

The Association between Celiac Disease and Ulcerative Colitis

Tarang Taghvai¹,
Vahid Hosseini¹,
Alireza Khalilian²,
Maryam Ghasemi³,
Razieh Maleki⁴

¹ Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Inflammatory Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ General Practitioner, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 14, 2013 ; Accepted April 28, 2014)

Abstract

Background and purpose: Celiac disease (CD) is a genetic disorder that causes inflammation in the lining of the small intestine. Recent literature has shown a relation between inflammatory bowel disease and celiac disease. This study aimed at determining the prevalence of celiac disease in patients with ulcerative colitis (UC).

Material and Methods: In this cross-sectional study 84 patients (aged 17-79 years of old) with UC underwent screening test for CD. Anti TTG Ab and Total IgA Ab were checked for all patients

Results: The mean age of the patients was 39.26 ± 13.29 years. In all cases Anti TTG and Total IgA Ab were negative.

Conclusion: In this study we found no association between CD and UC. However, more studies with larger sample size are recommended to find the exact relation between these diseases.

Keywords: Ulcerative colitis, celiac disease

J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 24(113): 216-220 (Persian).

بررسی همراهی بیماری سلیاک و کولیت اولسروز

ترنگ تقوایی^۱

وحید حسینی^۱

علیرضا خلیلیان^۲

مریم قاسمی^۳

راضیه ملکی^۴

چکیده

سابقه و هدف: سلیاک یک بیماری ژنتیکی است که با التهاب مزمن روده کوچک مشخص می‌شود. بعضی از مطالعات ارتباط بین بیماری سلیاک با بیماری التهابی روده را مطرح کرده‌اند. این مطالعه با هدف بررسی همراهی بیماری سلیاک و کولیت اولسروز انجام شده است

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش مقطعی بر روی ۸۴ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز انجام شد و وضعیت ابتلا به بیماری سلیاک در آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای تمامی بیماران اندازه‌گیری Anti tTG Ab و Total IgA انجام شد. **یافته‌ها:** میانگین سن افراد شرکت کننده در این مطالعه $39/26 \pm 13/29$ سال بود که در محدوده سنی ۱۷ تا ۷۹ سال قرار داشت. سطح Anti TTG Ab برای هیچ یک از بیماران مثبت نبود و در هیچ یک از بیماران کمبود IgA گزارش نشد و در نتیجه هیچ کدام از بیماران به سلیاک مبتلا نبودند.

استنتاج: در این مطالعه همراهی بین دو بیماری سلیاک و کولیت اولسروز یافت نشد. ولی با توجه به شیوع سلیاک در ایران انجام مطالعاتی با حجم نمونه بیش تر توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کولیت اولسروز، سلیاک، بیماری التهابی روده

مقدمه

بیماری سلیاک که یک بیماری التهابی مزمن دستگاه گوارش است، یکی از علل سؤجذب در بین سفید پوستان می‌باشد. علت این بیماری نیز ناشناخته است و فاکتورهای ایمنی، ژنتیک و محیطی در آن نقش دارند (۲). امروزه مقالات و گزارشات موردی مبنی بر ارتباط دو بیماری سلیاک و بیماری التهابی روده منتشر شده است و در این مقالات و گزارشات همراهی این دو بیماری با هم نسبت به جمعیت عادی بررسی شده است (۳-۸). در واقع فرضیه ای مطرح است که احتمالاً بنا

بیماری التهابی روده که به دو صورت کرون و کولیت اولسروز وجود دارد، یک بیماری با منشأ ناشناخته است که عوامل محیطی، ژنتیک و ایمنی در آن نقش دارند. اساس ایمنولوژیک بیماری‌های التهابی روده به این صورت است که عملکرد تنظیم شده سیتوکین‌ها در آن‌ها از بین رفته است. در واقع این سیتوکین‌ها از سلول‌های CD4 فعال شده در غشای مخاطی روده ترشح می‌شوند ولی فعالیت نامتعادل آن‌ها در فرد مستعد از نظر ژنتیک باعث بروز این بیماری خواهد شد (۱).

E-mail: Tarang@Taghvaei.Yahoo.com

مؤلف مسئول: ترنگ تقوایی - استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

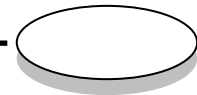
۱. استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش فوقانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

۲. استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

۳. دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

۴. پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۷/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۹/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۲/۸



رسیده بود. یعنی در تمام این بیماران با توجه به علائم بالینی اولیه مثل خونریزی از مقعد کلونوسکوپی انجام شده و پس از مشاهده شواهد کلونوسکوپی کولیت اولسروز نمونه بافتی تهیه شده و برای پاتولوژی ارسال شد که در تمام بیماران، پاتولوژی کولیت اولسروز را گزارش کرده بود. تمام این بیماران کولیت اولسروز مراجعه کننده به این مرکز چه در فاز فعال و چه در فاز فروکش بیماری، وارد مطالعه شدند. اهداف مطالعه برای تمام بیماران توضیح داده شده و تمامی بیماران با رضایت و به طور داوطلبانه وارد مطالعه شدند و فراوانی بیماری سلیاک در آن ها مورد بررسی قرار گرفت. در تمام این بیماران Anti tTG Ab (Anti-tissue Transglutaminase Antibody) و Total IgA چک شد و بنا بود در افراد با تست های سرولوژی مثبت آندوسکوپی انجام شده و مخاط دئودنوم از نظر آسیب های مخاطی مشاهده شده و همچنین نمونه بیوپسی از مخاط دئودنوم تمام این افراد گرفته شده و به آزمایشگاه پاتولوژی فرستاده شود و در آزمایشگاه نمونه های بافتی از نظر شواهد بیماری سلیاک مثل آتروفی ویلوس ها، هیپرپلازی کریپت ها و لنفوسیت های اینترا اپیتلیال بررسی شود. پس از تکمیل پرسشنامه ها، اطلاعات وارد نرم افزار SPSS 16 شده و مورد آنالیز قرار گرفت و شاخص های آمار توصیفی مانند درصد فراوانی، میانگین و انحراف معیار استخراج گردید.

یافته ها و بحث

میانگین سن افراد شرکت کننده در این مطالعه $13/29 \pm 39/26$ سال بوده که در محدوده سنی 17 تا 79 سال قرار می گرفتند. از این میان 34 نفر (40 درصد) مرد و 50 نفر (60 درصد) زن بودند. میانگین سن زنان حاضر در مطالعه $10/83 \pm 36/84$ و مردان $15/76 \pm 42/82$ بوده است. تمامی علائم بیماران در زمان مراجعه به درمانگاه شامل اسهال، درد شکم، نفخ، کاهش وزن و خونریزی

به علل خاصی که تحت مطالعه قرار دارد، همراهی این دو بیماری با هم بیش تر است. مثلاً در مطالعه ای که TURSİ و همکاران در سال 2004 انجام دادند، میزان همراهی بیماری کرون و سلیاک ارزیابی شد که قابل ملاحظه بود و علت این همراهی با ایمونوپاتوژن این دو بیماری توضیح دادند (6).

در مطالعه دیگری که توسط STUBER و همکاران انجام شد هم مشخص شد که OX40 یا CD134 و لیگاندش که به نظر می رسد نقش مهمی در بیماری های وابسته به ایمنی دستگاه گوارشی دارند در هر 3 بیماری کرون، کولیت اولسروز و سلیاک به میزان زیادی وجود دارند (7). به طور کلی در هر کدام از مطالعات انجام شده فرضیه های مختلفی بیان شده است ولی نکته مشترک بسیاری از آن ها یک نتیجه مشترک است که آن همراهی دو بیماری سلیاک و بیماری های التهابی روده است.

در مطالعه ای توسط حمید توکلی و همکاران در سال 2010 انجام شد، شیوع بیماری سلیاک در بیماران بیماری التهابی روده بررسی شد و فقط از تست های سرولوژی برای این بیماری استفاده شد و برای اثبات بیماری نمونه بافتی گرفته نشد. در این مطالعه هم نتایج جالبی به دست آمد، به طوری که تست سرولوژی مثبت سلیاک در بیماران مبتلا به بیماری التهاب روده نسبت به جمعیت عادی افزایش قابل ملاحظه ای داشت (8). در این مطالعه 84 بیمار مبتلا به کولیت اولسروز که به درمانگاه گوارش در شهر ساری مراجعه کرده بودند از نظر شواهد بیماری سلیاک مورد ارزیابی قرار گرفتند.

مواد و روش ها

این مطالعه به روش مقطعی بر روی 84 بیمار مبتلا به کولیت اولسروز مراجعه کننده به درمانگاه گوارش شهرستان ساری انجام شد. بیماری تمام این افراد با توجه به علائم بالینی، یافته های آزمایشگاهی، یافته های کلونوسکوپی و هم چنین شواهد بافت شناختی به اثبات

از مقعد به تفکیک جنسیت در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: خصوصیات بالینی بیماران شرکت کننده در مطالعه

خصوصیات بالینی	مرد تعداد(درصد)	زن تعداد(درصد)	مجموع تعداد(درصد)
اسهال	۴ (۱۱/۸)	۳ (۶)	۷ (۸/۳)
درد شکم	۳ (۸/۸)	۵ (۱۰)	۸ (۹/۵)
کاهش وزن	۴ (۱۱/۸)	۴ (۸)	۸ (۹/۵)
خونریزی از مقعد	۷ (۲۰/۶)	۱۱ (۲۲)	۱۸ (۲۱/۴)
نفخ شکم	۲ (۵/۹)	۷ (۱۴)	۹ (۱۰/۷)

جدول شماره ۲: سطح سرمی آنتی بادی های سلیاک در بیماران

مورد بررسی	تعداد	حد اقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	محدوده نرمال تست
Anti tTG	۸۴	۰/۲	۹/۳	۳/۱۲۶	۲/۵۶	۰/۷-۴
Total IgA	۸۴	۰/۷	۴/۶	۲/۱۳۳	۰/۸۵۳	۰-۲۰

تمامی بیماران جهت تشخیص بیماری سلیاک مورد بررسی قرار گرفتند ولی با توجه به سطح سرمی Anti tTG Ab و Total IgA، سلیاک برای هیچ یک از بیماران مثبت گزارش نشد و نیازی به اقدامات تشخیصی بیش تر از قبیل آندوسکوپی و بیوپسی از دئودنوم نبود. در بررسی ژنتیکی صورت گرفته مشخص گشته است تغییرات ژنتیکی در منطقه q27 کروموزوم ۴ هر دو بیماری دیده می شود (۹) که همراهی این دو بیماری را پیشنهاد می نماید. با بررسی همراهی سلیاک در بیماران مبتلا به کولیت السروز که علامتدار هستند می توان بیماران را با قدرت بیشتری درمان نمود با توجه به شباهت علایم دو بیماری و زمینه ژنتیکی مشابه، با تشخیص سلیاک در میان بیماران کولیت اولسروز می توان این گروه از بیماران را به صورت مناسب و درست درمان نمود. در مقایسه دو بیماری کرون و کولیت اولسروز باید گفت طی سال های اخیر، شیوع بیماری کولیت اولسروز در کشور ما در حال افزایش است. در مطالعه ای که طی ۱۰ سال از سال ۱۹۹۲ تا ۲۰۰۲ در ایران صورت گرفته است ۴۰۱ بیمار مبتلا به کولیت السروز و ۴۱ بیمار مبتلا به کرون مورد بررسی

قرار گرفتند که شیوع بالاتر کولیت السروز را نشان می دهد (۱۰). در این مطالعه سلیاک به عنوان یک بیماری همراه با کولیت اولسروز مورد بررسی قرار گرفت. در ایران میزان شیوع بیماری سلیاک در دو دهه اخیر افزایش یافته است و حدود ۱ در ۱۶۶ نفر گزارش شده است. شیوع سلیاک در افراد سالم اهداکننده خون در شهر ساری ۱ نفر به ازای ۱۱۰ نفر بوده است (۱۱). سنجش سطح Anti tTG سرم به عنوان روش تشخیصی سلیاک استفاده شد. از میان ۸۴ بیمار حاضر سطح Anti tTG سرم، در هیچ یک از بیماران مثبت گزارش نشد. Kull و همکارانش ۵۰ بیمار مبتلا به کولیت اولسروز را از نظر ابتلا به سلیاک مورد بررسی قرار دادند که هیچ کدام از افراد مبتلا به سلیاک نبودند (۱۲). هم چنین در مطالعه ای در انگلستان آنتی بادی های آنتی گلیادین، اندومیزیال، ترانسگلوتامیناز بافتی و سطح کل IgA سنجیده شد که میزان شیوع سلیاک با گروه شاهد برابر بوده است (۱۳) که نتایج دو مطالعه ذکر شده مشابه پژوهش حاضر می باشد. در مطالعه ای که در ایتالیا بر روی ۸۶۰ بیمار مبتلا به کرون و ۷۹۱ بیمار کولیت السروز انجام شد شیوع سلیاک در بیماری های التهابی روده ۰/۵ درصد برآورد شده بود. در بررسی جداگانه بیماری ها، شیوع سلیاک در کولیت السروز ۰/۷۵ درصد بود. که نسبت به افراد عادی جامعه شیوع بیشتری نداشته است (۱۴). در مطالعه که در استان گلستان صورت گرفت از میان ۷۶ بیمار کولیت السروز یک بیمار به سلیاک نیز مبتلا بوده است (۱۵).

برای اثبات تشخیص بیماری سلیاک به نمونه برداری از روده باریک نیاز است. در بیمارانی که دارای علایم و یافته های آزمایشگاهی مطرح کننده سوء جذب و یا کمبود مواد غذایی همراه با مثبت بودن آزمون آنتی بادی اندومیزیال هستند، می بایست نمونه برداری به عمل آید. مطالعه Salem و Truelove نشان داد ۲۰ درصد افراد مبتلا به کولیت السروز در بیوپسی دئودنوم خود آتروفی ویلوس دارند (۱۶). از سوی دیگر در مطالعه ای که توسط



به دست آوردن نتیجه بهتر، انجام مطالعه با جامعه آماری بزرگ‌تر و استفاده از گروه کنترل جهت بررسی شیوع سلیاک در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری

از زحمات تمام عزیزانی که در انجام این مطالعه با ما همکاری کردند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

دکتر توکلی و همکارانش انجام شد تست‌های سرولوژیک سلیاک در بیماران ۱۰ برابر افراد عادی جامعه مثبت گزارش شد. از میان ۷۰ بیمار مبتلا به کولیت السروز ۶ بیمار از نظر تست سرولوژیک سلیاک مثبت بودند (۸) که با مطالعه حاضر متفاوت است. با توجه به این که مطالعات مشابه و مخالف در همراهی این دو بیماری وجود دارد و یکی از مهم‌ترین اشکالات این مطالعه تعداد کم بیماران شرکت‌کننده می‌باشد، لذا برای

References

1. Blumberg R, Friedman S. Inflammatory bowel dis. Harrison's Principle of internal medicine 2012. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. 18th ed. Tehran: Ketabe roshan; 2011. p. 2477-2495.
2. Blinder H. Disorder of Absorption, In: Harrison's Principle of internal medicine 2012, Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Loscalzo. 18th ed. Tehran: Ketabe Roshan; 2011.
3. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, H.R. Green P. Inflammatory bowel disease in patient with celiac disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(5): 528-532.
4. Cottone M, Marrone C, Casa A, Orlando A, Calabrese E, Martorana G, et al. Familial occurrence of Inflammatory bowel disease in celiac disease. *Inflammatory Bowel Disease* 2003; 9(5): 321-323.
5. Habior A, Rawa T, Ortowska J, Sankowska M, Lewartowska A, Tilszer A, et al. Association of primary sclerosing cholangitis, ulcerative colitis and coeliac disease in female siblings. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(7): 787-791.
6. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patient affected by crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 662-666.
7. Stuber E, Buschenfeld A, Luttges J, Von Freier A, Arendt T, Folsch U.R. The expression of OX40 in immunologically mediated disease of the gastrointestinal tract. *European Journal of Clinical Investigation* 2000; 30: 594-599.
8. Tavakkoli H, Haghani S, Adilipur H, Emami MH, Adibi P, Minakari M, et al. Frequency of positive serology for celiac disease in patient with inflammatory bowel disease. *Scientific Journal of the Iranian Association of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 15: 31.
9. Glas J, Stallhofer J, Ripke S, Wetzke M, Pfennig S, Klein W, et al. Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the IL2/IL21 region are in epistasis with IL23R and suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2009, 104: 1737-1744.
10. Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(11): 1691-1695.

11. Rostami Nejad M, Rostami K, Emami MH, Zali MR, Malekzadeh R. Epidemiology of celiac disease in Iran: a review. Middle East Journal of Digestive Diseases (MEJDD) 2011, 3: 5-12.
12. Kull K, Uibo O, Salupere R, Metsküla K, Uibo R. Highfrequency of antigliadin antibodies and absence of antireticulin and antiendomysium antibodies in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol 1999; 34(1): 61-65.
13. Leeds JS, Höroldt 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(10): 1214-1220.
14. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel disease. Digestive and liver disease 2010; 42(3): 175-178.
15. Amiriani T, Besharat S, Semnani Sh, Joshaghani HR, Roshandel GhR, Keshtkar AA, et al. Tissue trans-glutaminase antibody in Inflammatory Bowel Disease in Golestan province, Northern Iran (2005-08). J Gorgan Uni Med Sci 2011; 13(1): 127-131.
16. Salem S, Truelove S. Small-intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. British Medical Journal 1965; 1: 827.