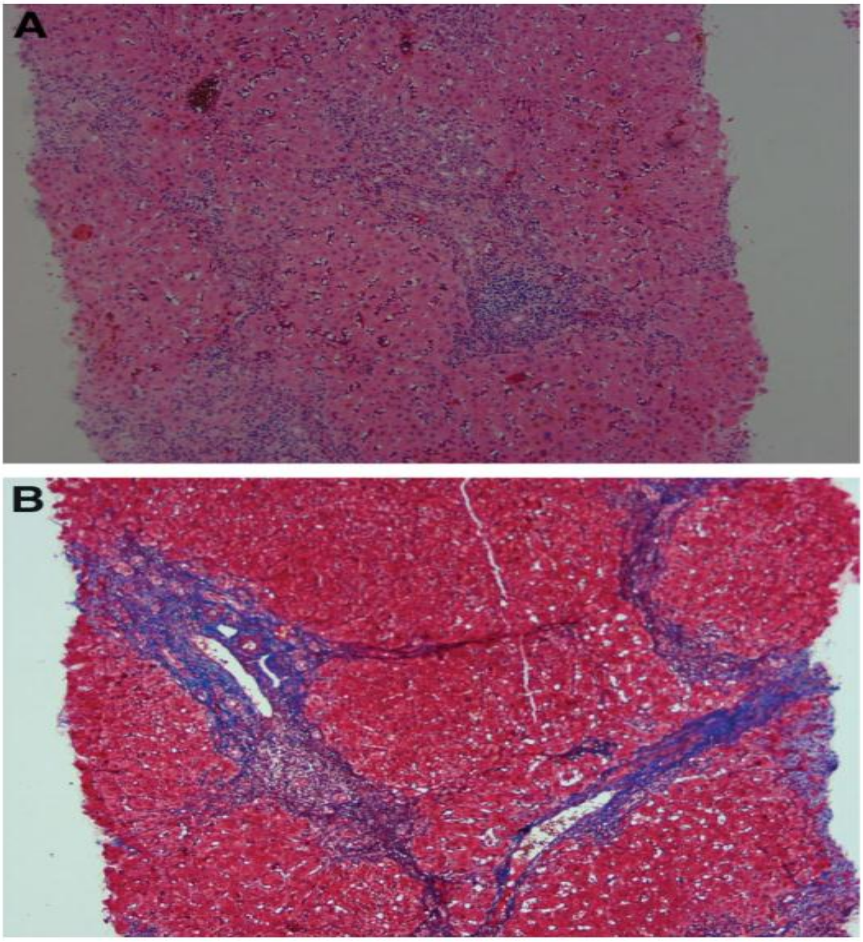


Fig. 2. Findings of liver injury associated with celiac disease on liver-biopsy specimens. (A) Nonspecific changes (mononuclear infiltration of the portal triad) in a patient with celiac disease and elevated aminotransferases (hematoxylin and eosin, ×200). (B) Extensive fibrosis in a patient with celiac disease and severe liver injury (Masson's trichrome, ×200).

دور خزعة الكبد عند مرضى الداء الزلاقي:

تلعب خزعة الكبد دوراً محدوداً عند مرضى الداء الزلاقي الذين لديهم ارتفاع معزول بناقلات الأمين وذلك بسبب غياب وجود تبدلات نسيجية نوعية ويضاف إلى ذلك الاستجابة العالية على الحمية الخالية من الغلوتين (52) ،على الرغم من ذلك يستطب إجراء الخزعة في الحالات التالية :

1-عدم وجود استجابة على الحمية الخالية من الغلوتين .

2-وجود ارتفاع بالفوسفاتاز القلوية ALP من منشأ كبدي وذلك بعد نفي وجود يرقان انسدادي .

3-داء زلاقي مترافق مع مرض كبدي مزمن بحاجة لخزعة كبد من أجل تحديد العلاج و الإنذار .

يجب أن يعتمد قرار أخذ الخزعة على حالة كل مريض على حدا وذلك حسب عمر المريض ووجود أمراض أخرى مرافقة ووجود تظاهرات سريريه تعكس وجود مرض كبدي (52) .

أمراض الكبد المناعية المرافقة للداء الزلاقي :

التهاب الطرق الصفراوية البدئي Primary Biliary Cholangitis :

وهو عبارة عن مرض كبدي مع ركودة صفراوية بآلية غير معروفة مع مظاهر مناعية ذاتية يصيب غالباً النساء في متوسط العمر ، يشكل التعب واليرقان والحكة غالباً الأعراض الأشيع .في دراسة دانمركية- سويدية مشتركة على 8631 مريض مشخصين بالداء الزلاقي بينت ارتفاع نسبة الإصابة بالتشمع الصفراوي البدئي بنسبة 20 ضعف (44) .

التهاب الكبد المناعي الذاتي Autoimmune Hepatitis (AIH) :

بينت دراستين أن نسبة انتشار الداء الزلاقي عند مرض التهاب الكبد المناعي الذاتي تتراوح ما بين 4 %- 6.4 % . هناك نوعين من التهاب الكبد المناعي الذاتي وكلاهما يترافقان مع الداء الزلاقي ، وتعتبر خزعة الكبد أساسية للتشخيص حيث نشاهد فيها (piecemeal necrosis) تنخر تدريجي بالإضافة إلى وجود ارتشاح بالخلايا اللمفاوية والخلايا البلازمية (42) (43) .

التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئيPrimary Sclerosing Cholangitis :

هو مرض كبدي مع ركودة صفراوية تتميز بعملية التهابية ،تليف ،وانسداد الطرق الصفراوية داخل وخارج الكبد ويصيب غالباً الرجال متوسطي العمر ، ويترافق بنسبة كبيرة مع التهاب الكولون القرحي . بينت إحدى الدراسات الوبائية السويدية أن هناك زيادة في نسبة الإصابة بالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي عند مرضى الداء الزلاقي بنسبة تصل 4 –8 أضعاف المرضى بدون الداء الزلاقي (44) .

اضطرابات كبدية متفرقة بالداء الزلاقي :

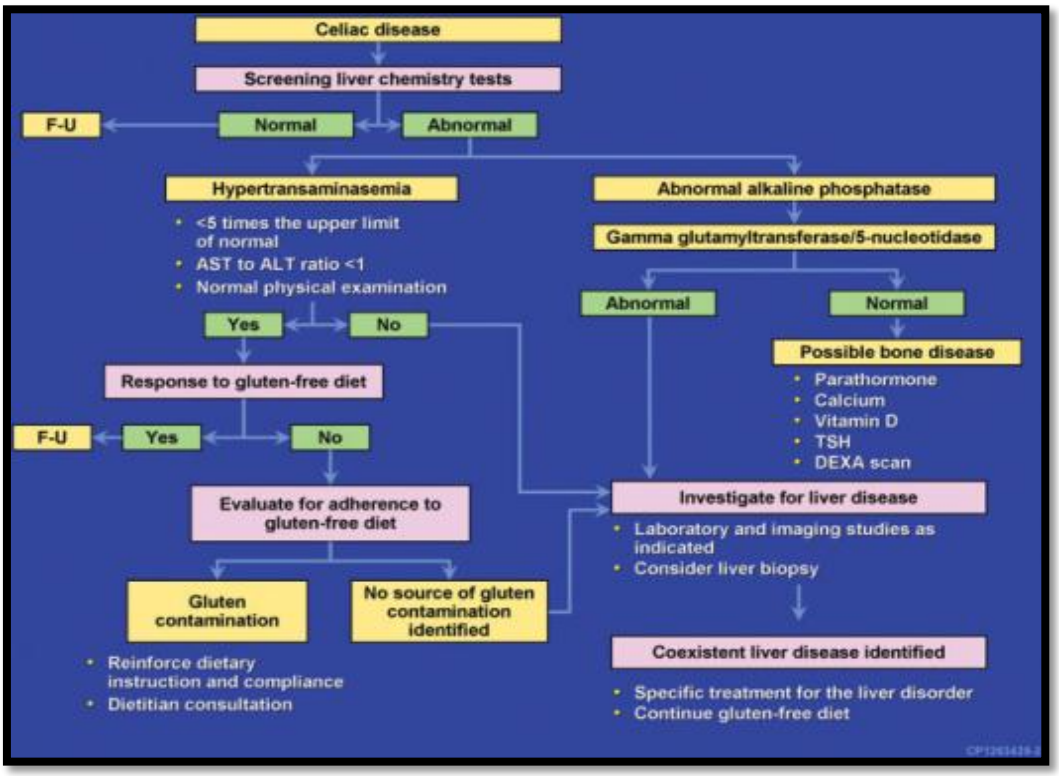
وهي ملخصة في الجدول التالي (52) :

Isolated hypertransaminasemia with parenchymal damage reversible on a gluten-free diet (celiac hepatitis)
Cryptogenic cirrhosis
Autoimmune liver disorders
Primary biliary cirrhosis
Autoimmune hepatitis: type 1 and type 2
Autoimmune cholangitis
Primary sclerosing cholangitis
Chronic hepatitis C infection/antiviral therapy
Hemochromatosis
Nonalcoholic fatty liver disease
Acute liver failure
Regenerative nodular hyperplasia
Hepatocellular carcinoma

زرع الكبد والداء الزلاقي :

أظهرت إحدى الدراسات المجرأة على 185 مريض بالغ خضعوا لزرع كبد بسبب آفات مناعية في الكبد أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لديهم هي 4.3 % (45). دراسة أخرى أجريت على 310 مريض خضعوا لزراعة كبد بسبب مناعي ذاتي أن نسبة انتشار الداء الزلاقي لديهم هي 3 % ومعظم هؤلاء المرضى لديهم ايجابية (HLA–DQ2 or HLA–DQ8).

فيما يلي مخطط يوضح كيفية مقاربة وتشخيص الأمراض الكبدية في سياق الداء الزلاقي :



تدبير الدّاء الزلاقي

هناك عدة قواعد أساسية يجب إتباعها في تدبير الداء الزلاقي (54) وهي:

استشارة أخصائي تغذية

تثقيف المريض حول الداء الزلاقي

الالتزام بالحمية الخالية من الغلوتين مدى الحياة

كشف و تدبير الأعواز الغذائية

تعتبر الحمية الخالية من الغلوتين هي حجر الأساس في تدبير مرضى الداء الزلاقي سواء بتظاهراته الكلاسيكية أو غير النموذجية ، عرضيا أو غير عرضي. ولا توجد توصيات بخصوص مرضى الداء الزلاقي الكامن latent (الذين لديهم إيجابية في الاختبارات المصلية مع سلامة الزغابات المعوية) لوضعهم على حمية خالية من الغلوتين و لكن يجب مراقبة هؤلاء المرضى و إعادة إجراء خزعة العفج لدى ظهور أي عرض. مع الانتباه أن مرضى الداء الزلاقي الكامن يجب تقييمهم نسيجياً بشكل جيد بأخذ خزعات متعددة متفرقة بسبب إمكانية وجود التغيرات النسيجية بشكل بقعي.

يعد القمح و الشعير و الشيلم المصادر الأساسية للغلوتين في الغذاء. و إن التزام المريض بالحمية الخالية من الغلوتين يتطلب تغييراً كبيراً في نمط الغذاء لكون الغلوتين مكون أساسي للحمية التقليدية. لذلك يجب توفير كتيبات توضح للمريض أنواع الغذاء المسموح بها و الممنوعة لمساعدته على الالتزام بالحمية.ويطرح المرضى بشكل متكرر السؤال التالي:

هل الالتزام الصارم بالحمية الخالية من الغلوتين مطلوب؟

وللإجابة على هذا السؤال لا بد من القول أن تحمل مرضى الداء الزلاقي لوجود الغلوتين بالغذاء يختلف من مريض إلى مريض. حيث يتحسس البعض حتى للمقادير الزهيدة منه؛ بينما آخرون يمكنهم تحمل إعادة إدخاله للغذاء بمقادير صغيرة عند حدوث الهجوع ولذلك ولأسباب أخرى يجب الالتزام بالحمية بشكل صارم ومدى الحياة ومن هذه الأسباب:

الالتزام بالحمية يحسن الأعراض و الأعواز الغذائية و يجب الاستمرار بها حتى بعد التحسن السريري للمريض.

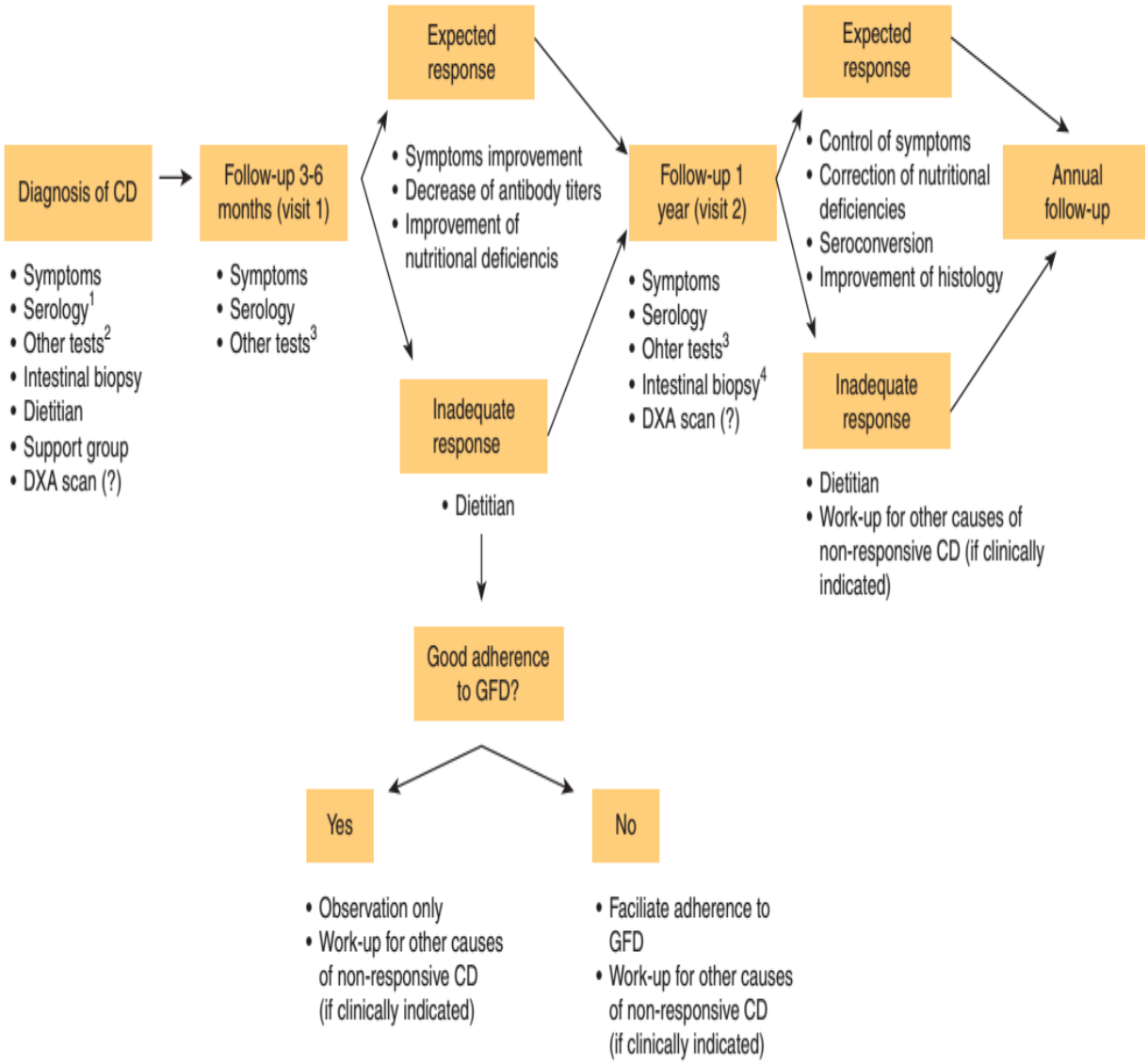
الالتزام بالحمية يخفض خطر حدوث اللمفوما و سرطانات الجهاز الهضمي التي يترافق الداء الزلاقي مع زيادة حدوثها.

هناك عدة دراسات أظهرت انخفاض نسبة حدوث الأمراض المناعية المرافقة للداء الزلاقي لدى الالتزام بالحمية.

لدى النساء المصابات بالداء الزلاقي دون التزامهن بالحمية خطورة أعلى لانخفاض وزن المواليد و الولادات الباكرة.

تقييم الاستجابة للحمية الخالية من الغلوتين:

إن سرعة الاستجابة للحمية تختلف بين المرضى. إذ يلاحظ أنّ 70% من المرضى تتحسن لديهم الأعراض السريرية بعد أسبوعين من الالتزام بالحمية تقريباً. ويحدث التحسن السريري بشكل أسرع من التحسن النسيجي. كما و يجب مراقبة مرضى الداء الزلاقي بفواصل منتظمة حيث ينصح بإجراء تعداد كامل للدم مع عيار الحديد و الفولات و فيتامين B12 و خمائر الكبد بعد 4-6 أسابيع من بدء الحمية. أما الاختبارات المصلية فعند استبعاد الغلوتين من الغذاء يحدث انخفاض تدريجي في مستويات أضداد الغليادين و ناقلات الغلوتامين النسيجية التي يقدر نصف عمرها الحيوي بين 6-8 أسابيع حيث تعود إلى مستوياتها الطبيعية خلال 3-12 شهر. وعند عودة IgA anti-TTG لمستوياتها الطبيعية فإن ذلك لا يدل بالضرورة على تحسن الضمور الزغابي، بالمقابل فإن بقاء مستواه مرتفعا يدل على استمرار استهلاك المريض للغلوتين في الغذاء بشكل مقصود أو غير مقصود.وفيما يخص خزعة الأمعاء الدقيقة لا يزال إعادة إجرائها لمتابعة المرضى الذين لديهم تحسن في الأعراض السريرية مثار جدل خصوصاً مع وجود الاختبارات المصلية غير الغازية التي تقيم استجابة المريض و التزامه بالحمية. لذلك اقتصر استخدامها لتقييم المرضى الغير المستجيبين على الحمية أو لدى المرضى الذين يرغبون بالتأكد من الشفاء. ويمكن تلخيص كيفية متابعة مريض الداء الزلاقي وفق المخطط الآتي :



تدبير ومتابعة مرضى الداء الزلاقي

الخطوات الأخرى في تدبير الداء الزلاقي

- تعويض الأعواز الغذائية: يجب تحري وجودها كعوز الحديد، الفولات، الكالسيوم، فيتامين د، B12 و تعويضها.
- منع حدوث نقص الكثافة العظمية: يعتبر تخلخل العظام أشيع من التلين في الداء الزلاقي؛ وينجم غالباً عن فرط نشاط جارات الدرق الثانوي التالي لعوز فيتامين د. و يتحسن بشكل جزئي على الحمية الخالية من الغلوتين؛ لذا يجب إجراء قياس

للكثافة العظمية عند تشخيص الداء الزلاقي ممن لديه عوامل خطورة لحدوث التخلخل أو في حال العمر >55 سنة و المتابعة حسب النتيجة مع تعويض الكلس 1000 مغ يوميا وتعويض الفيتامين D مع إعطاء مركبات البيسفوسفونات عند اللزوم بعد استشارة طبيب المفاصل.

- إعطاء لقاح الرئويات : يترافق الداء الزلاقي مع ضمور الطحال لذلك يستطب إعطاء لقاح الرئويات عند المرضى.

التهاب الجلد حلئي الشكل: هو أشيع التظاهرات الجلدية في الداء الزلاقي. ويستجيب على الحمية الخالية من الغلوتين و لكن تتأخر الاستجابة لـ 6-12 شهر. كما يمكن استخدام الدابسون في علاجه والبدء بجرعات منخفضة 25 مغ إلى 50 مغ يومياً تزداد تدريجياً بمقدار 25 مغ أسبوعياً حسب الاستجابة السريرية للمريض حتى الوصول إلى جرعة قصوى 2 مغ/يومياً وتلاحظ الاستجابة السريرية بزوال الحكة بعد 72 ساعة من بدء العلاج ومن الخيارات العلاجية أيضاً استخدام الستيروئيدات الموضعية والسولفاسالازين .

الدراسة العملية

أهداف الدراسة وخلفيتها :

تقدير نسبة انتشار ارتفاع ناقلات الأمين لدى مرضى الداء الزلاقي المشخصين حديثا ؛ وذلك أن خطر تطور مرضى كبدي في المستقبل عند هؤلاء المرضى ترتفع بنسبة 2 – 6 أضعاف بالإضافة إلى زيادة خطر الوفاة بتشمع الكبد مقارنة مع الأشخاص بدون المرض .

المواد والطرائق :

أجريت دراسة مقطعية عرضية (cross sectional study) على مرضى مشخصين حديثا بالداء الزلاقي ؛ جميع هؤلاء المرضى تم تشخيص الداء الزلاقي لديهم بناء على موجودات خزعات العفج وإيجابية أضداد Anti TTG ؛ وتم اعتماد قيمة ال ALT الطبيعية (0 – 32) وقيمة ال AST الطبيعية (0 – 31) وتمت الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج الفحص الإحصائي SPSS v .22 .

النتائج :

تضمنت الدراسة 129 مريض مشخص حديثا بالداء الزلاقي وتم قياس مستويات ناقلات الأمين لدى هؤلاء المرضى وبينت الدراسة وجود ارتفاع ناقلات الأمين (إحداهما أو كلتيهما) لدى 35.7 % من المرضى .

كما بينت وجود ارتفاع بال ALT لدى 23 % من المرضى بانحراف معياري وقدره 14 مع قيمة صغرى 12 وقيمة عظمى 88 ؛ وارتفاع بال AST لدى 28 % من المرضى بانحراف معياري وقدره 15,8 مع قيمة صغرى 14 وقيمة عظمى 107 .

الاستنتاج :

أظهرت الدراسة وجود ارتفاع بناقلات الأمين لدى 35.7 %من مرضى الداء الزلاقي المشخصين حديثاً .

الكلمات المفتاحية :

الداء الزلاقي ؛ ناقلات الأمين (AST &ALT) ؛ أضداد Anti TTG .

مقدمة:

الدّاء الزلاقي (Celiac disease):هو اعتلال معوي متواسط مناعياً، ويتحرض بتناول الأغذية الحاوية على الغلوتين الموجود في القمح والشعير والشيلم ، ويصيب حوالي 1% من السكان . تناول الغلوتين عند الأشخاص المؤهبين وراثياً يولد تفاعلاً التهابياً والذي بدوره يحرض طيفاً واسعاً من التظاهرات السريرية النموذجية أو غير النموذجية ، حيث يؤدي ذلك إلى تضرر سطح الأمعاء الدقيقة ؛مما يعطل قدرة الجسم على امتصاص العناصر المغذية من الطعام . تعتبر الحمية الخالية من الغلوتين حجر الأساس لعلاج هذا الداء حاليا ؛حيث أن الاستمرار في تناول الغلوتين يمكن أن يؤدي إلى حدوث مضاعفات قد تصيب الجلد والعظم والعضلات . يعتبر الداء الزلاقي سبب مهم لاضطراب وظائف الكبد غير المفسرة، ويترافق بزيادة خطر حدوث أمراض كبدية عديدة؛مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي؛ التهاب الطرق الصفراوية البدئي؛ قصور الكبد . وبالتالي تقترح بعض الدراسات أن الدّاء الزلاقي قد يكون سبباً للمرض الكبدي بنسبة قد تصل إلى 10% من مرضى التهاب الكبد مجهول السبب . كما سجلت إحدى الدراسات الوبائية السويدية أن مرضى الدّاء الزلاقي لديهم خطر تطور مرض كبدي في المستقبل بنسبة من 2 – 6 أضعاف مقارنة مع الأشخاص بدون المرض، وزيادة خطر الوفاة بالتشمع بـ 8 أضعاف مقارنة مع الأشخاص بدون المرض . وبالتالي تقترح

التوصيات السريرية المسح عن الدّاء الزلاقي عند المرضى الذين لديهم ارتفاع مزمن وغير مفسر بخمائر الكبد وذلك عند عجز التقييم المبدئي عن تفسير سبب الارتفاع (الواسمات الفيروسية ،الأسباب الدوائية، الأسباب المناعية) . يعتمد تشخيص الداء الزلاقي على التظاهرات السريرية ثم الاختبارات المصلية ونتائج التشريح المرضي لخزعات العفج .

ناقلات الأمين (AST & ALT) هي من أكثر المؤشرات حساسية لوجود أذية كبدية ، وهي عبارة عن أنزيمات تقوم بنقل زمرة الأمين من الأحماض الأمينية إلى الأحماض (ألفا كيتونية) ؛ الأمر الذي يلعب دورا أساسيا في استقلاب الحموض الأمينية .توجد ناقلات الأمين في أنسجة متعددة ويعتبر ALT أكثر نوعية من AST لوجود أذية كبدية . تمّ تسجيل ارتفاع خمائر الكبد عند حوالي 40–50% من البالغين و الأطفال الذين لديهم داء زلاقي وقت التشخيص ، وبناءً على هذه المعلومات فإنّ التوصيات تقترح المسح المبدئي لاضطراب خمائر الكبد عند مرضى الدّاء الزلاقي المشخصين حديثاً والمسح السنوي عند متابعة مرضى الدّاء الزلاقي .

المواد والطرائق:

نمط الدراسة : دراسة مقطعية عرضية cross sectional study

مكان الدراسة : مستشفى الأسد الجامعي .

مدة الدراسة وزمانها: سنة وخمسة أشهر (منذ آذار 2016 و حتى آب 2017).

عينة الدراسة : أجريت الدراسة على المرضى المراجعين لمستشفى الأسد الجامعي والذين تم تشخيصهم بالداء الزلاقي بناءً على نتائج خزعات العفج و أضداد anti TTG نمط IgA ؛ حيث أجري لجميعهم ناقلات الأمين (AST & ALT) وتم اعتماد النسب الطبيعية بحسب المخبر ؛ بالنسبة ل ALT (0 – 31) وال AST (0 –32) .

معايير الاشتمال : جميع مرضى الداء الزلاقي البالغين المشخصين حديثاً المراجعين لمستشفى الأسد الجامعي .

معايير الاستبعاد :

المرضى الذين رفضوا إعطاء معلومات من أجل الدراسة .

المرضى الذين لديهم آفات كبدية واضحة مثل :

- تشمع الكبد
- التهابات الكبد الفيروسية.

تمّ استخدام الاستبيان التالي للحصول على المعطيات الشخصية والسريرية والمخبرية لمرضى الدراسة مرفقاً بالموافقة المستنيرة ؛ ويتم ملؤه من قبل الباحث والمريض معاً.

الاستبيان:

عنوان الدراسة نسبة انتشار اضطراب ناقلات الأمين لدى مرضى الداء الزلاقي			
بيانات المريض العـــامة			
اسم المريض			
تاريخ القبول			
المستشفى			
رقم الشجل الطبي			
الجنس			
العمر			
السكن			
رقم الهاتف			
السوابق المرضية			
التظاهرات السريرية وسبب التحري عن الداء الزلاقي			
فقر دم صغير المناسب		نقص وزن	
فشل نمو		تعب	
ألم بطني		قصة عائلية للداء الزلاقي	
نفخة		داء سكري نمط أول	
إسهال			
التحاليل المخبرية			
قيم أضداد Anti tTG			
إيكو بطن			
ALT		**AST**	
HBs Ag		**Anti HCV**	

الموافقة المستنيرة :

نحن بصدد إجراء بحث علمي لدراسة نسبة انتشار اضطراب ناقلات الأمين لدى مرضى الداء الزلاقي في مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين بدمشق .

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث، ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك .

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية :

سيتم الإطلاع على معلومات من ملفكم الطبي من قبل الأطباء و الباحثين المشاركين في هذه الدراسة و ذلك بعلم إدارة المستشفى .

لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بكم ذات طابع شخصي .

في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالتكم و استخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة أو سؤالكم عن بعض المعلومات إن لم تكون واردة في الملف .

إنّ عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر على تدبير المرض خلال إقامتكم في المستشفى ، وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المستشفى .

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه و كانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة و حصلت

على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على الدخول في الدراسة .

اسم المشترك و توقيعه : اسم الطبيب وتوقيعه :

الدراسة الإحصائية :

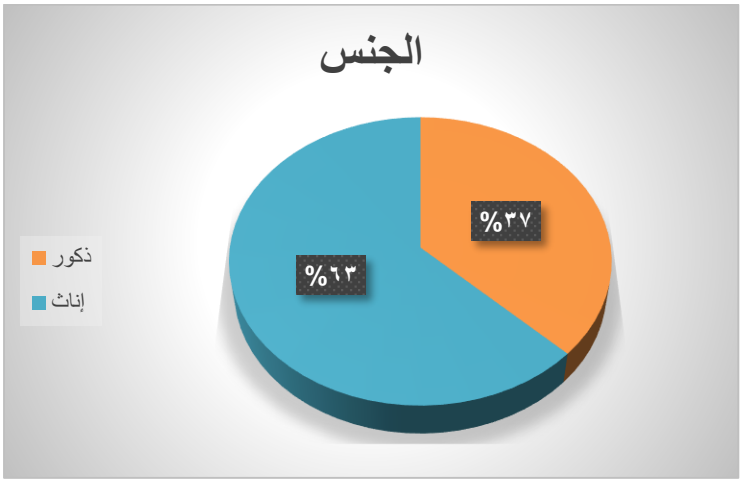
تمت الدراسة الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS v.22 ؛ وتم اعتبار جميع قيم (P– value) الأقل من0.05 ذات أهمية إحصائية . كما تم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري للمتغيرات الكمية وحساب النسبة المئوية في حالة المتغيرات الكيفية.

وصف العينة :

بعد الأخذ بعين الاعتبار كافة معايير الاستبعاد سابقة الذكر؛ شملت عينة الدراسة 129 مريضاً ، توزعوا تبعاً للجنس إلى 81 إناث(62.8% من إجمالي العينة) و48 ذكور(37.2 % من إجمالي العينة) كما في الشكل التالي :

جدول (1) يبيّن توزّع العينة حسب الجنس.

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	48	%37.2
إناث	81	%62.8
المجموع	129	%100

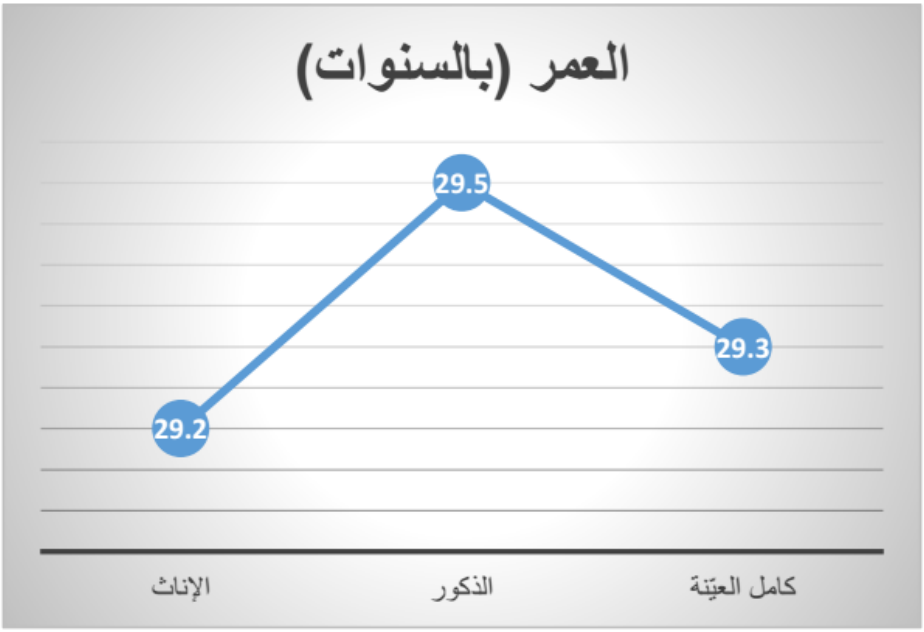


مخطط (1)

كما بلغ متوسط أعمار المرضى 29 سنة وأربعة أشهر مع انحراف معياري 11 سنة كما في الجدول التالي :

جدول (٢) يبيّن متوسط وانحراف عمر المرضى.

العمر	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
كامل العيّنة	٢٩ سنة و ٤ شهور	١١ سنة	١٩ سنة	٧٥ سنة
الذكور	٢٩ سنة و ٦ شهور	١٢ سنة و ٩ شهور	١٩ سنة	٧٥ سنة
الإناث	٢٩ سنة و ٣ شهور	١٢ سنة	١٩ سنة	٦٠ سنة



مخطط (٢).

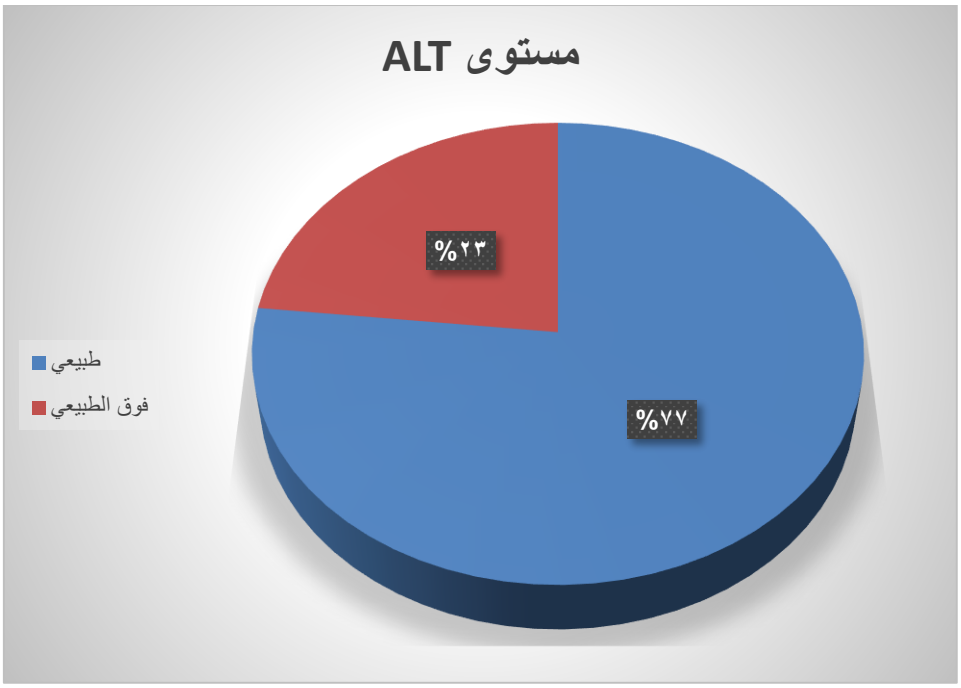
توزع المرضى حسب قيمة ALT :

بلغ عدد المرضى الذين لديهم ارتفاع بال (ALT) 30 مريض أي بنسبة 23.3 %

كما يبين الجدول والمخطط رقم (3) :

جدول (3) يبيّن مستوى ALT.

مستوى ALT	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	99	%76.7
فوق الطبيعي	30	%23.3

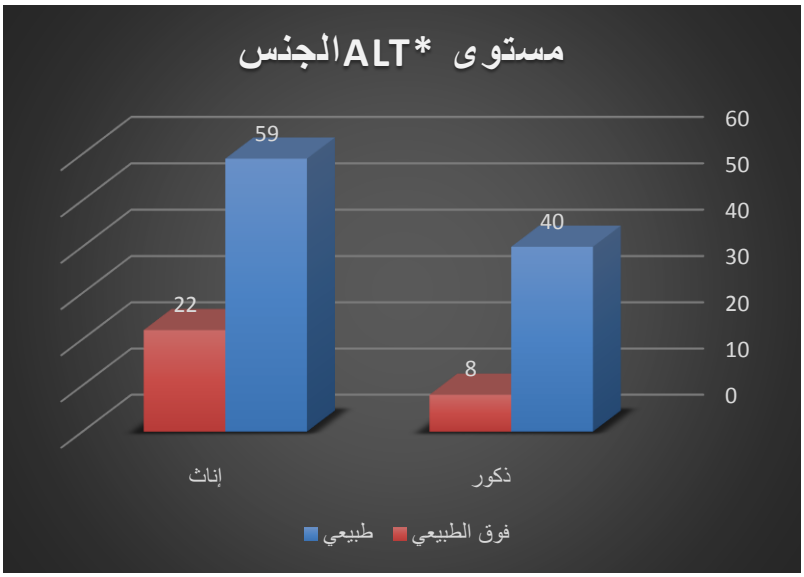


مخطط (3)

وبلغ عدد الذكور الذين لديهم ارتفاع بمستوى ALT 8 ذكور(أي بنسبة 6.2 %) وعدد الإناث 22 أنثى(أي بنسبة 17.1 %) كما هو موضح بالجدول التالي :

جدول (4) يبيّن تقاطع مستوى ALT مع الذكور والإناث.

مستوى ALT*الجنس	ذكور	إناث
طبيعي	40(**31%**)	59(**45.7%**)
فوق الطبيعي	8(**6.2%**)	22(**17.1%**)

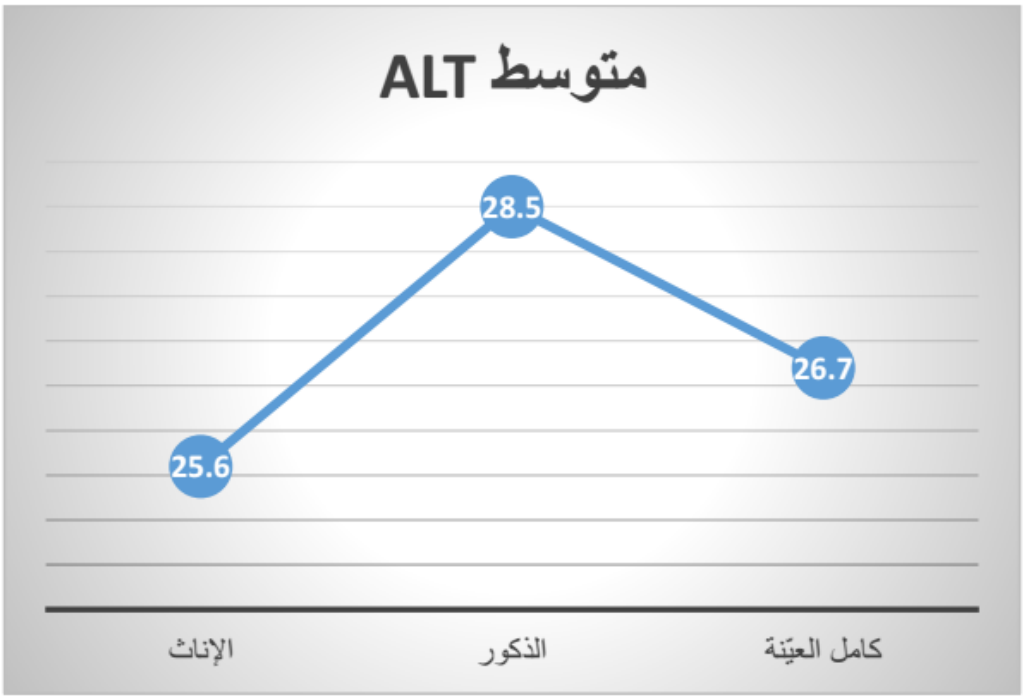


مخطط (4)

كما بلغت نسبة المتوسط الحسابي لارتفاع ال ALT (26.7) لكامل العينة والانحراف المعياري (14) كما يوضحها الجدول التالي :

جدول (٥) يبيّن متوسط وانحراف خمائر الكبد ALT.

ALT	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
كامل العيّنة	٢٦,٧	١٤	١٢	٨٨
الذكور	٢٨,٥	١٧	١٢	٨٨
الإناث	٢٥,٦	١١,٩	١٢	٦٥



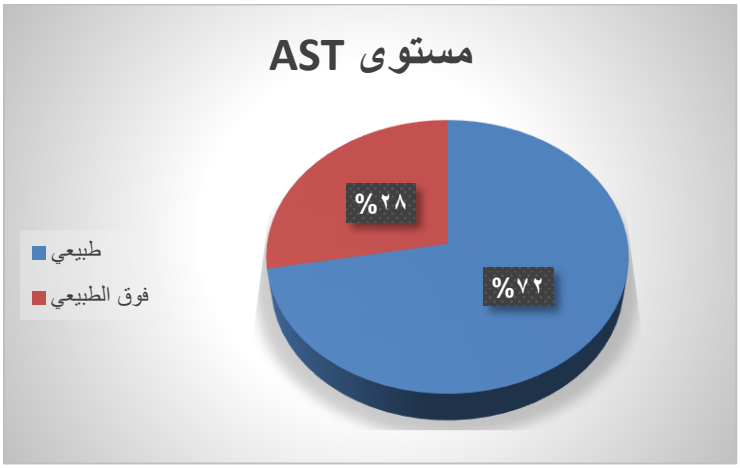
مخطط (٥).

توزع المرضى حسب قيمة AST :

بلغ عدد المرضى الذين لديهم ارتفاع بال (AST) 36 مريض أي بنسبة 27.9 % كما يبين الجدول والمخطط رقم (6) :

جدول (6) يبيّن مستوى AST.

مستوى AST	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	93	%72.1
فوق الطبيعي	36	%27.9

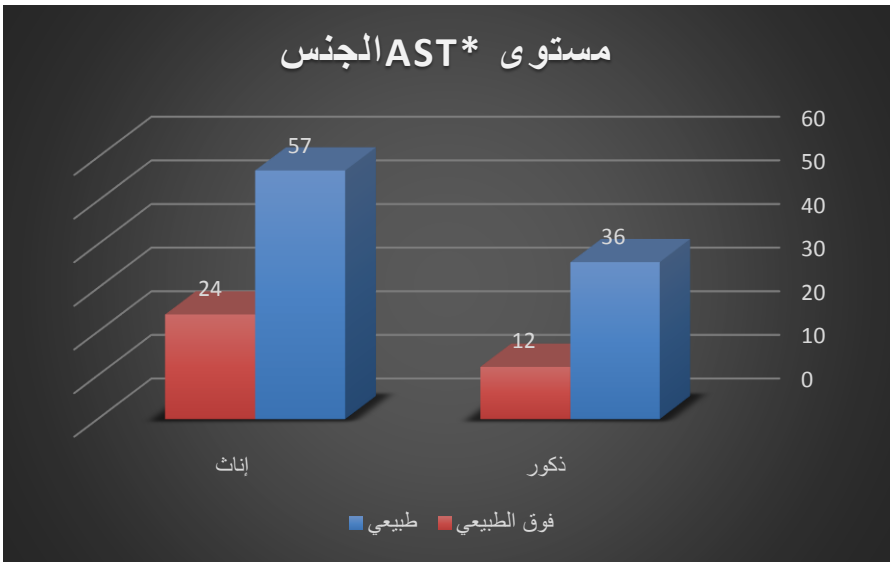


مخطط رقم (6) .

وبلغ عدد الذكور الذين لديهم ارتفاع بمستوى AST 12 ذكور(أي بنسبة 9.3 %) وعدد الإناث 24 أنثى(أي بنسبة 18.6 %) كما هو موضح بالجدول التالي :

جدول (7) يبيّن تقاطع مستوى AST مع الذكور والإناث.

مستوى AST*الجنس	ذكور	إناث
طبيعي	36(27.9%)	57(44.2%)
فوق الطبيعي	12(9.3%)	24(18.6%)



مخطط (7)

توزع المرضى حسب قيمة AST.ALT :

بلغ عدد المرضى الذين لديهم ارتفاع بمستوى (ALT أو AST أو كليهما) 46 مريض أي بنسبة 35.7% كما يبين الجدول والمخطط رقم (8) :

جدول (8) يبيّن مستوى ارتفاع **ALT,AST**.

ALT.AST	العدد	النسبة المئوية
طبيعي	83	**%64.3**
فوق الطبيعي	46	**%35.7**

وبلغ عدد الذكور الذين لديهم ارتفاع بمستوى (ALT أو AST أو كليهما) 16 ذكر (أي بنسبة 12.4%) وعدد الإناث 30 أنثى(أي بنسبة 23.3 %) كما هو موضح بالجدول التالي

جدول (9) يبيّن مستوى ارتفاع **ALT** و **AST**عند الذكور والإناث.

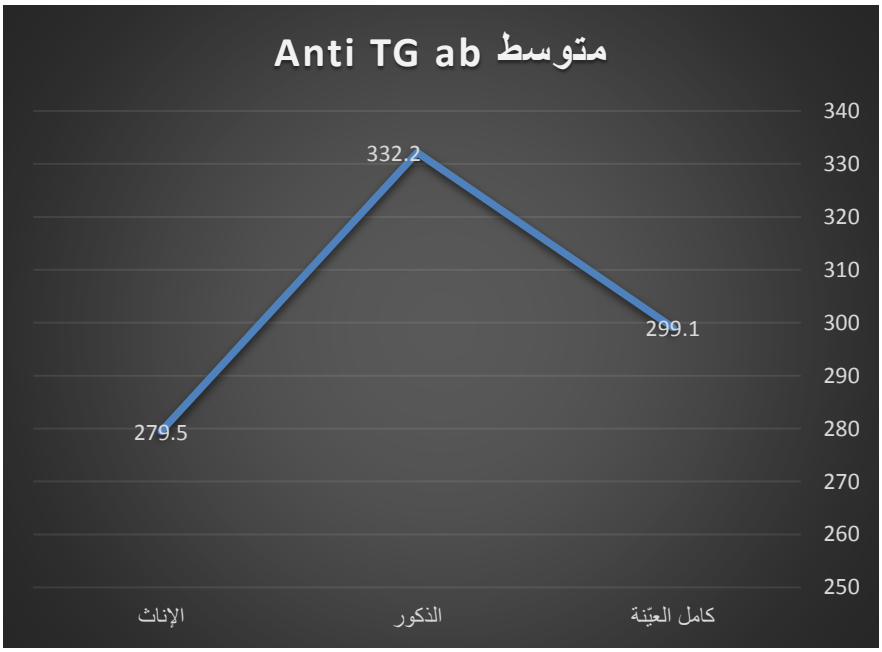
ALT.AST * الجنس	ذكور	إناث
طبيعي	32 (24.8%)	**51(%39.5)**
فوق الطبيعي	16(12.4%)	**30(%23.3)**

توزع المرضى حسب قيمة أضداد anti TTG نمط IgA :

بلغت نسبة المتوسط الحسابي لأضداد anti TTG 299.1 وبلغت قيمة الانحراف المعياري 202.1 ؛ كما يوضحها الجدول والمخطط رقم (10) :

جدول (10) يبيّن متوسط وانحراف **Anti TG ab**.

Anti TG ab	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
كامل العيّنة	299.1	**202.1**	**33**	**914**
الذكور	332.2	**255.8**	**33**	**914**
الإناث	279.5	**160**	**36**	**872**



مخطط (10).

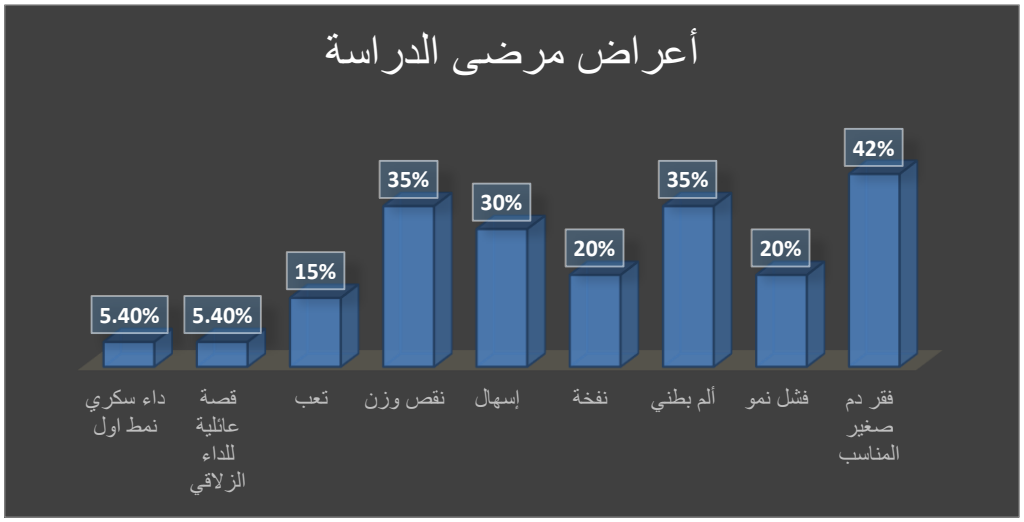
توزع المرضى حسب التظاهرات السريرية:

شملت التظاهرات السريرية والمخبرية لمجموعة مرضى الدراسة كل من فقر الدم صغير المناسب (42%) وفشل النمو (20%) والألم البطني (35%) وحس نفخة (20%) والإسهال(30%) ونقص الوزن (35%) والتعب (15 %) ووجود قصة عائلية للداء الزلاقي (5.4%) والإصابة بالداء السكري نمط I (5.4%) .

جدول (10) يبيّن توزيع العينة حسب عدد أعراض المرضى.

أعراض مرضى الدراسة	العدد	النسبة المئوية
فقر دم صغير المناسب	54	%42
ألم بطني	45	%35
نقص وزن	45	%35
إسهال	39	%30
نفخة	26	%20
فشل نمو	26	%20
تعب	20	%15
قصة عائلية للداء الزلاقي	7	%5.4
داء سكري نمط أول	7	%5.4

مخطط (11)



نتائج الإحصاء الاستدلالي:

1. باستخدام اختبار Mann–Whitney U لدراسة هل يوجد فروق بين الذكور والإناث بالنسبة ل:

a. **العمر**: فكانت النتيجة هي **عدم وجود** فروق معنوية هامّة وذات دلالة إحصائية (P–Value=0.773) لأنها أكبر من مستوى المعنوية (قيمة الخطأ) /0.05/.

Test Statistics[a]

	العمر
Mann-Whitney U	1885.000
Wilcoxon W	3061.000
Z	-.289-
Asymp. Sig. (2-tailed)	**0.773**

b. **خمـائر الكبـد ALT:** وكانـت النتيجـة هـي **عـدم وجـود** فـروق معنويـة هامّـــة وذات دلالـــة إحصـــائية (P-Value=0.552) لأنهـــا أكبـــر من مستوى المعنوية (قيمة الخطأ) /0.05/.

Test Statistics[a]

	خمائر الكبد ALT
Mann-Whitney U	1822.000
Wilcoxon W	5143.000
Z	-.595-
Asymp. Sig. (2-tailed)	**0.552**

c. **خمـائر الكبـد AST:** وكانـت النتيجـة هـي **عـدم وجـود** فـروق معنويـة هامّـــة وذات دلالـــة إحصـــائية (P-Value=0.082) لأنهـــا أكبـــر من مستوى المعنوية (قيمة الخطأ) /0.05/.

Test Statistics[a]

	خمائر الكبد AST
Mann-Whitney U	1588.000
Wilcoxon W	4909.000
Z	-1.737-
Asymp. Sig. (2-tailed)	**0.082**

2. يوجد ارتباط فيما بين (ALT) و(AST) وذلك نتج بعد تطبيق اختبار الارتباط Pearson حيث بلغت القيمة الاحتمالية (P-Value=0.0000312) وهي أصغر من مستوى المعنوية وبالتالي **يوجد** ارتباط وهذا الارتباط هو إيجابي وذو قوّة متوسطة بقيمة **(0.579)**.

Correlations

Pearson Correlation		خمائر الكبد ALT	خمائر الكبد AST
خمائر الكبد ALT	Pearson Correlation	1	0.579**
	Sig. (2-tailed)		.00003102
	N	129	129
خمائر الكبد AST	Pearson Correlation	0.579**	1
	Sig. (2-tailed)	.00003102	
	N	129	129

3. **لا يوجد** ارتباط بين (Anti TG ab) وبين (ALT) و(AST) من طرف آخر وذلك نتيجة قيم احتمالية بلغت (P-Value=0.580) و(P-

(Value=0.153 **على الترتيب** وهي أكبر من مستوى المعنوية أي لا يوجد ارتباط بينهم.

Pearson Correlation		Anti TG ab
خمائر الكبد ALT	Pearson Correlation	-.049-
	Sig. (2-tailed)	**0.580**
	N	129
خمائر الكبد AST	Pearson Correlation	.127
	Sig. (2-tailed)	**0.153**
	N	129

الحكم الإحصائي:

كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى المعنوية /0.05/ حتّى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها أم وجود الفروق أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من /0.05/ فلا يوجد علاقة (لا يوجد فروق إحصائيّة معنويّة هامّة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائيّة واضحة وذات دلالة معنويّة.

تم تحليل بيانات العيّنة باستخدام الاختبارات التالية:

1. Frequencies
2. Cross Tabs
3. Mann-Whitney U
4. Pearson Correlation

المناقشة والمقارنة مع دراسات عالمية :

تأتي هذه الدراسة كواحدة من الدراسات التي استهدفت التركيز على الداء الزلاقي والذي يعتبر من الأمراض الشائعة نسبياً (1% من السكان) ودرست العلاقة بين الداء الزلاقي واضطراب ناقلات الأمين . شملت الدراسة 129 مريض (48 ذكور و 81 إناث) وتمّ اختيارهم على أساس إيجابية خزعات العفج و أضداد anti TTG وبيّنت الدراسة وجود ارتفاع بناقلات الأمين لدى حوالي 35.7% من المرضى وهي نسبة تقترب إلى حد كبير من النسبة العالمية .

في دراسة مماثلة أجريت في أربع مراكز متخصصة بالداء الزلاقي في الولايات المتحدة نُشرت في عام 2015 (55) وشملت 462 مريض داء زلاقي عند التشخيص وتمّ قياس مستوى ناقلات الأمين عند التشخيص وخلصت هذه الدراسة إلى وجود ارتفاع بناقلات الأمين لدى 40.6 % .

نشرت دراسة في معهد العلوم الطبية في جامعة ميلانو بإيطاليا بعام 1995 تناولت " نسبة انتشار ارتفاع ناقلات الأمين وتأثير الحمية الخالية من الغلوتين " (56) شملت الدراسة 158 مريض داء زلاقي عند التشخيص (127 أنثى و31 ذكر) بعمر من (18 –68) وجدت الدراسة وجود ارتفاع بناقلات الأمين لدى 67 مريض أي بنسبة 42 % . تمت متابعة المرضى لمدة تتراوح من سنة إلى عشر سنوات ووجدت الدراسة تحسن بقيم ال ALT, AST لدى 60 مريض من أصل 67 مريض أي بنسبة تصل إلى 95 % .

الاستنتاج :

أظهرت الدراسة وجود ارتفاع بناقلات الأمين لدى حوالي ثلث مرضى الداء الزلاقي المشخصين حديثاً ؛ وبالتالي يجب إجراء التقييم الروتيني لناقلات الأمين عند هؤلاء المرضى .

التوصية :

يجب إجراء ناقلات الأمين (AST & ALT) عند جميع مرضى الداء الزلاقي المشخصين حديثاً .

يجب التفكير بالداء الزلاقي عند جميع المرضى الذين لديهم ارتفاع غير مفسر بناقلات الأمين .

المراجع

1. Rubio-Tapia A ، Ludvigsson JF ، Brantner TL et al. The prevalence of celiac disease in the United States . Am J Gastroenterol 2012 ; 107 : 1538 – 44 .

2. Ludvigsson JF ، Leffler DA ، Bai JC et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms . Gut 2013 ; 62 : 43 – 52 .

3. Leffler DA ، Dennis M ، Hyett B et al. Etiologies and predictors of diagnosisin nonresponsive celiac disease . Clin Gastroenterol Hepatol 2007 ; 5 : 445 – 50.

4. Hernandez L ، Green PH . Extraintestinal manifestations of celiac disease .Curr Gastroenterol Rep 2006 ; 8 : 383 – 9 .

5. Oh RC ، Hustead TR . Causes and evaluation of mildly elevated livertransaminase levels . Am Fam Physician 2011 ; 84 : 1003 – 8 .

6. Rubio-Tapia A ، Murray JA . The liver in celiac disease . Hepatology2007 ; 46 : 1650 – 8 .

7. Volta U ، Caio G ، Tovoli F et al. Gut-liver axis: an immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis . Expert Rev Gastroenterol Hepatol2013 ; 7 : 253 – 61 .

8. Rostami-Nejad M ، Haldane T ، Aldulaimi D et al. The role of celiac diseasein severity of liver disorders and effect of a gluten free diet on diseases improvement . Hepat Mon 2013 ; 13 : e11893 .

9. Garud S ، Leffler D ، Dennis M et al. Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States . Aliment Pharmacol Ther 2009 ; 29 : 898 – 905 .

10. Volta U ، De Franceschi L ، Lari F et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia . Lancet 1998 ; 352 : 26 – 9.

11. Bardella MT ، Vecchi M ، Conte D et al. Chronic unexplained hypertransaminasemiamay be caused by occult celiac disease . Hepatology1999 ; 29 : 654 – 7 .

12. Ludvigsson JF ، Elfstrom P ، Broome U et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study . Clin Gastroenterol Hepatol2007 ; 5 : 63 – 9 .

13. Peters U ، Askling J ، Gridley G et al. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort . Arch Intern Med2003 ; 163 : 1566 – 72 .

14. Pratt DS ، Kaplan MM . Evaluation of abnormal liver-enzyme results in symptomatic patients . N Engl J Med 2000 ; 342 : 1266 – 71 .

15. Green RM ، Flamm S . AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests . Gastroenterology 2002 ; 123 : 1367 – 84.

16. Bardella MT ، Fraquelli M ، Quatrini M et al. Prevalence of hypertransaminasemiain adult celiac patients and effect of gluten-free diet . Hepatology1995 ; 22 : 833 – 6 .

17. Bonamico M ، Pitzalis G ، Culasso F et al. Hepatic damage in celiac disease inchildren . Minerva Pediatr 1986 ; 38 : 959 – 62 .

18. Vajro P ، Paolella G ، Maggiore G et al. Pediatric celiac disease ، cryptogenic hypertransaminasemia ، and autoimmune hepatitis . J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013 ; 56 : 663 – 70 .

19. Sainsbury A ، Sanders DS ، Ford AC . Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia . Aliment Pharmacol Ther 2011 ; 34 : 33 – 40 .

20. Novacek G ، Miehsler W ، Wrba F et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease . Eur J Gastroenterol Hepatol1999 ; 11 : 283 – 8 .

21. Rubio-Tapia A ، Hill ID ، Kelly CP et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease . Am J Gastroenterol 2013 ; 108 : 656 – 76.

22. Silvester JA ، Rashid M . Long-term follow-up of individuals with celiac disease: an evaluation of current practice guidelines . Can J Gastroenterol2007 ; 21 : 557 – 64.

23. Pietzak MM . Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment . Gastroenterology 2005 ; 128 : S135 – 41 .

24. Korpimaki S ، Kaukinen K ، Collin P et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemiain celiac disease: an infrequent and oft en subclinical finding . Am J Gastroenterol 2011 ; 106 : 1689 – 96

25. Zanini B , Basche R , Ferraresi A et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes . Clin Gastroenterol Hepatol 2014 ; 12 : 804 – 10 .

26. Alavi Moghaddam M , Rostami Nejad M , Shalmani HM et al. Te effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease . Int J Prev Med 2013 ; 4 : 700 – 4 .

27. Clark JM , Brancati FL , Diehl AM . Te prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States . Am J Gastroenterol 2003 ; 98 : 960 – 7 .

28. Dickson BC , Streutker CJ , Chetty R . Coeliac disease: an update for pathologists . J Clin Pathol 2006 ; 59 : 1008 – 16 .
29. Becker U , Deis A , Sorensen TI et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study . Hepatology 1996 ; 23 : 1025 – 9 .
30. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee . World Health Organ Tech Rep Ser 1995 ; 854 : 1 – 452 .
31. Lefer DA , Edwards-George J , Dennis M et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease . Dig Dis Sci 2008 ; 53 : 1573 – 81 .
32. Abdo A , Meddings J , Swain M . Liver abnormalities in celiac disease . Clin Gastroenterol Hepatol 2004 ; 2 : 107 – 12 .
33. Lawson A , West J , Aithal GP et al. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association . Aliment Pharmacol Ter 2005 ; 21 : 401 – 5 .
34. Caprai S , Vajro P , Ventura A et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study . Clin Gastroenterol Hepatol 2008 ; 6 : 803 – 6 .
35. Mounajjed T , Oxentenko A , Shmidt E et al. Te liver in celiac disease: clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients . Am J Clin Pathol 2011 ; 136 : 128 – 37 .
36. Jacobsen MB , Fausa O , Elgjo K et al. Hepatic lesions in adult coeliac disease . Scand J Gastroenterol 1990 ; 25 : 656 – 62 .
37. Casella G , Antonelli E , Di Bella C et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease . Liver Int 2013 ; 33 : 1128 – 31 .
38. Hanachi M , Melchior JC , Crenn P . Hypertransaminasemia in severely malnourished adult anorexia nervosa patients: risk factors and evolution under enteral nutrition . Clin Nutr 2013 ; 32 : 391 – 5 .
39. Cheng J , Brar PS , Lee AR et al. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet . J Clin Gastroenterol 2010 ; 44 : 267 – 71 .
40. Reilly NR , Lebwohl B , Hultcrantz R et al. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease afer diagnosis of celiac disease . J Hepatol 2015 ; 62 : 1405 – 11 .
41. Vecchi M , Folli C , Donato MF et al. High rate of positive anti-tissue transglutaminase antibodies in chronic liver disease. Role of liver decompensation and of the antigen source . Scand J Gastroenterol 2003 ; 38 : 50 – 4 .
42 .Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizarro N, Tampoia M, Liguori M, et al High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. J Clin Lab Anal 2005;19:6- 10.
43. Klein J, Sato A. The HLA system (first of two parts). N Engl J Med 2000;343:702-709 .
44. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Norgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort study. Gut 1999;44:736-738 .

45. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology 2002;122:881-888.

46. Clinical picture of classical, atypical and silent celiac disease in children and adolescents. Adv Clin Exp Med, 2013. **22**(5): p. 667-73.

47. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 656-76; quiz 677.

48. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia . Lancet 1998 ; 352 : 26 – 9.

49. Histopathology of celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2012. **22**(4): p. 679-94.

50. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10e p1246.

51. Hepatic lesions in adult celiac disease. Scand J Gastroenterol 1990;25:656-662 .

52. The Liver in Celiac Disease HEPATOLOGY, Vol. 46, No. 5, 2007.

53. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. Gastroenterology 2002;122:881-888.

54. diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol, 2013. **108**(5): p. 656-76; quiz 677.

55. Abnormal Liver Function Tests in Celiac Disease , The American Journal of GASTROENTEROLOGY, AUGUST 2015 .

56. Hepatology,volume22,issue 3,september 1995 , page 888-863 .