

بررسی فراوانی بیماری سلیاک در یکصد بیمار اسهال مزمن

دکتر بیژن شهبازخانی^۱، دکترماندانا مغاری اصفهانی^۲، دکتر محمدرضا اکبری^۳، دکتر مسعود ستوده^۴، دکتر سیاوش ناصری مقدم^۵، دکتر مهدی محمدی نژاد^۶، دکتر امین الهی فر^۷، دکتر رضا ملک‌زاده^۸

۱ - استادیار، ۲ - پژوهشیار، ۳ - پژوهشیار، ۴ - دانشیار، ۵ - استادیار، ۶ - فلوی بیماری‌های گوارش، ۷ - پژوهشیار، ۸ - استاد دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمان تهران، بیمارستان دکتر علی شریعتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد

چکیده

مقدمه

سلیاک یکی از شایعترین علل اسهال مزمن و سوء جذب است و در صورتی که تشخیص داده نشود بیمار را با عوارضی مانند کاهش رشد، سوء جذب، کم‌خونی، نازایی، سقط جنین و حتی لنفوم روده روبرو می‌کند. هدف از این مطالعه تعیین فراوانی بیماری سلیاک در بیماران اسهال مزمن است تا در صورت به دست آمدن شیوع بالا، استفاده از تست‌های سرولوژیک تشخیصی بیماری سلیاک در پروتکل تشخیصی اسهال مزمن توصیه گردد.

روش‌ها

این مطالعه بر روی ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه داخلی بیمارستان شریعتی که اسهال بیش از ۶ هفته داشتند انجام گرفت. بیماران دچار اسهال خونی و نارسایی کلیه از مطالعه کنار گذاشته شدند. برای کلیه بیماران Total IgA سرم اندازه‌گیری شده و در بیمارانی که میزان آن در محدوده طبیعی بود، آنتی‌گلیادین آنتی‌بادی (AGA) و آنتی‌اندومیزیوم آنتی‌بادی (EMA) سرم اندازه‌گیری شد. سپس به منظور تکمیل مطالعه و پیگیری بیماران از افرادی که دارای سرولوژی مثبت بودند بیوپسی از انتهای دوازدهه به عمل آمد و بیماران به مدت ۶ ماه تحت درمان با رژیم فاقد گلوتن (GFD) قرار گرفتند و پس از آن از نظر علائم بالینی، سرولوژی و هماتولوژی مورد ارزیابی قرار گرفتند. همچنین افراد EMA منفی از نظر سایر علل اسهال مزمن مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

۱۰۰ بیمار (۵۵ مرد و ۴۵ زن) مبتلا به اسهال مزمن مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران ۳۱ سال بود. Total IgA سرم برای همه بیماران در محدوده طبیعی قرار داشت. در ۲۰ بیمار (۱۲ زن و ۸ مرد) تست EMA مثبت بود. در ۱۴ نفر از آنها AGA نیز مثبت بود. تغییرات بافت‌شناسی نمونه‌های بیوپسی دوازدهه دئودنوم بر اساس تقسیم‌بندی Marsh در ۱ نفر grade 0، در ۳ نفر grade I، در ۱ نفر grade II، در ۸ نفر grade IIIa، در ۲ نفر grade IIIb و در ۵ نفر grade IIIc بود. در نتیجه ۱۹ نفر مبتلا به سلیاک تشخیص داده شدند. پس از ۶ ماه درمان با GFD، ۱۵ نفر پاسخ کامل (بهبود ۱۰۰٪ علائم)، ۳ نفر پاسخ خوب (بهبود ۸۰٪ علائم)، و یک نفر پاسخ نسبی (بهبود ۵۰٪ علائم) نشان دادند. ضمناً در ۹ نفر از ۱۸ نفری که EMA مجدد برای آنها انجام شد این آزمایش مثبت بود.

بحث

این مطالعه نشان داد که بیماری سلیاک درصد بالایی از علل اسهال مزمن را تشکیل می‌دهد (حدود ۱۹٪) که مشابه با مطالعاتی در این نوع می‌باشد و انجام آزمایش‌های سرولوژیک نظیر EMA به صورت روتین برای تمام بیماران اسهال مزمن به ویژه در موارد بدون علت مشخص، منطقی به نظر می‌رسد.

کلواژگان:

بیماری سلیاک، اسهال مزمن، شیوع

مقدمه

ناراحتی‌های گوارشی مانند اسهال مزمن و سوء جذب ایجاد می‌شود. تشخیص این بیماری گاه بسیار دیر داده می‌شود به طوری که بسیاری از بیماران با عوارض بیماری مانند کم‌خونی، پوکی استخوان و لنفوم روده باریک مراجعه می‌کنند زیرا یا بیماری به صورت تک علامتی یا مخفی بروز می‌کند^(۱) یا علائم آن قدر غیراختصاصی هستند که اغلب با یک

بیماری سلیاک یک آنتروپاتی روده باریک است که در افراد دارای زمینه ژنتیکی مساعد بروز می‌کند. در این بیماران پس از تماس مخاط روده با پروتئین گلوتن (که در غلاتی مانند گندم و جو وجود دارد)

که در کشور عربستان بر روی ۴۸ کودک مبتلا به اسهال مزمن صورت گرفته است، ۲۱٪ دچار بیماری سلیاک بوده‌اند^(۷). همچنین بیماری سلیاک در هند و مناطق حاره نیز به عنوان یک تشخیص شایع برای موارد اسهال مزمن مطرح است^(۸).

در حال حاضر با توجه به این که آمار دقیقی از وضعیت بیماری سلیاک و شیوع آن در نقاط مختلف ایران در دسترس نیست، مطالعاتی که وضعیت این بیماری را بهتر تشریح کند، لازم به نظر می‌رسد. در این مطالعه هدف بدست آوردن سهم سلیاک در ایجاد موارد اسهال مزمن است.

روش‌ها

این مطالعه توصیفی بر روی ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه‌های داخلی و گوارش بیمارستان دکتر شریعتی که به علت اسهال مزمن (اسهال نوع روده باریک برای بیش از ۶ هفته) مراجعه کرده بودند صورت گرفت. بیماران دچار اسهال خونی، نارسایی کلیه، کمبود Total IgA و آنان که تحت درمان با رژیم فاقد گلوتن بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند.

در ابتدا از بیماران رضایت‌نامه کتبی گرفته شد و پس از گرفتن شرح حال کامل به خصوص از نظر علائم گوارشی و سوءجذب توسط یک پزشک، از بیماران ۱۰۰cc خون گرفته شد. برای کلیه بیماران اندازه‌گیری Total IgA صورت گرفت و افرادی که دچار کمبود IgA بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. سپس نمونه‌های سرمی از نظر تست‌های سرولوژی تشخیصی بیماری سلیاک مورد ارزیابی قرار گرفتند. این تست‌ها شامل آنتی‌اندومیزیل آنتی‌بادی (EMA, IgA) به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم و آنتی‌گلیادین آنتی‌بادی (AGA, IgA) به روش ELISA بودند که در آنها از کیت‌های آزمایشگاهی شرکت بیوسیستم اسپانیا استفاده شد.

افرادی که حداقل یکی از دو تست فوق در آنها مثبت بود تحت اندوسکوپي و بیوپسی قسمت دوم دئودنوم قرار گرفتند. در هنگام بیوپسی حداقل ۳ نمونه گرفته شد که توسط یک نفر پاتولوژیست مجرب بررسی گردید و بر اساس تقسیم‌بندی Modified Marsh (جدول شماره ۱) طبقه‌بندی صورت گرفت.

در بیمارانی که دارای سرولوژی مثبت بودند تست‌های هماتولوژی و بیوشیمیایی شامل CBC, Fe, TIBC, ALT, AST و همچنین ترانزیت روده باریک جهت بررسی سوء جذب انجام شد.

افرادی که برای آنها سلیاک تشخیص داده شد، تحت درمان با رژیم فاقد گلوتن به مدت ۶ ماه قرار گرفتند، پس از آن مجدداً از نظر سرولوژی و علائم بالینی و آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

از میان ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه با میانگین سنی ۳۱±۱۲ سال، ۵۵

جدول ۱

طبقه‌بندی تغییرات بافت‌شناسی روده باریک در بیماری سلیاک بر اساس تقسیم‌بندی Modified Marsh

نوع تقسیم‌بندی	چگونگی تغییرات
Marsh 0	بدون ضایعه
Marsh I	تجمع لنفوسیت‌ها
Marsh II	ضایعه هیپرپلازی
Marsh IIIa	آتروفی ویلی محدود*
Marsh IIIb	آتروفی ویلی غیرکامل**
Marsh IIIc	آتروفی کامل ویلوس همراه هیپرپلازی کریپت

* Partial villous atrophy -
** Subtotal villous atrophy -

آتروپاتی گذرا اشتباه می‌شود. حتی در مواردی اندوسکوپي و بیوپسی هم کمکی نمی‌کند و به علت درگیری موضعی روده، پاتولوژی نرمال گزارش می‌شود^(۹). در ضمن یافته‌های پاتولوژیک در این بیماری اغلب اختصاصی نیستند و تغییرات مشابه در بیماری‌هایی نظیر کرون، آنتریت ائوزینوفیلیک، گاستروانتریت ویرال و سندرم افزایش رشد باکتری‌ها نیز مشاهده می‌شوند.

در سال ۱۹۹۲ تقسیم‌بندی Marsh و در سال ۱۹۹۸ Modified Marsh جهت توصیف ضایعات پاتولوژیک تعریف شد (جدول ۱) که طیف ضایعات بیماری سلیاک را تشریح می‌کند^(۳). ضایعات به خصوص در مراحل اولیه اختصاصی نیستند و در بسیاری از بیماری‌هایی که روده باریک را درگیر می‌کنند مشاهده می‌شوند.

در سال‌های اخیر تحولات ایجاد شده در شناخت روش‌های سرولوژیک باعث شناخت دقیق‌تر شیوع واقعی بیماری سلیاک شده است. یکی از تست‌ها که به روش ELISA انجام می‌شود تست آنتی‌گلیادین آنتی‌بادی (AGA) است که از سال‌ها قبل مورد استفاده قرار می‌گیرد. فرم IgA از ارزش بیشتری برخوردار است. این تست در برخی بیماری‌ها مانند کرون و در برخی افراد سالم به طور کاذب مثبت می‌شود و بدین ترتیب به عنوان یک تست اختصاصی مطرح نیست. تست آنتی‌اندومیزیل آنتی‌بادی (EMA) که به روش ایمونوفلورسانس غیرمستقیم انجام می‌گیرد تست با ارزشی است که حساسیت و ویژگی نزدیک به ۱۰۰٪ دارد^(۵،۴). تست دیگری که از حساسیت و ویژگی مشابهی برخوردار است، آنتی‌بادی ترانس گلوتامیناز بافتی (tTGA-Ab) می‌باشد که به روش ELISA انجام می‌گیرد^(۵،۴).

در مطالعاتی که در کشورهای دیگر انجام گرفته سلیاک به عنوان یکی از شایعترین علل اسهال مزمن و سوءجذب مطرح شده است. در یک بررسی که بر روی ۹۲ کودک کوییتی مبتلا به اسهال مزمن انجام شده است، ۱۸/۵٪ دچار بیماری سلیاک بوده‌اند^(۶). در مطالعه دیگری

جدول ۲

سایر علائم ۱۹ بیمار مبتلا به سلیاک که با اسهال مزمن مراجعه کرده‌اند

علائم	تعداد (درصد)
ناراحتی و نفخ شکم	۱۲ (۶۳/۲)
کاهش وزن	۱۰ (۵۲/۶)
اسهال شبانه	۹ (۴۷/۴)
تهوع	۸ (۴۲/۱)
استفراغ	۶ (۳۱/۶)
آفت دهانی	۴ (۲۱/۱)

جدول ۳

علل اسهال مزمن در ۱۰۰ بیمار مبتلا

علل اسهال مزمن	تعداد بیماران (درصد)
بیماری سلیاک	۱۹ (۱۹)
بیماری کرون	۱۶ (۱۶)
لنفوم	۹ (۹)
ایدیوپاتیک انتروپاتی	۹ (۹)
سل	۶ (۶)
گاستروانتریت ائوزینوفیلی	۵ (۵)
رشد بیش از حد باکتری‌ها	۵ (۵)
سندرم نقص ایمنی	۴ (۴)
پانکراتیت مزمن	۳ (۳)
متفرقه	۲۳ (۲۳)
جمع	۱۰۰ (۱۰۰)

عربستان^(۷) انجام شده است ۲۱٪ بیماران دچار اسهال مزمن به بیماری سلیاک مبتلا بوده‌اند. بدین ترتیب پیشنهاد می‌شود تمام بیماران اسهال مزمن با یک غربالگری به وسیله تست AMA از نظر سلیاک بررسی شوند.

همان طور که ملاحظه شد در یک بیمار تست AGA مثبت، و تست EMA منفی گزارش شد که به دنبال لاپاراتومی برای وی تشخیص کرون مسجل شد. این یافته نشان دهنده ویژگی بالای EMA و برتری آن بر AGA است. البته این مسئله از حساسیت AGA نمی‌کاهد. پاتولوژی امروزه در بیماری سلیاک آنچنان که در گذشته به عنوان استاندارد تشخیص سلیاک مطرح بود رکن اصلی تشخیص را تشکیل

نفر مرد و ۴۵ نفر زن بودند. میزان Total IgA در کلیه بیماران در محدوده طبیعی قرار داشت. در ۲۰ بیمار تست EMA مثبت بود که در ۱۴ نفر از آنها، تست AGA نیز مثبت بود. همچنین در یک مورد فقط تست AGA مثبت بود.

از میان ۲۰ بیمار با تست EMA مثبت و میانگین سنی $34/4 \pm 16$ سال، ۱۲ نفر زن و ۸ نفر مرد بودند. تغییرات بافت‌شناسی نمونه‌های بیوپسی دئودنوم بر اساس تقسیم‌بندی Modified Marsh (جدول ۱) در یک بیمار Grade 0، در ۳ بیمار grade I، در یک بیمار grade II، در ۸ بیمار grade IIIa، در ۲ بیمار grade IIIb و در ۵ بیمار grade IIIc بود. همچنین بیوپسی روده باریک در بیمار AGA مثبت و EMA منفی انجام شد که طبیعی بود و پس از انجام اقدامات تشخیصی تکمیلی، بیماری کرون برای وی تشخیص داده شد. در نتیجه ۱۹ بیمار (۱۹٪) مبتلا به سلیاک بودند. مهم‌ترین علائم بالینی در میان بیماران مبتلا به سلیاک شامل درد شکم در ۱۲ نفر، کاهش وزن در ۱۰ نفر و اسهال شبانه در ۹ نفر بود (جدول ۲). همچنین یافته‌های آزمایشگاهی در بیماران EMA مثبت به صورت آئمی فقر آهن در ۱۲ نفر، آنزیم‌های کبدی بالا در ۵ نفر و پلاکت کمتر از $100/000$ در ۲ نفر بود و در ترانزیت روده باریک ۶ نفر از بیماران نشانه‌های سوءجذب وجود داشت. از نظر وجود بیماری‌های همراه، در یک بیمار هیپرتیروئیدی و در یک بیمار دیگر سارکونیدوز وجود داشت.

علل مختلف اسهال مزمن در بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۳ و ۴ آمده است. بیماری کرون روده باریک، لنفوم روده باریک و ایدیوپاتیک انتروپاتی شایع‌ترین علل پس از سلیاک بودند. پس از شش ماه درمان با رژیم فاقد گلوتن در ۱۹ بیمار دچار بیماری سلیاک، ۱۵ نفر پاسخ عالی نشان دادند که به معنی بهبود کامل علائم بالینی و طبیعی شدن تست‌های هماتولوژی و بیوشیمیایی می‌باشد. ۳ بیمار پاسخ خوب به معنی بهبود ۸۰٪ علائم بالینی و آزمایشگاهی و یک بیمار پاسخ نسبی به معنی بهبود ۵۰٪ علائم بالینی و آزمایشگاهی نشان دادند. تمام ۱۲ بیمار دچار آئمی فقر آهن بدون مصرف آهن تکمیلی و تنها با رژیم فاقد گلوتن درمان شدند و همنین ۵ بیمار دارای آنزیم‌های کبدی بالا پس از استفاده از رژیم فاقد گلوتن، آنزیم‌های آنان به حالت طبیعی بازگشت. ۶ ماه پس از رژیم فاقد گلوتن در ۱۸ بیمار تست EMA تکرار شد که در ۹ نفر مثبت و در ۹ نفر دیگر منفی بود.

بحث :

با توجه به شیوع ۱۹ درصدی بیماری سلیاک در بیماران دچار اسهال مزمن، بیماری سلیاک به عنوان یکی از شایع‌ترین علل اسهال مزمن مطرح می‌شود. در سایر مطالعات نیز نتایج مشابه به دست آمده است. به عنوان مثال در یک مطالعه در کویت (۶) شیوع سلیاک در بیماران اسهال مزمن ۱۸/۵٪ بوده است و در مطالعه دیگری که در

جدول ۴

علل متفرقه اسهال مزمن در ۲۳ بیمار از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه

تعداد بیماران (درصد)	علل متفرقه
۲ (۲)	بیماری کلاژنوز عروقی
۲ (۲)	استروئیلوئید استرکولاریس
۲ (۲)	تیروتوکسیکوز
۲ (۲)	سندرم روده کوتاه
۲ (۲)	بیماری بهجت
۲ (۲)	لنفانژکتازی روده‌ای
۲ (۲)	ژیاردیا
۱ (۱)	آمیلوئیدوز
۱ (۱)	ایدز انتروپاتی
۱ (۱)	سرطان مدولاری تیروئید
۱ (۱)	سیستیک فیبروزیس
۱ (۱)	سوءاستفاده از مسهل
۱ (۱)	دارو (کلشسین)
۱ (۱)	آدنوکارسینومای سطحی و گسترده روده باریک
۱ (۱)	تومور کارسینوئید
۱ (۱)	ایسکمی مزمن مزانتر
۲۳ (۲۳)	جمع

در دو بیمار مبتلا به سلیاک، بیماری همراه شامل هیپرتیروئیدی و سارکوئیدوز وجود داشت، ارتباط سلیاک با بعضی بیماری‌های اتوایمون از دیر باز شناخته شده است که از آن جمله درمانیت هرپتی فرم و دیابت وابسته به انسولین قابل ذکر هستند^(۱۴). این که چنین ارتباطی چگونه در شناخت بهتر این بیماری و یافتن روش‌های درمانی مؤثرتر ما را یاری خواهد کرد مستلزم مطالعات بیشتری است.

همان طور که مشاهده شد همه افراد پاسخ یکسان به درمان رژیم فاقد گلوتن نشان ندادند. سایر مطالعات^(۱۵) نیز نشان می‌دهند که درمان با رژیم فاقد گلوتن در ۱۰۰٪ موارد موفقیت‌آمیز نیست که می‌تواند به علل مختلف باشد از جمله عدم رعایت کامل این رژیم و در معرض آنتی‌ژن قرار گرفتن از طرفی که برای بیمار کنترل آنها ممکن نیست. متأسفانه هنوز در کشورمان غذاها و نان مخصوص بیماران سلیاکی تولید نمی‌شود و بیماران برای یافتن غذاهای جایگزین با مشکلات فراوان از جمله مشکلات اقتصادی و عدم آگاهی مواجه می‌شوند. تاکنون مرکزی برای مشاوره و اطلاع‌رسانی برای این بیماران ایجاد نشده که پیشنهاد می‌شود انجمنی برای این بیماران تشکیل شود تا هم بیماران را از نظر خدمات و اطلاع‌رسانی مورد پوشش قرار دهد و هم پایگاهی برای تمرکز بخشیدن به تحقیقات بعدی باشد.

نمی‌دهد. زیرا اولاً به علت درگیری منطقه‌ای ممکن است نمونه از مکان غیردرگیر برداشته شود، ثانیاً ضایعات به خصوص در موارد خفیف‌تر کاملاً اختصاصی نیستند^(۴). در این مطالعه نیز در ۲۵٪ موارد ضایعات در حد MarshII و پایینتر بود (۱ بیمار Marsh0، معادل بافت نرمال، ۳ بیمار MarshI، به معنی افزایش لنفوسیت در بافت و ۱ بیمار MarshII به مفهوم هیپرپلازی بافتی) در صورتی که رژیم فاقد گلوتن در بهبود علائم این بیماران مؤثر بود. این مسئله هم از حساسیت هم از ویژگی پاتولوژی می‌کاهد. بدین ترتیب تست‌های سرولوژیک همچنان پایه اصلی تشخیص را تشکیل می‌دهند^(۴و۵).

فقر آهن، در تعداد زیادی از بیماران (۱۲ از ۱۹ نفر) وجود داشت که از این تعداد ۷ نفر زن و ۵ نفر مرد بودند. در مطالعات مشابه نیز این عارضه به وفور وجود دارد^(۶و۹و۱۰) که به علل مختلفی از جمله کاهش جذب آهن و از دست رفتن آهن به صورت خون مخفی^(۱۱) است. نکته قابل توجه این که فقر آهن در این افراد بدون دریافت آهن، صرفاً با رعایت رژیم فاقد گلوتن اصلاح شد در صورتی که اگر سلیاک در این بیماران تشخیص داده نمی‌شد، احتمالاً مدت‌ها بدون تشخیص صحیح تحت درمان‌های مختلف و بدون نتیجه رضایت‌بخش قرار می‌گرفتند^(۱۲و۱۳).

Abstract:

The prevalence of celiac disease in 100 patients with chronic diarrhea

Shahbazkhani B, Moghari-Isfahani M, Akbari M, Sotudeh M, Naseri-Moghadam S, Mohamadnejad M, Elahifar A, Malekzadeh M

Tehran University of Medical Sciences

Objective: Coeliac disease (CD) is one of the most important causes of chronic diarrhoea. The prevalence of CD in patients with chronic diarrhoea in Iran remains unknown. The aim of this study was to evaluate the prevalence of CD among 100 Iranian patients with chronic watery diarrhoea.

Methods: One hundred consecutive patients with chronic watery diarrhoea of more than 6 weeks attending an academic center in Iran were enrolled. Patients with bloody diarrhoea and renal failure were excluded. IgA endomysial antibody (IgA EMA), IgA antigliadin antibody (IgA AGA), and total serum IgA were tested in all patients. Patients with negative IgA EMA were evaluated for other causes of chronic diarrhoea. Patients who had positive IgA EMA underwent upper gastrointestinal endoscopy and duodenal biopsy. Patients with a positive IgA EMA were advised to follow a Gluten free diet (GFD) strictly for 6 months, and then clinical symptoms, serologic and hematologic tests were re-assessed.

Results: A total of 100 patients (55 men, and 45 women) with chronic watery diarrhoea were studied. Mean age of the patients was 31 years. Total serum IgA was in the normal range in all participants. Twenty patients (12/ 45 women; 8/ 55 men) had positive IgA EMA. Fourteen of them had a positive IgA AGA too. Coeliac disease was diagnosed in 19 patients (19%). Small intestinal Crohn's disease, small intestinal lymphoma and idiopathic enteropathy were the next common causes of chronic diarrhoea. In patients with coeliac disease, after 6 months of GFD 15 patients (75%) had complete clinical response, 3 (15%) had good response, and 1 (5%) had partial response. One patient did not follow GFD.

Conclusion: Prevalence of CD is high among adult Iranian patients with chronic diarrhoea. GFD can eliminate or reduce diarrhoea in a substantial proportion of them.

Keywords:

Celiac Disease, Prevalence, Diarrhoea

References

- 1) Troncone R, Greco L, Mayer et al. Latent and Potential Coeliac Disease. *Acta Paediatr.* 1996; 412(Sup 1):11
- 2) Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of Celiac Disease occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993; 104: 1263.
- 3) Marsh MN. Clinical and pathological spectrum of celiac disease. *Gut* 1993; 34: 1740-1.
- 4) Sugai E, Selvaggio G, Vazquez H, Viola M, Mazure R, Pizarro B, Smecuol E, Flores D, Pedreira S, Maurino E, Gomez JC. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of a commercial kit. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2318-22.
- 5) Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, Reymond-Berthet C. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
- 6) Shaltout AA, Khuffash FA, Hilal AA, el Ghanem MM. Pattern of protracted diarrhoea among children in Kuwait. *Ann Trop Paediatr* 1989;9:30-2.
- 7) Abdullah AM. Aetiology of chronic diarrhoea in children: experience at King Khalid. University Hospital, Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Trop Paediatr* 1994;14:111-7.
- 8) Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E. Celiac disease in Arabs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:415-8.
- 9) Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099-102.
- 10) de Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:21-6.
- 11) Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334:1163-7.
- 12) Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol* 1996;23:21-3.
- 13) Magazzu G, Bottaro G, Cataldo F, Iacono G, Di Donato F, Patane R, Cavataio F, Maltese I, Romano C, Arco A et al. Increasing incidence of childhood celiac disease in Sicily: results of a multicenter study. *Acta Paediatr* 1994;83: 1065-9.
- 14) Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, Long BD, Davis DR, McNally PR. Gluten-sensitive enteropathy in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124: 564-7.
- 15) Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997;112:1830-8.