

## غربال‌گری بیماری سلیاک در کودکان کرمانی مبتلا به اختلال رشد با یا بدون اسهال مزمن

صدیقه امینی رنجبر<sup>۱</sup>، امیرحسین رضاپور<sup>۲</sup>، نوذر نخعی<sup>۳</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** هدف از این مطالعه ارزیابی بازده غربال‌گری بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به اختلال رشد با یا بدون اسهال مزمن بود.

**روش:** این مطالعه به صورت آینده‌نگر ظرف مدت شش ماه در سال ۱۳۸۸ انجام شد و در آن ۱۴۴ کودک بین یک تا چهارده سال با وزن کمتر از صدک پنجم با یا بدون اسهال مزمن مورد بررسی قرار گرفتند. محل جمع‌آوری نمونه‌ها مطب یکی از پژوهشگران، درمانگاه‌های بهداشتی-درمانی، مدارس و درمانگاه فوق تخصصی بیمارستان افضل‌پور بود. غربال‌گری با اندازه‌گیری آنتی‌بادی بر علیه ترانس گلوتامیناز بافتی (tTG) از نوع IgG صورت گرفت. کلیه کودکانی که تست مثبت داشتند، مورد اندوسکپی فوقانی با ویدئو اندوسکپی کودکان پنتاکس ساخت آلمان قرار گرفتند. تشخیص قطعی با بیوپسی روده کوچک و بررسی بافت‌شناسی داده شد.

**یافته‌ها:** میانگین وزن کودکان مورد بررسی  $14 \pm 4/2$  کیلوگرم و میانگین سن آنان  $6 \pm 3/3$  سال بود. حدود یک سوم کودکان اسهال داشتند. سرولوژی در  $11/1$  درصد موارد مثبت بود. سلیاک در کلیه افراد تست مثبت ثابت شد و بنابراین در این مطالعه ارزش اخباری تست tTG  $100$  درصد بود. اختلاف آماری معنی‌داری بین وقوع سلیاک با متغیرهای سن ( $P=0/445$ )، جنس ( $P=0/859$ ) و اسهال مزمن ( $P=0/137$ ) مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به شیوع بالای سلیاک در کودکان مبتلا به اختلال رشد در این مطالعه و ارزش اخباری مثبت  $100$  درصد تست tTG در این بررسی، غربال‌گری کودکان مبتلا به اختلال رشد با یا بدون اسهال از نظر سلیاک منطقی به نظر می‌رسد.

**واژه‌های کلیدی:** سلیاک، سرولوژی، اسهال مزمن، اختلال رشد

۱- دانشیار بیماری‌های کودکان، مرکز تحقیقات مدیریت ارایه خدمات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- دستیار بیماری‌های کودکان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی

کرمان ۳- استاد پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

\* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: aminiranjbars@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۳/۱۷ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۱/۵/۶ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۵/۲۵

## مقدمه

بیماری سلیاک یک بیماری روده باریک است که با مکانیسم ایمنی به دلیل حساسیت دائمی به گلوتن موجود در گندم و جو پیش می‌آید (۱،۲). این بیماری در اروپا، شمال آفریقا، آسیا و شمال و جنوب آمریکا شایع است (۳-۶). مطالعات اپیدمیولوژیک در اروپا و آمریکا شیوع بیماری را بالا و حدود ۱-۵٪ در صد جمعیت عمومی و متوسط زمان تأخیر در تشخیص را ۴/۹ سال برآورد کرده‌اند (۲،۷). شیوع این بیماری در ایران یک درصد می‌باشد (۱) و در کودکان مبتلا به اختلال رشد در یک بررسی در ایتالیا ۲/۳ درصد گزارش شده است (۸). در مطالعه‌ای در اروپا، نسبت بیمارانی که از طریق علائم بالینی تشخیص داده شده‌اند به بیمارانی که از طریق غربال‌گری تشخیص داده شده‌اند یک به هفت گزارش شده است (۹) به نظر می‌رسد که شیوع این بیماری بیش از موارد گزارش شده باشد؛ علت این موضوع می‌تواند به دلیل در نظر نداشتن این بیماری و نبودن شکایات کلاسیک در افراد مبتلا باشد که گاهی اوقات باعث تأخیر در تشخیص به مدت ۱۴-۷ سال می‌گردد (۱۰). علائم سلیاک به دو صورت تیبیک و آتیپیک دیده می‌شود. بیماران سلیاکی که تظاهرات بالینی تیبیک ندارند، موارد نهفته یا بالقوه هستند که در طی غربال‌گری کشف می‌شوند (۲،۸). از طرفی فرم‌های آتیپیک گاهی اوقات تا ۵۰ درصد موارد شکایات گوارشی جدی ندارند (۲،۵،۱۱) و در عوض علائم مرتبط با عوارض انتروپاتی از جمله لمفوم، کمبود وزن، استئوپوروز و آتاکسی ظاهر می‌گردند (۱۴-۱۲،۸). دسترسی به تست‌های سروولوژی با ویژگی بالا و استفاده از آن‌ها جهت غربال‌گری در دو دهه اخیر اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژی مفیدی از بیماری سلیاک فراهم کرده است (۲،۸). با وجود افزایش سالانه موارد سلیاک تشخیص داده شده، هنوز تأخیر در تشخیص این بیماری به دلایل فوق‌الذکر وجود دارد. تشخیص این بیماری از چند جهت اهمیت ویژه‌ای دارد. اول

این که بیماری سلیاک از جمله بیماری‌هایی است که تمامی شرایط غربال‌گری را طبق ضوابط WHO دارا می‌باشد (۱۵). دوم آن که غربال‌گری آن با استفاده از تست ارزان قیمتی که از حساسیت و ویژگی بالایی (حساسیت=۹۸-۹۵ و ویژگی=۹۹-۹۸) برخوردار است امکان دارد (۲،۶). سوم آن که درمان قطعی با حذف گندم و جو از رژیم غذایی (بدون تحمیل خرج اضافی) فراهم می‌شود و در نهایت با این کار خطر عوارض متعدد از جمله سرطان‌های گوارشی به صفر نزدیک می‌شود (۱۵). ایران نیز از جمله کشورهایی است که سلیاک در آن شایع (۱٪) می‌باشد (۱) چرا که گندم قوت اصلی مردم می‌باشد. تابلوی تیبیک سلیاک در کودکان، اسهال مزمن (بیش از دو هفته) می‌باشد. تظاهرات آتیپیک آن اختلال رشد، کوتاهی قد، کم خونی فقر آهن، هیپاتیت، اختلال خلق، آتاکسی، صرع، یبوست، استفراغ، نازایی، هیپوپلازی مینای دندان، تأخیر در بروز صفات ثانویه جنسی و... می‌باشند (۱۶،۹). اختلال رشد به‌عنوان یک علامت سلیاک اغلب از نظرها دور می‌ماند در صورتی که این علامت در ۳۶ درصد بیماران سلیاکی دیده می‌شود (۹). با توجه به میزان یک درصدی شیوع سلیاک در ایران (۱)، وفور اختلال رشد در این بیماری و در کودکان کرمانی و شیوع بالای این بیماری (۲/۳٪) در مطالعات انجام شده در کودکان مبتلا به اختلال رشد (۸) و از طرفی در دسترس بودن آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز (anti-tissue transglutaminase IgG antibody test: tGT) با حساسیت و ویژگی بالا و هزینه نسبتاً پایین بر آن شدیم تا با استفاده از تست tTG کودکان کم وزن را غربال‌گری نموده تا با این کار شاید بتوان به تشخیص زودرس سلیاک در این کودکان با علائم آتیپیک دست یافت.

## روش بررسی

این بررسی به صورت آینده‌نگر بر روی ۱۴۴ کودک ۱۴-۱ سال که دچار اختلال رشد (وزن زیر صدک پنجم) با

## نتایج

از بین ۱۴۴ کودک ۱ تا ۱۴ ساله که دچار اختلال رشد (وزن زیر صدک پنجم) با یا بدون اسهال مزمن (بیش از دو هفته) بودند، ۷۸ نفر دختر (۵۴/۲٪) بودند (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی کودکان مبتلا به اختلال رشد با یا بدون اسهال

| بر اساس سن و جنس (۱۴۴ نفر) |      | فراوانی<br>متغیر |
|----------------------------|------|------------------|
| تعداد                      | درصد |                  |
| ۶۷                         | ۴۶/۵ | ۵ سال یا کمتر    |
| ۷۷                         | ۵۳/۵ | بالای ۵ سال      |
| ۶۶                         | ۴۵/۸ | پسر              |
| ۷۸                         | ۵۴/۲ | دختر             |

اکثر کودکان (۵۳/۴٪) مورد مطالعه بیشتر از پنج سال سن داشتند (جدول ۱). میانگین ( $\pm$  انحراف معیار) سنی و وزنی نمونه مورد بررسی به ترتیب  $۳/۳ \pm ۶/۳$  سال و  $۱۴ \pm ۴/۲$  کیلوگرم بود.

۳۹ نفر (۲۷/۱ درصد) از اسهال مزمن شاکی بودند. در مجموع از ۱۴۴ بیمار، ۱۶ نفر (۱۱/۱٪) تست مثبت TG داشتند که در همه موارد بیوپسی نیز حاکی از بیماری سلولیک بود. ارزش اخباری تست tTG در مطالعه حاضر ۱۰۰ درصد بود.

۱۱/۵ درصد دختران و ۱۰/۶ درصد پسران مورد مطالعه از سلولیک رنج می بردند. این بیماری در ۹ درصد کودکان پنج سال و کمتر از پنج سال و ۳۱ درصد کودکان بالای پنج سال مشاهده گردید. میزان بیماری در کودکان مبتلا به اسهال مزمن (۱۷/۹٪) دو برابر کودکان بدون اسهال (۸/۶٪) بود (جدول ۲). اختلاف آماری معنی داری بین سن، جنس و اسهال مزمن با و فور سلولیک مشاهده نشد (جدول ۲).

یا بدون اسهال مزمن (بیش از دو هفته) بودند، در نیمه دوم سال ۱۳۸۸ انجام شد. محل جمع آوری نمونه ها مدارس، مراکز بهداشتی-درمانی، درمانگاه تخصصی بیمارستان افضل پور و مطب یکی از پژوهشگران بود. شرط ورود به مطالعه داشتن وزن زیر صدک پنجم با یا بدون اسهال مزمن و نداشتن هیچ گونه بیماری زمینه ای توجیه کننده وزن پایین بود. غربالگری اولیه با اندازه گیری آنتی بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی از نوع IGg در خون انجام می شد. کودکانی که سرولوژی آنان مثبت بود همگی توسط فوق تخصص گوارش کودکان با ویدئو اندوسکوپ کودکان پنتاکس ساخت آلمان مورد اندوسکپی فوقانی قرار می گرفتند.

حجم نمونه بر اساس شیوع بیماری سلولیک در جمعیت سالم ایرانی (۱) و کودکان مبتلا به اختلال رشد ایتالیایی (۸) برآورد شده است.

پس از توضیح پیرامون نحوه پژوهش و منافع و عوارض احتمالی آن از والدین کودکان رضایت کتبی اخذ شد. انجام این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان به تأیید رسید. در کلیه افراد دو تاسه بیوپسی از قسمت اول و دوم دوازدهه گرفته می شد و در فرمالین نگهداری و به بخش پاتولوژی بیمارستان افضل پور ارسال می گردید. سایر اطلاعات مورد نظر از جمله جنس، سن، وزن، شکایت اصلی، نتیجه سرولوژی و یافته پاتولوژی توسط پرسش نامه جمع آوری می شد. ارزش اخباری مثبت tTG در قیاس با گزارش آسیب شناسی به عنوان معیار طلایی محاسبه گردید.

پیامد نهایی برنامه غربالگری به عنوان ملاک اثربخشی در نظر گرفته شد، به این ترتیب که هر مورد که طی دو مرحله آزمایش سرولوژی و آندوسکپی مثبت می شد به عنوان یک واحد اثر بخشی در نظر گرفته می شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار SPSS17 آنالیز شد. برای مقایسه نتایج از آزمون های مجذور کای و دقیق فیشر استفاده گردید

به‌تنهایی (۸/۶٪) بود؛ هرچند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

ارزش اخباری مثبت تست tTG از نوع IgG در این مطالعه ۱۰۰ درصد بود که با مطالعه انجام شده در اسرائیل (۲) و یا برخی مطالعات در آمریکا (۱۸) هم‌خوانی نزدیکی دارد. همه این ارقام بر انتخاب این تست به‌عنوان تست برتر برای غربال‌گری سلیاک دلالت می‌کنند. در ضمن اندازه‌گیری آنتی‌بادی IgG باعث کاهش هزینه‌ها به‌دلیل عدم نیاز به اندازه‌گیری سطح IgA سرم می‌گردد. علاوه بر آن در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ در آمریکا انجام شد راهکارهای مختلفی برای غربال‌گری بیماری سلیاک مقایسه شدند و نهایتاً انجام tTG اولیه و سپس اندوسکپی و بیوپسی به‌عنوان مقرون به صرفه‌ترین راهکار پیشنهاد شد (۱۸).

با توجه به شیوع ۱۱ برابری سلیاک در بین کودکان کرمانی دچار اختلال رشد در مقایسه با جمعیت عمومی ایران (۱٪) ضرورت غربال‌گری قابل دفاع است (۱). علاوه بر آن با توجه به حساسیت و ویژگی بالای تست tTG در این بررسی و همچنین در سایر مطالعات موجود (۱۸)، غربال‌گری سرولوژیک بیماری سلیاک نه تنها در بررسی کودکان با وزن کمتر از صدک پنجم توصیه می‌شود بلکه برای بررسی کودکان با سایر شکایات آتپیک سلیاک نیز به‌طور جد پیشنهاد می‌شود هرچند که مطالعات بیشتری برای اثبات ضرورت این پیشنهاد توصیه می‌شود.

**جدول ۲.** مقایسه فراوانی (درصد) ابتلا به بیماری سلیاک بر حسب برخی متغیرهای زمینه‌ای در جمعیت مورد بررسی (۱۴۴ نفر)

| متغیرهای زمینه‌ای | بیماری سلیاک  |           | P     |
|-------------------|---------------|-----------|-------|
|                   | دارد (%)      | ندارد (%) |       |
| گروه سنی          | ۵ سال یا کمتر | ۹ (۹)     | ۰/۴۴۵ |
|                   | بالای ۵ سال   | ۱۰ (۱۳)   |       |
| جنس               | پسر           | ۷ (۱۰/۶)  | ۰/۸۵۹ |
|                   | دختر          | ۹ (۱۱/۵)  |       |
| اسهال مزمن        | دارد          | ۷ (۱۷/۹)  | ۰/۱۳۷ |
|                   | ندارد         | ۹ (۸/۶)   |       |

### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که وفور بیماری سلیاک در کودکان کرمانی مبتلا به اختلال رشد با یا بدون اسهال مزمن (۱۱/۱٪) یازده برابر جمعیت معمولی ایرانی (۱٪) است (۱). این رقم نسبت به مطالعه ایتالیا (۲/۳٪) و نسبت به شیوع کلی سلیاک در بین کودکان با شکایات مشکوک به سلیاک در مونترال (۱۷٪) اختلاف بارزی دارد (۸،۱۷). علل این تفاوت‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت‌های عادات غذایی، نژادی، نوع مطالعه و جمعیت مورد بررسی باشد. در این مطالعه وفور سلیاک در بین کودکان مبتلا به اسهال مزمن (۱۷/۹٪) که شایع‌ترین شکایت بیماری سلیاک می‌باشد دو برابر کودکان مبتلا به اختلال رشد

## References

1. Malekzadeh R, Shakeri R. Celiac disease in Iran. *Tehran University Medical Journal* 2007; 64(2): 1-11 [Persian].
2. Yagil Y, Goldenberg I, Arnon R, Ezra V, Ashkenazi I. Serologic testing for celiac disease in young adult –A cost- Effect analysis. *Dig Dis Sci* 2005; 50(4): 796-805.
3. Accomando S, Cataldo F. The global village of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36(7): 492-8.
4. Colin P, Vilska S, Heinonen PK, Hallstrom O, Pikkarainen P. Infertility and Celiac disease. *GUT* 1999; 39: 382-40.
5. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of Celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroentrol* 2000; 20(3): 636-51.
6. Korponay-Szabo I.R, Szabados K, Pustazi J, Uhrin K, Ludmany E, Nemes E, et al. Population screening for celiac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: Diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335: 1244-7.
7. Goggins M, Kelleher D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroentrol* 1994; 89(8 suppl): S2-17.
8. Berti I, Della Vedva R, Paduano R, Devetta M, Caradonna M, Villanacci V, et al. Coeliac disease in primary care: Evaluation of a case-finding strategy. *Dig Liver Dis* 2006; 38(7): 461-7.
9. Maki M, Colin P. Celiac diseases, In: kliegman MR, Behrman ER, Jenson HB, Stanton F (editors), *Nelson textbook of pediatrics*, 18<sup>th</sup> ed., Philadelphia, Saunders, 2011; P 1264.
10. Davidson A.G, Hassal E.G. Screening for celiac disease. *Can Med Assoc J* 1997; 157(5): 547-8.
11. Farrell RJ, Kelly CP, Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 180-188.
12. Mazure R, Vazquez H, Gonzalez D, Mautalen C., Pedreira S, Boerr L, et al. Bone mineral affection in asymptomatic adult patients with celiac disease. *Am J Gastroentrol* 1994; 89(12): 2130-4.
13. Farre C, Domingo-Domenech E, Font R, Marques T, Fernandez de Sevilla A, Alvaro T, et al. Celiac disease and lymphoma risk: A multycenteric case-control study in Spain. *Dig Dis Sci* 2004; 49(3): 408-12.
14. Freeman HJ. Lymphoproliferative and intestinal malignancies in 214 patients with biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroentrol* 2004; 38(5): 429-34.
15. Cataldo F, Accomando S. Celiac disease: To screen or not screen the general population? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40(4): 421-2.
16. Martucci S, Biagi F, Di Sabatino A, Corazza GR. Celiac disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34(suppl 2): 150-3.
17. Cahrtrand L.J, Agulnik J, Vanounou T, Russo P.R, Baehler P, Seidman E.G. Effectiveness of antigliadin antibodies as a screening test for celiac disease in children. *Can Med Assoc J* 1997; 157(5): 527-33.
18. Dorn S.D, Matchar D.B. Spencer D, David B. Cost- effective analysis of strategies for diagnosing celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 680-88.

## Screening for Celiac Disease in Growth Retarded Children with or without Chronic Diarrhea: a Study on Children in Kerman/Iran

Amini-Ranjbar S., M.D. <sup>1\*</sup>, Rezapour AH., M.D. <sup>2</sup>, Nakhaee N., Ph.D. <sup>3</sup>

1. Associate Professor of Pediatric Gastroenterology, Research Center for Health Services Management, Kerman University of Medical Sciences
2. Resident of Pediatrics, Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Professor of Community Medicine, Kerman Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

\* Corresponding author; e-mail: aminirangbars@yahoo.com

(Received: 5 June 2012 Accepted: 15 August 2012)

### Abstract

**Background & Aims:** The aim of this study was to determine the yield of screening for celiac disease in children with failure to thrive and with or without chronic diarrhea.

**Methods:** In this prospective study, 144 children aged 1-14 years and weighed below the fifth percentile with or without chronic diarrhea were studied during six months in 2010. Sample collection was done in the private office of one of the researchers, health care clinics, schools, and subspecialty clinic of Afzalipour Hospital, Kerman/ Iran. Screening was done by measuring anti-tissue transglutaminase IgG antibody test (tTG test). All positive cases underwent upper endoscopy with pediatric Pentax video endoscope. Definitive diagnosis was made by doing small intestine biopsy and histological study.

**Results:** Mean weight and age of children were respectively  $14 \pm 4.2$ kg and  $6 \pm 3.3$  years. One third of subjects had diarrhea. Positive tTG test was observed in 11.1% of children. Celiac was confirmed in all seropositive subjects by intestinal biopsy. Therefore, the predictive value of tTG test was 100%. There was no significant relationship between the prevalence of celiac and variables of age ( $p=0.445$ ), sex ( $p=0.859$ ) and chronic diarrhea ( $p=0.137$ ).

**Conclusion:** Regarding the relatively high prevalence of celiac disease in growth retarded children (11.1%), and high sensitivity (100%) of tTG test found in the present study, screening of growth retarded children with or without chronic diarrhea for celiac disease seems logical.

**Keywords:** Celiac disease, Chronic diarrhea, Serology, Failure to thrive

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2013; 20(2): 109-114