الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
مشفى الأطفال الجامعي

نسبة حدوث التظاهرات العصبية في الداء الزلاقي

Prevalence of Neurological Manifestations of Celiac Disease

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"
في طب الأطفال العام

بإشراف
الأستاذ الدكتور
محمد بشار إسكندر

برئاسة
الأستاذة الدكتورة
لينا الخوري

إعداد طالبة الدراسات العليا
د بشرى حسين جنيدي

للعام 1441هـ.2019

كلمة شكر

أتوجه بالشكر والامتنان لكل الأساتذة الذين مدوا يد العون والمساعدة في مشفى الأطفال الجامعي ولم يبخلوا علينا بعلمهم وأخص بالذكر

الأستاذ الدكتور **بشار إسكندر**

الذي تفضل بالإشراف على بحثي وقام بتوجيهي لإتمام البحث على أتم وجه.

الدراسة النظرية

- مقدمة
- الداء الزلاقي عند الأطفال:

✓-الآلية والوبائيات
✓-الوراثة والإمراضية
✓-الأعراض السريرية والأمراض المرافقة
✓-التشخيص
✓-التصنيف
✓-المعالجة

- التظاهرات العصبية في الداء الزلاقي:

✓التشريح المرضي
✓الإمراضية
✓التظاهرات العصبية:
- التظاهرات العصبية المركزية
- التظاهرات العصبية المحيطية

✓التشخيص
✓المعالجة

القسم النظري

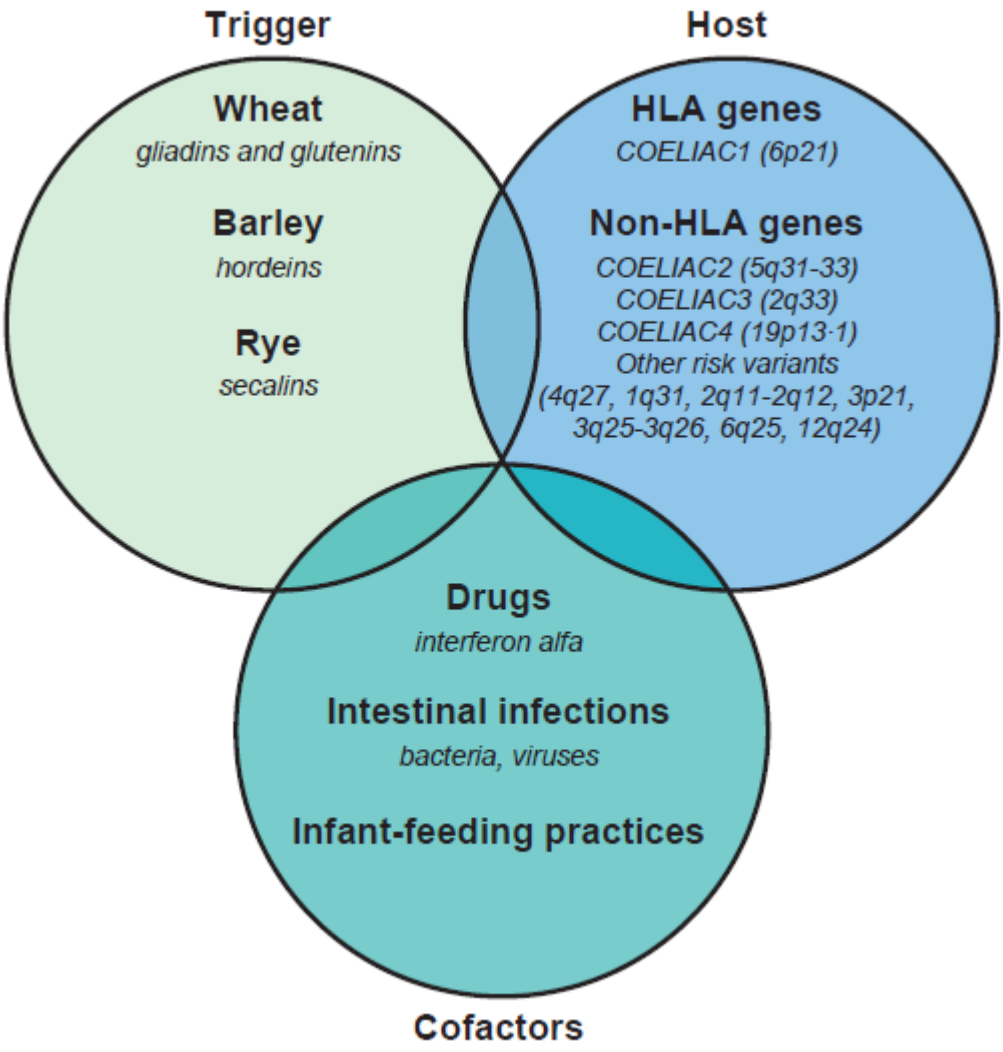
مقدمة:

الداء الزلاقي داء يصيب الأمعاء الدقيقة متواسط بالمناعة الذاتية، محرض بتناول غلوتين القمح و برولامين الشعير و الجاودار في الأشخاص المؤهبين وراثيا. التظاهرات السريرية للداء الزلاقي متنوعة تتراوح بين تظاهرات نموذجية وتظاهرات غير نموذجية، منها التظاهرات العصبية التي من الممكن أن تكون التظاهرة البدئية للمرض. التشخيص الباكر للمرض والمعالجة ممكن أن تمنع العديد من هذه التظاهرات.

الداء الزلاقي عند الأطفال:

1- الآلية والوبائيات:

- تم وصف الداء الزلاقي أول مرة عام 1888من قبل ساموبل كسوء امتصاص نادر يحدث بشكل أساسي في الطفولة، حالياً يعرف كواحد من أشيع حالات عدم تحمل الغذاء في العالم. *(1)*
- الداء الزلاقي مرض ذو آلية مناعية محرضة بتناول الغلوتين والبرولامين في الأفراد ذوي الاستعداد الوراثي، يتظاهر بمجموعة من الأعراض السريرية المعتمدة على الغلوتين، أضداد خاصة بالزلاقي **HLA-DQ2 HLA-DQ8**, والاعتلال المعوي.



الأضداد الخاصة بالزلاقي تشمل: أضداد الترانس غلوتاميناز، أضداد الاندوميزيوم، أضداد الغليادين. (2)

- الداء الزلاقي يتحرض بتناول غلوتين القمح والبرولامين الموجود في الشعير والجاودار، الشوفان آمن في معظم الدراسات ,غير أنه ممكن أن يحرض ردة فعل التهابية في المخاطية عند بعض الأفراد.

يحتوي القمح على صفوف من البروتينات منها الغلياديناتو الغلوتينينات.الغلياديين هي مركبات بسيطة أحادية البناء monomer,أما الغلوتينينات فهي مؤلفة من هياكل كبيرة متعددة البناء polymeric structures.

تعد الغلياديناتوالغلوتينينات مركبات غلوتين نموذجية تسمى معاً بروﻻمين وهي موجودة في القمح أما مركب الهوردئين في الشعير والسيكالين في الجاودار فهي نظيرة البروﻻمين.هذه المركبات مقاومة للخمائر الحالة للبروتين في الجهاز الهضمي وهي ركيزة لناقل الغلوتامين النسيجي, ويسبب الهضم غير الكامل لها مشتقات غلياديين تحوي على محددات مستضدية للخلايا التائية تشكل محرض للخلايا التائية CD4ويحرض على الارتباط بمستضدات الكريات البيض البشرية(HLA DQ) عند مرضى الزلاقي ويحرض بدء أذية مخاطية الأمعاء.

- الداء الزلاقي اضطراب شائع (1% المثبت بالخزعة)، نادر في آسيا الشرقية وإفريقيا الوسطى، إن للعوامل البيئية دور محتمل في تطور الداء الزلاقي أو وقت تظاهره، إن تأخير تقديم الغلوتين او الارضاع الوالدي أو تقديم كميات صغيرة من الغلوتين لا يمنع تطور الداء الزلاقي في المجموعات عالية الخطورة، إن العوامل الإنتانية تلعب دوراً في تطوره أيضا لأن الإصابة المتكررة بالروتا تترافق مع زيادة الخطورة، يقال إن التماس مع الغلوتين أثناء إنتان معوي يحرض تطور الداء الزلاقي. (3)

Table 338-5	Risk Groups for Celiac Disease Case-Finding
First-degree relatives	
Dermatitis herpetiformis	
Unexplained iron-deficiency anemia	
Autoimmune thyroiditis	
Type 1 diabetes	
Unexplained infertility	
Recurrent abortion	
Dental enamel hypoplasia	
Cryptic hypertransaminasemia	
Autoimmune liver disease	
Short stature	
Delayed puberty	
Down, Williams, and Turner syndromes	
Irritable bowel syndrome	
Unexplained osteoporosis	
Sjögren syndrome	
Epilepsy (poorly controlled) with occipital calcifications	
Selective immunoglobulin A deficiency	
Autoimmune endocrinopathies	
Addison disease	
Aphthous stomatitis	
Ataxia	
Alopecia	
Polyneuropathy	
Irritable bowel syndrome	

Modified from Di Sabatino A, Corazza GR: Coeliac disease, Lancet *373:1480–*

2- الوراثة والإمراضية:

- هناك أهبة وراثية للمرض تشير إليها الإصابة العائلية والإصابة في توأم أحادي البيضة التي قد تصل إلى 100%, التوافق يكون أقوى مع مستضد البيض البشري HLA-DQ 2 الموجودة في أكثر من 90 بالمئة من مرضى الزلاقي، الأشخاص سلبيي HLA-DQ 2 يحملون HLA-DQ 8بنسبة عالية، عدد ونوعية جزيئات HLA-DQ 2 لها تأثير

على تقديم ببتيد الغلوتين للخلايا التائية، الجينات الأخرى غير الHLA ممكن أن يكون لها تأثير على الإصابة بالزلاقي. (4)

- الداء الزلاقي هو داء التهابي مزمن ذو مركب مناعي متواسط بالخلايا التائية. عملية مشتركة بين أنزيمات داخل اللمعة، تغيرات في نفوذية الأمعاء، وتفعيل الآلية المناعية الفاعلة وبعدها تفعيل المناعة المنفعلة. الطهي المناعي المحرض بالغليادين مقاوم بشدة للهضم داخل اللمعة والمخاطية (5). التحطيم غير الكامل يحرض المناعة والتأثير السام لهذه المكونات. بعض ببتيدات الغليادين (p31-43) قادرة على تفعيل المناعة الفاعلة بخاصة الانترلوكين (15) يليه تفعيل الانترفيرون النمط الأول الذي يؤثر على الخلايا التغصنية مما يؤدي إلى تفعيل الخلايا التائية في الصفيحة المخصوصة بتأثير ببتيدات أخرى موجودة في جزيئات HLA-DQ2-8. تفعيل الخلايا التائية الخاصة بالغليادين محرض بأنزيم الترانس غلوتاميناز2,الذي يقلب بقايا الغلوتامين الجزيئي إلى غلوتاميك أسيد ذات الجذب الأكبر لجزيئات الHLA . إنترفيرون غاما يتحكم بالسيتوكينات المنتجة بعد تفعيل الغليادين كذلك الانترلوكين 21 (6). مع تفعيل الخلايا التائية، مستويات زائدة من الميتالوبروتينات وعوامل النمو تؤدي إلى تسطح المخاطية. هناك خلل بإرقاء الخلايا اللمفاوية داخل الظهارة. انترلوكين 15 مسؤول عن تفيل مستقبلات NKG2D, CD94 للخلايا القاتلة وكذلك إفراز جزيئات الشدة الظهارة مما يؤدي إلى سمية خلوية وطهي الخلية وضمور الزغابات. أكبر دليل على المناعة الذاتية المفعلة هو وجود أضدادTG2.بأية حال تبقى الآلية التي تؤدي إلى الفعالية المناعية مجهولة وكذلك العوامل الممرضة. (7)

3- الأعراض السريرية والأمراض المرافقة:

- الأعراض السريرية تختلف بشكل كبير:

- في السنتين الأوليتين من العمر الأعراض الهضمية هي الأكثر شيوعا: فشل نمو، إسهال مزمن، إقياء، هيوجية، تطبل بطن، دنف عضلي، قهم. مع بعض حالات من الإمساك، انسدال شرج، انغلاف أمعاء.
- في الأعمار الأكبر التظاهرات خارج المعوية والاضطرابات المرافقة دون أي أعراض هضمية تصبح أشيع وممكن أن تؤثر على كافة الأعضاء:

التظاهر الخارج معوي الأكثر شيوعا هو فقر دم بعوز الحديد، غير مستجيب على العلاج بالحديد. الخرع عرض آخر يمكن الوقاية منه بحمية خالية من الغلوتين. تظاهرات أخرى تشمل قصر قامة، التهاب مفصلي وألم مفصلي، صرع مع تكلسات قفويه، اعتلال عضلي محيطي، اعتلال عضلة قلبية، نخور أسنان، قلاعات، حاصة. الآلية المسؤولة عن اختلاف وحدة الأعراض تبقى مجهولة. الأعواز الغذائية والرد المناعي غير الطبيعي متهمة.

بعض الأمراض، العديد منها مع آلية مناعية، تترافق مع مرضى الزلاقي بنسبة أكبر من الأشخاص الطبيعيين. كمثال على هذه الأمراض: السكري نمط الأول، الداء الدرقي المناعي الذاتي، داء أديسون، التهاب الطرق الصفراوية المناعي الذاتي، التهاب الكبد المناعي الذاتي، تشمع الطرق الصفراوية البدئي. عندما تظهر هذه الأمراض مع الزلاقي لا تتراجع مع تطبيق حمية الزلاقي. الأدواء الأخرى تشمل متلازمة ويليامز، داون، تورنر.

مرضى الزلاقي لديهم خطورة عالية للموت تتزايد مع التشخيص المتأخر وعدم الالتزام مع الحمية. لمفوما لا هودجكن هي السبب الأساسي للموت. المرضى البالغون لديهم اختلاطات مثل داء زلاقي معند، التهاب لفائفي وصائم او اعتلال معوي مترافق مع لمفوما الخلايا التائية. (8)

4- التشخيص:

معتمد على مجموعة من (أعراض، أضداد،HLA ,خزعة نسيج عفج إيجابية)

- المقاربة البدئية لمرضى عرضيين:

أضداد ترانس غلوتاميناز IGA + IGA الكلي للمصل لاستبعاد عوز IGA,كبديل عن IGA الكلي: اختبار أضداد الغليادين IGG.

إذا أضداد ترانس غلوتاميناز سلبية والIGA سوي للعمر أو (أضداد الغليادين IGGسلبية)، من المستبعد أن يكون الداء الزلاقي هو المسبب للأعراض. إذا أضداد ترانس غلوتاميناز إيجابية فإن مدى إيجابيتها يحدد العمل اللاحق:

- أضداد ترانس غلوتاميناز > عشرة اضعاف الطبيعي يجب إجراء تنظير هضمي مع مجموعة خزعات. تشخيص الداء الزلاقي يتطلب ايجابية أضداد ترانس غلوتاميناز مع خزعة نسيجية مرضية. تصنيف الخزعات يعتمد على تصنيف مارش المعدل:

Type	Intraepithelial lymphocytes per 100 enterocytes	Crypts	Villi
0	< 40	Normal	Normal
1	> 40	Normal	Normal
2	> 40	Increased	Normal
3a	> 40	Increased	Mild atrophy
3b	> 40	Increased	Marked atrophy
3c	> 40	Increased	Absent

-أضداد ترانس غلوتاميناز > أو تساوي عشرة اضعاف الطبيعي، يجب إجراء أضداد الاندوميزيوم وHLA:

إذا المريض إيجابي أضداد الاندوميزيوم وإيجابي HLA DQ2 أو HLA DQ8تشخيص الزلاقي مثبت ويجب البدء بحمية زلاقي ويجب متابعة المريض لتحسن الأعراض وتراجع الأضداد.

في حال سلبية أضداد الاندوميزيوم او الHLA يجب أخذ الإيجابية الكاذبة أو السلبية الكاذبة بعين الاعتبار، وإعادة الاختبار والخزعات العفجية.

-في الشخص غير العرضي لكن من المجموعات عالية الخطورة، الداء الزلاقي يتم تشخيصه بناء على الخزعات العفجية. الخزعات العفجية يجب ان تشمل أربع مناطق من القطعة النازلة من العفج وواحدة منها على الأقل من البصلة. التشخيص مثبت بتراجع الأضداد وتحسن الأعراض عند تطبيق الحمية الخالية من الغلوتين.

اختبار التحدي والخزعات المتكررة ضرورية فقط في حالات مختارة عندما التشخيص يبقى غير اكيد. *(9)*

Table 338-7	Other Causes of Flat Mucosa
Autoimmune enteropathy	
Tropical sprue	
Giardiasis	
HIV enteropathy	
Bacterial overgrowth	
Crohn disease	
Eosinophilic gastroenteritis	
Cow's milk enteropathy	
Soy protein enteropathy	
Primary immunodeficiency	
Graft-versus-host disease	
Chemotherapy and radiation	
Protein energy malnutrition	
Tuberculosis	
Lymphoma	
Nongluten food intolerances	

Modified from Di Sabatino A, Corazza GR: Coeliac disease, Lancet *373:1480–1490, 2009.*

5- التصنيف:

- الزلاقي الكلاسيكي Classical: أعراض سوء امتصاص، التبدلات النسيجية والاستجابة السريرية والنسيجية للحمية.
- الزلاقي اللانموذجي Atypical: أعراض خارج هضمية مسيطرة، ويتطلب التشخيص اختبارات مصلية ونسيجية.
- الزلاقي الصامت Silent: لا عرضي، يشخص بناءً على اختبارات مصلية ونسيجية خلال برامج المسح عند المجموعات عالية الخطورة. كما في حالات السكري النمط الأول.

- الزلاقي الخفي Latent: يكون المصاب لا عرضي، وتكون المخاطية طبيعية، مع حمية حاوية على الغلوتين ويقسم إلى قسمين: أحدهما يبقى لا عرضي بدون الحمية الخالية من الغلوتين، والآخر يطور زلاقي لاحقا.
- الزلاقي الكامن Potential: نجد لدى هؤلاء المرضى شذوذات مناعية وصفية للداء الزلاقي مع خزعة طبيعية غير متماشية مع الداء الزلاقي، وهؤلاء عادة مؤهبين وراثيا او لديهم أقارب درجة أولى مصابين.

6- المعالجة:

العلاج الوحيد للداء الزلاقي هو الحمية مدى الحياة عن الغلوتين. هذا يتطلب حمية خالية من القمح، الشعير، الجاودار. رغم أن الشوفان آمن بالنسبة لمعظم المرضى إلا أن التلوث بالغلوتين أثناء الحصاد أو الطحن أو الشحن يدعو إلى إضافته فقط للمرضى مضبوطي الأعراض بحيث يتم تمييز ردة الفعل في حال ظهورها هناك قاعدة أن جميع مرضى الزلاقي يجب أن يتبعوا حمية خالية من الغلوتين بغض النظر عن وجود الأعراض.

رغم سهولة متابعة تحسن الأعراض نسبياً في المرضى العرضيين الملتزمين بالحمية، يبقى هناك صعوبة في متابعة غير العرضيين. المخاطر التغذوية، خاصة الهشاشة العظمية، هي العرض الاكثر خطورة في الأشخاص مع داء زلاقي صامت. وغير الملتزمين بالحمية. لا توجد معلومات عن الحاجة لتطبيق الحمية الخالية من الغلوتين في الأشخاص مع داء زلاقي محتمل.

من المهم متابعة أخصائي التغذية ذو خبرة بالداء الزلاقي لمريض الزلاقي وعائلته. يجب متابعة مريض الزلاقي بشكل دوري لتقييم الأعراض والنمو والفحص الفيزيائي والالتزام بحمية الزلاقي. معايرة أضداد الترانس غلوتاميناز بشكل دوري ممكن أن تكون دليل على مدى الالتزام بالحمية. (10)

التظاهرات العصبية فى الداء الزلاقى:

الداء الزلاقي مترافق مع طيف واسع من التظاهرات خارج الهضمية. رغم أنه من أشيع الأدواء الالتهابية في الحياة، معظم المرضى يبقون غير مشخصين. بين المصابين 25% فقط يطورون أعراض سريرية. العديد من المرضى خصوصاً الذين يتظاهرون في المراهقة، لديهم تظاهرات قليلة او غير نموذجية. منها التظاهرات العصبية:

أكثر شيوعا في البالغين متوسطي العمر، لكن نادرة في الأطفال. التظاهرات الأكثر شيوعا: اختلاجات، عته، تصلب لويحي، أمراض العصبون المحرك، صداع، اضطرابات حركية، اضطرابات نفسية. التظاهرات العصبية المحيطية تشمل اعتلال عصبي محيطي، وإصابة عضلية.

أول من وصف التظاهرات العصبية هو كارنيجي براون عام 1908 في مريضين مع اعتلال عصبي محيطي (11). آلدر وصف ترافق الذرب مع الرنح 1925(12), 1966(12) كوك وسميث وصفو 16 مريض مع تظاهرات عصبية مختلفة. بداية تم عزو التظاهرات العصبية إلى الأعواز الغذائية في الزلاقي (13).اعتلال عصبي وعضلي تال لعوز b12,اعتلال عضلي تال لعوز فيتامين D, رنح مخيخي واعتلال عضلي تال لعوز فيتامين .E, لكن الدراسات بينت وجود هذه التظاهرات في قيم طبيعية لهذه العناصر.

1- التشريح المرضي:

الموجودات المرضية في الجملة العصبية المركزية في الداء الزلاقي تشمل رشاحة لمفاوية بشكل خاص الخلايا التائية في النخاع الشوكي ,الوطاء, المخيخ, جذع الدماغ *(13)-(14)* ,الخلايا الدبقية, تفجي في الكريات البيض في المادة البيضاء للمخيخ *(14)* ,ضياع خلايا بوركنج المخيخية *(13)-(14)-(15)* وإزالة النخاعين في الاعمدة الشوكية القشرية الخلفية, الجانبية, والامامية *(13)*.في أبحاث أخرى وجد رشاحة التهابية بخلايا متوسطة الحجم مع نوى عديدة الاشكال ونوى واضحة في قشر المخيخ والمادة البيضاء إيجابية التلوين لـCD45-3 TIA-1 (واسم المحببات السامة) *(16)*.

في دراسات أخرى تم إيجاد ترسبات IGA حول أوعية الدماغ في مريض مع رنح الغلوتين بشكل أساسي في الجسر، المخيخ، والبصلة *(17)*. في مريضين داء زلاقي الخزعة أظهرت دليل على التهاب أوعية *(18)*.

2- الإمراضية:

الآلية الإمراضية للتظاهرات العصبية في الداء الزلاقي تبقى غير واضحة. هناك دراسات تبين ان الغلوتين ممكن أن يؤثر على وظيفة الخلية بغياب تدخل المناعة. كما أن وجود رد الفعل الالتهابي في النسيج العصبي لمرضى الداء الزلاقي أشار إلى تدخل المناعة أيضا *(13,14)*. إضافة لدور الأعواز الغذائية المحتمل.

- **دور الأعواز الغذائية:** العوز الغذائي ممكن أن يلعب دور في تطور الاضطرابات العصبية في مرضى الداء الزلاقي بسبب سوء الامتصاص الخفي أو الواضح. حالياً من الواضح أن

هذه الأعواز ليست العوامل الوحيدة المسؤولة لأن إعاضتها لا تحسن الأعراض دوماً، كذلك نقصها غير مثبت دوماً:

الكالسيوم:

نقص الكلس ممكن أن يتظاهر باضطرابات عصبية نفسية مثل: الهياج، الفصام، الكآبة، نمل حول الفم الأطراف البعيدة والكزاز، الاعتلال العضلي ممكن أن يحدث مع نقص كلس خفيف يصيب العضلات الدانية مع ألم عظمي موافق وحساسية وزيادة الفوسفاتاز القلوية. كلا التكزز والاعتلال العضلي يحدث في الداء الزلاقي.

حمض الفوليك:

عوز الفوليك أسيد تم ملاحظته بشكل أساسي في مرضى الداء الزلاقي الصرعيين. Ventura et alوصف حالتين من الصرع القفوي الموضع والتكلسات المخيخية في مريضي داء زلاقي. معندين على مضادات الاختلاج. بتطبيق حمية خالية من الغلوتين وإعاضة الفولات تحسن التخطيط الكهربائي بشكل تام في مريض، بشكل ملحوظ في الآخر. ولكن مريضي رنح عضلي مذكورين من قبل Lu et alكان هناك ضمور زغابي تحت تام بالخزعة العفجية، ونقص في مستور الفولات والفيتامين E,لكن الحمية خالية الغلوتين وتعويض الفيتامين لم تحسن الأعراض العصبية.

البيريدوكسين:

عوز البيريدوكسين تم كشفه في مرضى الداء الزلاقي، حيث أن ضرر المخاطية العفجية يؤدي إلى امتصاصه في الأمعاء القاصية لكن بكميات غير كافية. دراسة ل Morris et alحول العلاقة المحتملة بين مستويات البيريدوكسين والاضطرابات العصبية في مجموعة من 30 مريض داء زلاقي

بالغين، لم يجد علاقة واضحة بين مستويات البيريدوكسين والخلل العصبي رغم مستويات البيريدوكسين الناقصة في المرضى غير الملتزمين بالحمية. Hallert وزملاؤه درسوا العلاقة بين البيريدوكسين والكآبة ووجدوا تحسن على مدى ثلاث سنوات على حمية الزلاقي مع إعاضة البيريدوكسين.

فيتامين B12:

في دراسة حديثة لـ 35 مريض داء زلاقي مشخصين حديثاً، عوز فيتامين B12 تم تقصيه في 15(45%) لكن دون فقر دم خبيث، ثلاثة اشتكوا من برودة أطراف وخدر تحسن مع إعاضة الB12 .هناك دلالة بسيطة أن عوز B12 متهم بالاختلاطات العصبية في الداء الزلاقي.

فيتامين E:

من المعلوم أن فيتامينEضروري للحفاظ على وظيفة عصبية سوية. هناك تقارير عن مرضى داء زلاقي، عوز فيتامين E,ورنح مخيخي مع تحسن بعد إعاضة الفيتامين.

الكارنيتين:

الكارنيتين ضروري لإنتاج الطاقة في الخلايا، يتم امتصاصه في الأمعاء الدقيقة. عوزه ممكن أن يؤدي لخدر، نقص مقوية عضلية، واعتلال دماغي، وممكن أن يؤدي لاضطرابات عصبية في الداء الزلاقي. رغم نقص الدراسات، هناك دراسة صغيرة بينت نقص مستويات الكارنيتين في مرضى الزلاقي عند مقارنة مستوياته بين مجموعة مرضى داء زلاقي ومجموعة طبيعية.

- **المناعة والحدثية الالتهابية:**

Ghezzi وزملاؤه وصفوا حالة مريض داء زلاقي خزعة العفج لديه كشفت تقرح ورشاحة التهابية. بعد سنتين من التشخيص، الأعراض الهضمية تدهورت وتم إعطاؤه deflazacort. تحسنت الأعراض الهضمية لكن تطور لديه تدريجيا متلازمة مخيخية تم عزوها للحدثية الالتهابية. كل نكسة عولجت بالستيروئيد وتحسنت. تم إجراء MRI بشكل متكرر أظهر عدة آفات. في بداية المرض تطبيق الكورتيزون حسن هذه الآفات على المرنان. فحص السائل الدماغي الشوكي كان طبيعيا في البداية ثم مع النكسات المتكررة، ظهرت شرائط وحيدة النسيلة وزيادة نسبة ألبومين السائل نسبة للمصل. لكن قيل إن من الممكن أن هذا المريض عانى من زلاقي وتصلب عديد في نفس الوقت.

- **الغلوتين وأضداد الغلوتين:**

تم ذكر سمية الغلوتين، ممكن أن يزيد الاختلاجات في مرضى الزلاقي والتكلسات المخيخية. Hadjivassiliou et al و Pellechia et al قالو أن أضداد الغليادين ممكن أن تؤدي إلى أذية عصبية محرضة بالمناعة من خلال أذية خلايا بوركنج المخيخية.

3- التظاهرات العصبية:

ممكن أن تنقسم إلى تظاهرات مركزية وتظاهرات محيطية. أشيع المركزية: الرنح، الاختلاجات، العته، التصلب العديد، آفات العصبون المحرك، الصداع، الاضطرابات الحركية والاضطرابات النفسية العصبية ذكرت كذلك. الآفات المحيطية تشمل أشكال متعددة من الاعتلالات العصبية المحيطية والآفات العضلية. المتلازمة العصبية المختلطة ملاحظة أيضاً.

- التظاهرات العصبية المركزية:

✓ رنح الغلوتين:

الشكاية العصبية الأكثر شيوعاً المرتبطة بحساسية الغلوتين هي الرنح، تسمى الآن (رنح الغلوتين Gluten Ataxia)

رنح الغلوتين مشخص بإيجابية أضداد الغليادين، تغيرات في المخيخ، وأعراض الرنح تشمل رنح أطراف علوية وسفلية، رنح المشية، والرتة.

هناك دراسة أظهرت أن 41 % من 143 مريض مع رنح مجهول السبب كان لديهم إيجابية أضداد الغليادين مقارنة ب 12 %من الحالة شاهد *(19)*. إضافة لأضداد الغليادين، مرضى رنح الغلوتين لديهم شرائط وحيدة النسيلة في السائل النخاعي الشوكي، التهاب في المخيخ، وأضداد خلايا بوركنج *(20)*. التغيرات في المخيخ في فحص بعد الوفاة تبدي خسارة خلايا بوركنج وضمور المخيخ *(20)*.

بعض المرضى برنح الغلوتين لديهم أضداد تتفاعل مع نوى جذع الدماغ والعصبونات القشرية. هذه الدراسات تقترح أن الأشخاص مع رنح الغلوتين ممكن أن يكون لديهم أضداد ضد خلايا بوركنج وهذه الأضداد لا تتواجد إلا في المرضى مع رنح الغلوتين. يبدو أن خلايا بوركنج في المخيخ تتشارك مستقبلات مع بروتين الغليادين *(21)*.

✓ الاختلاجات والصرع:

الصرع هو تظاهر عصبي آخر موثق للداء الزلاقي. نسبة الداء الزلاقي في مرضى الصرع تتراوح بين 6-8% *(22,23)*

الصورة السريرية بشكل عام تشمل ثلاثي مميز من الأعراض: تكلسات قفويه، اختلاجات تنشأ من عدة بؤر دماغية، والداء الزلاقي.

في دراسة لـ Pfaender [24] تصف مرضى مع تظاهرات بصرية تالية لاختلاجات، تشمل رؤية مشوشة ورؤية بقع ملونة. في هذه الدراسة كل المرضى كان لديهم تكلسات قشرية ثنائية الجانب وداء زلاقي. الأبحاث في الأرجنتين شملت 32 مريض مع ثلاثي عرضي (اختلاجات، زلاقي، تكلسات قفوية ثنائية الجانب). بين المرضى مع مناطق ناقصة الكثافة المحيطة بالتكلسات، ثلاث مرضى تراجعت لديهم هذه المناطق على الحمية خالية الغلوتين. وكذلك الاختلاجات تحسنت على الحمية الخالية من الغلوتين التي بدأت بشكل أبكر.

الصرع المرتبط بالداء الزلاقي ممكن ألا يتظاهر بشكل دائم في الفص القفوي. على سبيل المثال Peitoia [25] قارن المرضى مع صرع فص صدغي وتصلب حصين، مع مرضى بصرع فص صدغي دون تصلب حصين، مع مرضى بصرع خارج الفص الصدغي لوحده نسبة لانتشار الزلاقي. سبعة من ستة عشر مريض من المجموعة الأولى كانوا إيجابيين حساسية الغلوتين مقابل ولا مريض من المجموعتين الأخريين لديهم إيجابية الغليادين. مراجعة المقالات تدعم مسح مرضى الصرع مجهول السبب للداء الزلاقي.

✓ التصلب العديد (multiple sclerosis):

دراسة واحدة فقط أظهرت وجود علاقة بين التصلب العديد والداء الزلاقي [26].

✓ الصداع:

في دراسة واحدة الداء الزلاقي كان منتشر أكثر بين مرضى الشقيقة مقارنة مع الأشخاص الأصحاء [27]. كذلك الصداع كان أكثر انتشارا بين مرضى الزلاقي مقارنة مع الأشخاص الأصحاء [28]

أكثر أنواع الصداع شيوعا بين مرضى الزلاقي هو الصداع التوتري والشقيقة (29)، كذلك الالتزام بالحمية كان فعال في خفض تواتر الصداع (30).

✓ **العته:**

مازالت العلاقة بين العته والزلاقي غير واضحة. بعض الدراسات تؤكدها وبعضها تنفيها.

✓ **التظاهرات النفسية العصبية:**

نسبة بين 19 إلى 35 بالمئة من مرضى الزلاقي أبدو تظاهرات نفسية مع دراسات اكدت ترافق الزلاقي مع الفصام عند الكبار والتوحد عند الأطفال. دراسات قليلة ذكرت فعالية الحمية على التوحد (31):

-القلق:

تم وصف أشكال مختلفة للقلق مترافقة مع عدم تحمل الغلوتين. دراسة أظهرت أن مرضى الداء الزلاقي لديهم حالة قلق مقارنة مع الشاهد، وبعد سنة من الحمية الخالية من الغلوتين تحسنت أعراض القلق. أشكال أخرى من القلق مثل الرهاب الاجتماعي (social phopia)، واضطرابات الذعر (panic disorders) تم ربطها مع الغلوتين. Addolorate وزملاؤه أظهروا نسبة أعلى للرهاب الاجتماعي بين مرضى الزلاقي مقارنة مع الشاهد .دراسات حديثة أثبتت زيادة الترافق بين الزلاقي والقلق.

-الكآبة واضطرابات المزاج:

تم ذكر ترافق الكآبة واضطرابات المزاج مع الداء الزلاقي. دراسة واحدة وجدت أن اضطراب الكآبة واضطرابات التأقلم كانت أشيع في مرضى الزلاقي مقارنة مع الشاهد. دراسات لاحقة أوجدت زيادة الكآبة لكن ليس اضطراب ثنائي القطب بين مرضى الزلاقي. Corvalglia et al وجد تحسن في أعراض الكآبة بعد اتباع حمية خالية الغلوتين.

-خلل الانتباه وفرط النشاط(ADHD):

دراسات قيلة بينت ترافق ال(ADHD) مع عدم تحمل الغلوتين. دراسة أظهرت أن أعراض فرط النشاط وخلل الانتباه واضحة في مرضى الزلاقي. الحمية خالية الغلوتين حسنت أعراض هذا الخلل ومعظم المرضى (74%) من المرضى أرادو متابعة الحمية بعد التحسن الواضح لهذه الأعراض.

-التوحد (Autism Spectrum Disorders):

تم ذكر ترافق التوحد مع عدم تحمل الغلوتين في عدد من الدراسات. العديد من الدراسات بينت العلاقة بين التوحد وأمراض المناعة الذاتية، خاصة الزلاقي. دراسة واحدة بينت زيادة خطر التوحد بين الأطفال الذين عانت أمهاتهم من داء رثياني وداء زلاقي. دراسة أخرى بين أطفال التوحد، أظهرت زيادة القصة العائلية للداء الزلاقي، الداء الرثياني، ومتلازمة الأمعاء الهيوجة. الدراسات أظهرت أن الحمية خالية الغلوتين والكازئين حسنت أعراض التوحد. دراسات أخرى أظهرت وجود أضداد الغليادين وخلايا بوركنج. هذه التداخلات ممكن أن تترافق مع تطور أو تفاقم أعراض التوحد.

✓ **الاضطرابات الحركية:**

رمع عضلي حنكي، الرمع العضلي العيني، شلل الوضعة، انحلال العضلات المخططة، الكنع الرقصي *(32)*.

✓ **الصمم:**

نقص سمع عصبي حسي *(33)*.

✓ **الاحتشاء:**

مع عوامل مشاركة مؤهبة لدى مرضى الزلاقي.

✓ **اضطرابات النخاع الشوكي:**

حالات ذكرت من التهاب العصب البصري مع حساسية الغلوتين، اعتلال نخاعي، اعتلال عصبي نخاعي تال لعوز النحاس الخفي في الداء الزلاقي.

- الاعتلال العصبي المحيطي:

✓ الاعتلالات العصبية:

يشمل غيلان باريه، اعتلال أعصاب عديد حسي، اعتلال أعصاب ودي، التهاب الاعصاب المتعدد. اعتلال العصاب في الزلاقي يتظاهر عادة ب خدر، نمل ضعف منعكسات، ضعف وضمور العضلات اقل تواترا. اعتلال الاعصاب واحد من أكثر التظاهرات العصبية شيوعا في الداء الزلاقي *(34)*.

✓ الاعتلال العضلي:

تم ذكر حالات من التهاب العضلات، التهاب الجلد والعضلات. العلاج بالأدوية الكابحة للمناعة كما أن الحمية الخالية من الغلوتين أظهرت فعاليتها *(35)*.

4- التشخيص:

تكمن الصعوبة عند ما تكون التظاهرة العصبية هي التظاهرة البدئية للزلاقي وكذلك عند إهمال بعض النقاط في الاستجواب والفحص السريري. يبقى المرنان المغناطيسي للدماغ هو الوسيلة الأفضل في تقييم التظاهرات العصبية للداء الزلاقي.

MRI: ضمور مخيخ وافات المادة البيضاء تم ملاحظتها في مرضى الداء الزلاقي *(36-37)*.

CSF: ممكن ان تكشف أضداد الغليادين *(38)*.

5- العلاج:

- الحمية الخالية من الغلوتين مدى الحياة في الداء الزلاقي المثبت مصليا ونسيجيا وتظاهراته العصبية. لا معلومات كافية عن تأثير الحمية في الاضطرابات العصبية المجهولة الآلية التي يشك بان حساسية الغلوتين سببها. هناك جدل حول فائدة الحمية أو عدمها في الرنح والاضطرابات العصبية الحركية الحسية. بينما هناك معلومات عن فائدتها في الصرع كضبط أفضل للاختلاج وجرعات اقل من مضادات الاختلاج. كذلك بالنسبة للصداع والاضطرابات النفسية والاعتلال العضلي. من الضروري مراقبة الأضداد لمعرفة هل نقص الاستجابة يعود لعدم الالتزام بالحمية او لا. الأضداد ممكن تبقى عالية من 6 إلى 12 شهر بعد تطبيق الحمية. كذلك مدة الالتزام بالحمية تؤثر على الاستجابة.

- العلاجات المناعية: تطبيق الغلوبولين المناعي والكورتيزون تم ذكره في السيطرة على تطور التظاهرات العصبية غير المستجيبة على الحمية الخالية من الغلوتين. الاستجابة التالية

- لتطبيق هذا العلاج تدعم النظرية المناعية *(39)*.

القسم العملي

1. الهدف
2. الطرائق
3. النتائج
4. المناقشة
5. التوصيات

أولا- الهدف:

دراسة نسبة انتشار التظاهرات العصبية لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي والمراجعين لمشفى الأطفال في الفترة الممتدة بين 1-1-2008 و1-1-2018.

ثانياً- الطرائق:(Methods)

A. تصميم الدراسة

دراسة حشديه راجعة لمدة عشرة أعوام.

B. مكان وزمان الدراسة

المكان: مشفى الاطفال الجامعي بدمشق.

الزمان: الفترة الممتدة بين 2008/1/1 إلى 2018/1/1.

C. طريقة الدراسة

العودة لسجلات الأطفال المشخص لهم الداء الزلاقي والمراجعين لمشفى الأطفال الجامعي بدمشق خلال تلك الفترة، التشخيص تم وضعه بناءً على اختبارات مصلية وخزعا معوية. الدراسة تضمن استجواب الأهل حول التطور الحركي وبعض العلامات العصبية، وجهاز تخطيط الدماغ وجهاز الرنين المغناطيسي للدماغ وجهاز الطبقي المحوري للدماغ.

D. جمهرة الدراسة

مشفى الأطفال الجامعي بدمشق.

E. عينة الدراسة (مجموعة الدراسة)

أطفال مصابين بالداء الزلاقي من مختلف الفئات العمرية المثبت بخزعة الأمعاء والاختبارات المصلية والذين تتراوح أعمارهم بين سنة– 13 سنة، ومعرفة حدوث التظاهرات العصبية لديهم.

تم تقدير حجم العينة بالاعتماد على قانون ريتشارد جيجر.

F. تحليل البيانات والمتغيرات المراد دراستها

تم جمع البيانات من خلال العودة لسجلات المرضى المقبولين في المشفى خلال الفترة الزمنية المحددة، كذلك تم استخدام البرامج الإحصائية المناسبة SPSS لتحليل هذه البيانات، من خلال اعتماد مخطط المنسج ليمثل المتغير الكمي في هذه الدراسة والذي يعبر عن العمر، أما بقية المتغيرات والتي هي عبارة عن متغيرات كيفية (الجنس)، فتُمثل من خلال الجداول التكرارية، وبإجراء اختبار (كاي تربيع) يساعد ذلك بمعرفة نسب حدوث التظاهرات العصبية عند مرضى الداء الزلاقي من الذكور والإناث.

G. النتائج:

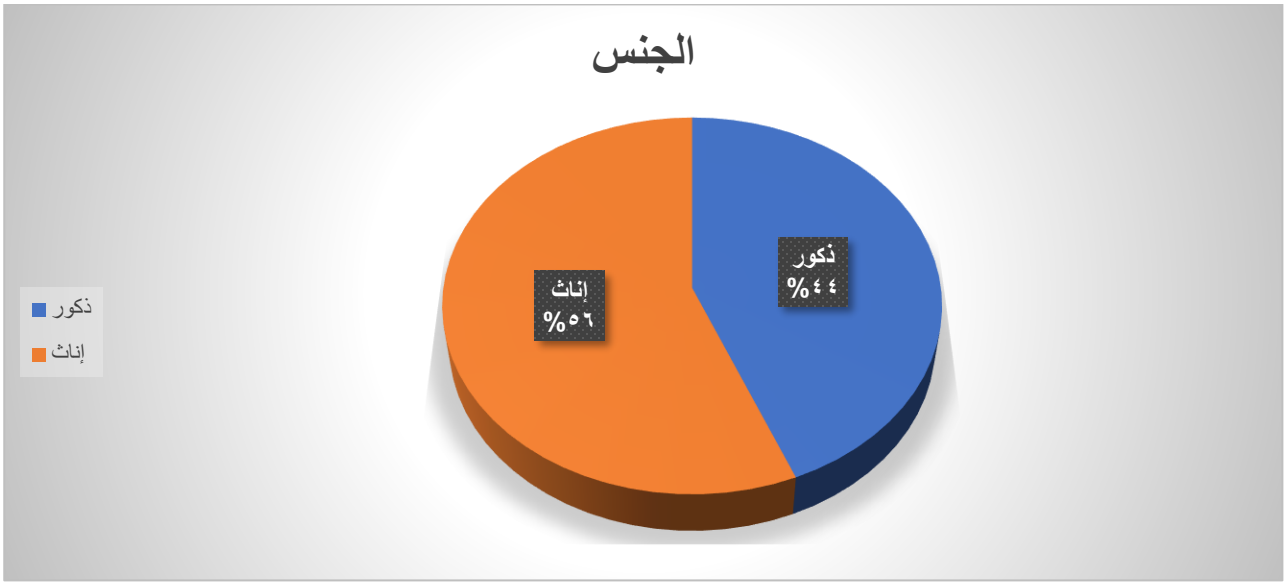
بلغت عينة الدراسة (121) مريض داء زلاقي.

- **التوزع حسب الجنس:**

5 ذكور (43.8%) 68 إناث (56.2%) (1.2:1 ذكور: إناث) يظهر ذلك في الجدول(1)

جدول (1) التوزع حسب الجنس في عينة الزلاقي

الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكور	53	%43.8
إناث	68	%56.2
المجموع	121	%100



مخطط(1) يظهر توزع الجنس في عينة الزلاقي

- **التوزع حسب العمر:**

الأعمار بين 1 سنة و13 سنة، بلغ متوسط العمر 6سنوات وسبعة أشهر مع انحراف معياري 3سنوات وسبعة أشهر.يظهر ذلك في الجدول (2).

جدول(2) يظهر توزع عينة الزلاقي حسب العمر

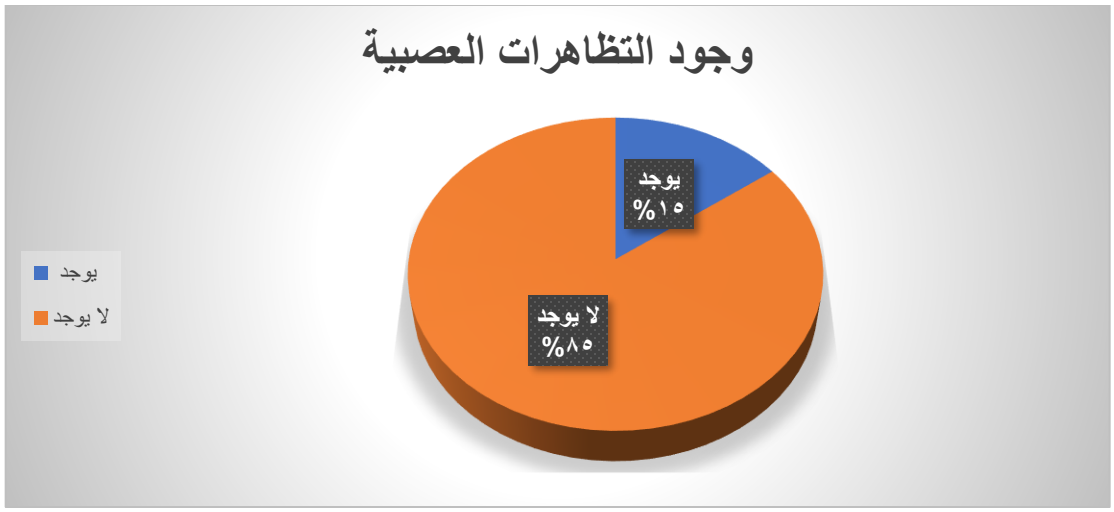
العمر (بالسنة)	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
	6.7 سنة	3.7	1.1 سنة	14 سنة

- **نسبة حدوث التظاهرات العصبية:**

عينة الدراسة 121 مريض داء زلاقي منهم 18 مريض مع آفات عصبية ونسبتهم(14.8%) كما في الجدول(3) .

الجدول(3) يبين انتشار التظاهرات العصبية لدى مرضى الزلاقي في عينة الدراسة

وجود التظاهرات العصبية	العدد	النسبة المئوية	في الدراسة التركية	في الدراسة الفنلندية
يوجد	18	%14.8	%13.5	33%
لا يوجد	103	%85.2	%86.5	67%
المجموع	121	%100	%100	100%



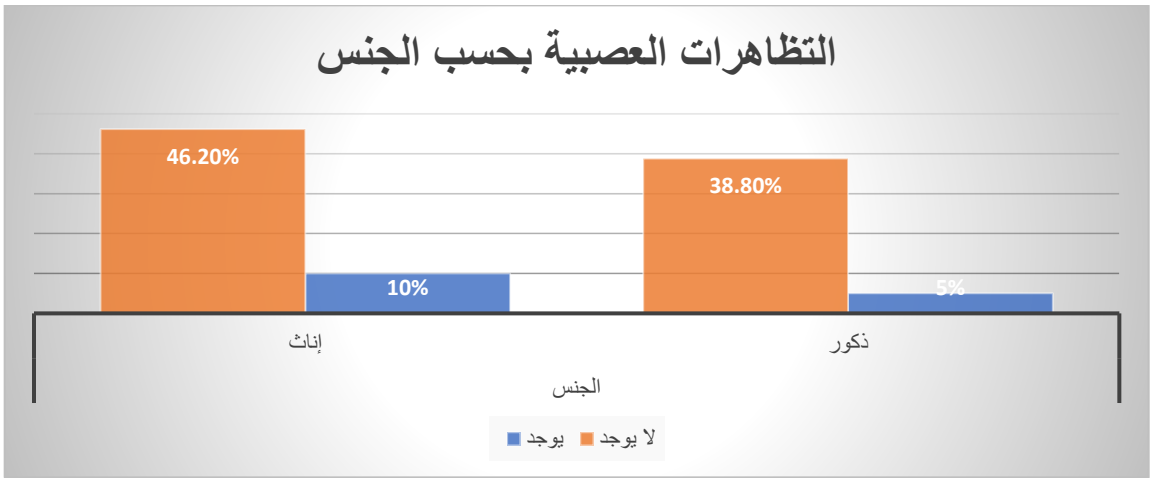
مخطط (2)

- **توزع التظاهرات العصبية حسب الجنس:**

6 ذكور (5%) 12 إناث (10%) (1:2 إناث: ذكور)كما في الجدول (4).

الجدول(4) يظهر توزع الجنس في العينة المدروسة

التظاهرات العصبية	الجنس في دراستنا			
	ذكور		إناث	
يوجد	6	%5	12	%10
لا يوجد	47	%38.8	56	%46.2



مخطط (3)

- **توزع التظاهرات العصبية حسب العمر: مخطط (3) توزع الجنس في العينة المدروسة**

بلغ متوسط العمر سبع سنوات وثلاثة أشهر مع انحراف معياري 4سنة.كما في الجدول (5)

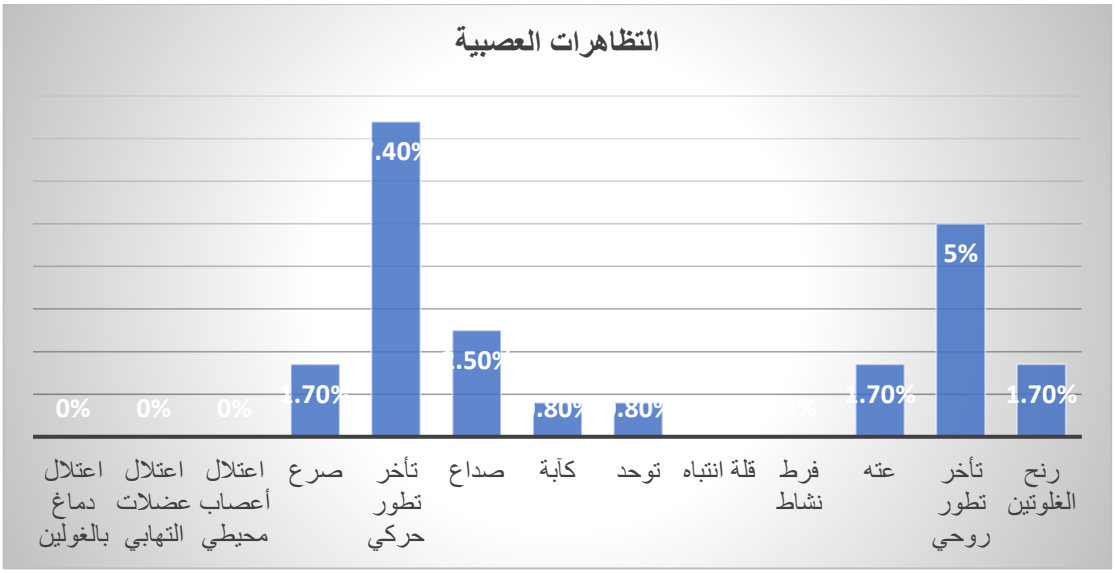
الجدول (5) توزع العمر في العينة المدروسة

متوسط العمر لتظاهرات العصبية	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
يوجد	7.3 سنة	4 سنة	1.2 سنة	13 سنة
لا يوجد	6.6 سنة	3.7 سنة	1.1 سنة	14 سنة

- **توزيع العينة بحسب التظاهرات العصبية:**

الجدول(6)توزع العينة حسب التظاهرات العصبية

التظاهرات العصبية	العدد	النسبة المئوية في دراستنا	في الدراسة التركية
رنح الغلوتين	2	%1.7	%0.7
تأخر تطور روحي	6	%5	%4
عته	2	%1.7	
فرط نشاط	0	%0	%0.7
قلة انتباه			
توحد	1	%0.8	
كآبة	1	%0.8	
صداع	3	%2.5	%9.7
تأخر تطور حركي	9	%7.4	
صرع	2	%1.7	%5.4
اعتلال أعصاب محيطي	0	%0	
اعتلال عضلات التهابي	0	%0	
اعتلال دماغ بالغلوتين	0	%0	



مخطط(4) توزع العينة حسب التظاهرات العصبية

أولاً: رنح الغلوتين:

بلغ عدد المرضى الذين لديهم أعراض وعلامات رنح 2 من121مريض مشمول بالدراسة، أي 1.7 %كما في الجدول(7)

الجدول(7)

رنح الغلوتين	العدد	النسبة المئوية	النسبة المئوية في الدراسة التركية
نعم	2	%1.7	0.7%
لا	119	%98.3	
المجموع	121	%100	

ثانياً: تأخر التطور الروحي:

بلغ عدد المرضى مع تأخر تطور روحي 6 مرضى أي (5%) من المرضى المشمولين بالدراسة كما في الجدول (8).

الجدول رقم (8)

تأخر تطور روحي	العدد	النسبة المئوية	النسبة المئوية في الدراسة التركية
نعم	6	%5	4%
لا	115	%95	
المجموع	121	%100	

ثالثاً: العته

بلغ عدد المرضى مع علامات وأعراض سريرية للعته 2 بنسبة 1.7%من المرضى المشمولين بالدراسة كما في الجدول رقم(9).

الجدول رقم (9)

عته	العدد	النسبة المئوية
نعم	2	%1.7
لا	119	%98.3
المجموع	121	%100

رابعاً: فرط النشاط وقلة الانتباه:

لم نجد أي مريض مع علامات فرط نشاط قلة انتباه من المرضى المشمولين بالدراسة كما في الجدول رقم (10).

الجدول رقم(10)

فرط نشاط وقلة الانتباه	العدد	النسبة المئوية	النسبة المئوية في الدراسة التركية
نعم	0	%0	0.7%
لا	121	%100	
المجموع	121	%100	

خامساً: التوحد

بلغ عدد المرضى مع أعراض وعلامات للتوحد 1 بنسبة 0.8%من المرضى المشولين بالدراسة كما في الجدول رقم (11).

الجدول رقم (11)

توحد	العدد	النسبة المئوية
نعم	1	%0.8
لا	120	%99.2
المجموع	121	%100

سادساً: الكآبة

بلغ عدد المرضى مع أعراض وعلامات الكآبة 1 بنسبة مئوية 0.8%من المرضى المشمولين في الدراسة كما الجدول رقم(12)

الجدول رقم (12)

كآبة	العدد	النسبة المئوية
نعم	1	%0.8
لا	120	%99.2
المجموع	121	%100

سابعاً: الصداع

بلغ عدد المرضى مع أعراض وعلامات سريرية للصداع 3 أي 2.5% من المرضى المشمولين بالدراسة كما في الجدول رقم (13) .

الجدول رقم (13)

الصداع	العدد	النسبة المئوية	النسبة المئوية في الدراسة التركية
نعم	3	%2.5	9.7%
لا	118	%97.5	
المجموع	121	%100	

ثامناً: تأخر التطور الحركي

بلغ عدد المرضى مع اعراض وعلامات لتأخر التطور الحركي 9 أي7.4% من مرضى الدراسة كما في الجدول رقم (14) .

الجدول رقم (14)

تأخر تطور حركي	العدد	النسبة المئوية
نعم	9	%7.4
لا	112	%92.6
المجموع	121	%100

تاسعاً: الصرع

بلغ عدد المرضى مع أعراض وعلامات سريرية للصرع 2 أي 1.7%من المرضى المشمولين بالدراسة كما في الجدول رقم (15).

الجدول رقم (15)

صرع	العدد	النسبة المئوية	النسبة المئوية في الدراسة التركية
نعم	2	%1.7	%9.7
لا	119	%98.3	
المجموع	121	%100	

عاشرا: اعتلال أعصاب محيطي، اعتلال عضلات التهابي، اعتلال دماغ بالغلوتين:

لا توجد ولا أية حالة في الدراسة.

اعتلال أعصاب محيطي	العدد	النسبة المئوية
نعم	0	%0
لا	121	%100
المجموع	121	%100

اعتلال عضلات التهابي	العدد	النسبة المئوية
نعم	0	%0
لا	121	%100
المجموع	121	%100

اعتلال دماغ بالغولين	العدد	النسبة المئوية
نعم	0	%0
لا	121	%100
المجموع	121	%100

H. المناقشة:

بلغت نسبة انتشار التظاهرات العصبية لدى مرضى الداء الزلاقي من الأطفال في دراستنا التي شملت 121 مريض زلاقي حوالي14.8 % ,وهي قريبة من النسبة في الدراسة التركية (40) (13.5%) أقل من الدراسة الفنلندية(33%).الأشيع في دراستنا: تأخر التطور الحركي(7.4%),ثم تأخر تطور روحي(5%),ثم الصداع (2.5%),ثم الصرع, الرنح و العته بنفس النسبة(1.7%),ثم التوحد والكآبة بنفس النسبة(0.8).أما في الدراسة التركية الأشيع :الصداع (9.7%),ثم الصرع(5.4%),ثم تأخر التطور الروحي(4%),ثم الرنح وفرط النشاط وقلة الانتباه بنفس النسبة(0.7%)حيث أجريت الدراسة التركية على 297 مريض زلاقي. أما في الدراسة الفنلندية الأشيع: الصداع, ثم فرط النشاط وقلة الانتباه, ثم الصرع, ثم تأخر التطور الروحي ,ثم الرنح المخيخي واضطرابات السلوك

I. التوصيات:

-يجب التأكيد على أهمية استجواب الأهل حول الأعراض العصبية والنفسية عند قبول الطفل، ومتابعة تطورها في زيارات المتابعة.

-الداء الزلاقي يحتاج إلى فريق متعدد الاختصاصات يعتنى به على الصعيد الهضمي والغدي والعصبي والنفسي.

-دمج أضابير العيادة مع أضابير القبول المشفوي من أجل فائدة أكبر للمريض، وتسهيل إجراء الدراسة.

J. المراجع:

1. Collin P, Huhtala H, Virta L, et al: Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential, J Clin Gastroenterol 41:152-156, 2007.
2. Cristofori F, Fontana C, Magista A, et al: increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome. A 6-year prospective cohort study, JAMA Pediatr 168:555-560, 2014.
3. Di Sabatino A, Corazza RG: Coeliac disease, Lancet 373:1480-1493, 2009.
4. Dubois PC, Van Heel DA: Translational mini-review series on the immunogenetics of gut disease: immunogenetics of celiac disease, Clin Exp Immunol 153:162-173, 2008.
5. Gobbi G: Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications, Brain Dev 27:189-200, 2005.
6. Green PHR, Cellier C: Celiac disease, N Engl J Med 357:1731-1743, 2007.
7. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al: European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease, J Pediatr Gastroenterol Nutr 54:136-160, 2012.

8. Ivarsson A, Mayleus A, Nordstrom F, et al: Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding, Pediatrics 131: e687-e694, 2013.
9. Jones R, Sleet S: Coeliac disease, BMJ 338:539-540, 2009.
10. Richey R, Howdle P, Shaw E, et al: Recognition and assessment of coeliac disease in children and adults: summary of NICE guidance, BMJ 338:1386-1388, 2009.
11. Brown WC. Sprue and Its Treatment. London: Bale and Danielsson; 1908.
12. Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. Lancet.1925;1:75-7.
13. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. Brain. 1966;89(4):683-722.
14. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet. 998;352(9140):1582-5.
15. Bhatia KP, Brown P, Gregory R, Lennox GG, Manji H, Thompson PD, et al. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. The myoclonus is of cortical origin, but the pathology is in the cerebellum. Brain. 1995;118 (Pt 5):1087- 93.
16. Shams PN, Waldman A, Dogan A, MacKenzie JM, Plant GT. Ataxia in the setting of complicated enteropathy: double jeopardy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002;72(4):527-9.

17. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, Williamson CA, Grunewald RA, Woodroofe NM, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. Neurology. 2006;66(3):373-7.
18. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Lawden M, Davies-Jones GA, Powell T, Smith CM. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. Neurology. 2001;56(3):385-8.
19. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia.Lancet.1998,352:1582-1585.
20. Bhatia Kp,Brown P,GregoryR,Lennox GG,Manji H,Thompson PD,et al.progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease.1995,118(pt 5).
21. Hadjivassiliou M,Boscolo S,Davies-Jones AG,Jarratt JA,Sanders DS,et al.The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia.Neurology.2002,58:1221-1226.
22. Chin RL,Latov N,Green PH,BrannaganTH,3rd,Aleadini A,Sander HW.Neurologic complications of celiac disease.Journal of Clinical Neuromuscular Diseas.2004,5:129-137.
23. Morris JS, Ajukiewicz AB, ReadAE.Neurological disorders and coeliac disease. Gut.1970,11:549-554.

24. pfaender M, D souza WJ, Trost N, Litewka L, Paine M, Cook M. Visual disturbances representing occipital lobe epilepsy in patients with cerebral calcifications and coeliac disease:A case series.Journal of Neurology,Neurosurgery and Psychiatry.2004,75:1623-1625.

25. Peltola M,kaukinen K,Dastire P,Haimila K,Paratanen J,Haapala AM,et al.Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity.Journal of neurology,Neu-reosurgey and Psychiatry.2009,80:626-630.

26. Shor DB, Barzilai O, Ram M, Izhaky D, Porat-Katz BS, Chapman J, et al. Gluten sensitivity in multiple sclerosis: experimental myth or clinical truth? Ann N Y Acad Sci. 2009;1173:343-9.

27. Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. Am J Gastroenterol. 2003;98(3):625-9.

28. Lionetti E, Francavilla R, Maiuri L, Ruggieri M, Spina M, Pavone P, et al. Headache in pediatric patients with celiac disease and its prevalence as a diagnostic clue. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49(2):202-7.

29. Roche Herrero MC, Arcas Martinez J,Martinez-Bermejo A, Lopez Martin V,Polanco I, Tendero Gormaz A, et al. [The prevalence of headache in a population of patients with coeliac disease]. Rev Neurol.2001;32(4):301-9.

30. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G, Filla A, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. Neurol Sci. 2003;24(5):311-7.
31. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. Schizophr Bull. 2011; 37:94-100.
32. Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kestenbaum D. Adult celiac disease presenting as cerebellar syndrome. Neurology. 1980;30(3):245-9.
33. hearing loss and celiac disease: acoincidental finding. Can J Gastroenterol. 2009;23(8):531-5.
34. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. Neurology. 2003;60(10):1581-5.
35. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttila T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(4):490-4.
36. Ghezzi A, Filippi M, Falini A, Zaffaroni M. Cerebral involvement in celiac disease: a serial MRI study in a patient with brainstem and cerebellar symptoms. Neurology. 1997;49(5):1447-50.

37. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhaes FG, Silva GS. Neurological manifestations of celiac disease. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62(4):969-72.
38. Chinnery PF, Reading PJ, Milne D, Gardner-Medwin D, Turnbull DM. CSF antigliadin antibodies and the Ramsay Hunt syndrome. Neurology. 1997;49(4):1131-3.
39. NeurologicamanifestationofCeliacDisease. Article in Galen Medical Journal · January 2013. Soheil Ashkani Esfahani, Ehsan Pishva, Afshin Borhani Haghighi, Fereshteh Bagheri
40. THE NEUROLOGICAL FACE OF CELIAC DISEASE A face, neurológica ,da doença, celíaca Sedat , IŞIKAY1 Halil, KOCAMAZ2

الفهرس

- الدراسة النظرية 4
- مقدمة 4
- الداء الزلاقي عند الأطفال 4
- الآلية والوبائيات 4
- الوراثة والإمراضية 7
- الأعراض السريرية والأمراض المرافقة 9
- التشخيص 10
- التصنيف 12
- المعالجة 13
- التظاهرات العصبية في الداء الزلاقي 14
- التشريح المرضي 15
- الإمراضية 15
- التظاهرات العصبية 19
- التظاهرات العصبية المركزية 19
- التظاهرات العصبية المحيطية 23
- التشخيص 24
- المعالجة 25
- القسم العملي 26
- الهدف 27
- الطرائق 27
- النتائج 29
- المناقشة 39
- التوصيات 40
- المراجع 40