

بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت وابسته به

انسولین (تیپ ۱)

مرکز طبی کودکان، ۸۲ - ۱۳۸۰

دکتر فاطمه فرهمند (فوق تخصص)*، دکتر آریا ستوده (فوق تخصص)**

* گوارش اطفال، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** غدد درون ریز، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: مطالعات زیادی در مورد شیوع بالای بیماری سلیاک همراه با دیابت تیپ ۱ در اروپا انجام شده است. شیوع بیماری سلیاک مبتلا به IDDM در آمریکای شمالی و اروپا ۷-۵٪ بوده است. این مطالعه جهت بررسی شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت تیپ ۱ میباشد...

مواد و روش‌ها: ۳۵ بیمار مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان طی سالهای ۸۲ - ۱۳۸۰ با دیابت ثابت شده، جهت بیماری سلیاک، تحت غربالگری قرار گرفتند. بدین جهت برای همه، آنها تست سرمی EMA-IgA درخواست شد. در مواردی که تست فوق مثبت بود، تحت بیوپسی دئودنوم قرار می گرفتند.

یافته‌ها: در سه بیمار (۸/۵۷٪) نتیجه تست سرمی EMA مثبت بود. هر سه نفر تحت بیوپسی روده کوچک قرار گرفتند. تغییرات واضح پاتولوژی مطابق با بیماری سلیاک در ۲ نفر مشاهده شد. تغییرات پاتولوژی طیفی از آتروفی فوکال یا توتال بود (I-March III).

نتیجه گیری و توصیه‌ها: شیوع تست مثبت EMA در بیماران مبتلا به IDDM بالاست. EMA یک تست غربالگری حساسی است. غربالگری برای تشخیص بیماری سلیاک با انجام تست سرولوژی EMA در تمامی کودکان با IDDM حتی بدون علائم گوارشی پیشنهاد می شود.

اختلال رشد و در موارد کلاسیک با تظاهراتی چون اسهال،

درد شکم و تحریک پذیری بروز می کند (۱،۲).

تقریباً ۸٪ کودکانی که با اختلال رشد به متخصصین غدد

داخلی مراجعه می کنند و سپس به متخصصین گوارش اطفال

ارجاع داده می شوند سلیاک داشته اند (۱۱). همراهی این

بیماری با بیماریهای اتوایمیون دیگر چون دیابت وابسته به

انسولین تیپ ۱ (Insulin Dependent diabete mellitus)

مقدمه

بیماری سلیاک که امروزه تحت عنوان آنتروپاتی ناشی از حساسیت به گلوتن خوانده می شود، بدلیل اختلال عملکرد لنفوسیت های Tcells در افرادی که از نظر ژنتیکی مستعد هستند ایجاد می شود. این بیماری با مخاط روده غیرطبیعی در حضور مصرف گلوتن به بروز علائمی چون عدم وزن گیری،

شامل وزن، قد، وجود کلاپینگ انگشتان، اسهال، اتساع شکم، زمان شروع دیابت، میزان مصرف انسولین روزانه، مقادیر HbA1C و نتایج تستهای تیروئید سرم، در فرم پرسشنامه واحد برای هر بیمار ثبت می‌شد. برای تمامی آنها آزمایش خون جهت اندازه‌گیری IGA توتال سرم و IGA-EMA درخواست می‌شد. آزمایش خون به روش الیزا و در یک آزمایشگاه واحد انجام می‌شد. تمام بیماران با تست سرمی مثبت تحت آندوسکوپی و بیوپسی دندونوم (با آندوسکوپ المپوس) قرار می‌گرفتند.

یافته ها

۳۵ بیمار سنین ۲۴ - ۷ سال مبتلا به دیابت وابسته به انسولین، جهت بیماری سلیاک تحت غربالگری قرار گرفتند. ۲۱ دختر (۶۰٪) و ۱۴ پسر (۴۰٪) و میانگین سنی ۱۳/۹ سال بود. میانگین سنی شروع دیابت ۷/۸ سال بود. در ۶۵٪ موارد والدین بیماران نسبت فامیلی داشتند. از یک خانواده سه نفر مبتلا به دیابت و در یک خانواده دیگر دو خواهر مبتلا به دیابت تیپ ۱ بودند. علائم سوءجذب واضح بصورت نفخ شکم، اسهال گاهگاهی در ۵ مورد (۱۴/۲۸٪) وجود داشت. کلاپینگ انگشتان در سه مورد (۸/۵۷٪) وجود داشت. میزان دریافت انسولین کریستال و NPH روزانه بترتیب ۲۰ و ۶۰ واحد بود. مقادیر HbA1C در بیماران فوق (۱۳/۳ - ۵/۲٪) بود. تست‌های سرمی تیروئید در همه آنها طبیعی بود. در یک پسر ۹ ساله علاوه بر دیابت تیپ ۱ هپاتیت مزمن اتوایمیون نیز وجود داشت. IGA توتال سرم در همه آنها طبیعی بود. در سه بیمار (۸/۵۷٪) آنتی‌بادی آندومیزال سرم مثبت بود (نمودار شماره ۱). در دو نفر از کل ۳۵ نفر، علائم تی‌بیک گوارشی بیماری سلیاک، بصورت اختلال رشد، بی‌اشتهایی و مدفوع حجیم نیز وجود داشت. در یک نفر دیگر علیرغم EMA مثبت سرم، علائم کلینیکی واضح سلیاک را نداشت. هر سه بیمار تحت بیوپسی دندونوم قرار گرفتند. دو بیمار که علائم بالینی سلیاک را داشتند، پاتولوژی روده نیز بصورت آتروفی ویلوزیته، هیپرپلازی کریپت، همراه با افزایش

IDDM) طی مطالعات مختلف به اثبات رسیده است. از جمله در کشورهای اسکانداوی و ایتالیا حدود ۴/۵ تا ۱/۵٪ بوده است (۱).

تست‌های سرولوژی که معمولاً جهت بیماریابی و تشخیص سلیاک مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتست از: آنتی‌آندومیزال آنتی‌بادی سرم (IGA ایمون) که حساسیت ۱۰۰٪ و ویژگی ۹۷٪ دارد بشرطی که بیمار کمبود IGA نداشته باشد. تست‌های دیگری چون ترانس گلوتامیناز نسجی (تست سرمی) نیز حساسیت و ویژگی مشابه دارد. (۱۳)

هرچند که تشخیص قطعی با بیوپسی روده کوچک است (۱،۲،۳) پاتولوژی روده کوچک در معرض تماس با گلوتن، آتروفی ویلوزیته و هیپرپلازی کریپت همراه با افزایش تعداد لنفوسیت‌های داخل سلول‌های اپی‌تلیوم را نشان می‌دهد (March I-II).

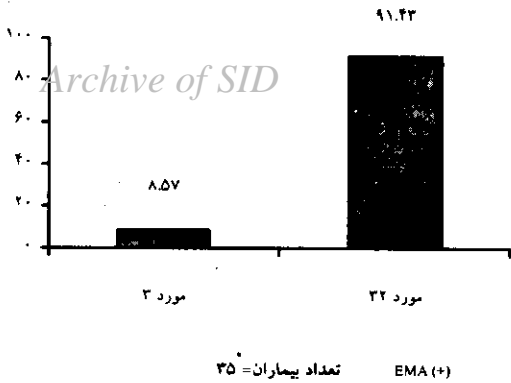
درمان با رژیم فاقد گلوتن موجب بهبود علائم گوارشی و ساختمان مخاطی روده کوچک می‌شود. بعلاوه در بیماران مبتلا به IDDM منجر به تنظیم و کنترل مناسب‌تر قند خون هم می‌شود (۱،۲،۱۰،۱۲).

بررسی شیوع بیماری سلیاک در کودکان مبتلا به دیابت وابسته به انسولین تیپ ۱ است که براساس آن مشخص گردد که تداوم اختلال رشد و یا بروز علائم کلاسیک سوءجذب مربوط به بیماری سلیاک است که با بیماری دیابت توأم شده است و یا اینکه مشکل جای دیگری است. هرچند که در این بیماران ممکنست بیماری سلیاک قبل از تشخیص IDDM نیز بروز کند.

مواد و روش‌ها

کلیه بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ ثابت شده که جهت پی‌گیری به درمانگاه غدد داخلی مراجعه می‌کردند و یا موارد جدیدی که حین بستری در بیمارستان مرکز طبی کودکان به تشخیص می‌رسیدند طی مدت دو سال (۱۳۸۲ - ۱۳۸۰) وارد مطالعه شدند.

تعداد ۳۵ بیمار سنین ۲۴ - ۷ سال وارد مطالعه شدند. هر بیمار تحت ارزیابی دقیق کلینیکی قرار گرفته و اطلاعات زیر:

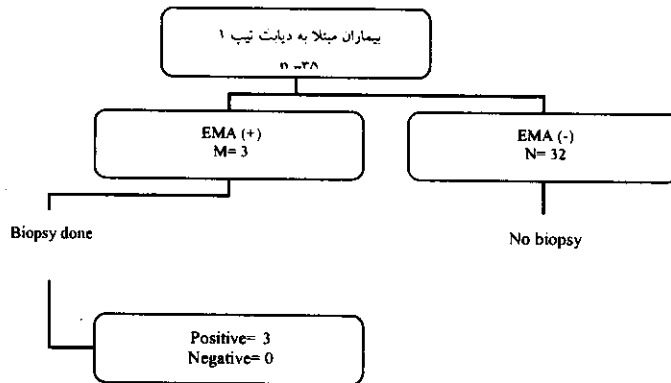


EMA مثبت سرم، علائم کلینیکی واضح سلیاک را نداشت. هر سه بیمار تحت بیوپسی دندونوم قرار گرفتند. دو بیمار که علائم بالینی سلیاک را داشتند، پاتولوژی روده نیز بصورت آتروفی ویلوزیته، هیپرپلازی کریپت، همراه با افزایش سلول‌های لنفوسیت در سطح سلولهای اپیتلیوم مخاط روده کوچک وجود داشت که معادل March II-III بود، و در یک نفر که بدون علائم بالینی بود، مخاط روده کوچک تغییرات خفیفی را نشان داد. March I

نودار شماره ۱ - موارد آنتی‌بادی آندومیزیل مثبت در بیماران دیابتی
EMA (-)

جدول ۱ - بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱ و EMA مثبت سرم علائم بالینی و نتایج پاتولوژی روده کوچک

تعداد بیماران	سن بر حسب سال	EMA سرم	نتایج بیوپسی روده کوچک	علائم کلینیکی سلیاک
۱	۶	+	مطابقت با بیماری سلیاک	نفخ شکم - FTT - مدفوع حجیم
۲	۱۲	+	مطابقت با بیماری سلیاک	نفخ شکم - اسهال متناوب - FTT
۳	۹	+	تغییرات خفیف	بدون علائم کلینیکی



شکل ۱ - نتایج سرولوژی و هیستولوژی روده کوچک بیماران مبتلا به دیابت تیپ ۱

بحث

دیابت نوع ۱ یا وابسته به انسولین از بیماریهای خود ایمنی که با تخریب سلولهای بتا در لوزالمعده همراه است و در نتیجه منجر به عدم تولید انسولین و وابستگی به منبع خارجی آن می‌شود و همراه با این بیماری برخی بیماریهای خود ایمنی

دو بیمار اول با علائم کلینیکی واضح سلیاک و تغییرات پاتولوژی بیماری فوق و EMA مثبت سرم روی رژیم فاقد گلوتن قرار گرفتند. علائم بهبودی طی ۲ ماه بعد ایجاد شد و کنترل قند خون بهتر شد. یک نفر دیگر که EMA سرم مثبت داشت ولی بدون علائم کلینیکی واضح سلیاک بود تحت بی‌گلیتری است تا بر حسب ضرورت روی رژیم فاقد گلوتن قرار گیرد.

اندازه‌گیری شد و در موارد با تست سرمی مثبت تحت بیوپسی روده کوچک قرار گرفتند. از این تعداد، در ۱۸ نفر (۲/۳٪) بیماری سلیاک به اثبات رسید (۹). مطالعات مشابهی در کشورهای مختلف انجام شده، و شیوع بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به دیابت متفاوت بوده است. بطوریکه در کانادا ۷/۷٪، آمریکا ۵/۷٪، ایتالیا ۳/۶٪، اسپانیا ۳/۴٪ بوده است. این تفاوت ممکن است بدلیل مسایل ژنتیکی، نژادی و تغییرات محیطی باشد (۱۴). این مطالعه نشان می‌دهد در هر کودک مبتلا به دیابت تیپ ۱، بروز علائم گوارشی را همیشه نباید به نوریاتی دیابتی نسبت داد، بلکه بخاطر داشت که در هر مقطعی ممکنست بیماری سلیاک عامل این شکایت‌ها باشد. بنابراین بهتر است که در تمامی بیماران مذکور برنامه مژونی جهت بررسی سلیاک وجود داشته باشد. در حال حاضر پیشنهاد میشود که در تمامی این بیماران آزمایش خون جهت تعیین IGA-EMA و یا حتی ترانس گلوتامیناز نسجی (جدیدتر است) درخواست شده و تست سرمی مثبت با بیوپسی روده کوچک تایید شود. در صورت منفی بودن تست سرمی سالی یکبار تا سه سال متوالی مجدداً تکرار شود. و یا چنانچه در هر زمان طی پی‌گیری‌های بعدی بیمار علائم بیماری سلیاک را پیدا کرد تحت بررسی اتوآنتی‌بادی‌های سرم و سپس بیوپسی روده کوچک قرار گرفته، تا برحسب ضرورت رژیم فاقد گلوتن شروع شود.

دیگر مثل سلیاک، تیرئیدویت، آلپوسی، ویتیلیگو بیشتر از جمعیت عادی است (۱،۳). این ارتباط بدلیل عوامل مستعد کننده ژنتیکی که در هر دو بیماری مشترک است مثل HLAB8 و HLADR 3 می‌باشد، بعلاوه ثابت شده سیستم آندوکراین موجب تنظیم فعالیت‌های هموستاتیک و متابولیک در مجرای گوارشی می‌شود (۳،۸) همچنین معتقدند که سلولهای Natural Killer که یک کلاس از سلولهای ایمنی هستند و در بعضی از بیماریهای اتوایمنی مثل IDDM سلیاک و اسکرودرمی کاهش دارند. این سلولها نقش تنظیم کننده سیستم ایمنی را بعهده دارند (۴) مطالعات انجام شده در آمریکای شمالی و اروپا، شیوع بیماری سلیاک را در کودکان مبتلا به IDDM ۷-۵٪ گزارش کرده است (۷،۸،۱۳).

هرچند شیوع بیماری سلیاک در کشورهای مختلف متفاوتست و حتی بررسی‌های متعددی بصورت غربالگری سلیاک در افراد سالم انجام شده، فراوانی این بیماری در افراد بدون علامت متفاوت بوده است (۵،۶) ولی بهرحال میزان بروز بیماری سلیاک در افراد مبتلا به دیابت تیپ ۱، بیش از جمعیت عادی است (۶).

در یک مطالعه دیگر در بالغین ایرانی و در ۲۵۰ بیمار مبتلا به دیابت انجام شد، در ۶ نفر (۲/۴٪) EMA سرم مثبت بوده که با بیوپسی روده کوچک مطابقت داشته است (۱۵). در یک مطالعه دیگر در Finland، ۷۷۶ کودک مبتلا به IDDM تحت غربالگری سلیاک قرار گرفته و آنتی‌بادی رتیکولین سرم

منابع

1. Hamilton R, walker A, Durie P, et al: Celiac Disease, Text book of pediatric Gastroenterology 2000, 724-772.
2. Thain ME, Hamilton JR, Ehrlich RM: Co-existence of diabetes mellitus and Celiac Disease J pediatr 85: 527-53: 1974.
3. Hitman GA and Other: HLA class II alpha chain gene polymorphisms in patients with IDDM and Celiac disease, J clinic Invest 79: 609-615, 1987.
4. Randall. H, Grose. M, Adriam. G: Deficiency of va 24(NKT) Immunoregulatory cells in celiac disease, JPGN, 31 (53-529) 2000.
5. Ilma R, Korponay S, Tuula H, et al: Tissue transgluaminase ISH target in both rodent and primate tissue for celiac diseases – JPGN, 31: 520-527, 2000.
6. Ladinser B, Rossipal E, pittschier K, Endomysium antibodies in celiac diseases, an improved method, Gut 1994, 35: 776-8 2001.
7. Reynolds K, Butzner D, stophure DK: use of IgA antiendomysial antibody to screen for celiac diseases in North America children with type 1 diabetes, Diabetes care 21 (11) 1985-1989, 1998 suppl 412: 56-57. 1996.
8. Devitis I, Ghilanda G, Basbarrini G: Prevalence of Celiac diseases in type 1 diabetes: a multicentre study, Acta pardiatri.
9. Saukkones T, vaisanen S, Akerblom H, et al: Glycemic control and Growth before after diagnosis of celiac diseases in children with type 1 Diabetes, JPGN, vol 31, suppl, 2000.
10. Falchr K R, conlin D: The intestinal and liver complication oc diabetes mellitus, Adv, Inter Med 38: 269-286, 1993.
11. Walker – Smith JA, vines R, Grigorov: Celiac diseases and diabetes Lan set: 65-1969.
12. Maki M, I increased prevalence of celiac diseases in diabetes, Arch Dis child 59: 739-724-1984.
13. Rossi TM, Albini CH. Kumar V: Incidence of celiac disease identified by the presence of serum EMA in children with chronic diarrhea, short stature of IDDM. J, Pediat 1993: 123: 262-4.
14. Rensch MJ, Merenich JA, Lieberman M, et al: Gluten –sensitive enteropaty in patients with IDDM. Ann Inter Med 1996: 124: 564-7.
15. Daryani N, Hashtroudi A: evaluation of celiac diseases in patients with IDDM, official journal of Iranian Association fo Gastroenterology and hepatology v. 7-n, 41-2003.