

Refractory Celiac Disease; Diagnosis, Treatment and Clinical Manifestations

Amir Sadeghi¹, Mohammad-Javad Ehsani-Ardakani¹, Negyn Jamshidfar²,
Mohammad Rostami-Nejad^{*}, Mohammad Reza Zali¹

¹Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Celiac disease as an autoimmune disease is predisposes in genetically susceptible subjects due to the consumption of wheat and other grains containing gluten and as a result of immunological responses, villous atrophy, mucosal hyperplasia, and lymphocytic infiltration will be occurred. The only treatment is a lifelong gluten-free diet. Most patients with celiac disease respond to gluten-free diet (GFD). But in a small percentage of patients, despite full compliance with gluten-free diet, symptoms and mucosal atrophy are remains. When other causes of mucosal atrophy are rejected, the diagnosis of refractory celiac disease (RCD) is suggested. Based on the abnormality in population of intraepithelial lymphocytes (IEL), RCD is divided into two types 1; (RCD I) and type 2 (RCDII). Prognosis, clinical symptoms and endoscopic findings of RCD I are better and milder than the RCD II. Treatment of RCD I is based on immunosuppressive therapy and RCD II is mostly based on nutritional support and chemotherapeutic agents. In this review the clinical characteristics, diagnostic and treatment approach of RCD will be reviewed.

Keywords: Refractory celiac disease, Treatment, Diagnosis, Clinical manifestation

please cite this paper as:

Sadeghi A, Ehsani-Ardakani MJ, Jamshidfar N, Rostami-Nejad M, Zali MR. Refractory Celiac Disease; Diagnosis, Treatment and Clinical Manifestations. *Govaresh* 2017;22:7-16.

*Corresponding author:

Mohammad Rostami-Nejad, PhD
Gastroenterology and Liver Diseases Research
Center, Research Institute for Gastroenterology
and Liver Diseases, Shahid Beheshti University
of Medical Sciences, Tehran, Iran
Tel: + 98 21 22432525
Fax: + 98 21 22432517
E-mail: m.rostami@gmail.com

Received: 01 Dec. 2016

Edited: 14 Feb. 2017

Accepted: 15 Feb. 2017

بیماری سلیاک مقاوم به درمان؛ تشخیص، درمان و تظاهرات بالینی

امیر صادقی^۱، محمد جواد احسانی اردکانی^۱، نگین جمشید فر^۲، محمد رستمی نژاد^{۱*}، محمد رضا زالی^۱

^۱ مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۲ مرکز تحقیقات علوم پایه و مولکولار اپیدمیولوژی دستگاه گوارش، پژوهشکده تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

بیماری سلیاک^۱ یک بیماری خود ایمنی است که در افراد مستعد بیماری از نظر ژنتیکی و در اثر مصرف گندم و دیگر غلات حاوی پروتئین گلوتن ایجاد شده و در نتیجه این پاسخ های ایمنونولوژیکی آتروفی ریز پرزها، هیپرپلازی مخاط، و ارتشاح لنفوسیتی را به همراه دارد. تنها راه درمان بیماری رعایت رژیم غذایی بدون گلوتن بصورت مادام العمر می باشد. اغلب بیماران مبتلا به بیماری سلیاک به رژیم فاقد گلوتن^۲ (GFD) پاسخ می دهند. اما در درصد کمی از بیماران علیرغم رعایت کامل رژیم فاقد گلوتن، علائم و آتروفی مخاطی باقی می ماند. زمانی که سایر علل آتروفی مخاطی رد شوند، تشخیص سلیاک مقاوم به درمان^۳ (RCD) مطرح می گردد. RCD براساس جمعیت لنفوسیت داخل اپی تلیالی^۴ (IEL) غیر طبیعی به دو تیپ ۱ (RCD I) و تیپ ۲ (RCDII) تقسیم می شود. پیش آگهی RCD I بهتر از RCD II بوده و علائم بالینی و یافته های آندوسکوپی آن خفیف تر است. درمان RCD I براساس درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی و RCD II بیشتر بر اساس حمایت تغذیه ای و داروهای شیمی درمانی می باشد. در این مقاله مروری مشخصات بالینی، برخورد تشخیصی و درمان های رایج RCD بررسی خواهد شد.

کلید واژه: بیماری سلیاک مقاوم، درمان، تشخیص، تظاهرات بالینی

گوارش/ دوره ۲۲، شماره ۱/ بهار ۱۳۹۶/ ۷-۱۶

1. Celiac Disease
2. Gluten Free Diet
3. Refractory Celiac Disease
4. Intraepithelial Lymphocyte

بیماران با وجود رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن، علائم بهبود نمی یابد که این موارد بیماری سلیاک پاسخ نداده به درمان^۱ (NCD) نامیده می شوند. (۳ و ۴) شایع ترین علت عدم بهبود علائم در این افراد، ادامه مصرف گلوتن در رژیم غذایی به صورت آگاهانه یا سهوی است. (۵ و ۶) سرولوژی مثبت اختصاصی سلیاک علی رغم رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن اغلب به نفع آلودگی با گلوتن است و در این موارد مشاوره با متخصص تغذیه برای روشن شدن منبع مخفی گلوتن مورد نیاز است. (۷ و ۸) از علل دیگر NCD می توان به تشخیص اولیه نادرست بیماری سلیاک، انتروپاتی اتوایمیون، عدم تحمل لاکتوز یا فروکتوز، رشد بیش از حد باکتری در روده باریک (SIBO)^۲، نارسایی برون ریز پانکراس و سندرم روده تحریک پذیر (IBS)^۳ اشاره کرد.

نارسایی برون ریز پانکراس در موارد NCD به صورت همزمان گزارش شده است که در این موارد سطح الاستاز مدفوع پایین بوده و با جایگزینی آنزیم های پانکراس علائم بهبود می یابد. (۹-۱۱) عدم تحمل لاکتوز یا فروکتوز ثانویه ممکن است به علت آسیب مخاطی در بیماران سلیاک بوده و شاید علت NCD باشد. (۶) در ضمن ارتباط اثبات شده ای بین کولیت

1. Non-responsive Celiac Disease
2. Small Intestinal Bacterial Overgrowth
3. Irritable Bowel Syndrome

زمینه و هدف:

بیماری سلیاک یک بیماری خود ایمنی دستگاه گوارش است که در اثر مصرف گلوتن در افرادی که استعداد ژنتیکی دارند ظاهر می شود. در حال حاضر تنها درمان مؤثر این بیماری رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن است. (۱) در اغلب بیماران، بهبود علائم از چند هفته بعد از شروع رژیم غذایی فاقد گلوتن آغاز می گردد. (۲) علیرغم این در گروه کوچکی از

*نویسنده مسئول: محمد رستمی نژاد

مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری های

گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۲۵

نمبر: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۷

پست الکترونیک: m.rostamii@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۹/۱۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۱۱/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۲۷



IEL: Intraepithelial lymphocyte; EATL: Entropathy-Associated T-Cell lymphoma

شکل ۱: مشخصات بیماری سلیاک مقاوم به درمان

نقش داشته باشند. (۵ و ۱۵) RCD زمانی مطرح می‌شود که علیرغم ۶ تا ۱۲ ماه رعایت کامل رژیم غذایی فاقد گلوتن، علائم بیماری و آتروفی مخاطی بهبود نیافته و تشخیص آن نیازمند کنار گذاشتن سایر علل NCD می‌باشد. (۵ و ۲۰) به این مورد بیماری سلیاک مقاوم به درمان، به بیمار سلیاکی اطلاق می‌شود که در ابتدا پاسخ مناسبی به GFD داده ولی بعد از سال‌ها یا دهه‌ها دچار عود علائم بالینی و آتروفی مخاطی علیرغم رعایت کامل رژیم درمانی شده است. در این مورد هم کنار گذاشتن سایر علل NCD مورد نیاز است. (۲۱) از طرف دیگر، بیماری سلیاک مقاوم به درمان براساس جمعیت لنفوسیت داخل اپی تلیالی غیرطبیعی به دو تیپ ۱ (RCD I) و تیپ ۲ (RCD II) تقسیم‌بندی می‌شود (شکل ۱). (۲۲) بیماران مبتلا به RCD II به طور عمده به علت سوءتغذیه و ابتلا به لنفوم، مرگ‌ومیر بالاتری دارند از این رو این تقسیم

میکروسکوپی و بیماری سلیاک وجود دارد و در مواردی که علامت اصلی به صورت اسهال می‌باشد باید بررسی از نظر کولیت میکروسکوپیک مدنظر باشد. (۱۲ و ۱۳) مطالعات مختلف ارتباط بین NCD و رشد بیش از حد باکتری در روده باریک را نشان داده است و در این موارد کشت مدفوع و یا تست تنفسی هیدروژن مثبت بوده و به داروی ریفاکسیمین پاسخ مناسبی می‌دهند. (۱۴ و ۱۵) البته تست تنفسی هیدروژن در تشخیص رشد بیش از حد باکتری در روده باریک در بیماران سلیاکی نتایج مثبت کاذب بالایی داشته و کمتر مورد پذیرش است. (۱۶ و ۱۷) از آنجاییکه اغلب بیماران سلیاکی شاخص Rome III دارند، زمانی که سایر علل NCD رد شوند، می‌توان IBS را به عنوان عاملی برای ادامه علائم بیماران در نظر گرفت. (۱۸) اگر رژیم فاقد گلوتن از نظر فیبر کمبود داشته باشد می‌تواند منجر به تشدید بیوست و متعاقب آن نفخ و درد شکمی در بیماران سلیاکی با زمینه IBS گردد. در نهایت چندین علت همزمان ممکن است در ایجاد NCD

با لنفوسیت T، التهاب زخمی ژژونوم (UJ)^۲ و آدنوکارسینومای روده باریک بررسی شود. (۴، ۲۱، ۲۷، ۳۳ و ۳۴)

یافته‌های آزمایشگاهی:

کمخونی و کاهش سطح آلبومین سرم یافته‌های شایعی بوده و نشانه پیش‌آگهی بد می‌باشند. (۲۴ و ۲۷) در یک مطالعه افزایش ترانس آمینازها در نیمی از بیماران دیده شد. (۲۶) در اغلب موارد بیماری سیلیاک مقاوم به درمان، سرولوژی اختصاصی بیماری سیلیاک منفی است که نشانه رعایت رژیم غذایی فاقد گلوتن است. (۲۴، ۲۶ و ۲۷) البته سرولوژی مثبت اختصاصی سیلیاک در ۳۰-۱۹ درصد موارد گزارش شده است. (۲۴ و ۲۶) هر چند آلودگی با مقادیر اندک گلوتن می‌تواند عامل آن باشد (۷ و ۳۵)، اما علل غیرتغذیه‌ای آن عبارتند از القاء ترانس گلوتامیناز بافتی ناشی از التهاب شدید یا تخریب بافتی و موارد مثبت کاذب سرولوژی ثانویه به علت اختلالات اتوایمیون همزمان. (۲۶، ۳۶، ۳۷ و ۳۸) بنابراین مثبت بودن سرولوژی اختصاصی سیلیاک لزوماً رد کننده تشخیص بیماری سیلیاک مقاوم به درمان نمی‌باشد.

یافته‌های آندوسکوپی و تصویربرداری:

در بیماری سیلیاک مقاوم به درمان، یافته‌های آندوسکوپی اغلب به صورت آتروفی یا زخم‌های مخاطی است. (۲۴، ۲۶، ۳۹ و ۴۰) زخم‌های بزرگ (بیش از ۱ سانتی‌متر) یا UJ مشخصه RCD II بوده و در RCD I دیده نمی‌شوند. (۲۶، ۲۷، ۴۱ و ۴۲) UJ می‌تواند منجر به تنگی، انسداد یا پارگی روده گردد. (۴۳) در RCD I، زخم‌ها کوچک‌تر و با تعداد محدودتر هستند (۲۶) و مشاهده ندولاریتی، توده یا تنگی مطرح کننده احتمال بدخیمی می‌باشد. (۳۳، ۳۹ و ۴۰) یافته‌های سی تی اسکن شکمی از قبیل افزایش ضخامت روده، لنفادنوپاتی مزانتر و حجم کوچک طحال تا ۵۰ درصد موارد بیماری سیلیاک مقاوم به درمان مشاهده می‌شود (۲۴) و این یافته‌ها در RCD II یا EATL شایع‌تر از RCD I است. (۴۴ و ۴۵) برای نمونه‌برداری ضایعات مشکوک به UJ یا EATL در بررسی‌های رادیوگرافی که دور از دسترس آندوسکوپی هستند، انتروسکوپی دو بالونه^۳ (DBE) توصیه می‌گردد. (۴۶) ویدئوکیپسول آندوسکوپی^۴ (VCE) هم در تشخیص وسعت ضایعات کمک‌کننده است و روش کمتر تهاجمی به حساب می‌آید (۴۷)، اما در RCD I نتایج تشخیصی کمتری دارد. (۴۸) بعلاوه در موارد بیماری سیلیاک مقاوم به درمان بخصوص در تیپ ۲، به دلیل تنگی‌های احتمالی روده باریک خطر احتباس کیسول وجود دارد. (۲۳) در نهایت، PET Scan در تشخیص EATL، حساسیت و ویژگی بیشتری نسبت به سی تی اسکن دارد. (۲۳)

در بیمارانی که دارای شاخص‌های بیماری سیلیاک مقاوم به درمان هستند، نمونه‌برداری روده باریک برای افتراق تیپ‌های آن توصیه می‌شود.

2. Ulcerative Jejunitis
3. Double Balloon Enteroscopy
4. Video Capsule Endoscopy

بندی ارزش پیش‌آگهی کننده دارد. (۲۳) پیش‌آگهی RCD I خیلی از RCD II بهتر است اما مرگ و میر آن خیلی بیشتر از موارد سیلیاک بدون عارضه است. (۲۴ و ۲۵) ۳۳ تا ۵۲ درصد بیماران RCD II در طی ۵ سال بعد از تشخیص به لنفوم سلول T مرتبط با انتروپاتی (EATL)^۱ مبتلا می‌شوند. (۲۶ و ۲۷) این در حالی است که احتمال لنفوم در RCD I کمتر و در طی ۵ سال ۱۴ درصد گزارش شده است. (۲۶) از طرفی، تشخیص زودرس و درمان این بیماری در برخی موارد می‌تواند منجر به کاهش پیشرفت و مرگومیر ناشی از آن گردد. در این مقاله مشخصات بالینی و آزمایشگاهی، برخورد تشخیصی و درمان‌های RCD بررسی شده است.

روش بررسی:

کلمات کلیدی مانند بیماری سیلیاک، پاتوژنز، اپیدمیولوژی، علائم بالینی، تشخیص، سیلیاک مقاوم به درمان، یافته‌های آزمایشگاهی و آندوسکوپی به تنهایی یا همراه با هم در پایگاه داده‌های موجود در پایبند، مدلاین و گوگل اسکالر برای مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی از ژانویه سال ۲۰۰۱ تا دسامبر ۲۰۱۶ جستجو و انتخاب شدند. با استفاده از کلمات کلیدی ذکر شد، تنها آن دسته از مقالات که جنبه‌های تشخیصی، درمانی و تظاهرات بالینی بیماری سیلیاک مقاوم به درمان را مورد بررسی قرار داده بودند وارد مطالعه شدند.

اپیدمیولوژی:

شیوع واقعی بیماری سیلیاک مقاوم به درمان مشخص نیست، ولی بر اساس نتایج مطالعات، میزان بروز آن در بین بیماران سیلیاک ۰/۷ تا ۱/۵ و در مراکز تخصصی ارجاعی در بین موارد NCD تحت بررسی ۱۸-۸ درصد گزارش شده است. (۵ و ۲۹ و ۲۸) بر اساس نتایج منتشر شده، RCD به طور عمده در سنین حدود ۵۰ سالگی یا بعد آن رخ می‌دهد، اما در افراد جوان‌تر هم ممکن است مشاهده شود. (۲۴ و ۳۰) همانند بیماری سیلیاک که در خانم‌ها شایع‌تر است، بیماری سیلیاک مقاوم به درمان هم در خانم‌ها ۲ تا ۳ برابر بیشتر از آقایان گزارش شده است. (۳۱)

تظاهرات بالینی:

اسهال مداوم، درد شکمی و کاهش وزن شایع‌ترین علائم بیماری سیلیاک مقاوم به درمان می‌باشند. (۵ و ۳۲) حوادث ترومبوآمبولی و اختلالات اتوایمیون همزمان در این بیماری به صورت شایع‌تر گزارش شده‌اند. (۲۵) در صورت تداوم علائم سوءجذب از قبیل اسهال چرب و کاهش وزن، علیرغم رعایت صحیح رژیم غذایی فاقد گلوتن، باید به بیماری سیلیاک مقاوم به درمان شک کرد. علائم در RCD I شدت کمتری از RCD II دارد. حضور سوءتغذیه شدید و انتروپاتی از دست دهنده پروتئین احتمال تشخیص RCD II را بیشتر می‌کند. (۲۶) در حضور علائمی از جمله تب، تعریق شبانه، کاهش وزن قابل توجه، درد شکمی، علائم انسداد روده و خونریزی گوارشی، بیمار باید از نظر انتروپاتی مرتبط

1. Enteropathy Associated T-cell Lymphoma

سلیاک بسیار با ارزش است. (۳۰)

بعد از اثبات صحت اولیه تشخیص بیماری سلیاک برای ارزیابی رعایت صحیح GFD توسط بیمار، آزمون‌های سرولوژی درخواست می‌گردد و در صورت مثبت بودن این آزمون‌ها بخصوص در مقادیر بالا ارجاع به متخصص تغذیه آشنا با GFD توصیه می‌گردد. مرحله بعد، بررسی از نظر رد سایر علل NCD است. تکرار آندوسکوپی و نمونه‌برداری دوازدهه در این مرحله توصیه می‌شود و می‌تواند در افتراق علل NCD همراه با آتروفی مخاطی (بیماری ویپل، انتروپاتی اتوایمون، ژیدایزیس، SIBO، نقص سیستم ایمنی و RCD از مواردی با بافت‌شناسی نرمال IBS، عدم تحمل لاکتوز، کولیت میکروسکوپی و نارسایی برون‌ریز پانکراس) کمک‌کننده باشد. در مواردی که علامت اصلی بیمار اسهال است به خصوص اگر بافت‌شناسی دوازدهه نرمال باشد، کولونوسکوپی و نمونه‌برداری جهت بررسی کولیت میکروسکوپی توصیه می‌شود. در مواردی که آتروفی مخاطی وجود دارد، در صورتیکه سایر علل آتروفی مخاطی توسط پاتولوژیست و بررسی‌های تکمیلی (مانند بررسی مدفوع یا ترشحات روده باریک از نظر ژیداریدیا، Anti-enterocyte Ab، IgG سرم و HIV Ab) رد شوند، بخصوص اگر سرولوژی سلیاک منفی باشد، تشخیص RCD مطرح می‌شود. در ادامه، بررسی نمونه روده باریک از نظر لنفوسیت‌های داخل اپی تلیالی غیرطبیعی به وسیله فلوسایتومتری، IHC یا PCR بافتی توصیه می‌گردد (شکل ۲). بنابراین تشخیص بیماری سلیاک مقاوم به درمان نیازمند رد سایر علل NCD و مشاهده آتروفی مخاطی می‌باشد. (۵ و ۲۴)

درمان:

در حال حاضر درمان کارآمدی برای RCDI یا RCDII ارائه نشده است. استروئیدها بطور موقت علائم بالینی را در اکثر بیماران مبتلا به هر دو نوع از RCD کاهش داده و در نتیجه واکنش‌های بافتی بین ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد بهبود می‌یابد (۲۶). در برخی از موارد داروهای استروئیدی سرکوبگران ایمنی مانند آزاتیوپرین، سیکلوسپورین و یا ضد TNF- α با بهبود علائم بالینی همراه هستند اما به ندرت بهبود مخاطی صورت می‌گیرد.

بیماران مبتلا به بیماری سلیاک مقاوم به درمان بخصوص تیپ ۲ اغلب با شواهد سوءجذب و کاهش وزن مراجعه می‌کنند و نیازمند حمایت تغذیه ای با محلول‌های تغذیه‌ای خوراکی^۴ یا تغذیه بصورت تزریقی^۵ (TPN) می‌باشند. بررسی از نظر کمبود روی، مس، کلسیم و منیزیم، آهن، فولیک اسید و ویتامین B12، ویتامین D، آلبومین و الکتrolیت‌ها باید انجام شده و در صورت نیاز اصلاح گردد. (۲۶)

درمان RCD I:

در گروه کوچکی از این بیماران حمایت تغذیه ای و رعایت کامل رژیم غذایی فاقد گلوتن ممکن است کافی باشد. (۲۱). اما درمان RCD

(۲۷ و ۲۹) جمعیت نرمال لنفوسیت‌های داخل اپی تلیالی شامل ۸۰ تا ۸۵ درصد سلول‌های CD8⁺TCR $\alpha\beta$ و ۱۵ درصد سلول‌های CD8⁺TCR $\gamma\delta$ می‌باشد که شناسایی آنها از طریق تکنیک‌های PCR^۲ مقدور است. در ضمن، جمعیت لنفوسیت‌های داخل اپی تلیالی در بررسی IHC^۳ اغلب به صورت CD3⁺, CD4⁺ و CD8⁺ می‌باشد. در RCD I افزایش پلی‌کلونال لنفوسیت‌ها مشاهده شده و کمتر از ۱۰ درصد لنفوسیت‌ها غیرطبیعی هستند (۵۱)، اما در RCD II افزایش منوکلونال لنفوسیت‌های داخل اپی تلیالی غیر طبیعی (افزایش زنجیره‌های TCR $\gamma\delta$ در PCR و فقدان مارکرهای CD3, CD4, و CD8 همراه با حفظ عرضه CD3 داخل سیتوپلاسمی (CD3 ϵ) در IHC مشاهده می‌شود. (۲۱) هر چند بررسی‌های IHC و PCR برای تعیین لنفوسیت‌های داخل اپی تلیالی غیرطبیعی بیشتر مورد استفاده هستند، اما یافته‌های فلوسایتومتری (CD45⁺, CD103⁺, CD8⁻, CD3⁻, CD7⁺) هم کمک‌کننده می‌باشند. (۵۵-۵۲)

بررسی IHC برای CD3, CD4, و CD8 بر روی نمونه بافت روده فیکس شده در فرمالین، به دلیل سادگی و هزینه پایین، به عنوان خط اول بررسی بیماری سلیاک مقاوم به درمان توصیه شده است. (۵۳) از طرفی تغییر جایگاه گیرنده سلول T (TCR rearrangement) به وسیله PCR برای اثبات نتایج غیرطبیعی IHC مورد نیاز است. (۵۲، ۵۳ و ۵۶) البته بررسی همزمان IHC و PCR نمونه بافتی در برخی مطالعات توصیه شده است. (۲۴) این توصیه به خصوص در تعیین مواردی از بیماری سلیاک مقاوم به درمان که نتایج IHC طبیعی اما PCR غیرطبیعی دارند، مفید است. (۵۷)

در بیماری سلیاک مقاوم به درمان بخصوص تیپ ۲، جهت غربالگری اولیه بدخیمی، بررسی همزمان با VCE (جهت بررسی لومن) و سی تی انتروگرافی (جهت بررسی جدار روده و ساختمان‌های خارج روده‌ای) توصیه شده است. (۲۳) در RCD II، انجام PET Scan می‌تواند کمک‌کننده باشد. در موارد مشکوک به لنفوم ممکن است بیوپسی مغز استخوان و غدد لنفاوی یا گاهاً بیوپسی تمام جدار روده به وسیله لاپاراتومی مورد نیاز باشد.

تشخیص:

قدم اول در بررسی بیماری سلیاک پاسخ داده نشده، اثبات صحت تشخیص اولیه بیماری سلیاک است (۳ و ۲۰). برای قطعی شدن تشخیص بیماری سلیاک علاوه بر سرولوژی مثبت، وجود یافته‌های بافت‌شناسی منطبق هم مورد نیاز است. (۳۱ و ۵۰) در برخی بیماران تشخیص اولیه بیماری سلیاک صرفاً براساس سرولوژی مثبت، یافته‌های بافت‌شناسی غیراختصاصی یا پاسخ علائم به رژیم غذایی فاقد گلوتن بوده و در این بیماران اثبات یا رد تشخیص بیماری سلیاک ممکن است دشوار باشد. (۴) در موارد مشکوک از نظر تشخیص، فقدان ژنوتیپ‌های مرتبط با بیماری سلیاک (HLA-DQ2 یا HLA-DQ8) در رد تشخیص اولیه بیماری

1. T-cell Receptor
2. Polymerase Chain Reaction
3. Immunohistochemistry

4. Enteral feeding

5. Total Parenteral Nutrition



TTG, Tissue transglutaminase; EMA, Endomysial antibody; IEL, Intra epithelial lymphocyte; IHC, Immunohistochemistry; PCR, Polymerase chain reaction; EATL, Enteropathy associated T-cell lymphoma

شکل ۲: برخورد تشخیصی با موارد مشکوک به سلیاک مقاوم به درمان

از شیمی درمانی قبل از پیوند سلول های بنیادی خون ساز اتولوگ ممکن است پاسخ هماتولوژی را افزایش دهد. (۷۲) دیگر هدف درمانی RCDII بلاک کردن فعالیت اینترلوکین ۱۵ است که می تواند به کاهش تعداد کلونال IEL و جلوگیری از آسیب های اپی تللیال کمک کند. (۷۳) استفاده همزمان شیمی درمانی و آنتی بادی مونوکلونال ضد IL-15 آینده می تواند در درمان بیماری سلول های مقاوم به درمان موثر باشد.

نتیجه گیری:

بیماران سلول های مقاوم به درمان با رژیم غذایی فاقد گلوتن پاسخ می دهند. بیماری سلول های مقاوم به درمان یک بیماری نادر بوده و تنها در حضور علائم و آتروفی مخاطی و بعد از کنار گذاشتن سایر علل NCD مطرح می گردد. تصور بر این است که تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به RCD تیپ یک در واقع کسانی هستند که بیماری سلول های مقاوم تشخیص داده نشده در دراز مدت، با وجود علائم، پاسخ های سیستم ایمنی بصورت یک دوره طولانی بوجود آمده است، ولی برای RCD II، به نظر می رسد که فرصت درمان آن تنها چند سال است. اکثر بیماران مبتلا به RCD II ۳-۴ سال قبل از توسعه آن بیماری سلول های مقاوم تشخیص داده شده است. تشخیص انواع بیماری سلول های مقاوم به درمان نیاز به تحقیقات روده کوچک شامل انتروسکوپی، ویدئوکیپسول و آندوسکوپی و تکنیک های بسیار تخصصی جهت تجزیه و تحلیل IEL به روش ایمونوهیستوشیمی، زیست شناسی مولکولی و فلوسیتومتری دارد. RCD II پیش آگهی بدتری نسبت به RCD I دارد و افتراق این دو براساس شدت تظاهرات بالینی و یافته های آندوسکوپی و رادیوگرافی و در نهایت براساس تکنیک های بررسی لنفوسیت های داخل اپیتلیالی مقدور می باشد. افتراق انواع بیماری سلول های مقاوم به درمان نه تنها در تعیین پیش آگهی بیماری مهم است بلکه در انتخاب و پیشنهاد نوع درمان هم الزامی است.

در حال حاضر، هیچ درمانی استاندارد برای این تیپ بیماری در دسترس نیست. درمان RCD I بر اساس حمایت تغذیه ای و داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی است. درمان RCD تیپ دوم باید از درجات پایین در زمانی که به لنفوم تبدیل نشده است مد نظر گرفته شود و بنابراین برنامه های درمانی متشکل از درمان ترکیبی شیمی درمانی معمولی و یک مسدود کننده سیگنالینگ ممکن است برای درمان اولیه RCD تیپ دوم مورد نیاز باشد. تشخیص زودرس سلول های مقاوم به درمان به خصوص در بیماران بالای ۵۰ سال که تا کنون بیماری سلول های مقاوم به درمان آنها تشخیص داده نشده باید در بیمارانی که علائم بالینی یا شواهد آزمایشگاهی منطبق دارند مد نظر قرار گیرد.

I عمدتاً بر پایه حمایت تغذیه ای و درمان سرکوب کننده ایمنی بصورت همزمان می باشد. داروهای سرکوب کننده ایمنی مطرح شده برای درمان RCD I عبارتند از استروئیدها، تیوپورین ها و Infliximab. استروئیدها به شکل Budesonide یا استروئیدهای سیستمیک باعث بهبود علائم بیماری تا ۹۰ درصد بیماران می شود. (۲۴، ۲۶، ۴۴ و ۵۸) پاسخ بافت شناسی تنها در گروه کوچکی از مبتلایان مشاهده شده و وابستگی به استروئیدها در RCD I معمول می باشد. (۲۴، ۴۴ و ۵۸) اگر چه نرمال شدن کامل پره های روده تنها در ۵۰ درصد بیماران مشاهده می شود اما درمان ترکیبی با آزانوپورین و پردنیزولون ممکن است با پاسخ بهتر هیستولوژیک همراه باشد. (۲۴ و ۵۹) از عوارض تیوپورین می توان به سرکوب مغز استخوان و افزایش خطر عفونت و لنفوم اشاره کرد (۶۰ و ۶۱) که بیشتر مربوط به RCD II می باشد. (۶۴-۶۲) در یک مطالعه، در پیگیری ۷۲ ماهه بیماران مبتلا به RCD I که تحت درمان با تیوپورین بوده اند، هیچ موردی از لنفوم گزارش نشده است. (۲۷) در موارد مقاوم به درمان می توان از Infliximab (5mg/kg) استفاده کرد، هر چند تنها چند گزارش موردی در این زمینه وجود دارد. (۶۵ و ۶۶)

درمان RCD II:

درمان این موارد دشوار است زیرا به دلیل کاهش وزن شدید و سوء تغذیه اغلب نیاز به TPN یا تجویز محلول های تغذیه ای خوراکی دارند. (۲۴، ۶۷ و ۶۸) بر خلاف RCD تیپ ۱، جایگاهی برای داروهای سرکوب کننده ایمنی وجود ندارد. اگر چه ممکن است استروئید باعث بهبود علائم بالینی شود ولی تأثیری در پیشگیری از EATL ندارد (۲۱). بعلاوه آزانوپورین ریسک EATL را بیشتر کرده و ظهور آن را تسریع می کند. (۲۶ و ۶۳) آنالوگ پورین مانند pentostatin یا cladribine تا حد زیادی در گذشته با اثر درمانی پایین استفاده شده است. (۷۰) Cladribine ممکن است باعث علائم بالینی و حتی بافت شناسی شود اما می تواند خطر ابتلا به EATL را افزایش دهد. (۷۰ و ۲۶) در یک مطالعه که بر روی ۳۲ بیمار انجام شده، Cladribine باعث بهبود علائم و یافته های بافت شناسی در ۱۴ بیمار شده و پیش آگهی بیمارانی که به Cladribine پاسخ داده اند بهتر از موارد عدم پاسخ به این دارو بوده است. (۶۹) از آنجای که Cladribine تأثیری بر روی EATL ندارد و قبل از شروع درمان باید بررسی از نظر EATL انجام شود. (۲۶ و ۷۰) در موارد مقاوم به Cladribine، پیوند سلول بنیادی اتولوگ با نتایج قابل قبولی همراه بوده است. (۷۱)

در این دسته از بیماران جراحی نیز توصیه شده که می تواند عوارضی از قبیل پارگی روده، خونریزی شدید و انسداد روده را بدنبال داشته باشد. (۲۶ و ۲۷) در مواردی که زخم ژژونوم محدود به یک قسمت روده است، برداشتن قسمت درگیر روده به روش جراحی می تواند به بهبود علائم کمک کند. (۳۳ و ۶۸) پیش آگهی بد RCDII می تواند به درمان های تهاجمی تر مانند شیمی درمانی منجر شود که این درمان در از بین بردن سلول های غیر پرولیفراتیو RCDII ضعیف کارآمد است. (۲۶) استفاده

REFERENCES:

- Rostami-Nejad M, Villanacci V, Hogg-Kollars S, Volta U, Manenti S, Reza-Zali M, et al. Endoscopic and histological pitfalls in the diagnosis of celiac disease: A multicentre study assessing the current practice. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:326-33.
- Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:669-73.
- Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19:413-24.
- hannah S, Leffler DA. Diagnosis and Updates in Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017;27:79-92.
- Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2016-21.
- Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445-50.
- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128:S135-41.
- Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, Molaei M, Bassotti G, Zojaji H, et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101:850-4.
- Rostami Nejad M, Rostami K, Yamaoka Y, Mashayekhi R, Molaei M, Dabiri H, et al. Clinical and histological presentation of Helicobacter pylori and gluten related gastroenteropathy. *Arch Iran Med* 2011;14:115-8.
- Rana SS, Dambalkar A, Chhabra P, Sharma R, Nada R, Sharma V, et al. Is pancreatic exocrine insufficiency in celiac disease related to structural alterations in pancreatic parenchyma? *Ann Gastroenterol* 2016;29:363-6.
- Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:265-271.
- Leeds JS, Horoldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, et al. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1214-20.
- Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, Urbanski SJ, Dupre M, Panaccione R, et al. Microscopic colitis defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:35-40.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003;98:839-843.
- Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, Murray JA. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:157-61.
- Zhao J, Zheng X, Chu H, Zhao J, Cong Y, Fried M, et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:794-802.
- Corazza GR, Strocchi A, Gasbarrini G. Fasting breath hydrogen in celiac disease. *Gastroenterology* 1987;93:53-8.
- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S, O'Regan P, Cronin CC, Quigley EM, et al. Celiac disease and irritable bowel-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1463-7.
- Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2023-6.
- Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561-5.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59: 547-57.
- Nasr I, Nasr I, Campling H, Ciclitira PJ. Approach to patients with refractory coeliac disease. *F1000Res*. 2016;5. pii: F1000 Faculty Rev-2544.
- Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF. 18F-FDG PET versus CT for detection of EATL in refractory celiac disease. *J Nucl Med* 2006;47:1622-7.
- Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Ahmet Dogan, Tsung-Teh Wu, Joseph A. Murray. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009;136:99-107.
- Daum S, Ipczynski R, Schumann M. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:66-70.
- Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology* 2009;136:81-90.
- Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy associated T cell Lymphoma: retrospective evaluation of single centre experience. *Gut* 2007;56:1373-8.
- West J. Celiac disease and its complications: a time traveler's perspective. *Gastroenterology* 2009;136:32-4.
- Roshan B, Leffler DA, Jamma S, Dennis M, Sheth S, Falchuk K, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a North American referral center. *Am J Gastroenterol* 2011;106:923-8.
- Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, Bakhshipour AR, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:6302-8.
- Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373:1480-93.
- Al-Toma A, Verbeek WHM, Mulder CJ. "The management of complicated celiac disease," *Dig Dis* 2007; 25:230-6.
- Baer AN, Bayless TM, Yardley JH. Intestinal ulceration and

- malabsorption syndromes. *Gastroenterology* 1980; 79:754-65.
34. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000;18:795-803.
 35. Biagi F, Campanella J, Martucci S, Pezzimenti D, Ciclitira PJ, Ellis HJ, et al. A milligram of gluten a day keeps the mucosal recovery away: a case report. *Nutr Rev* 2004; 62:360-3.
 36. Midhagen G, Aberg AK, Olcen P, Jarnerot G, Valdimarsson T, Dahlbom I, et al. Antibody levels in adult patients with coeliac disease during gluten-free diet: a rapid initial decrease of clinical importance. *J Intern Med* 2004;256:519-24.
 37. Ientile R, Caccamo D, Griffin M. Tissue transglutaminase and the stress response. *Amino Acids*. 2007;33:385-94. DOI: 10.1007/s00726-007-0517-0
 38. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, De Virgiliis S. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:31-4.
 39. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62:55-61.
 40. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007;39:455-8.
 41. Van Weyenberg SJ, Smits F, Jacobs MA, Van Turenhout ST, Mulder CJ. Video capsule endoscopy in patients with nonresponsive celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;47: 393-9.
 42. Hadithi, M. Al-toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Jacobs M. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 987-96.
 43. Ciclitira PJ. Management of celiac disease in adults. *Waltham, MA: Up To Date*; 2015.
 44. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2265-9.
 45. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB, Kater M, Jacobs M, Manoliu R, et al. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:1696-700.
 46. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413-24.
 47. van Weyenberg SJ, Smits F, Jacobs FA, van Turenhout ST, Mulder CJ. Video capsule endoscopy in patients with nonresponsive celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:393-9.
 48. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007;39:455-8.
 49. van Weyenberg SJB, Turenhout STV, Bouma G, Van Waesberghe JH, Van der Peet DL, Mulder CJ, et al. Double-balloon endoscopy as the primary method for small-bowel video capsule endoscope retrieval. *Gastrointestinal End* 2010;71:535-41.
 50. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
 51. Evans KE, Sanders DS. Joint BAPEN and British Society of Gastroenterology Symposium on 'Coeliac disease: basics and controversies'. Coeliac disease: optimising the management of patients with persisting symptoms? *Proc Nutr Soc* 2009;68:242-8.
 52. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356:203-8.
 53. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000; 37:70-7.
 54. Verbeek WH, Goerres MS, von Blomberg BM, Oudejans JJ, Scholten PE, Hadithi M, et al. Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease. *Clin Immunol* 2008;126:48-56.
 55. Malamut G, Meresse B, Cellier C, Cerf-Bensussan N. Refractory celiac disease: from bench to bedside. *Semin Immunopathol* 2012;34:601-13.
 56. Ashton-Key M, Diss TC, Pan L, Du MQ, Isaacson PG. Molecular analysis of T-cell clonality in ulcerative jejunitis and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Am J Pathol* 1997;151:493-8.
 57. de Mascarel A, Belleanne G, Stanislas S, Merlio C, Parrens M, Laharie D, et al. Mucosal intraepithelial T-lymphocytes in refractory celiac disease: a neoplastic population with a variable CD8 phenotype. *Am J Surg Pathol* 2008;32:744-51.
 58. Jamma S, Leffler DA, Dennis M, Najarian RM, Schuppan DB, Sheth S, et al. Small intestinal release mesalamine for the treatment of refractory celiac disease type I. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:30-3.
 59. Goerres MS, Meijer JWR, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Alim Pharmacol Therap* 2003;18:487-94.
 60. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:731-43.
 61. Chien SH, Liu CJ, Hong YC, Teng CJ, Hu YW, Shen CC, et al. Use of azathioprine for graft-vs-host disease is the major risk for development of secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide population-based study. *Br J Cancer* 2015;112:177-84.
 62. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1320-1.
 63. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Phar*

- macol Ther* 2003;18:487-94.
64. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky A, Pedreira S, Mazure R, Vazquez H, et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2595-602.
 65. Gillett HR, Arnott IDR, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-5.
 66. Costantino G, della Torre A, lo Presti MA, Caruso R, Mazzon E, Fries W. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Dig Liv Dis* 2008; 40:74-7.
 67. Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35:37-55.
 68. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky AC, Sugai E, Vazquez H, Pedreira S, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2006; 36:10-22.
 69. Tack GJ, Verbeek WH, Al-Toma A, Kuik DJ, Schreurs MW, Visser O, et al. Evaluation of Cladribine treatment in refractory celiac disease type II. *World J Gastroenterol* 2011;17:506-13.
 70. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1322-7.
 71. Tack GJ, Wondergem MJ, Al-Toma A, Verbeek WH, Schmittel A, Machado MV, et al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:840-6.
 72. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease: epidemiology and clinical manifestations. *Dig Dis* 2015;33:221-6.
 73. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an anti-apoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest* 2010;120: 2131-43.