

## مقاله گزارش مورد

## درگیری کبدی در بیماری سلیاک: معرفی یک مورد

دکتر امیر حسین جعفری سپهر<sup>۱</sup>، دکتر ناصر ابراهیمی دریانی<sup>۲</sup>، دکتر مریم تاجیک<sup>۱</sup>، دکتر محمد بشاشتی<sup>۱</sup>  
<sup>۱</sup> پژوهشگر، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> استاد، بخش گوارش، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

علائم خارج روده‌ای متعددی در ارتباط با بیماری سلیاک ذکر شده‌اند که از جمله آنها اختلالات کبدی-صفاوی می‌باشند. این مقوله در سالهای اخیر بیشتر مورد توجه محققین قرار گرفته است. در این مقاله گزارش مورد، آقای ۳۴ ساله با افزایش آنزیمهای کبدی و تشخیص اولیه کبد چرب غیرالکلی که در نهایت با توجه به عدم پاسخ به درمان و نتایج آزمایشها و بیوپسی ژژنوم برای وی تشخیص بیماری سلیاک با تظاهرات اولیه کبدی مطرح گردید، معرفی می‌شود.

**کلید واژه:** سلیاک، تظاهرات کبدی، علائم خارج روده‌ای

گوارش / دوره ۱۱، شماره ۱، بهار ۱۳۸۵، ۴۲-۴۴

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۲۲

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۲۸

تاریخ پذیرش: ۸۵/۲/۳۱

## زمینه و هدف

بیماری سلیاک، نوعی بیماری است که در آن عدم تحمل روده باریک به گلوتن وجود دارد. (۱). علائم خارج روده‌ای متعددی در این بیماری ذکر شده‌اند که از جمله آنها اختلالات کبدی-صفاوی می‌باشد. تاکنون گزارشهای متعددی مبنی بر درگیری کبدی در مبتلایان به سلیاک منتشر گردیده، ولی اهمیت آن در سالهای اخیر بیشتر مورد توجه محققین قرار گرفته است. (۱-۳)، در زیر یک مورد درگیری کبدی در بیماری سلیاک معرفی می‌گردد.

## گزارش مورد

بیمار آقای ۳۴ ساله، اهل تنکابن، ساکن کرج و کارمند بود که در آزمایشهای انجام شده به صورت اتفاقی متوجه افزایش آنزیمهای کبدی شده بود. در شرح حال بیمار هیچ‌گونه شکایتی شامل اسهال و بیوست، بی‌اشتهایی، ضعف و بی‌حالی، تهوع و استفراغ، زردی و درد شکمی وجود نداشت. سابقه مصرف سیگار و الکل، بیماری طبی، مصرف دارو، تزریق خون و عمل جراحی را ذکر نمی‌کرد. در اقوام نزدیک بیمار سابقه‌ای از بیماریهای گوارشی و کبدی وجود نداشت. در معاینه عمومی بیمار یافته غیرطبیعی وجود نداشت. نمایه توده بدنی ۲۷/۴ بود. نتایج آزمایشهای به عمل آمده از بیمار در اولین ویزیت در جدول ۱ آمده است.

نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش گوارش

تلفن: ۸۸۷۹۹۴۴۶، نمابر: ۸۸۷۹۹۸۴۰

E-mail: nebrahim@sina.tums.ac.ir

در سونوگرافی انجام شده از کبد و مجاری صفاوی افزایش اکوی کبدی گزارش شد (شکل ۱). با توجه به اضافه وزن بیمار و نتایج آزمایشها و گزارش سونوگرافی با تشخیص کبد چرب غیرالکلی، برای بیمار رژیم کم‌کالری و کم‌چرب آغاز گردید و همراه با رژیم غذایی از ویتامین E (۴۰۰ واحد روزانه) نیز استفاده شد. علی‌رغم اقدامات انجام شده، در

جدول ۱: آزمایشهای بیمار

آزمایشهای خونی	کلیسترو	۱۸۴ mg/dl
گلبولهای سفید	۴۸۰۰ /μl	۳۴ mg/dl
هموگلوبین	۱۴/۶ g/dl	۱۵۰ mg/dl
پلاکت	۲۳۴۰۰۰ /μl	۸۸ mg/dl
زمان پروترومبین	۱۳ s	۵۴ u/l
زمان نسبی ترومبوپلاستین	۳۰ s	مارکرهاي و بیروسی
ESR	۱۲/ 1st hour	HBsAg منفی
بیوشیمی کبدی	HCV Ab	منفی
AST	۷۸ U/l	آزمونهای ایمونولوژیک
ALT	۱۲۲ U/l	ANa منفی
آلکانل فسفاتاز	۲۴۶ U/l	Anti LKM1 منفی
بیلی‌روبین توتال	۱ mg/dl	IgG
بیلی‌روبین مستقیم	۰/۲ mg/dl	IgM
بیوشیمی خون	IgA	۱۲۰ mg/dl
تری‌گلیسیرید	۱۹۵ mg/dl	مس ادرار ۲۴ ساعته
		۳۰ μg

## بحث

بیماری سلیاک با انواع مختلف اختلالات کبدی می‌تواند همراهی داشته باشد (جدول ۳). در صورت فقدان بیماریهای دیگر، بررسیهای تشخیصی در بیماران با افزایش سطح آنزیمهای کبدی در ۹-۶ درصد موارد منجر به تشخیص بیماری سلیاک می‌شود. (۲ و ۳)، از طرفی افزایش خفیف تا متوسط آنزیمهای کبدی در ۱۵ تا ۵۵ درصد بیماران مبتلا به سلیاک قابل مشاهده است. (۳)، همچنین تاکنون حداقل ۳ گزارش مورد در رابطه با کبد چرب در بیماران مبتلا به سلیاک منتشر شده است. (۱۹-۲۱)، در تمامی این بیماران، کبد چرب پیشرفته به همراه

جدول ۳: ارتباط سلیاک با بیماریهای کبدی بر اساس مطالعات به عمل آمده

نتیجه مطالعه	تعداد بیماران	نویسنده مسؤول	هدف مطالعه
٪۹	۵۵	VOLTA <sup>4</sup>	شیوع سلیاک در بیماران با افزایش بدون علت آنزیمهای کبدی
٪۶	۳۲۷	LINDGREN <sup>5</sup>	
٪۹	۱۴۰	BARDELLA <sup>6</sup>	شیوع اختلالات آزمونهای کبدی در بیماران مبتلا به سلیاک
٪۳۹	۷۵	HAGANDER <sup>7</sup>	
٪۶۰	۶۵	BONAMICO <sup>8</sup>	شیوع اختلالات آزمونهای کبدی در بیماران مبتلا به سلیاک
٪۴۷	۱۳۲	JACOBSEN <sup>9</sup>	
٪۴۲	۱۵۸	BARDELLA <sup>10</sup>	شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به سلیاک
٪۴۰	۱۷۸	NOVACEK <sup>11</sup>	
٪۳	۱۴۳	KINGHAM <sup>12</sup>	شیوع ***PBC در بیماران مبتلا به سلیاک
٪۰.۲۲	۸۹۶	SORENSEN <sup>13</sup>	
٪۰.۲۸	۷۷۳۵	SORENSEN <sup>13</sup>	شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به PSC ****
٪۶	۶۷	KINGHAM <sup>12</sup>	
٪۷	۵۷	DICKEY <sup>14</sup>	شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به PBC
٪۲.۶	۳۷۸	GILLET <sup>15</sup>	
٪۰	۶۵	BARDELLA <sup>16</sup>	شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به هیپاتیت خودایمن
٪۳.۵	۱۷۳	VOLTA <sup>17</sup>	
٪۰	۶۲	VOLTA <sup>17</sup>	شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به هیپاتیت خودایمن در بیماران مبتلا به سلیاک
٪۳	۷۳	SCHRUMPF <sup>18</sup>	
٪۱	۶۱	VOLTA <sup>17</sup>	شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به هیپاتیت خودایمن
٪۴	۱۸۱	VOLTA <sup>17</sup>	
٪۱.۶	۱۷۸	NOVACEK <sup>11</sup>	شیوع هیپاتیت خودایمن در بیماران مبتلا به سلیاک
٪۲.۳	۱۷۱	JACOBSEN <sup>9</sup>	

\* Anti-Endomysial Antibody

\*\* Anti-Gliadin Antibody

\*\*\* Primary Biliary Cirrhosis

\*\*\*\* Primary Sclerosing Cholangitis

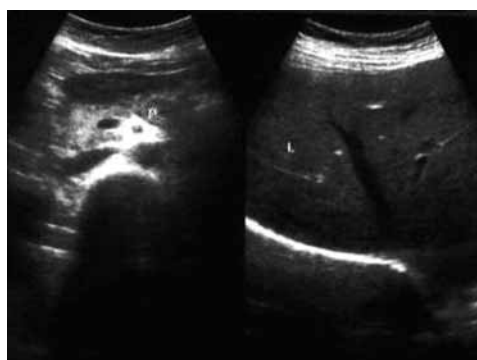


شکل ۱: سونوگرافی کبدی قبل از شروع درمان

آزمایشهای بیمار همچنان افزایش آنزیمهای کبدی مشهود بود. با توجه به عدم پاسخ به درمان، برای بیمار بیوپسی کبد انجام شد که گزارش آن هیپاتیت مزمن فعال درجه ۲ (grade) و مرحله ۴ (stage) بود. شواهدی به نفع استئاتوز وجود نداشت. در آزمایشهای تکمیلی انجام شده از بیمار میزان AEA\* برابر با ۲۷ و AGA\*\* برابر با ۶۰ گزارش شد. برای بیمار بیوپسی از ژژونوم انجام شد که نتیجه آن منطبق با بیماری سلیاک گزارش گردید. پس از گذشت ۶ ماه از آغاز رژیم فاقد گلوتن، آنزیمهای کبدی و سونوگرافی بیمار به حالت طبیعی بازگشتند. در حال حاضر حدود یک سال از شروع رژیم فاقد گلوتن می‌گذرد. در آزمایشهایی که در مقاطع زمانی ۹ ماه و ۱۲ ماه از شروع رژیم به عمل آمد همچنان آنزیمهای کبدی در حد طبیعی بوده‌اند (جدول ۲). AGA ۱۲ ماه پس از درمان برابر با ۸ بود. سونوگرافی به عمل آمده ۱۲ ماه بعد از شروع رژیم نیز طبیعی می‌باشد (شکل ۲).

جدول ۲: مقادیر آنزیمهای کبدی و آلکالین فسفاتاز بیمار در مراحل مختلف پیگیری

آنزیمهای کبدی	۶ ماه	۹ ماه	۱۲ ماه
ALT (U/l)	۳۰	۳۵	۳۲
AST(U/l)	۲۶	۲۱	۲۷
ALK-P(U/l)	۱۲۸	۱۳۹	۱۷۳



شکل ۲: سونوگرافی کبدی ۱۲ ماه پس از شروع درمان

است. بر اساس فرضیه دوم التهاب مزمن مخاط روده نقش اصلی را در این مورد ایفا می‌کند. اثر مشابه این التهاب در سایر بیماریهای التهابی روده از جمله کولیت اولسرو نیز مشاهده می‌گردد. (۱ و ۳)

در مطالعات صورت گرفته، استفاده از رژیم غذایی فاقد گلوتن باعث بهبود وضعیت آنزیمهای کبدی، حذف آنتی‌بادی‌های غیرطبیعی و بازگشت مخاط دوازدهه به وضعیت طبیعی می‌گردد. در این مطالعات میزان طبیعی شدن آنزیمهای کبدی پس از رژیم فاقد گلوتن بین ۷۵-۹۶٪ گزارش شده است. در بیمار ما نیز با اعمال رژیم فاقد گلوتن آنزیمهای کبدی به سطح طبیعی بازگشتند. (۱ و ۲)

### نتیجه‌گیری

با توجه به امکان ارتباط بیماریهای کبدی و در رأس آنها افزایش آنزیمهای کبدی با بیماری سللیک در بیماران که با تظاهرات کبدی مراجعه می‌نمایند و دارای تظاهرات غیررایج می‌باشند و یا به درمان پاسخ مناسب نمی‌دهند تشخیص سللیک را باید مد نظر داشت.

بزرگی کبد و افزایش قابل توجه آنزیمهای کبدی وجود داشته است. هرچند بر اساس شواهد، این نکته به نظر می‌رسد که ارتباط موجود میان سللیک و کبد چرب چندان قوی نیست، با توجه به شیوع بالای کبد چرب در جوامع پیشرفته احتمالاً وقوع همزمان آن با سللیک ناشی از تصادف می‌باشد. از طرفی ارتشاح چربی در بافت کبدی می‌تواند ناشی از کاهش وزن شدید و سوء جذب در بیماران مبتلا به سللیک باشد. (۱)

برای بیمار معرفی شده در این گزارش ابتدا تشخیص کبد چرب غیرالکلی مطرح شد ولی بررسیهای بیشتر تشخیص کبد چرب را رد و هیپاتیت مزمن فعال غیراختصاصی را مطرح کرد.

علت افزایش آنزیمهای کبدی در مبتلایان به سللیک هنوز مشخص نیست. در این رابطه دو فرضیه وجود دارد. فرضیه اول ادعان می‌دارد که علت افزایش آنزیمهای کبدی در بیماری سللیک به احتمال قوی ناشی از افزایش نفوذپذیری روده نسبت به سموم و آنتی‌ژن‌هایی است که از طریق گردش پورت وارد کبد می‌شوند، چرا که میزان نفوذپذیری جدار روده در بیماران مبتلا به سللیک و افراد خانواده آنها بیشتر از حد نرمال

## References

1. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastro Hepatol* 2004; 2: 107-12.
2. Maggiore G, Caprai S. The liver in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 117-9.
3. Thevenot T, Mathurin P, Di Martino V, Nguyen-Khac E, Canva-Delcambre V, Campin G, et al. Celiac disease and liver involvement. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 28-42.
4. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352: 26-9.
5. Lindgren S, Sjoberg K, Eriksson S. Unsuspected coeliac disease in chronic "cryptogenic" liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 661-4.
6. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-7.
7. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjolund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977; 2: 270-2.
8. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F. Hepatic damage during celiac disease in childhood. *Minerva Pediatr* 1986; 38: 959-62.
9. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 656-62.
10. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 833-6.
11. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 283-8.
12. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120-2.
13. 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 data. *Gut* 1999; 44: 736-8.
14. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 328-9.
15. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 672-5.
16. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1524-6.
17. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609-13.
18. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 21: 1061-6.
19. Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, Arad E, Boss JH. Massive hepatic steatosis complicating adult celiac disease: report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1186-9.
20. Capron JP, Sevenet F, Quenum C, Doutrelot C, Capron-Chivrac D, Delamarre J. Massive hepatic steatosis disclosing adult celiac disease. Study of a case and review of the literature. *Gastroenterol Clin Biol* 1983; 7: 256-60.
21. Sood A, Midha V, Sood N. Nonalcoholic steatohepatitis, obesity and celiac disease (letter). *Indian J Gastroenterol* 2003; 22: 156.

## **Liver Abnormality in Celiac Disease: Report of a Case**

**Jafari Sepehr AH**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Ebrahimi Daryani N**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Tajik M**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Bashashati M**

Department of  
Gastroenterology, Imam  
Khomeini Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

**Corresponding Author:**

*Nasser Ebrahimi Daryani M.D.,  
Department of Gastroenterology,  
Imam Khomeini Hospital,  
Keshavarz Blvd, Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 88799446  
Fax: +98 21 88799840  
E-mail:  
nebrahim@sina.tums.ac.ir*

### **ABSTRACT**

Many extra-intestinal manifestations are associated with celiac disease. One of the most important of them is hepatobiliary abnormalities. This association is recently under consideration. We report a 34-year-old man with elevated liver enzymes and primary diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. Further follow up revealed celiac disease as the proper diagnosis in this patient. *Govaresh/* Vol. 11, No. 1, Spring 2006; 42-44

**Keywords:** Celiac, Liver abnormality, Extra-intestinal manifestations