

دراسة العلاقة بين عيار أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية ودرجة التبدلات النسيجية في خزعة العفج لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي في مشفى تشرين الجامعي خلال عامي 2018-2019

د. علي ابراهيم*

د. عقيل حجوز**

محمد درويش***

(تاريخ الإيداع 15 / 3 / 2021. قبل للنشر في 26 / 4 / 2021)

□ ملخص □

مقدمة: يعد الداء الزلاقي (CD) Celiac disease أحد الاضطرابات الهضمية المناعية الذاتية الأكثر شيوعاً عند الأطفال والتي ازداد انتشارها في الآونة الأخيرة في مجتمعنا .

أهمية وهدف البحث: يهدف البحث لتقييم الارتباط بين عيار أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية (anti-tTG-IgA) ودرجة التبدلات النسيجية في خزعة العفج عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي والمقبولين في مشفى تشرين الجامعي باللذقية خلال الفترة بين عامي (2018-2019) .

المواد وطريقة البحث: تم إجراء دراسة مقطعية عرضانية تحليلية على 50 طفلاً من الأطفال المقبولين في قسم الأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللذقية خلال الفترة الممتدة من نيسان 2018 ولغاية آذار 2019 والمشخص لديهم الداء الزلاقي بإجراء تنظير هضمي علوي وأخذ خزعات نسيجية من العفج ودراسة درجة التبدلات النسيجية وفقاً لتصنيف March، حيث تم إجراء معايرة مصلية لأضداد الترانس غلوتاميناز (anti - tTG - IgA)، وتم معايرة Total IgA للأطفال سلبية الترانس غلوتاميناز لنفي عوز مناعي ب IgA لديهم.

نتائج البحث: بلغ عدد مرضى عينة الدراسة 50 طفلاً مصاباً بالداء الزلاقي مع أرجحية طفيفة للإناث، بمتوسط أعمار ~ 8 سنوات، وشكل فشل النمو أشيع التظاهرات السريرية لدى الأطفال المصابين بنسبة 38% وتلاه الإسهال المزمن بنسبة 18%، وبلغت حساسية أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية (anti-tTG-IgA) في تشخيص الداء الزلاقي 94% وتبين أن قيمة عيار الأضداد (anti- tTG-IgA) تزداد مع تقدم العمر ومع زيادة شدة التبدل النسيجي للخزعة المأخوذة من العفج.

الاستنتاجات: بينت هذه الدراسة أن فشل النمو هو أشيع الأعراض السريرية للداء الزلاقي، يتلوه الإسهال المزمن والألم البطني، كما أكدت على الحساسية العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز في تشخيص الداء الزلاقي، حيث وضحت أن قيمة عيار أضداد الترانس غلوتاميناز تزداد بازدياد درجة الإصابة النسيجية في خزعة العفج وبتقدم العمر.

الكلمات المفتاحية: الداء الزلاقي، أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية، سوء الامتصاص.

* أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللذقية - سورية

** أستاذ - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللذقية - سورية

*** طالب ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللذقية - سورية

The Association of Tissue transglutaminase antibody titer with duodenal histological changes in children with celiac disease in Tishreen Hospital 2018-2019

Dr. Ali Ibrahim*
Dr. Akeel Hajjouz**
Mohammad Darwish***

(Received 15 / 3 / 2021. Accepted 26 / 4 / 2021)

□ ABSTRACT □

Background: Celiac disease (CD) is one of the most common autoimmune digestive disorders in children which prevalence has recently increased in our society.

Objective: This study aims to assess the correlation between the titers of tissue anti-transglutaminase IgA (anti-tTG-IgA) antibodies and the degree of histologic changes in duodenal biopsy in children with celiac disease who admitted to Tishreen University Hospital in Lattakia during the period between (2018-2019).

Materials and Methods: A cross-sectional analytic study was conducted on 50 children who admitted to the paediatrics department at Tishreen University Hospital in Lattakia during the period from April 2018 to March 2019 and were diagnosed with celiac disease by performing an esophagogastroduodenoscopy and taking biopsies from the duodenum and studying the degree of histologic changes. According to the March classification results, a serological titration was performed for their transglutaminase (anti tTG - IgA) antibodies, and serological titration of Total IgA was performed for their negative t transglutaminase antibodies to detect IgA deficiency .

Results : The study sample included 50 children with celiac disease , with an average age of ~ 8 years and slight preference for females. Growth failure was the most common clinical manifestations in children with 38% prevalence, followed by chronic diarrhea by 18%. The sensitivity of tissue transglutaminase antibodies (anti-tTG-IgA) in diagnosing celiac disease reached 94%, and it was found that the value of anti tTG-IgA antibody increased with age and with increased histological changes degree of duodenal biopsies.

Conclusions: This study showed that growth failure is the most common clinical symptom of celiac disease, followed by chronic diarrhea and abdominal pain. It also confirmed the high sensitivity of transglutaminase antibodies in the diagnosis of celiac disease, and showed that the value of anti tTG-IgA antibody increased with increasing histological change degree of duodenal biopsies and with age.

Key words: Celiac disease, anti-transglutaminase IgA antibodies, Malabsorption.

* Professor - College of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

** Professor - College of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

*** Postgraduate Student - College of Human Medicine - Tishreen University - Lattakia - Syria

مقدمة:

يعد الداء الزلاقي (CD) Celiac disease أحد الاضطرابات الهضمية المناعية الذاتية الأكثر شيوعاً عند الأطفال (1) ويحدث عند الأشخاص المستعدين وراثياً من كافة الأعمار. (2) يحدث الداء الزلاقي نتيجة عدم تحمل مناعي دائم تجاه الغلوتين الموجود في القمح والشعير والشوفان (3) مسبباً التهاباً في مخاطية الأمعاء الدقيقة وضموراً في زغاباتها. (4) لوحظ ازدياد انتشار المرض في السنوات الأخيرة ، حيث صُنّف كواحد من أشيع الاضطرابات الجينية وقدر شيوعه بـ 100/1 شخص عالمياً. (5-6)

تتنوع تظاهرات الداء الزلاقي من الشكل الكلاسيكي بإسهالات مزمنة وفقد وزن، إلى أعراض لانوعية قد تكون هضمية (حس انتفاخ - قلاع فموي - ألم بطني لا نوعي) أو خارج هضمية تنتج عن عوز عناصر غذائية معينة (فقر دم - تساقط أشعار) أو عن الاضطرابات المرافقة التي يزداد شيوعها عند مرضى الزلاقي كأعراض المناعية الذاتية الأخرى (الداء السكري نمط 1 - داء هاشيموتو) والاضطرابات الصبغية (متلازمة داون - تناذر تورنر) ويبقى عدد من المصابين بالداء الزلاقي لاعرضيين (الشكل الصامت). (7)

يعد التشخيص الباكر للداء الزلاقي هاماً لتفادي الاختلالات الناتجة عنه من فشل النمو والاضطرابات الناجمة عن الأعواز الغذائية وحتى ازدياد الميل للخبثات وأهمها لمفوما لاهودجكن والسرطانة الغدية في الأمعاء الدقيقة. (8) تعد الدراسة النسيجية للخزعات المأخوذة من مخاطية الأمعاء الدقيقة عبر التنظير الهضمي العلوي هي المعيار الذهبي للتشخيص وتصنف التبدلات النسيجية فيه حسب تصنيف MARS. (7)

يعد عيار أصداد الترانس غلوتاميناز النسيجية في المصل الاختبار المسحي الأولي المفضل للتحري عن الداء الزلاقي عند المرضى غير العرضيين، ولاستبعاد الداء الزلاقي عند المرضى العرضيين، وكذلك في متابعة الاستجابة والالتزام بالحمية الغذائية بعد التشخيص (9) وذلك لحساسيته ونوعيته العالية التي تتجاوز 95% ولكونه طريقة تشخيصية غير غازية. (10)

بينت العديد من الدراسات وجود ارتباط وثيق بين مستوى عيار أصداد الترانس غلوتاميناز النسيجية في المصل ودرجة الإصابة النسيجية بغض النظر عن الأعراض . (7)

أهمية البحث وأهدافه:

يشكل الداء الزلاقي مشكلة هامة صحياً لدى الأطفال، وبالرغم من أن إجراء التنظير الهضمي العلوي وأخذ خزعات من العفج يبقى المعيار الذهبي للتشخيص، فإن التنظير الهضمي عند الأطفال ليس متوافراً في معظم المشافي في بلدنا، بالإضافة لكونه إجراءً غزياً، لذلك فإنه من المفيد إجراء دراسة تظهر العلاقة بين ارتفاع أصداد الترانس غلوتاميناز (anti-tTG) ودرجة التبدلات النسيجية في خزعة العفج لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي.

طرائق البحث ومواده:**عينة البحث:**

الأطفال من عمر (2) سنة إلى (13) سنة الذين تم استشفائهم في مشفى تشرين الجامعي خلال عامي -2018 (2019) لتشخيص الداء الزلاقي.

طريقة البحث:

- تم إجراء تنظير هضمي علوي وأخذ خزعات نسيجية من العفج ودراسة درجة التبدلات النسيجية وفقاً لتصنيف Marsh.
- تم إجراء معايرة مصلية لأضداد الترانس غلوتاميناز (anti-tTG-IgA) في المصل عند المشخصين بداء زلاقي (marsh 3).
- تم معايرة (Total- IgA) عند الأطفال سلبية أضداد الترانس غلوتاميناز لاستبعاد وجود عوز مناعي ب IgA لديهم.

الدراسة الإحصائية :

1- إحصاء وصفي Description Statistical

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت.

متغيرات نوعية qualitative بالتكرارات والنسب المئوية.

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical - بالاعتماد على قوانين الإحصاء

اختبار (Fisher exact) لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية.

اختبار (One Way Anova) لدراسة الفرق بين متوسط أكثر من مجموعتين.

معامل الارتباط Spearman Correlation لدراسة الارتباط بين عيار الأضداد والعمر.

تعتبر النتائج هامة احصائياً مع $p\text{-value} > 0.05$.

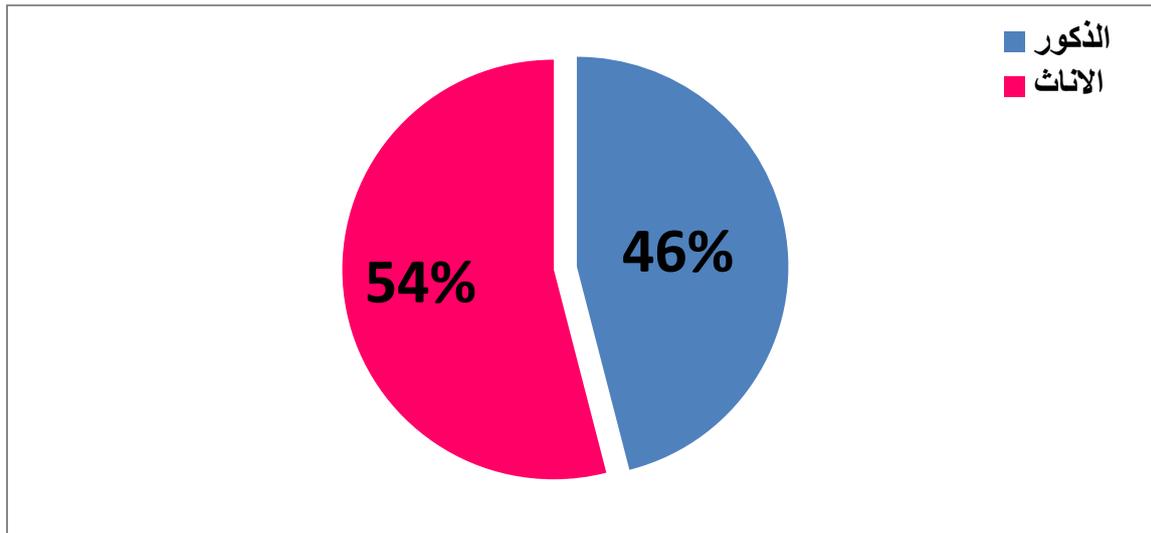
تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (Version 20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة:

شملت عينة البحث 50 طفلاً (23 ذكر - 27 أنثى) من الأطفال المقبولين في قسم الأطفال في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الممتدة من نيسان 2018 ولغاية آذار 2019 والمشخص لديهم الداء الزلاقي بإجراء تنظير هضمي علوي وأخذ خزعات نسيجية من العفج ودراسة درجة التبدلات النسيجية وفقاً لتصنيف Marsh، حيث تم إجراء معايرة مصلية لأضداد الترانس غلوتاميناز (anti - tTG - IgA) .

تراوحت أعمار الأطفال بين 2.5 إلى 12.5 سنة ، بلغ متوسط أعمارهم 7.4 ± 2.9 سنة .

شملت عينة الدراسة 23 ذكراً بنسبة 46% و 27 أنثى بنسبة 54% كما هو موضح في الشكل رقم (1)



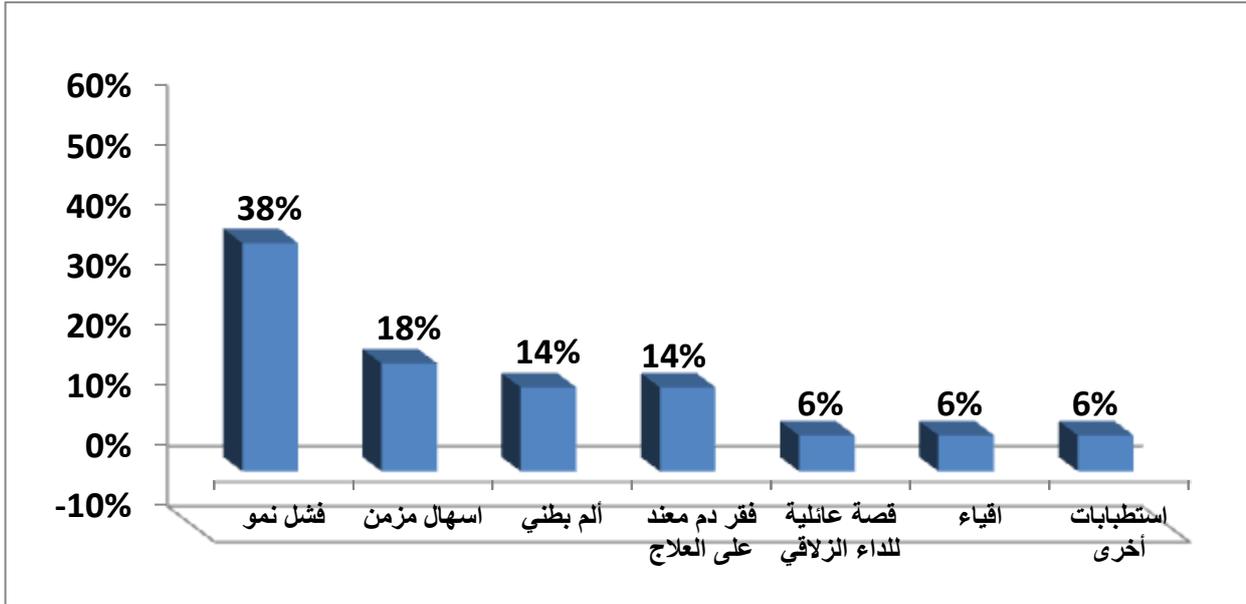
الشكل (1) توزيع عينة الدراسة حسب الجنس

وبدراسة نسب التوزيع بين الفئات العمرية تبين أن نسب التوزيع كانت متقاربة بين الفئات العمرية الثلاثة الأولى . كما هو موضح بالجدول رقم (1)

الجدول (1) توزيع عينة البحث حسب الفئات العمرية .

الفئات العمرية (سنة)	العدد	النسبة
[2 - 5[13	26%
[5- 8[14	28%
[8- 11[14	28%
[11- 13]	9	18%

شكل فشل النمو (الطولي والوزني) العرض السريري الأكثر مشاهدة بنسبة 38% تلاه وجود اسهالات مزمنة بنسبة 18% ومن ثم الألم البطني وفقر الدم المعند بنسبة 14% لكل منهما كما هو موضح في الشكل رقم (2)



الشكل (2): توزيع عينة البحث حسب الأعراض السريرية
الاستجابات الأخرى : حالة واحدة من كل مائتي : امساك، التهاب جلد حلي، داء سكري نمط أول

وبعيار أزداد الترانس غلوتاميناز النسيجية عند أطفال عينة البحث كانت الأزداد إيجابية عند 47 طفلاً حيث بلغت نسبة حساسيتها في تشخيص الداء الزلاقي 94% كما هو موضح في الشكل رقم (3)



الشكل (3) مخطط يظهر نتائج معايرة أزداد الترانس غلوتاميناز (anti- tTG-IgA) للأطفال المشمولين بالبحث

تبين عند دراسة توزيع عينة البحث حسب التبدلات النسيجية المشاهدة في الخزع المأخوذة من العفج تبعاً لتصنيف marsh أن 60% منها كانت ضمور زغابات تام (3c) و تحت التام (3b) كما هو موضح في الجدول رقم (2)

الجدول (2) توزع عينة البحث حسب التبدلات النسيجية المشاهدة في الخزع المأخوذة من العفج تبعاً لتصنيف Marsh

النسبة	العدد	تصنيف Marsh
40%	20	3 a
36%	18	3 b
24%	12	3 c

تبين بدراسة فروقات المتوسطات لعيار الأضداد حسب التبدلات النسيجية تبعاً لتصنيف marsh من خلال اختبار One Way ANOVA أن شدة الإصابة النسيجية تزداد بازدياد قيمة عيار الأضداد بوجود فرق ذو قيمة هامة إحصائياً $p\text{-value}=0.0001$. كما هو موضح بالجدول رقم (3)

الجدول (3): متوسط عيار الأضداد عند أطفال عينة البحث تبعاً للتبدلات النسيجية المصنفة حسب Marsh

تصنيف Marsh	Median { min – max }	P - value
3a	60 [23 – 154]	0.0001
3b	180 [42 – 396]	
3c	261.5 [200-516]	

وبإجراء اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية $p\text{-value}=0.0001$ بين قيمة عيار الأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية ودرجة التبدل النسيجي في الخزع المأخوذة من العفج حيث أنه مع عياراًضداد أكبر أو يساوي 100 كانت درجة ضمور الزغابات تامة أو تحت تامة (90% من الحالات).

الجدول رقم (4) العلاقة ما بين عيار الأضداد ودرجة التبدل النسيجي حسب تصنيف Marsh لأطفال عينة البحث

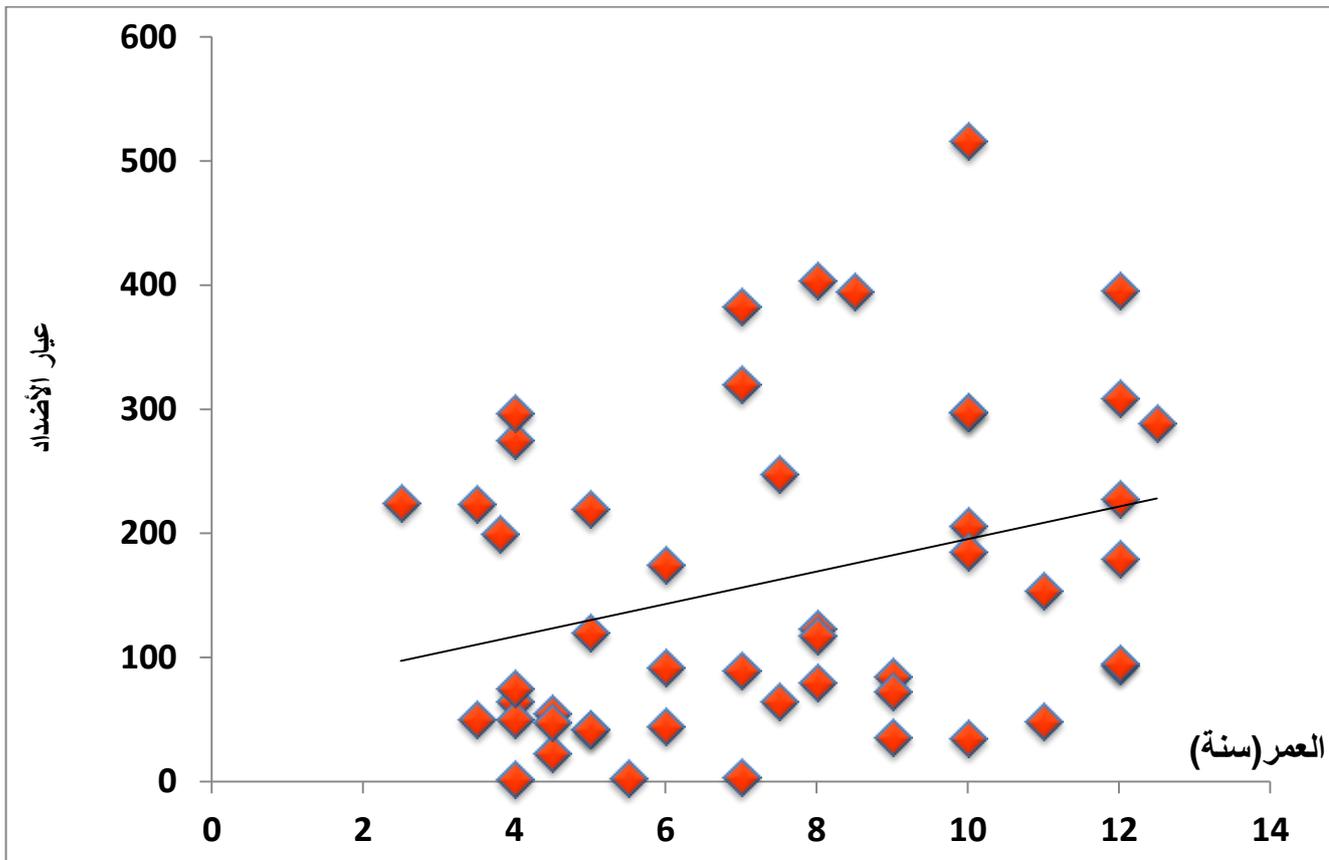
تصنيف Marsh	عيار الأضداد الترانس غلوتاميناز (anti – tTG – IgA)	
	عدد المرضى مع قيم tTG $100 \text{ U/mL} >$	عدد المرضى مع قيم tTG $100 \text{ U/mL} \leq$
3 a	17(70.8%)	3(11.5%)
3 b	7(29.2%)	11(42.3%)
3 c	—	12(46.2%)

كذلك تمت دراسة العلاقة ما بين عيار الأضداد والجنس لدى عينة البحث من خلال اختبار Fisher exact حيث تبين عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية $p\text{-value}=0.6$ كما هو موضح بالجدول رقم (5)

الجدول (5) العلاقة ما بين عيار الأضداد والجنس لدى عينة البحث

الجنس	عيار أضداد الترانس غلوتاميناز (anti - tTG - IgA)	
	إيجابي	سلبي
الذكور	22(46.8%)	1(33.3%)
الاناث	25(53.2%)	2(66.7%)

كما تمت دراسة العلاقة أيضاً ما بين عيار أضداد الترانس غلوتاميناز (anti - tTG - IgA) والعمر باستخدام معامل الارتباط (Spearman Correlation) حيث بلغت قيمة معامل الارتباط $r= 0.3$ مع $p\text{-value}=0.03$ وبالتالي تبين وجود علاقة ارتباط إيجابية بين المتغيرين المدروسين أي أن عيار الأضداد يزداد مع زيادة العمر بوجود فارق ذو قيمة هامة إحصائياً كما هو موضح في الشكل رقم (4)



الشكل (4) العلاقة ما بين عيار أضداد الترانس غلوتاميناز (anti - tTG - IgA) والعمر

المناقشة:

كانت نسبة إصابة الإناث بالداء الزلاقي أعلى بقليل من إصابة الذكور في دراستنا (46% ذكور - 54% إناث) بينما كان هناك أرجحية لإصابة الذكور في معظم الدراسات العالمية حيث بلغت نسبة الذكور المصابين في دراسة Hawamdeh 40% من المرضى، و38% في دراسة Barker، وتساوت النسبة بين الجنسين في دراسة Mathew. (7-11-12)

بلغ متوسط عمر الإصابة في دراستنا 8 سنوات بما يشابه دراسة Mathew، بينما بلغ 5 سنوات في دراسة Boskovic و4 سنوات في دراسة Hawamdeh و4.5 سنة في دراسة Barker. (12-1-7-11) ويمكن تفسير الفارق في متوسط عمر الإصابة بين دراستنا والدراسات الأخرى بتأخر ذوي الأطفال في طلب الاستشارة الطبية في مجتمعاتنا وبالتالي تأخر وضع التشخيص، واستبعاد فئة الأعمار من 6 أشهر حتى سنتين في دراستنا (والتي تشكل الفئة العمرية الأكثر شيوعاً لبدء ظهور أعراض الداء الزلاقي بشكل تالٍ لبدء إدخال القمح ومشتقاته).

شكل فشل النمو أكثر التظاهرات السريرية شيوعاً لدى الأطفال المصابين بالداء الزلاقي في دراستنا بنسبة 38% تلاه الإسهال المزمن بنسبة 18% والألم البطني بنسبة 14%، كذلك شكل فشل النمو و الأعراض الهضمية (إسهال وإقياء وألم بطني) أشيع التظاهرات في دراسة Hawamdeh ورفاقه التي أجريت في الأردن بنسبة 47% تقريباً لكل منهم، ويعزى هذا التشابه إلى تقارب البيئتين في البلدين. (7)

بينما جاء الألم البطني في المرتبة الأولى في دراسة Barker بنسبة 53%، وتلاه الإسهال بنسبة 22%، وبلغت نسبة فشل النمو 13% من المرضى. (11)، وكذلك جاءت الأعراض الهضمية (إسهال وألم بطني) في المرتبة الأولى في دراسة Mathew بنسبة 66%. (12)

بلغت نسبة حساسية أزداد الترانس غلوتاميناز النسيجية (anti-tTG-IgA) في تشخيص الداء الزلاقي في دراستنا 94% وتشابهت بذلك مع أغلب الدراسات المرجعية حيث بلغت 96% في دراسة Donaldson و97% في دراسة Barker. (13 - 11)

ووصلت حساسية الأزداد إلى 98% في دراسة Mathew في الولايات المتحدة (12) بينما لم تتجاوز الحساسية 82% في دراسة Hawamdeh في الأردن (لأن Hawamdeh ورفاقه اعتمدوا في دراستهم على القيمة ل 180 anti-tTG-IgA - عشرة أضعاف القيمة الطبيعية - لاعتبار الاطفال اللذين لديهم تبدلات نسيجية في خزعة العفج مصابون بالداء الزلاقي. (7)

بيّنت دراستنا وجود علاقة تناسب طردية بين قيمة عيار أزداد الترانس غلوتاميناز ودرجة التبدلات النسيجية في الخزع المأخوذة من العفج، حيث تزداد قيمة الأزداد بازدياد الإصابة النسيجية بما يتوافق مع ما خلصت إليه دراسات Barker و Hawamdeh و Boskovic و Mathew. (11 - 7 - 1 - 12)

بيّنت دراستنا وجود علاقة ارتباط إيجابية بين قيمة عيار أزداد الترانس غلوتاميناز (anti - tTG - IgA) والعمر، أي أن قيمة عيار الأزداد تزداد مع تقدم العمر وهذا ما يتوافق مع دراسة Mathew في الولايات المتحدة، بينما لم يجد Boskovic في دراسته التي أجراها في صربيا أي علاقة بينهما. (12 - 1)

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

بينت دراستنا الحالية أن قيمة عيار أضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية تزداد بازدياد درجة الإصابة النسيجية في خزع العفج و كذلك بازدياد العمر وأكدت على الحساسية العالية لأضداد الترانس غلوتاميناز في تشخيص الداء الزلاقي ، كما تبين أن فشل النمو هو أشيع الأعراض السريرية للداء الزلاقي، يتلوه الإسهال المزمن والألم البطني.

التوصيات:

يوصى بإجراء معايرة لأضداد الترانس غلوتاميناز النسيجية (anti-tTG-IgA) عند الأطفال الذين لديهم أعراض موجّهة للداء الزلاقي كإجراء أولي سريع غير غازٍ وقليل التكلفة والذي يتمشى ارتفاعه طردياً مع درجة الأذية النسيجية.

Reference

1. Boscovic et al. Pediatric Typical Vs. Atypical Celiac Disease: Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase Levels. *Internal Journal of Clinical Pediatrics*, 2012.
2. A. Alaedini and P.H. R.Green, "Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder," *Annals of Internal Medicine*, vol. 142, no. 4, pp. 289–298, 2005.
3. J. F. Ludvigsson, D. A. Leffler, J. C. Bai et al., "The Oslo definitions for coeliac disease and related terms," *Gut*, vol. 62, no. 1, pp. 43–52, 2013.
4. M. N. Marsh, "Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue')," *Gastroenterology*, vol. 102, no. 1, pp. 330–354, 1992.
5. F. Biagi, C. Klersy, D. Balduzzi, and G. R. Corazza, "Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population?" *Annals of Medicine*, vol. 42, no. 8, pp. 557–561, 2010.
6. P. H. Green and C. Cellier, "Celiac disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 17, pp. 1731–1743, 2007.
7. Hasan Hawamdeh, et al. Association of Tissue Transglutaminase Antibody Titer with Duodenal Histological Changes in Children With Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice Volume 2016*.
8. N. Mcgough and J. H. Cummings. Coeliac disease: A diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye. *Proceedings of the Nutrition Society (2005)*, 64, 434–450.
9. N. R. Lewis and B. B. Scott, "Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests)," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 24, no. 1, pp. 47–54, 2006.
10. S. Husby, S. Koletzko, I. R. Korponay-Szabó et al., "European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease," *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, vol. 54, no. 1, pp. 136–160, 2012.
11. Barker et al. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric population. *Pediatrics* 2005; 115:1341-1346.
12. MR Donaldson et al. Correlation of Duodenal Histology With Tissue Transglutaminase and Endomysial Antibody Levels in Pediatric Celiac Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2007.
13. Donaldson, et al. Strongly Positive tissue transglutaminase anti bodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *journal of clinical Gastroenterology* 2008;42:256-260.