

شیوع بیماری سلیاک در اهداکنندگان خون به ظاهر سالم ایرانی،

آیا غربالگری افراد سالم ضروری است؟

دکتر بیژن شهبازخانی، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر مسعود ستوده، دکتر کتابون فیاض‌مقدم،

دکتر رضا انصاری، دکتر امین الهی‌فر، دکتر کامران رستمی

مرکز تحقیقات گوارش - بیمارستان دکتر شریعتی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

مقدمه:

در گذشته مطالعه‌ای بر روی شیوع بیماری سلیاک در ایران و تا جایی که ما می‌دانیم در کشورهای آسیایی در جمعیت سالم صورت نگرفته است.

طراحی و روش‌ها:

هدف این مطالعه بررسی فراوانی سلیاک در اهداکنندگان سالم خون ایرانی بوده است. از ۲۰۰۰ دهنده خون که به ظاهر سالم بودند و به سازمان انتقال خون تهران برای اهدای خون مراجعه کرده بودند، خونگیری به عمل آمد (بین نوامبر ۹۸ و فوریه ۹۹). Total IgA برای همگی سنجیده شد و افرادی که دچار کمبود IgA بودند از مطالعه خارج شدند. برای همگی IgA-AGA انجام شد و برای مواردی که مثبت بودند، IgA anti-endomysial Ab (EMA) انجام شد. برای افرادی که هر دو تستشان (EMA و AGA) مثبت گزارش شد، بیوپسی روده باریک به عمل آمد. نمونه‌های پاتولوژی بر اساس طبقه‌بندی جدید Marsh (۱۹۹۹) درجه‌بندی شدند.

یافته‌ها:

در ۴۹ مورد تست AGA مثبت گزارش شد (۳۸ مرد و ۱۱ زن با میانگین سنی ۳۸/۶ سال) از این ۴۹ نفر در ۱۲ نفر EMA هم مثبت گزارش شد. تمام مواردی که دارای سرولوژی مثبت برای هر دو تست (EMA و AGA) بودند (۱۲ نفر) در بیوپسی علائم مطابق با حساسیت به گلوتن را نشان دادند. ۳ نفر از ۱۲ نفر Marsh I، ۴ نفر از ۱۲ نفر Marsh II و ۵ نفر از ۱۲ نفر Marsh IIIa را نشان دادند.

نتیجه:

این مطالعه نشان می‌دهد که فراوانی بیماری سلیاک در اهداکنندگان به ظاهر سالم خون در ایران یک نفر از ۱۶۶ نفر است که از کشورهای غربی رقمی بالاتر به نظر می‌رسد. با وجود علائم ایمونولوژیک و بافت‌شناسی به علت عدم وجود علائم عمده گوارشی این بیماران مورد درمان با رژیم فاقد گلوتن قرار نگرفتند. گرچه باید به دنبال موارد علامت‌دار بود، به نظر نمی‌رسد نیازی برای غربالگری در جمعیت سالم باشد. تمشی درمان برای موارد آنتیبیک باید بر اساس دستورالعمل‌های تعریف شده و اطلاعات دقیق باشد.

مقدمه:

اسهال بروز می‌کند. اخیراً مشخص شده که به علت همراهی کمبود مغذی‌ها، سلیاک باعث ایجاد علائم خارج گوارشی^(۵) از جمله مشکلات تولیدمثل هم می‌شود^(۶). در دهه گذشته شناخت بهتر بیماری سلیاک باعث شناسایی فرم‌های آنتیبیک^(۷) هم شده است. سلیاک در افرادی که دارای پاتولوژی نرمال در هنگام مصرف رژیم حاوی گلوتن هستند رد می‌شود. ولی حساسیت به گلوتن تنها محدود به ایجاد آتروفی ویلوس‌ها نمی‌شود. آسیب به بافت روده کوچک به تدریج گسترش می‌یابد و بافت به تدریج از نرمال تا مرحله آخر که آتروفی ویلوس بعلاوه هیپرپلازی کریپت‌هاست پیش می‌رود^(۸). کشف سلیاک در اهداکنندگان به ظاهر

کشت گندم و جو از چهارهزار سال قبل از میلاد مسیح در مناطق Levant و زاگرس غربی شروع شدن و به تدریج به غرب و اروپای شمالی و انگلستان رسید^(۹). در سال ۱۸۸۸ ساموئل جی بیماری سلیاک را توضیح داد. او ابتدا مصرف نشاسته را منع کرد ولی این، دیک و ویجرز^(۳) بودند که عامل را پروتئین معرفی کردند و نه نشاسته. تشخیص سلیاک معمولاً مشکل است زیرا اغلب مبتلایان علائم خفیف و غیراختصاصی را بروز می‌دهند^(۴). فرم کلاسیک به صورت کاهش وزن و

The prevalence of Celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. Should we screen healthy population?

Bijan Shahbazkhani, Reza Malekzadeh, Masoud Sotoudeh, Kataion Fayaz Moghadam, Reza Ansary, Amin Elahyfar, Kamran Rostami.

ABSTRACT

Background: There are no studies on the prevalence of celiac disease (CD) in either Iran or as far as we know on healthy population in Asian countries.

Study design and methods: The aim of this study was to determine the prevalence of CD in Iranian healthy blood donors. Blood samples were obtained from 2000 apparently healthy blood donors at Tehran Blood Donation Center over a four months period from November 1998 through February 1999. Total serum IgA was measured in all and IgA deficient cases were excluded. All cases were analyzed for IgA-AGA test and those with positive results were tested on IgA-anti-endomysium (EMA) using immunofluorescence. All donors who had a positive serology for both AGA and EMA underwent small intestinal biopsy. The biopsy samples were classified according to revised Marsh criteria 1999.

Results: Forty-nine cases showed positive IgA-AGA (38 males and 11 females, mean age 38.6 yrs). Of the 49 AGA-positive 12 cases showed positive EMA. All subjects with positive serology (both AGA and EMA) were found to have small bowel biopsies compatible with gluten sensitive enteropathy. Three of 12 had Marsh I, 4/12 Marsh II and 5/12 showed a Marsh IIIa lesion.

Conclusion: This study shows that the prevalence of gluten-sensitivity among apparently healthy Iranian blood donors is 1/166. This prevalence rate seems to be even higher than western countries. Despite immuno-histochemical abnormalities compatible with CD in our patients we did not treat them with gluten free diet, since they had no major clinical complaints. Although we recommend great awareness for detecting and treatment of symptomatic cases with atypical presentation, we discourage the screening of healthy population. Treatment strategy for atypical group should be based on a good defined guideline and adequate data's.

خون گرفته شد. ابتدا برای همگی Total IgA اندازه گیری شد و مواردی که دچار کمبود IgA بودند از مطالعه خارج شدند. برای تمام موارد IgA-AGA انجام شد و برای موارد مثبت IgA Antiendomysial (EMA) انجام شد. سپس برای تمام مواردی که هر دو تست سرولوژی شان مثبت بود بیوپسی از روده کوچک به عمل آمد که نتایج توسط روش Marsh طبقه بندی شدند (۱۲، ۱۳).

در روش بازنگری شده Marsh ۱۹۹۹ [۱۳]، Marsh I به موردی اطلاق می شده که لنفوسیت های اپی تلیال ۱۰۰ - ۳۰ درصد افزایش نشان دهند. Marsh II زمانی به کار برده می شده که کریپت ها طویل و هایپرپلازی پیدا کنند و تولید سلول های تکامل نیافته زیاد شده باشد و سلول های التهابی تعدادشان در منطقه افزایش نشان دهد. Marsh IIIa معادل آتروفی ناکامل ویلوزیته ها، Marsh IIIb آتروفی نزدیک به کامل ویلوزیته ها و Marsh IIIc آتروفی کامل ویلوزیته ها می باشد.

سالم خون نشان دهنده این موضوع است که بیماری سلیاک بیشتر از آنچه مورد گمان است در جامعه وجود دارد. افزایش بروز بیماری بخصوص در دهه ۱۹۹۰ احتمالاً به علت کشف موارد تشخیص داده نشده است. در چند مطالعه اروپایی شیوع این بیماری از $\frac{1}{300}$ تا $\frac{1}{150}$ بوده است (۹-۱۱). اهداف این مطالعه ارزیابی رفتار اپیدمیولوژیک بیماری سلیاک در اهداکنندگان به ظاهر سالم خون در ایران و به دست آوردن شیوع موارد تشخیص داده نشده بیماری در ایران و مقایسه آن با اروپا است. در ضمن فرصتی دست داد که اهمیت غربالگری در جمعیت عادی نیز مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها:

در یک دوره ۴ ماهه از نوامبر ۱۹۹۸ تا فوریه ۱۹۹۹ از ۲۰۰۰ فرد به ظاهر سالمی که برای اهدای خون به سازمان انتقال مراجعه کردند نمونه

نتایج و یافته‌ها:

در ۴۹ مورد (۳۸ مرد و ۱۱ زن) تست IgA-AGA مثبت گزارش شد که از این افراد در ۱۲ مورد تست EMA هم مثبت گزارش شد. تمام افرادی که هر دو تست سرولوژی یکسان مثبت گزارش شد (نمودار ۱)، علائم پاتولوژیک در روده باریک که دال بر آنروپاتی حساس به گلوتن است، یافت شد (جدول ۱). در ۳ نفر از ۱۲ نفر Marsh I، ۴ نفر از ۱۲ نفر Marsh II و در ۵ نفر از ۱۲ نفر Marsh IIIa مشاهده شد که بدین ترتیب شیوع سلیاک در این جمعیت یک نفر از ۱۶۶ نفر به دست آمد.

۲ مورد از ۵ موردی که Marsh IIIa داشتند و یک نفر از مواردی که Marsh II داشتند، کمبود فریتین را نشان می‌دادند (سایر آزمایش‌ها نرمال گزارش شد). در ۳ نفر از ۱۲ نفر سوزش سر دل و گازهای معده وجود داشت. شکایت عمده گوارشی در موارد مورد مطالعه وجود نداشت (جدول ۲).

بدین ترتیب فراوانی بیماری سلیاک $\frac{1}{166}$ گزارش شد که بیشتر از کشورهای اروپایی است.

جدول ۱:

نتایج بیوپسی روده باریک در افراد دهنده خون با سرولوژی مثبت

آزمایش‌ها	M I	M II	M III PVA	جمع
EMA/AGA	$\frac{3}{12}$	$\frac{4}{12}$	$\frac{5}{12}$	$\frac{12}{2000}$

Mash I: Intraepithelial lymphocytosis,
Mash II: Intraepithelial lymphocytosis and crypt hyperplasia
PVA: Patial voillous atrophy

جدول ۲:

شکایت‌های بالینی و اختلالات بیوشیمیایی در ۱۲ بیمار دهنده خون با

سرولوژی مثبت

شکایت‌های خفیف گوارشی	$\frac{3}{12}$
اسهال	$\frac{0}{12}$
کاهش وزن	$\frac{0}{12}$
کم‌خونی	$\frac{3}{12}$
کمبود IgA	$\frac{0}{12}$

نمودار ۱: خلاصه یافته‌ها

۲۰۰۰ مورد

پائین بودن میزان IgA ۲

Anti-Gliadin Antibody

+

۴۹ مرد ۳۸
زن ۱۱

-

۱۹۴۹

Anti-Endomysial Antibody

+

۱۲

-

اندوسکوپی
بیوپسی

→

Marsh I ۴

Marsh II ۳

Marsh IIIa ۵

بحث:

تا این اواخر سلیاک به عنوان یک بیماری مناطق اروپایی تصور می‌شد. مطالعه‌ای که بر روی شیوع سلیاک در مناطق آسیایی صورت گرفته باشد وجود ندارد^(۱۴).

علائم بیماران در ابتدا غیراختصاصی است و بیماران کم‌کم بدحال می‌شوند و معمولاً در این مرحله تشخیص درست داده نمی‌شود. تشخیص درست معمولاً در مراحل بعد و با در نظر گرفتن سیر بیماری انجام می‌شود. در بسیاری از موارد، تظاهرات به صورت تک علامتی است، مثلاً آنمی، استئوپروز، اختلال رشد و یا نازایی^(۶). ما در این مطالعه یک فراوانی $\frac{1}{166}$ برای بیماری سلیاک (موارد تشخیص داده نشده) در اهداکنندگان به ظاهر سالم خون به دست آوردیم. این

گروهی که علائم سوءجذب را از خود نشان می‌دهند وجود دارد نه در موارد بی‌علامتی که توسط غربالگری سرولوژی تشخیص داده می‌شوند^(۱۹). بنابراین شاید مناسب به نظر نیاید که در جمعیت نرمال غربالگری به عمل آید زیرا سیاست مشخصی در برخورد با این موارد وجود ندارد. پیدا کردن موارد بی‌علامتی که از لحاظ سرولوژیک مثبت هستند ممکن است تأثیرات ناخوشایندی بر روی فرد مبتلا داشته باشد. این مسئله نکته مهمی است زیرا باعث کاهش کیفیت زندگی در این افراد می‌شود. گرچه ما بر کشف یا درمان موارد علامت‌دار (که حتی علائم پاتولوژیک کمی هم دارند) تأکید داریم^(۱۵،۲۰،۲۱) ولی توصیه نمی‌کنیم که در جمعیت به ظاهر سالم جامعه به دنبال موارد بی‌علامتی سلیاک بگردیم. درمان برای موارد غیرتیپیک باید با احتیاط و بر اساس اطلاعات و راهکارهای تعریف شده صورت گیرد.

مطالعات اولیه نشانگر شیوع بالای بیماری سلیاک در ایران است. مطابق گذشته غربالگری اولیه نشانگر شیوع بالای بیماری سلیاک در ایران است. مطابق مطالعات گذشته غربالگری با آزمایش‌های سرولوژیک باعث کمتر گزارش شدن تعداد واقعی بیماران می‌شود (به علت موارد منفی کاذب)^(۱۸-۱۳). این بدان معنی است که شیوع وجود آنتی‌بادی از شیوع خود سلیاک پائین‌تر است. اما سؤال اینجاست که آیا تمام این موارد باید به عنوان بیماری سلیاک تلقی شوند و تحت درمان قرار گیرند؟ اغلب افرادی که سرولوژی مثبت داشتند هیچ علامتی از سلیاک نداشتند. به همین سبب تحت درمان رژیم فاقد گلوتن قرار نگرفتند. خوشبختانه اغلب موارد سلیاک را همین فرم‌های بی‌علامتی یا کم‌علامتی با شدت کم تشکیل می‌دهند. به هر حال تاکنون توافق کاملی برای درمان این موارد بی‌علامتی که تنها علائم سرولوژیک دارند وجود ندارد. سؤال این است که با این گروه چه باید کرد؟ افزایش مرگ و میر تنها در

References

1. Furon, R. Manuel de Prhistoire Generale. Payor, Paris. 1958.
2. Cambel H, Braidwood RJ: An old farmer's village in Turkey. Le Scienze 1970;22:96-103.
3. Anonymous Coeliac disease. IV-An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. Acta Paediatr 1953;42:231
4. Collin P: High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Scand.J.Gastroenterol 1997;32: 1129-1133.
5. Murray JA: The widening spectrum of celiac disease. Am J Clin Nut 1999;69:354-365.
6. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, et al: Coeliac disease and reproductive disorders; a neglected association. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;96:146-149.
7. Mulder CJJ et al. When is a coeliac a coeliac? Report of working group of the United Gastroenterology Week in Amsterdam 2001. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13: 1-6.
8. Marsh MN: The immunopathology of the small intestinal reaction in gluten-sensitivity. Immunol Invest 1989;18: 509-531.
9. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E: Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. Lancet 1994;343:200-203.
10. Rostami K, Mulder CJJ, Werre JM: High prevalence of undiagnosed celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in Dutch population. Scand.J.Gastroenterol 1999;34:276-279.
11. Csizmadia CGDS, Mearin ML, von Blomberg BME, et al: An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. Lancet 1999;353:813-814.
12. Marsh MN: Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). Gastroenterology 1992;102:330-354.
13. Rostami K, Tiemissen R, Kerckhaert J, et al: Anti-endomysium and Antigliadin antibodies in untreated celiacs: disappointing in clinical practice. Am J Gastroenterol 1999;94:888-894.
14. Khuffash FA, Tungekar MF: Coeliac disease among children in Kuwait: difficulties in diagnosis and management. Gut 1987;28:1595-1599.
15. Rostami K, Mulder CJJ, van Overbeek FM, et al: Should relatives of coeliac with mild clinical complaints undergo a small bowel biopsy despite negative serology. Eur.J. Gastroenterol.Hepatol. 2000;12: 51-56.
16. Dickey W., McMillan SA, Hughes DF Sensitivity of serum tissue transglutaminase antibodies for endomysial antibody positive and negative coeliac disease Scand J Gastroenterol 2001;36:511-514.
17. Prasad S, Thomas P, Nicholas DS, et al: Adult endomysial antibody-negative coeliac disease and cigarette smoking. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:667-671.
18. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, et al: Low prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1507-1510.
19. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al: Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. Lancet 2001;358:356-361.
20. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA: Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. Am J Gastroenterol 2000;95: 712-714.
21. Kaukinen K, Maki M, Partanen J, et al: Celiac disease without villous atrophy: revision of criteria called for. Dig Dis Sci 2001;46:879-887.