

حساسية ونوعية الموجودات التنظيرية للعفج في تشخيص الداء الزلاقي عند الأطفال

الدكتور علي إبراهيم*
أمل صهيوني**

(تاريخ الإيداع 28 / 5 / 2014. قُبِلَ للنشر في 8 / 7 / 2014)

□ ملخص □

تم تعيين عدة مظاهر عيانية أثناء تنظير العفج عند مرضى الداء الزلاقي، أجريت هذه الدراسة من أجل تحديد القيمة التشخيصية لبعض العلامات التنظيرية المشاهدة عند مرضى الزلاقي بهدف استخدامها في التشخيص السريري للمرض كمشعر إضافي يدعم التشخيص. شملت الدراسة 504 أطفال راجعوا بأعراض مختلفة (فشل نمو، إسهال أو إمساك مزمن، فقر دم غير مفسر، نقص وزن)، وخضعوا لإجراء تنظير هضمي علوي. تم تقييم أربع علامات تنظيرية في القطعتين الثانية والثالثة للعفج هي: التحرشف، قلة الانتشاءات، المظهر العقيدي، والالتهاب المزمن (البقع البيضاء). شُخص الداء الزلاقي بناء على نتيجة التشريح المرضي للخزعة المأخوذة أثناء التنظير عند 123 مريضاً، تراوحت أعمار المرضى من 6 أشهر إلى 15 سنة. وكانت علامة التحرشف الأعلى حساسية ونوعية 89%، 96% على التوالي. القيم التشخيصية لهذه العلامات بشكل عام (الحساسية 91%، النوعية 76%، القيمة التنبئية الإيجابية 56%، والقيمة التنبئية السلبية 97%). لاحظنا أن وجود الداء الزلاقي وكذلك الدرجة النسيجية حسب تصنيف Marsh يتعلق بوجود العلامات التنظيرية.

الكلمات المفتاحية: الداء الزلاقي، العلامات التنظيرية، التحرشف، المظهر العقيدي، قلة الانتشاءات، التهاب العفج المزمن.

*أستاذ- قسم الأطفال- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأطفال- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

The sensitivity and specificity of duodenal endoscopic findings in the diagnosis of celiac disease in children

Dr. Ali Ibrahim*
Amal sahyouni**

(Received 28 / 5 / 2014. Accepted 8 / 7 / 2014)

□ ABSTRACT □

Several appearances were assigned in duodenum during endoscopy in patients with celiac disease, this study was conducted to determine the diagnostic value of some endoscopic markers in celiac patients in order to be used in the clinical diagnosis of the disease an additional factor supporting the diagnosis. The study included 504 children reviewed the different symptoms (failure to thrive, chronic diarrhea or constipation, unexplained anemia, weight loss), and underwent an upper gastrointestinal endoscopy. Four markers were evaluated in the second and third part of the duodenum are: scalloping, reduction of duodenal folds, nodular mucosal pattern, and chronic inflammation (punctate whitish spots) . Celiac disease was diagnosed at 123 patients, which was based on the result of the pathology biopsy taken during endoscopy, the patients ranged in age from 6 months to 15 years. Scalloping was the highest sensitivity and specificity marker of 89% ,96 % respectively. Diagnostic values for these signs in general (91% sensitivity, 76% specific, positive predictive value 56 %, and negative predictive value 97%). We observed that the presence of celiac disease, as well as histological grade rating by Marsh classification respect to the existence of endoscopic markers.

Key words: celiac disease, endoscopic markers, scalloping, nodular mucosal pattern, reduction of duodenal folds, punctate whitish spots.

*Professor, Department of pediatric medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

**Postgraduate Student, Department of pediatrics medicine, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

مقدمة:

التعريف: يعد الداء الزلاقي المرض الأكثر شيوعاً لعدم التحمل الغذائي المرتبط بالوراثة في جميع أنحاء العالم. وهو مرض متعدد العوامل، ناجم عن اضطراب مناعي ذاتي يحدث عند الأفراد المستعدين وراثياً [DR-17 (HLA DQ2 أو DR5 / 7)]، وبشكل أقل [DR-4 (HLA DQ8)]. يتم تحريض حدوثه بوساطة عامل بيئي معروف هو الغلوتين و البرولامينات (prolamins) المتعلقة به، الموجودة في القمح، الجاودار (rey) والشعير، كما تم اكتشاف المستضد المناعي الذاتي (الأنزيم ناقل الغلوتاميناز النسيجية) الذي يقوم بالدور المهم في الآلية المرضية للمرض. يصيب الداء الزلاقي بشكل رئيسي الأمعاء الدقيقة، إذ يؤدي تدريجياً إلى تسطح الغشاء المخاطي فيها. [1]

أشكال الداء الزلاقي: تم التعرف حالياً على خمسة أشكال محتملة للداء الزلاقي كما يلي:

1. الشكل الكلاسيكي: يتميز بشكل أساسي بعلامات وأعراض الجهاز الهضمي.
2. الشكل غير الكلاسيكي: العلامات والأعراض الهضمية ضئيلة أو غائبة، مع وجود تظاهرات خارج هضمية.
3. الشكل الصامت: الأعراض غائبة، أذية في الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة، والاختبارات المصلية للداء الزلاقي إيجابية أو سلبية.
4. الشكل المحتمل: الأضداد المناعية الذاتية النوعية للمرض إيجابية في المصل والأعراض موجودة أو غائبة، ولكن مظهر المخاطية يكون طبيعياً. ويكون لدى المرضى التوافق الجيني مع الداء الزلاقي وقد يتطور المرض بشكل كامل في مرحلة لاحقة عند كل هؤلاء الأفراد أو بعضهم.
5. الشكل الكامن: مظهر طبيعي للمخاطية، قد يحدث اعتلال الأمعاء المعتمد على الغلوتين في مرحلة ما من

الحياة. وهي الفئة من المرضى الأكثر ندرة. [2]

الأعراض والعلامات السريرية للداء الزلاقي:

تتضمن كلاً من الأعراض الكلاسيكية وتشمل: الإسهال المزمن، نقص الشهية، الإقياء، انتفاخ البطن، الألم البطني، فشل كسب الوزن، نقص الوزن، سوء التغذية الشديد، التغيرات السلوكية (الهوجية والسلوك الانطوائي). والأعراض غير الكلاسيكية وهي: التهاب الجلد الحلثي، نقص تصنع ميناء الأسنان، القرحة القلاعية، تأخر بزوغ الأسنان، فقر الدم بعوز الحديد، قصر القامة وتأخر البلوغ، التهاب الكبد المزمن وارتفاع خماثر ناقلات الأمين في الدم، التهاب المفاصل والألم المفصلي، تلين وترقق العظام، الاضطرابات العصبية، الاضطرابات النفسية، الضعف الجنسي أو العقم.

يترافق الداء الزلاقي كذلك مع عدة أمراض مناعية ذاتية مثل التهاب الدرق لهاشيموتو، والنمط الأول للداء السكري. كما يتميز بوجوده مع بعض المتلازمات الوراثية كمتلازمة تورنر، متلازمة داون، ومتلازمة ويليامس. [3,4]

وبائيات الداء الزلاقي:

أظهرت دراسات المسح بالاختبارات المصلية أن الداء الزلاقي موجود عند 1 % تقريباً من سكان أمريكا الشمالية. كما أنه شائع في كل من أوروبا، الشرق الأوسط، وآسيا. سُجّلت أعلى نسبة انتشار في العالم عند الأطفال الصحراويين (5 % من السكان). وهو نادر جداً أو غائب لدى الشعوب الأفريقية والصينية، أو اليابانية.

تبدى المعطيات الوبائية في أنحاء العالم زيادة حقيقية في معدل الانتشار خلال العقود القليلة الماضية، مع تضاعف معدلات الحدوث تقريباً كل 20 عاماً. [7,6,5]

تشخيص الداء الزلاقي:

أوردت الجمعية الأوروبية لأمراض الأطفال، أمراض جهاز الهضم، الكبد والتغذية (ESPGHAN) معايير جديدة للتشخيص عام 2012. وهي ذاتها الموصى بها سابقاً من قبل كل من جمعية أمريكا الشمالية لأمراض الأطفال، أمراض جهاز الهضم، الكبد والتغذية (NASPGHAN) عام 2005، والجمعية الأمريكية لأمراض الهضم والكبد (AGA) عام 2006.

تؤكد هذه المعايير على إجراء خزعة العفج في حالات معينة وهي: (الطفل أو المراهق مع علامات أو أعراض هضمية تتماشى مع الداء الزلاقي، حالة HLA متوافقة، ارتفاع (TTG) أكثر من 10 أضعاف، وإيجابية (EMA)). [8,9]

العلامات التنظيرية للداء الزلاقي: Endoscopic markers in celiac disease

اكتشفت العديد من الآفات العيانية في مخاطية العفج التي يمكن تحديدها أثناء التنظير الهضمي العلوي عند مرضى الداء الزلاقي، ومن هذه الآفات علامة التخرشف، قلة الانتشاءات العرضية للفعج، المظهر العقيدي للمخاطية، المظهر الموزاييكي، والتهاب العفج المزمن، وغيرها. ذكرت أهمية وفائدة هذه العلامة في التشخيص التنظيري للداء الزلاقي في العديد من الدراسات العالمية.

تنتج علامة التخرشف عن حدوث تشققات في المخاطية العفجية، وتمتد على طول ذرا الانتشاءات العرضية للفعج مسببة تغير المظهر العياني للمخاطية إلى الخشونة، وهذه العلامة تكون أكثر تحديداً من مسافة قصيرة باستخدام الحد الأقصى للنفخ بالهواء عبر المنظار.

إن التغيرات حول النقص في ارتفاع وعدد الانتشاءات العرضية العفجية reduction of duodenal folds وصفه من قبل Tulmy & Nicollette خلال سبعينات القرن الماضي، وتم تحديد هذه التغيرات من خلال العلامات الشعاعية. وفي عام 1988 كان Brocchi وآخرون الأوائل في ملاحظة هذه التغيرات كعلامة تنظيرية مهمة للداء الزلاقي.

إن المظهر العقيدي للمخاطية العفجية Nodular mucosal pattern نادر جداً عند مرضى الداء الزلاقي وهو عادة ما يظهر أثناء الفحص التنظيري للجزء الأول من السبيل المعدي المعوي العلوي، وهذه العلامة عادةً أكثر اتصالاً مع ضخامة غدد Brunner أو مع الالتهاب أكثر من ترافقها مع الداء الزلاقي.

يعد التهاب العفج المزمن أو البقع البيضاء punctate whitish spots من العلامات التنظيرية المميزة التي يمكن مشاهدتها في القطعتين الثانية والثالثة للفعج أو الجزء الداني من الصائم أثناء التنظير الروتيني عند الأطفال، إذ تمثل نسيجياً التوسع الوظيفي في الأوعية للمفاوية في المرحلة الأولى من امتصاص الدهون، وقد تتعلق بالمواد الكيلوسية التي تغطي الغشاء المخاطي لذا يجب ربط وجودها بالصورة السريرية. تمت ملاحظة هذه العلامة مع عدد من الحالات السريرية مثل الإسهال المزمن، فشل النمو، الودمات، الحبن، نقص الكالسيوم، الاضطرابات المعوية المرافقة للعوز المناعي، وغيرها. [10, 11, 12,13,14]

أهمية التنظير الهضمي العلوي في تشخيص الداء الزلاقي:

أدرجت معظم المراكز العالمية اليوم خزعة العفج التشخيصية أثناء التنظير الهضمي العلوي (EGD) esophagogastroduodenoscopy. وينصح بالحصول على 4 عينات للخزعة من الجزء القاصي (القطعة الثالثة) للعفج، لأن تغيرات المخاطية في الداء الزلاقي قد تكون غير شاملة (patchy). تتميز التغيرات النسيجية لمخاطية العفج بتدهور تدريجي للبنية الزغابية مع زيادة تدريجية في طول وكثافة الخبايا عند تناول الغلوتين. وتبقى التغيرات النسيجية المميزة للضمور الزغابي Marsh3 الأكثر نوعية لتشخيص الداء الزلاقي وهي المعيار الذهبي لتشخيص المرض. [15,16]

أهمية البحث و أهدافه:

إن الداء الزلاقي مرض واسع الانتشار ويتظاهر بأشكال مختلفة سريرياً ومخبرياً، لذلك أردنا من خلال هذه الدراسة البحث عن الموجودات التنظيرية في العفج واختيار العلامة الأكثر حساسية من بين هذه العلامات؛ وإيجاد طرق لاستخدامها في تشخيص المرض لتكون مشعراً إضافياً في تشخيص الداء الزلاقي. تبين دراسات قليلة في الأدب الطبي فائدة العلامات التنظيرية للداء الزلاقي في تشخيص المرض، وفي معظم هذه الدراسات عندما كانت الحساسية منخفضة كان الاقتراح بإجراء الخزعة العفجية الروتينية لكل مريض يخضع لإجراء EGD وهذا الأمر غير مسوغ، لذلك فإن ملاحظة العلامات التنظيرية قد يؤدي دوراً مهماً في اختيار المرضى المرشحين للخزعة.

أهداف الدراسة:

الهدف الأساسي: تحديد حساسية ونوعية بعض العلامات العيانية على مستوى القطعتين الثانية والثالثة أثناء تنظير العفج (التحرشف، قلة الانتشاءات، المظهر العقيدي، والتهاب العفج المزمن)، لدى مقارنتها بالمعيار الذهبي Gold standard للتشخيص (دراسة التشريح المرضي للخزعة).

الأهداف الثانوية:

- دراسة علاقة هذه العلامات بالدرجة النسيجية للخزعة حسب Marsh classification
- دراسة علاقة وجود المرض بعمر وجنس الطفل
- دراسة العلاقة بين وجود المرض واستطباب التنظير

طرائق البحث ومواده :

- 1- شملت الدراسة ملفات الأطفال الذين راجعوا قسم الأطفال بشكوى أعراض سريرية مختلفة: (فشل نمو، نقص وزن، إسهال أو إمساك مزمن، فقر دم غير مفسر، ألم بطني متكرر)، وخضعوا لإجراء تنظير هضمي علوي مع خزعة عفج في قسم الأطفال - مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية خلال الفترة من 2010/1/1 وحتى 2013/12/31 .
- 2- تم تحديد العلامات التنظيرية من خلال التنظير الهضمي العياني من قبل منظر واحد، وتمت دراسة عينات الخزعة المأخوذة من مخاطية القطعة الثالثة للعفج أثناء التنظير لكل المرضى، في قسم التشريح المرضي، وذلك وفق Marsh classification (درجة 0: مظهر طبيعي للزغابات - درجة 1: زيادة ارتشاح اللمفاويات تحت المخاطية

(أكثر من 30%) - درجة 2: درجة 1+ فرط تكاثر الخبايا - درجة 3: درجة 2+ درجة مختلفة من الضمور الزغابي، وتتضمن: a3 ضمور زغابي جزئي، b3 ضمور زغابي تحت تام، c3 ضمور زغابي تام -درجة 4: ضمور زغابي تام مع نقص تنسج الخبايا). [17]

تم بعد ذلك قياس المشعرات الإحصائية (الحساسية، النوعية، القيم التنبؤية الإيجابية والسلبية، الأرجحية) للموجودات التنظيرية، استناداً إلى نتيجة التشريح المرضي لخزعة العفج.

القوانين والأساليب الإحصائية المستخدمة:

تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:

▪ اختبار Chi square لدراسة العلاقة بين المتغيرات الوصفية.

▪ الفروق عند عتبة دلالة ($p \text{ value} \leq 0.05$) اعتبرت هامة إحصائياً.

▪ حساب القيم التشخيصية للمشعرات المدروسة.

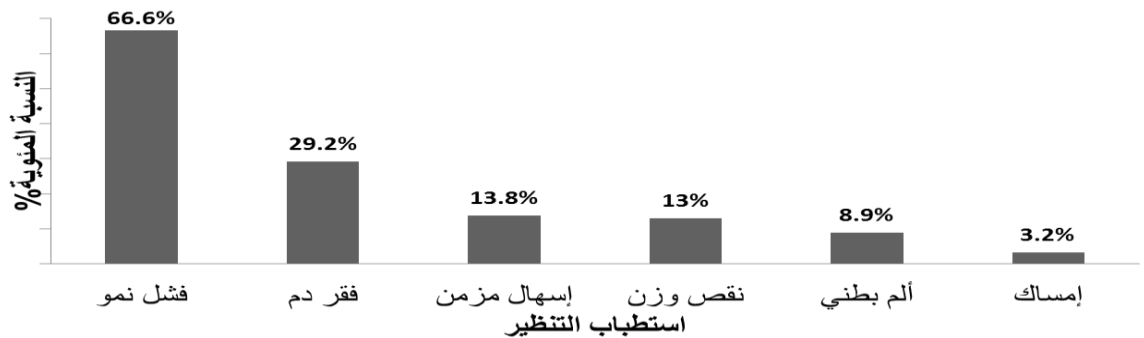
تم إجراء التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي SPSS وبإشراف اختصاصي - ماجستير إحصاء في كلية التجارة والاقتصاد بجامعة تشرين.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

▪ خلال فترة الدراسة شملت العينة 504 أطفال، منهم 259 ذكراً (51.4%) و 245 أنثى (48.6%). تراوحت أعمار الأطفال من 6 أشهر إلى 15 سنة، سُخّص الداء الزلاقي عند 123 طفلاً (24.4%) بينهم 62 ذكراً و 61 أنثى، وكانت الفئة العمرية بين 3 و 6 سنوات هي الأكثر شيوعاً لتشخيص المرض في العينة المدروسة، ولم تلاحظ علاقة مهمة بين جنس أو عمر الطفل والإصابة بالمرض ($P\text{-value} \geq 0.05$).

▪ توزع المرضى وفقاً لاستطباب التنظير إلى 82 مريضاً مع فشل نمو، 36 فقر دم، 17 إسهال مزمن، 16 نقص وزن، 11 ألم بطني متكرر، و 4 مرضى فقط مع إمساك.

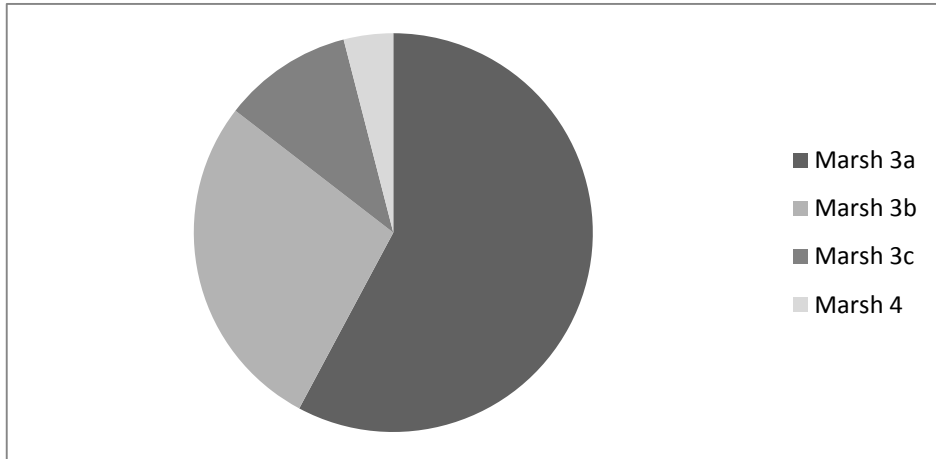


الشكل رقم (1) توزع مرضى الزلاقي في عينة الدراسة وفقاً لاستطباب التنظير

▪ يلاحظ من الشكل رقم (1) أن فشل النمو هو الاستطباب الأكثر شيوعاً عند مرضى الداء الزلاقي في عينة الدراسة مما يوحي بأهميته كعرض شائع لاستقصاء المرض، يتلوه فقر الدم، أما الأعراض الهضمية فكانت أقل شيوعاً

مع تشخيص المرض في العينة المدروسة. و كان هناك علاقة مهمة إحصائياً بين كل من الألم البطني وفقر الدم فقط كاستجابات لإجراء التنظير والإصابة بالداء الزلاقي ($P\text{-value}\leq 0.05$).

■ تباينت الدرجة النسيجية حسب Marsh عند المرضى، 71 مريضاً Marsh3a، 34 مريضاً Marsh3b، 13 مريضاً Marsh3c، 5 مرضى Marsh4



الشكل رقم (2) الداء الزلاقي حسب الدرجة النسيجية لخزعة العفج حسب Marsh classification

■ لوحظت العلامات التنظيرية عند 112 مريضاً (91%) من الأطفال الذين تم تشخيص الداء الزلاقي لديهم وعند 9% فقط من المرضى المشخصين بالمرض كانت العلامات التنظيرية المدروسة غائبة، وذلك وفق نتيجة التشريح المرضي للخزعة المعيار الأساسي لتشخيص المرض.

■ نتائج اختبار القيم التشخيصية للموجودات التنظيرية للعفج:

تمت دراسة القيم التشخيصية للعلامات التنظيرية الأربع كل علامة على حدة، إذ تراوحت الحساسية بين 16 و89%، النوعية بين 87 و97%، القيمة التنبؤية الإيجابية بين 27 و87%، والقيمة التنبؤية السلبية بين 80 و96%.
1- علامة التحرشف:

الجدول رقم (1) معدلات الإيجابية والسلبية الحقيقية والكاذبة لعلامة التحرشف مع القيم التشخيصية لهذه العلامة

القيم التشخيصية	الداء الزلاقي					
	النوعية	الحساسية	المجموع	غائب	موجود	
الأرجحية 22	96%	89%	121	إيجابية كاذبة 12	إيجابية حقيقية 109	+
	NPV 96%	PPV 87%	383	سلبية حقيقية 369	سلبية كاذبة 14	-
			504	381	123	المجموع

يظهر الجدول رقم (1) الحساسية العالية لعلامة التحرشف مما يوحي بقابلية استخدام هذه العلامة في تحديد المرضى المصابين بالداء الزلاقي بشكل صحيح، كما أن العدد المنخفض للإيجابيات الكاذبة والعدد المرتفع للسلبيات الحقيقية لهذه العلامة يشير إلى أهميتها في استبعاد الأطفال غير المصابين بالمرض بشكل صحيح.

تدل الأرجحية العالية لهذه العلامة على أن احتمال الإصابة بالداء الزلاقي هو أكثر بـ 22 مرة عند المرضى مع علامة تحرشف إيجابية بالنسبة للأشخاص مع غياب العلامة.
2- علامة قلة الانتشاءات:

الجدول رقم (2) معدلات الإيجابية والسلبية الحقيقية والكاذبة لعلامة قلة الانتشاءات مع القيم التشخيصية لهذه العلامة

القيم التشخيصية		الداء الزلاقي				علامة قلة الانتشاءات
النوعية	الحساسية	المجموع	غائب	موجود		
الأرجحية 10	%94	%59	95	إيجابية كاذبة 23	إيجابية حقيقية 72	+
	NPV %87	PPV %74	409	سلبية حقيقية 358	سلبية كاذبة 51	-
			504	381	123	المجموع

يتبين من الجدول رقم (2) أن السلبية الحقيقية العالية لعلامة قلة الانتشاءات تشير إلى أهميتها في نفي وجود المرض، ولكن الحساسية المنخفضة مع وجود عدد مرتفع من السلبيات الكاذبة يدل على عدم قدرة هذه العلامة في الدلالة على المصابين بالمرض بشكل صحيح. ولكن هناك احتمال لوجود المرض عند إيجابي هذه العلامة أكثر بحوالي 10 مرات من الأشخاص مع غيابها حيث كانت الأرجحية (10).
3- علامة التهاب العفج المزمن:

الجدول رقم (3) معدلات الإيجابية والسلبية الحقيقية والكاذبة لعلامة التهاب العفج المزمن مع القيم التشخيصية لهذه العلامة

القيم التشخيصية		الداء الزلاقي				علامة التهاب العفج المزمن
النوعية	الحساسية	المجموع	غائب	موجود		
الأرجحية 4	%93	%27	58	إيجابية كاذبة 25	إيجابية حقيقية 33	+
	NPV %80	PPV %57	446	سلبية حقيقية 356	سلبية كاذبة 90	-
			504	381	123	المجموع

يظهر الجدول رقم (3) أن النوعية العالية لعلامة التهاب العفج المزمن تعود للعدد المرتفع للسلبيات الحقيقية، ولكن مع وجود حساسية منخفضة وقيمة تنبئية إيجابية منخفضة لا تفيد إيجابية هذه العلامة في اختيار المصابين بالمرض بشكل جيد.

4- علامة المظهر العقيدي:

الجدول رقم (4) معدلات الإيجابية والسلبية الحقيقية والكاذبة لعلامة المظهر العقيدي مع القيم التشخيصية لهذه العلامة

الأرجحية	القيم التشخيصية		الداء الزلاقي				علامة المظهر العقيدي
	النوعية	الحساسية	المجموع	غائب	موجود		
1	%87	%16	70	إيجابية كاذبة 51	إيجابية حقيقية 19	+	علامة المظهر العقيدي
	NPV %76	PPV %27	434	سلبية حقيقية 330	سلبية كاذبة 104	-	
			504	381	123	المجموع	

يتضح من الجدول رقم (4) أن الإيجابيات الكاذبة للمظهر العقيدي أعلى من إيجابياتها الحقيقية، ولكن نوعية العلامة تبقى مرتفعة، وأرجحية وجود المرض عند الأشخاص مع علامة إيجابية هو فقط 1.2. - القيم التشخيصية للعلامات التنظيرية بشكل عام (علامة واحدة على الأقل):

الجدول رقم (5) معدلات الإيجابية والسلبية الحقيقية والكاذبة للعلامات التنظيرية بشكل عام مع القيم التشخيصية

الأرجحية	القيم التشخيصية		الداء الزلاقي				العلامات التنظيرية بشكل عام
	النوعية	الحساسية	المجموع	غائب	موجود		
4	%77	%91	200	إيجابية كاذبة 86	إيجابية حقيقية 112	+	العلامات التنظيرية بشكل عام
	NPV %97	PPV %56	304	سلبية كاذبة 295	سلبية حقيقية 9	-	
			504	381	123	المجموع	

يُلاحظ من الجدول رقم (5) الحساسية المرتفعة للعلامات التنظيرية المدروسة في تشخيص المرض، مع عدد قليل من السلبات الحقيقية، وفي ذلك أهمية كبيرة لتوقع وجود المرض عند الأشخاص مع إيجابية العلامات التنظيرية وأرجحية لحدوث المرض تفوق 4 مرات الأشخاص مع غياب هذه العلامات.

-علاقة العلامات التنظيرية بالداء الزلاقي والدرجة النسيجية للخزعة حسب Marsh classification:

تبين من خلال الدراسة وجود علاقة مهمة بين العلامات التنظيرية ووجود الداء الزلاقي ($p\text{-value} \leq 0.05$). وكذلك بين العلامات التنظيرية (باستثناء المظهر العقيدي) وتقدم الدرجة النسيجية للخزعة حسب Marsh classification ($P\text{-value} \leq 0.05$)، والمظهر العقيدي ($P\text{-value} = 0.21$).

الجدول رقم (6) توزع العلامات التنظيرية وفقاً للدرجة النسيجية حسب Marsh مع قيم ال-P-value الموافقة

المجموع	المظهر العقيدي		الالتهاب المزمن		قلة الانتشاءات		التحرش		العلامة التنظيرية الدرجة النسيجية
	-	+	-	+	-	+	-	+	
71	60	11	47	24	25	46	13	58	Marsh 3a
34	28	6	31	3	13	21	1	33	Marsh 3b
13	12	1	11	2	8	5	0	13	Marsh 3c
5	4	1	1	4	5	0	0	5	Marsh 4
	0.21		0.002		0.0002		0.0001		P-value

يُلاحظ من الجدول رقم (6) أن قيم الأهمية الإحصائية للعلاقة بين العلامات التنظيرية والدرجة النسيجية للزرعة ($P\text{-value} \leq 0.05$) باستثناء المظهر العقيدي.

المناقشة :

شملت الدراسة 504 أطفال خضعوا لإجراء EGD، وشُخص الداء الزلاقي عند 123 طفلاً بنسبة 24.4%، وهي مماثلة للنسبة في دراسة سابقة في قسم الأطفال عام 2009، وتتراوح هذه النسبة بين 5-35% في عدة دراسات عالمية، ويعود التفاوت في هذه النسبة إلى اختلاف معايير الإدخال وحجم العينة المدروسة. تبين أن فشل النمو هو الاستطباب الأكثر شيوعاً لإجراء EGD مع خزعة العفج، والأكثر ترافقاً مع حدوث الداء الزلاقي لذلك هو عرض مهم موجه للاستقصاء عن المرض، يليه فقر الدم غير المفسر، أما الأعراض الهضمية فكانت أقل شيوعاً مع تشخيص المرض مما يؤكد أهمية الأشكال اللانموذجية للمرض. كما أن العلاقة الإيجابية بين وجود المرض وفقر الدم غير المفسر والألم البطني كاستطبابات لإجراء التنظير، يوحي بضرورة التفكير بالمرض في حال وجودها.

كانت نسبة وجود العلامات التنظيرية لدى مرضى الدراسة بشكل عام (39.68%)، وعند مرضى الداء الزلاقي بشكل خاص (91%)، وهي مقارنة للنسبة في دراسة Murino في الأرجنتين عام 1993 [18]، ودراسة Ravelli في إيطاليا عام 2000 [19].

كان المظهر التنظيري الأكثر شيوعاً عند مرضى الزلاقي في الدراسة هو علامة التحرش، وهذا موافق لدراسة بولندا عام 2007 [20]، ودراسة Dickey & Hughes في بريطانيا عام 2001 [21].

• مقارنة القيم التشخيصية للعلامات التنظيرية مع الدراسات العالمية:

بينت دراسات قليلة في الأدب الطبي الأهمية السريرية للعلامات التنظيرية في تشخيص الداء الزلاقي، والمقارنة مع نتائج هذه الدراسات غالباً ما تكون صعبة بسبب التعريفات المختلفة للعلامات ومعايير الإدخال المختلفة للدراسات، وغالباً ما كانت هذه الدراسات قديمة ولم تعتمد على استخدام مواد ملونة أو إجراءات إضافية أثناء التنظير كما في دراسة مشفى الأسد.

الجدول رقم (7) مقارنة دراسة مشفى الأسد مع الدراسات العالمية

سنة النشر	المؤلف	الحساسية	النوعية	PPV	NPV
1993	Murino (الأرجنتين)	%94	%92	%84	%96
2000	Ravelli (إيطاليا)	%98	%96	%97	%98
2001	عون (لبنان)	%100	%97	%86	%100
2008	Emami (إيران)	%77	%91	%10	%99
2014	دراسة مشفى الأسد	%91	%77	%56	%97

في الجدول رقم (7) إن الحساسية العالية للعلامات التنظيرية بشكل عام في دراسة مشفى الأسد موافقة للدراسات العالمية، لكن الاختلاف في معايير الإدخال بين دراسة مشفى الأسد والدراسة الإيرانية [22]، قد يفسر الاختلاف في الحساسية، إذ تضمنت الدراسة الأخيرة كل الشرائح العمرية وشملت 765 مريضاً، كما أن هذه الدراسة قيمت فقط مخاطبة القطعة الثانية للعفج.

من خلال الدراسة، إن القيم التشخيصية للعلامات التنظيرية عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مختلف، إذ تراوحت الحساسية للعلامات التنظيرية بين 16% للمظهر العقيدي وحتى 89% لعلامة التحرشف، أما النوعية فكانت أعلى من الحساسية لكل العلامات وتراوحت بين 87% للمظهر العقيدي وحتى 97% لعلامة التحرشف وهذا مؤشر مهم لفائدة هذه العلامات في نفي التشخيص.

إن قيم NPV العالية في دراسة مشفى الأسد (بارتفاع عدد السلبات الحقيقية والعدد القليل للسلبات الكاذبة) للعلامات التنظيرية بشكل عام ولكل علامة بمفردها (أعلاها لعلامة التحرشف 96% وأدناها للمظهر العقيدي 76%) وهي موافقة للدراسات العالمية، وتشير إلى أن التقييم الجيد والحذر لمخاطبة القطعتين الثانية والثالثة للعفج أثناء التنظير هو طريقة مفضلة في اختيار المرضى المرشحين للخزعة، وقد ينبه لاحتمال وجود الداء الزلاقي.

كانت العلامة الأكثر حساسية في الدراسة علامة التحرشف (89%)، وهذا يتوافق مع بعض الدراسات العالمية (الجدول رقم 8)، وبذلك قد يكون الاهتمام بهذا الموجد التنظيري مفيداً جداً في تشخيص المرض والتأكيد على إجراء الخزعة عند الأطفال الذين تلاحظ لديهم هذه العلامة أثناء التنظير، أو إعادة تقييم الخزعة من ناحية التشريح المرضي في حال سلبية التشخيص، كما أن القيمة التنبؤية الإيجابية (الإيجابية الحقيقية) الأعلى لهذه العلامة يدل على أهميتها أيضاً في إثبات وجود المرض.

الجدول رقم (8) مقارنة الحساسية والنوعية لعلامة التحرشف في دراسة مشفى الأسد مع الدراسات العالمية

عام نشر الدراسة	المؤلف	حساسية علامة التحرشف	نوعية علامة التحرشف
1993	Corazza	%88	%87
1998	Niveloni	%86	%100
2014	دراسة مشفى الأسد	%89	%96

من الجدول رقم (8) حساسية علامة التحرشف في دراسة مشفى الأسد مقارنة للحساسية في دراسة Corazza في إيطاليا [23]، وفي دراسة Niveloni في الأرجنتين [24]، إذ تناولت الدراسة الإيطالية تقييم الفائدة التشخيصية لعلامة التحرشف فقط عند 46 طفلاً من مرضى الداء الزلاقي مع 27 طفلاً بحالات أخرى، أما في الدراسة الأرجنتينية فقد تم تقييم عدة علامات تنظيرية ومنها علامة التحرشف عند 167 طفلاً أحيلوا لإجراء EGD مع خزعة للعفج. لوحظ وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مهمة بين العلامات التنظيرية والإصابة بالداء الزلاقي، كما لوحظت علاقة مهمة لهذه العلامات باستثناء المظهر العقيدي، مع تقدم الدرجة النسيجية حسب Marsh، وهذا يوافق جزئياً ما نشرته الجمعية الأمريكية لأمراض الهضم عام 2005 إذ أشارت إلى وجود تبدلات عيانية في العفج تتماشى مع الداء الزلاقي كمظهر التحرشف، قلة الانتشاءات، والمظهر العقيدي.

هذه العلاقة أيضاً أثبتت في دراسات أخرى (Dickey & Hughes, 2001)، (Brocchi, 1988).

لكن وجود هذه العلاقة لا يعني أنه يتم التعويل عليها، حيث يبقى الحكم الفصل بذلك لنتيجة الخزعة النسيجية.

الاستنتاجات و التوصيات:

الاستنتاجات:

1. إن تنظير العفج ذو حساسية ونوعية كموجه للداء الزلاقي.
2. إن التواتر والقيمة التشخيصية للتبدلات التنظيرية عند الأطفال المصابين بالداء الزلاقي مختلف.
3. إن الحساسية والنوعية العالية لعلامة التحرشف تشير إلى إمكانية استخدام هذه العلامة في حال وجودها في دعم تشخيص الداء الزلاقي.
4. إن قيم NPV العالية للعلامات التنظيرية بشكل عام ولكل علامة بمفردها، يشير إلى أن التقييم الجيد والحذر للتغيرات في المخاطية العفجية قد ينبه إلى احتمال وجود الداء الزلاقي، ويؤدي دوراً مهماً في الاختيار الدقيق للمرضى المرشحين لإجراء الخزعة.
5. يتعلق وجود الداء الزلاقي وكذلك الدرجة النسيجية حسب مارش التي تدل على تقدم الإصابة بالمرض بوجود العلامات التنظيرية.
6. إن فشل النمو هو الاستطباب الأكثر شيوعاً لإجراء التنظير الهضمي العلوي وخزعة العفج، والأكثر ترافقاً مع حدوث الداء الزلاقي لذلك هو عرض موجه للاستقصاء عن المرض.
7. إن فقر الدم غير المفسر والألم البطني هي أعراض وعلامات مهمة ذات علاقة بوجود الداء الزلاقي.

التوصيات:

1. التأكيد على إجراء خزعة العفج أو إعادة التقييم لنتيجة التشريح المرضي في حال سلبية الخزعة عند إيجابية علامة التحرشف أثناء التنظير.

2. التقييم الحذر والجيد للتبدلات في مخاطية العفج المتعلقة بالداء الزلاقي أثناء التنظير الهضمي العلوي الروتيني لأنها قد تنبه إلى احتمال وجود المرض عند الأطفال غير العرضيين أو بأعراض غير أنموذجية.
3. التفكير بوجود الداء الزلاقي عند الأطفال المراجعين بفقر الدم غير المفسر والألم البطني المتكرر.

المراجع:

1. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. Nov 2008;24(6):707-12. [Medline].
2. Husby S, Koletzko S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 2012;54(1):136-60. [Medline].
3. Guandalini S, ed. Celiac Disease. In. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. London: Taylor & Francis;. 2004: 435-50
4. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scand J Gastroenterol*. Dec 2012;47(12):140111. [Medline].
5. Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol*. Aug 2012;107(8):1248-55. [Medline].
6. Catassi C, Kryszak D, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med*. Oct 2010;42(7):530-8. [Medline].
7. Catassi C, Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig Liver Dis*. Oct 2007;39(10):908-10. [Medline].
8. [Guideline] Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 2005;40(1):1-19. [Medline].
9. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. Dec 2006;131(6):1981-2002. [Medline].
10. Olds G, McLoughlin R, O'Morian C, Sivak MV Jr. Celiac disease for the endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002;56:407-15.
11. Nicollette C.C., Tulmy T.E: The duodenum in celiac sprue. *Am.J.Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 1971,113,248-254.
12. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, Treggiari EA, Barbara L, Gasbarrini G. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741 – 744.
13. Oxentenko AS, Murray JA, et al. Endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. Source Department of Internal Medicine, Mayo Clinic and Foundation. 2002 Nov; 97(11):2923-4; author reply 2924.
14. ^ Practical Pediatric Gastrointestinal Endoscopy 2007.
15. Green PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003;58:92-5.
16. Guandalini S, Cuffari C, et al. Pediatric Celiac Disease Workup, Procedures. Apr 18, 2013. [Medscape].
17. Marsh MN, Hinde J. Inflammatory component of celiac sprue mucosa. I. Mast cells, basophils, and eosinophils. *Gastroenterology*. Jul 1985;89(1):92-101. [Medline].

18. Mauriño E, Niveloni S, Valero J, et al. Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 1993 Nov;38(11):2028-33. PMID:8223077[PubMed - indexed for MEDLINE].
19. Ravelli A, Tobanelli P, Villanacci V, et al. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastroenterology* 2000;118:A370 (*J Pediatr Gastroenterol* 2000;31:S143).
20. . Bala G, Poplawski C, et al. Endoscopic markers of coeliac disease in children. *Gastroenterologia Polska* 2007,14(4):257-260 ISSN 1232-9886.
21. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2126 – 2128.
22. Emami M, Karimi S, Nemati A. Do endoscopic markers still play a role in the diagnosis of celiac disease? Department of Gastroenterology, Isfahan University of Medical Sciences. *Indian J Gastroenterol* 2008 Sep-Oct; 27: 183-185.
23. Corazza G.R, Di Sario A, et al. Scalloped duodenal folds in childhood celiac disease. *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 39, Issue 4, 1993, Pages 543–545.
24. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 223 –229.