

التظاهرات السريرية للداء الزلاقي

الدكتور علي إبراهيم *

الدكتور عزيز زاهر **

لؤي محمد ***

(تاريخ الإبداع 13 / 4 / 2010. قُبل للنشر في 30 / 5 / 2010)

□ ملخص □

الداء الزلاقي هو اعتلال معوي متواسط بالمناعة سببه التحسس الدائم للغوتين في أشخاص ذو نمط وراثي معين. أجريت الدراسة في مشفى الأسد الجامعي في اللاذقية في قسم الأطفال خلال عامي (2008-2009) وتضمنت (250) طفلاً وتم تشخيص الداء الزلاقي عند (61) طفلاً منهم وذلك عن طريق الخزعة المعوية عند وجود ضمور زغابي مرحلة III لمارش ، أو الخزعة المعوية مع أصداد الأندوميوزيوم عند وجود ضمور زغابي مرحلة I أو II لمارش. وقمنا بدراسة المرضى الزلاقيين وكشف التظاهرات السريرية لكل شكل سريري وعلاقتها مع العمر والجنس والحالة الاقتصادية والاجتماعية ، لم نلاحظ وجود اختلافات مهمة بين الجنسين أو بين الفئات العمرية في حدوث الداء الزلاقي. كما لوحظ في دراستنا تشارك واضح بين الشكل ذي التظاهرات المعدية المعوية (الكلاسيكي) والشكل ذو التظاهرات الالامعدية المعوية (اللانمذجي) في شكل سريري هو الشكل ذو التظاهرات المشتركة كان هو الشكل السريري الأشيع 40,98 % يليه الشكل ذو التظاهرات الالامعدية المعوية 31,15 % ثم الشكل ذو التظاهرات المعدية المعوية 21,31 % وأخيراً الشكل اللاعرضي (الصامت) 6,56 %. بالنسبة للشكل السريري الالامعدي المعوي كان فقر الدم بعوز الحديد المعند على العلاج الفموي بمركبات الحديد وقصر القامة هي التظاهرات السريرية الأشيع .

الكلمات المفتاحية: التنظير الهضمي العلوي ، الخزعة المعوية ، أصداد الأندوميوزيوم .

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

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

*** طالب دراسات عليا (ماجستير) . قسم أمراض الأطفال . كلية الطب . جامعة تشرين . اللاذقية . سورية .

The Clinical Symptoms of Celiac Disease

Dr. Ali Ibrahim*
Dr. Azez Zahr**
Loay Mohammad***

(Received 13 / 4 / 2010. Accepted 30 / 5 / 2010)

□ ABSTRACT □

Celiac disease is an immune-mediated enteropathy caused by a permanent sensitivity to gluten in genetically susceptible individuals. This study included (250) children and was carried out in the Department of Pediatrics at AL-ASSAD University Hospital in Lattakia during the years (2008-2009); Using intestinal biopsy when there is villous atrophy grade III (Marsh) or intestinal biopsy with antiendomysial antibodies when there is villous atrophy grade (I,II Marsh), celiac disease was diagnosed in (61) children. We studied celiac patients and detected the clinical manifestations of each clinical pattern and its relation to sex, age, and social economic status. We did not notice important differences between males and females or age groups in the incidence of celiac disease; we noticed in our study a clear correlation between gastrointestinal form (Classical) and non-gastrointestinal form (Atypical) in clinical form, being the form of shared symptoms; it was the most common clinical form (40,98%), non-gastrointestinal form (31,15%), gastrointestinal form (21,31%), and the asystemic form (silent) (6,56%). Concerning the clinical symptoms of non- gastrointestinal form, iron-deficiency anemia resistance to oral iron supplementation and short stature were the most common clinical symptoms.

Keywords: upper gastrointestinal endoscopy, intestinal biopsy, antiendomysial antibodies

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

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

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

مقدمة:

الداء الزلاقي اعتلال معوي متواسط بالمناعة يحدث بسبب الحساسية الدائمة للغلوتين عند أشخاص مؤهيين وراثياً بامتلاكهم أنماط خاصة من HLA [1,2,3]. تختلف نسبة الحدوث حسب الشكل السريري فإذا أخذنا فقط الحالات ذات التظاهرات الهضمية فإن نسبة الحدوث ضئيلة. أما إذا أخذنا بعين الاعتبار الطيف الكامل لتظاهرات الداء الزلاقي الهضمية وخارج الهضمية بما فيها الحالات اللاعرضية تماماً والتي تبدي مخاطية وصفية وإيجابية مصلية يصبح الداء الزلاقي أحد أشيع الأمراض المزمنة [16]. وقد ازدادت عدد الحالات المشخصة حديثاً بسبب التطورات النوعية في مجال تشخيصه وازدياد درجة الوعي الصحي عند عامة الناس .

أهمية البحث وأهدافه:

الداء الزلاقي بتظاهراته السريرية المتنوعة في شكله الكلاسيكي النمطي أو أشكاله اللانمطية (والتي قد تتظاهر بعرض وحيد أو أكثر قد يكون خارج هضمي) أو حتى الداء الزلاقي الكامن أو الصامت يشكل مشكلة تشخيصية هامة في طب الأطفال بسبب ارتباط وجود هذا المرض مع نمو الطفل (الطولي والوزني) وتأثيره المحتمل على تأخر البلوغ والتطور الشكلي للطفل، فضلاً عن الشكايات المختلفة للطفل الهضمية وخارج الهضمية مثل فقر الدم واضطرابات السلوك وغيرها ، وأخيراً إمكانية اختلاط التشخيص مع أمراض أخرى قد تتظاهر بأعراض مشابهة. لذلك فإن الدراسة ستهتم بالتركيز على دراسة جبل الجليد الزلاقي؛ إذ إن الداء الزلاقي في العقود الأخيرة وحسب أغلب المراجع قد غير من شكله الكلاسيكي المدرسي المعهود (إسهال ، فشل نمو ، تطبل بطن ..) وكثرت فيه الأشكال اللانمطية (مثل فقر دم بعوز الحديد المعند على العلاج الفموي ، قلاع فموي ناكس ...) .

وبما أنه لا تزال في بلدنا الدراسات التي تناولت الداء الزلاقي بكافة أشكاله السريرية (عرضي ، صامت، كامن) قليلة ، فإن هدف البحث : هو تبيان أهم المظاهر السريرية للداء الزلاقي عند الأطفال بجميع الأشكال السريرية (العرضي) هضمي ، أو خارج هضمي) والصامت والكامن) ونسبها المئوية وتوزعها حسب الفئات العمرية والجنس والحالة الاقتصادية والاجتماعية.

طرائق البحث ومواده:

مادة البحث : عينة مؤلفة من (250) طفلاً تتراوح أعمارهم بين (6 أشهر و 14 سنة) راجعوا قسم الأطفال في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال عامي (2008 . 2009) لإجراء تنظير هضمي علوي بشكاوى مختلفة (تأخر نمو وزني ، شحوب مزمن ، فقر دم معند غير مفسر ، إسهال مزمن ، تطبل بطن ، إقياءات مدمّاة ، ألم بطني مزمن ، وزيز أو سعال مزمن ،ابتلاع مواد كاوية ، دوالي مري ومعدة ، ابتلاع جسم أجنبي ،) ، وتم إثبات إصابة (61) منهم بالداء الزلاقي وقد كان معيار وضع التشخيص لكل طفل في الدراسة بالاعتماد على معايير 2005 . NASPGHAN [1]. إذ ذهبنا إلى أن الطفل في دراستنا مصاب بالزلاقي : عندما تبدي خزعة العفج لديه تبدلات تتماشى مع المرحلة III لمارش من (a إلى c) أو تبدلات تتماشى مع المرحلة (I أو II) مع أضداد أندوميزيوم إيجابية ، وتم نفي وجود الداء الزلاقي عند (189) طفلاً .

تم أخذ قصة مرضية مفصلة عن الأعراض والتظاهرات السريرية وزمن بدء ظهورها وعلاقة ذلك مع إدخال أغذية معينة وتأثير ذلك على نمو الطفل الطولي والوزني والشكلي ، وتم إجراء فحص سريري شامل للطفل بما فيه

الفحص العصبي ، ومعرفة الانحرافات في الطول والوزن عند الطفل بإسقاطها على الجداول المناسبة، وتمت دراسة إمكانية وجود ترقق عظمي من خلال حساب المشعر القشري العظمي وعيار الكلس والفوسفور والفوسفاتاز القلوية وإجراء صورة عمر عظمي للطفل ، ودراسة فقر الدم بعوز الحديد بإجراء عيار الخضاب والحديد و MCV و فلم دم وشبكيات والفيبرتين والسعة الرابطة للحديد.

الأجهزة والمواد المستخدمة :1- منظار هضمي علوي خاص بالأطفال 2- دراسة مجهرية في مخبر التشريح المرضي بمشفى الأسد الجامعي حيث يتم حفظ الخزعات بالفورمالين ثم إجراء دراسة مجهرية بعد التلوين بالهيماتوكسلين إيبوزين أو بعد التلوين بغيمازا 3- الأدوية المستعملة في بروتوكول تحضير المرضى لإجراء التنظير (الأثروبين ، الهيسين بوتيل بروميد ، الميدازولام) حسب عمر الطفل ووزنه .
طريقة العمل:

1- تم تحضير المرضى بحقن أدوية التحضير عبر قنطرة محيطية بعد صيام عن الطعام تتجاوز 6 ساعات

2- أجري التنظير الهضمي العلوي مع أخذ خزعات متعددة من القطعتين الثالثة والرابعة للفتح وإرسالها لمخبر التشريح المرضي .

3- سجلت الأعراض والعلامات ونتائج التحاليل المخبرية لكل مريض في استمارات خاصة .

4- تم تطبيق المؤشرات الإحصائية المناسبة لطبيعة معطيات عينة البحث ، استخدمنا معامل الارتباط Gamma لمعرفة طبيعة العلاقة بين المتغيرات المدروسة واختبار كاي مربع لمعرفة مدى تأثير المتغيرات بعضها ببعض وتم استخدام اختبار Binomial- Test الثنائي لمعرفة فيما إذا هناك فروق بين المتغيرات في حالاتها المختلفة وأضيفت الأشكال البيانية التوضيحية مع الجداول التكرارية التي تظهر توزيع قيم المتغيرات المدروسة.

النتائج والمناقشة:

جدول (1) - الأشكال السريرية المختلفة للداء الزلاقي في مرضى الدراسة ونسبها المئوية

النسبة	العدد	الشكل السريري	
21,31 %	13	تظاهرات معدية معوية (كلاسيكي)	عرضي
31,15 %	19	تظاهرات لامعدية معوية (لانموذجي)	
40,98 %	25	تظاهرات مشتركة	
6,56 %	4	صامت	لاعرضي
100 %	61	المجموع	

نلاحظ من الجدول السابق أن الداء الزلاقي ذو التظاهرات اللامعدية المعوية شُخص لدى (19) مريضاً بنسبة 31,15% من المرضى الزلاقيين مما يلفت الانتباه إلى أهمية هذا الشكل السريري وضرورة التفصيل في الأعراض السريرية لكشف الأشكال اللانموذجية للداء الزلاقي وأن نسبة حدوث هذا الشكل أعلى من نسبة حدوث الشكل المعدي المعوي ، وهذا يتوافق مع ما نشرته جمعية أمراض الجهاز الهضمي الأمريكية عام 2006 [14] ، كذلك تم تشخيص الداء الزلاقي عند 4 مرضى بنسبة 6,56 % من المرضى الزلاقيين دون وجود تظاهرات سريرية هضمية أو خارج

هضمية [3] مرضى لديهم أخ مصاب بالزلاقي (قربانية درجة أولى) ومريض لديه سحنة منغولية [وهذا يؤكد أهمية استقصاء الأطفال اللاعرضيين الذين لديهم عوامل خطورة .

لم تلاحظ أي حالة داء زلاقي كامن بسبب عدم توافر إمكانية المسح المصلي للأضداد واختبارات HLA .

جدول (2) - توزع الإصابة بالداء الزلاقي بين الجنسين

الجنس	زلاقي (+)		زلاقي (-)		المجموع	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
ذكور	29	% 11,6	87	% 34,8	116	% 46,4
إناث	32	% 12,8	102	% 40,8	134	% 53,6
المجموع	61	% 24,4	189	% 75,6	250	% 100

نطبق اختبار Binomial- Test لمعرفة فيما إذا هناك فرق جوهري بين المتغيرين أي هل للجنس علاقة بظهور الداء الزلاقي. نجد أن احتمال الدلالة 0,798 أكبر من مستوى الدلالة 0,05 ونقبل فرضية عدم وجود فرق جوهري بين المتغيرين وبالتالي عدم وجود أثر للجنس في ظهور الداء الزلاقي عند الأطفال. وهذه النتيجة تختلف عن ما ذكر في غالبية الدراسات بالأدب الطبي حيث معظم الدراسات تشير إلى شيوع بسيط للجنس المؤنث [7،18].

جدول (3) - تقسيم الفئات العمرية للأطفال المشخص لديهم الداء الزلاقي

العمر	زلاقي (+)		زلاقي (-)		المجموع	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
أقل من 2 سنة	10	% 4	38	% 15,2	48	% 19,2
(2-6 سنة)	27	% 10,8	83	% 33,2	110	% 44
أكثر من 6 سنة	24	% 9,6	68	% 27,2	92	% 36,8
المجموع	61	% 24,4	189	% 75,6	250	% 100

بتطبيق اختبار كاي مربع لمعرفة فيما إذا المتغيرين مستقلين أي لا يوجد علاقة بينهما وبالتالي الفئة العمرية لا تؤثر على ظهور الداء الزلاقي نجد أن احتمال الدلالة 0,515 أكبر من مستوى الدلالة 0,05 ونقبل فرضية عدم وجود علاقة أي لا يوجد تأثير للفئة العمرية على ظهور الداء الزلاقي. وهذه النتيجة تتوافق مع ما ذكر بالأدب الطبي حيث لا يوجد تأثير للفئة العمرية على ظهور الداء الزلاقي [7]. وبالبحث عن وجود فروق دقيقة للعمر أو الجنس بين المجموعات الكلاسيكية واللامنطية والمشاركة تبين لدينا ما يأتي:

جدول (4) - توزع الأشكال السريرية للداء الزلاقي حسب الجنس ومتوسط الأعمار مع الانحراف المعياري

الشكل السريري	متوسط الأعمار بالسنة مع الانحراف المعياري		Range		الجنس	
	ذكور	إناث	ذكور	إناث	ذكور	إناث
معدني معوي	1,4 ± 2,4	2,7 ± 3,2	4 - 1	7 - 5	7	6
لامعدني معوي	2,3 ± 5,4	3,8 ± 7,8	8 - 3	13,5 - 1,7	5	14
مشترك	2,6 ± 6,1	2,8 ± 4,4	11 - 2,7	10 - 1,8	16	9
صامت	0 ± 7	1,8 ± 5,8	7	7,5 - 4	1	3
المجموع					29	32
					%47,54	%52,46

بتطبيق اختبار Binomial- Test لمعرفة وجود علاقة بين الشكل السريري والجنس وجدنا أن احتمال الدلالة دائماً أكبر من مستوى الدلالة في جميع الأشكال السريرية للداء الزلاقي (المعدي المعوي - اللامعدي المعوي - المشترك - الصامت) وبالتالي نقبل فرضية عدم وجود فرق جوهري بين الذكور والإناث في جميع الأشكال السريرية للداء الزلاقي ، وهذه النتيجة تختلف عن ما ذكر في أغلب الدراسات في الأدب الطبي؛ إذ إن معظم الدراسات تشير إلى شيوع بسيط للجنس المؤنث [7]. نلاحظ من الجدول السابق أن وسطي عمر التشخيص للداء الزلاقي ذو التظاهرات المعدية المعوية كان (2,4 سنة للذكور و3,2 سنة للإناث) وفيما يتعلق بالشكل ذي التظاهرات اللامعدية المعوية كان (5,4 سنة للذكور و7,8 سنة للإناث) وهذه النتيجة تتوافق مع ما ذكر في الأدب الطبي؛ إذ إن وسطي العمر كان أقل من ثلاث سنوات للشكل ذو التظاهرات المعدية المعوية وأكثر من ثلاث سنوات للشكل ذي التظاهرات اللامعدية المعوية . [6]

جدول (5)- التظاهرات السريرية لمرضى الزلاقي العرضي ونسبها المنوية وتوزعها حسب الأشكال السريرية

المظهر السريري	كعرض ضمن الشكل ذي التظاهرات المعدية المعوية (اللانمذجي)		كعرض ضمن الشكل ذي التظاهرات المشتركة		كعرض ضمن الشكل ذي التظاهرات المعدية المعوية (الكلاسيكي)		المجموع
	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
إسهال مزمن معاود	0%	0	27,87%	17	13,11%	8	40,98%
عدم كسب وزن *	0%	0	34,43%	21	21,32%	13	55,73%
نقص طول *	26,23%	16	21,31%	13	9,83%	6	55,37%
الفهم	0%	0	54,09%	33	29,51%	18	83,60%
الشحوب	22,94%	14	32,79%	20	19,67%	12	75,40%
هياج (نزق)	0%	0	14,75%	9	13,11%	8	27,86%
ألم بطن مزمن	0%	0	29,51%	18	13,11%	8	42,62%
غثيان	0%	0	3,28%	2	6,55%	4	9,83%
إقياء	0%	0	3,28%	2	8,19%	5	11,47%
إمساك	0%	0	0%	0	3,28%	2	3,28%
براز دهني ذو رائحة كريهة	0%	0	8,19%	5	16,40%	10	24,59%
تطبل بطن	0%	0	34,41%	21	16,40%	10	50,81%
تأخر بلوغ	3,28%	2	0%	0	0%	0	3,28%
قلاع فموي متكرر	4,91%	3	3,28%	2	0%	0	8,19%
فقر دم معند	11,48%	7	8,19%	5	6,55%	4	26,22%
نقص تصنع ميناء الأسنان	8,19%	5	3,28%	2	0%	0	11,47%
ترقق عظمي	8,19%	5	1,64%	1	0%	0	9,83%
ألم عظمي _عضلي	4,91%	3	1,64%	1	0%	0	6,55%
تقرط أصابع	1,64%	1	0%	0	0%	0	1,64%
وذمات	1,64%	1	0%	0	0%	0	1,64%

من الجدول نلاحظ أن القهم ، تأخر النمو الوزني ، الإسهال المزمن المعاود ، الشحوب وتطبل البطن هي الأعراض السريرية الأكثر تكراراً للشكلين السريريين اللامعدي المعوي وذو التظاهرات المشتركة .

جدول (6) - توزع التظاهرات السريرية بين مرضى الزلاقي حسب العمر

العمر		كل الأعمار		أقل من 2 سنة		(2- 6) سنة		أكثر من 6 سنة	
العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
المظهر السريري									
إسهال مزمن معاود	25	40,98%	6	9,83%	12	19,67%	7	11,48%	
عدم كسب وزن*	34	55,73%	4	6,55%	14	22,95%	16	26,23%	
نقص طول**	35	57,37%	6	9,83%	16	26,23%	13	21,31%	
القهم	51	83,60%	8	13,12%	24	39,34%	19	31,14%	
الشحوب	46	75,40%	9	14,76%	20	32,79%	17	27,85%	
هياج (نزق)	17	27,86%	7	11,48%	6	9,83%	4	6,55%	
ألم بطن مزمن	26	42,62%	2	3,28%	7	11,48%	17	27,87%	
غثيان	6	9,83%	0	0%	4	6,55%	2	3,28%	
إقياء	7	11,40%	1	1,64%	4	6,55%	2	3,28%	
إمساك	2	3,28%	1	1,64%	1	1,64%	0	0%	
براز دهني ذو رائحة كريهة	15	24,59%	2	3,28%	8	13,11%	5	8,20%	
تطبل بطن	31	50,81%	8	13,11%	13	21,31%	10	16,39%	
تأخر بلوغ	2	3,28%	0	0%	0	0%	2	3,28%	
قلاع	5	8,19%	1	1,64%	1	1,64%	3	4,91%	
فقر دم معند***	16	26,22%	2	3,28%	6	9,83%	8	13,11%	
نقص تصنع ميناء الأسنان	7	11,40%	0	0%	0	0%	7	11,40%	
ترقق عظمي	6	9,83%	0	0%	2	3,28%	4	6,55%	
الم عظمي _عضلي	4	6,55%	0	0%	1	1,64%	3	4,91%	
تتقرط أصابع	1	1,64%	0	0%	0	0%	1	1,64%	
وذمات	1	1,64%	0	0%	1	1,64%	0	0%	

* $-2\delta D <$ ** $-2\delta D <$

*** فقر دم بعوز الحديد غير مستجيب على العلاج بمركبات الحديد الفموية لمدة ستة أشهر

جدول (7) - التظاهرات السريرية اللامعدي معوية لمرضى الزلاقي ونسبها المنوية

النسبة	العدد	المظهر السريري
84,21%	16	فقر دم معند بعوز الحديد
36,84%	7	نقص تصنع ميناء الأسنان الدائمة
10,52%	2	بلوغ متأخر

ألم عظمي عضلي	4	21,1 %
قلاع متكرر	5	26,32 %
ترقق عظمي	6	31,57 %
تبقراط أصابع	1	5,26 %
ونمات	1	5,26 %
التهاب كبد (ارتفاع خمائر الكبد)	0	0 %
التهاب جلد حلئي الشكل	0	0 %
قصر قامة	16	84,21 %

من الجدول السابق نلاحظ أن فقر الدم المعند بعوز الحديد هو أكثر التظاهرات الالامعدية معوية للداء الزلاقي ، وهذا يؤكد أهمية استقصاء الزلاقي عند مرضى فقر دم بعوز الحديد غير مستجيب على العلاج ، وهذه النتيجة تتفق مع ما ذكر بالأدب الطبي [1،12]. قصر القامة يأتي في المرتبة الأولى أيضاً للتظاهرات السريرية الالامعدية معوية للداء الزلاقي لذلك فهو عرض سريري مهم يوجه لاستقصاء الداء الزلاقي ، وهذا يتوافق مع ما ذكر بالأدب الطبي إذ تذكر بعض الدراسات أن (8 - 10%) من الأطفال الذين لديهم قصر قامة قد يكون لديهم داء زلاقي [1،12]. (القلاع المتكرر - نقص تصنع ميناء الأسنان الدائمة - الترقق العظمي - الألم العظمي العضلي - تأخر البلوغ) أعراض تكثرت عند مرضى الزلاقي الالامعدي المعوي تستدعي الانتباه لكشف هذه الحالات مبكراً. كما لوحظ في مجموعة المرضى هذه غياب حالات التهاب الجلد العقبولي ذات الصلة الوثيقة بالزلاقي ، ولكن ذلك يتوافق مع ما ذكر في الأدب الطبي؛ إذ إنه نادر في الطفولة ويحدث غالباً بعمر (13 - 19) سنة والبالغين [8،17].

جدول (8) - توزيع الشكل السريري حسب الخزعة ونسبها المنوية

الخزعة حسب تصنيف مارش للتبدلات النسيجية في العفج								الشكل السريري
أولى - ثانية		الثالثة a		الثالثة b		الثالثة c		
العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
6	9,83 %	3	4,91 %	2	3,28 %	2	3,28 %	معدي معوي
0	0 %	5	8,19 %	6	9,83 %	8	13,11 %	لامعدي معوي
4	6,55 %	6	9,83 %	12	19,67 %	3	4,91 %	مشترك
0	0 %	0	0 %	1	1,64 %	3	4,91 %	صامت
10	16,38 %	14	22,93 %	21	34,48 %	16	26,21 %	المجموع

بتطبيق الاختبار الثنائي لمعرفة وجود درجة خزعة معوية مميزة لشكل سريري معين ، نلاحظ أن احتمال الدلالة أكبر من مستوى الدلالة بالنسبة للشكل السريري المعدي المعوي والصامت ، ونقبل فرضية عدم وجود درجة خزعة معينة مميزة للشكل المعدي المعوي والصامت. وفيما يتعلق بالشكل السريري ذي التظاهرات الالامعدية المعوية، والشكل ذو التظاهرات المشتركة وجدنا أن احتمال الدلالة أقل من مستوى الدلالة ونقبل فرضية كون الدرجة الثالثة لمارش مميزة للشكل السريري ذو التظاهرات الالامعدية المعوية والمشاركة. وهذه النتيجة تتفق مع ما ذكر في الأدب الطبي حيث تنتوع درجة الضمور الزغابي في الشكل المعدي المعوي ، بينما تكون درجة الضمور الزغابي من الدرجة الثالثة في الشكل الالامعدي المعوي [10]. ولم يكن لدينا أي مريض بالدرجة الرابعة لمارش .

جدول (9) - علاقة الخزعة مع المظهر العياني بالتظير ونسبها المنوية

الخزعة حسب تصنيف مارش للتبدلات النسيجية في العفج								المظهر العياني
c		b		a		مرحلة أولى - ثانية		
النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
0%	0	4,91%	3	13,11%	8	13,11%	8	طبيعي
24,59%	15	19,69%	12	9,83%	6	0%	0	قلة انتشاءات
0%	0	4,91%	3	0%	0	3,28%	2	مظهر عقيدي
0%	0	1,64%	1	0%	0	0%	0	Scalloping
1,64%	1	3,28%	2	0%	0	0%	0	ضمور عياني

بحساب معامل الارتباط Gamma نجد أن احتمال الدلالة 0 أقل من مستوى الدلالة 0,005 ونرفض فرضية عدم وجود علاقة بين المتغيرين ونقبل فرضية وجود علاقة بين المتغيرين أي هناك علاقة بين الخزعة والمنظر العياني. نطبق الاختبار الثنائي لمعرفة ارتباط كل مظهر عياني مع درجة خزعة معينة فنجد ما يأتي : فيما يتعلق بقلة الانتشاءات العرضية كان احتمال الدلالة 0,000 أقل من مستوى الدلالة 0,005 وبالتالي نقبل فرضية وجود علاقة بين قلة الانتشاءات العرضية والخزعة من الدرجة الثالثة لمارش. أما فيما يتعلق بالمظاهر العيانية بالتظير المتبقية (المظهر العياني الطبيعي - المظهر العقيدي - الضمور العياني - Scalloping) كان احتمال الدلالة أكبر من مستوى الدلالة ، وبالتالي نقبل فرضية عدم وجود علاقة بين هذه المظاهر العيانية ودرجة خزعة معينة. وبالتالي نستنتج أنه ليس للمنظر العياني المشاهد أثناء التظير الهضمي العلوي دلالة في تحديد شدة الإصابة بالداء الزلاقي إلا بحالة قلة الانتشاءات العرضية وهذه النتيجة تتوافق تقريباً مع ما نشرته (CDHNF - NASPGHAN) عام 2005 حيث أشارت لوجود تبدلات عيانية في العفج تتماشى مع الداء الزلاقي كالتهاب العفج العقيدي وقلة الانتشاءات العرضية ومنظر التحرشف (Scalloping) ، لكنها تؤكد أنه على الرغم من أهمية المنظر العياني إلا أن حساسيته ونوعيته لا يعول عليهما ، ويبقى الحكم الفصل لنتائج الخزعة [5].

جدول (10) - علاقة التظاهرات الالامعية المعوية مع الخزعة ونسبها المنوية

الخزعة حسب تصنيف مارش للتبدلات النسيجية في العفج				المظهر السريري
c	b	a	مرحلة أولى - ثانية	
8	5	3	0	فقر دم معدن
5	1	1	0	نقص تصنيع ميناء الأسنان الدائمة
2	1	1	1	قلاع متكرر
3	2	1	0	ترقق عظمي
2	0	0	0	تأخر بلوغ
4	3	3	4	قصر قامة

بالنسبة لفقر الدم المعدن ونقص تصنيع ميناء الأسنان الدائمة كان احتمال الدلالة 0,000 أقل من مستوى الدلالة 0,05 ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل فرضية كون الدرجة الثالثة لمارش مميزة لفقر الدم المعدن على العلاج بمركبات الحديد ونقص تصنيع ميناء الأسنان الدائمة ، وهذا يؤكد أهمية وجود شكك عالٍ بالداء الزلاقي عند وجود فقر دم بعوز الحديد مقاوم على العلاج الفموي ، ومما قد يفسر تعنيد العلاج على مركبات الحديد الفموية في علاج هذا

الشكل من المرض ، وهذا يتفق مع نتائج العديد من الدراسات التي تؤكد على ترافق فقر الدم بعوز الحديد مع زيادة درجة الضمور الزغابي [11] ، وفيما يتعلق بالتظاهرات اللامعدية المعوية المتبقية (قصر القامة - القلاع المتكرر - تأخر البلوغ - الترقق العظمي) كان احتمال الدلالة أكبر من مستوى الدلالة وبالتالي نقبل فرضية عدم وجود فرق جوهري في درجة الخزعة المعوية في هذه التظاهرات اللامعدية المعوية .

جدول (11)- توزيع مرضى الزلاقي حسب نمط الإرضاع			جدول (12)- توزيع مرضى الزلاقي حسب إدخال مشتقات القمح		
نمط الإرضاع	العدد	النسبة	عمر إدخال مشتقات القمح	العدد	النسبة
والدي	22	36,05%	بعمر أقل من الشهر السادس	47	77,05%
صناعي	28	45,9%	بعد الشهر السادس	14	22,95%
مختلط	11	18,05%	المجموع	61	100%

جدول (13)- العلاقة بين عمر إدخال مشتقات القمح ونمط الإرضاع عند مرضى الزلاقي

نمط الإرضاع		والدي		صناعي		مختلط		المجموع	
عمر إدخال مشتقات القمح	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	النسبة
بعمر أقل من الشهر السادس	16	26,22%	21	34,42%	10	16,39%	47	77,05%	77,05%
بعد الشهر السادس	6	9,83%	7	11,48%	1	1,64%	14	22,95%	22,95%
المجموع	22	36,05%	28	45,9%	11	18,05%	61	100%	100%

من الجدول يتضح أن الإرضاع الوالدي لم يؤثر في تقليل حدوث الزلاقي عند من أدخل لديهم القمح ومشتقاته بعمر أقل من 6 أشهر ، أي إن الإرضاع الوالدي لا يشكل عامل حماية لمنع حدوث الداء الزلاقي. وكذلك نلاحظ حدوث الداء الزلاقي بنسبة أكبر عند إدخال مشتقات القمح بعمر أقل من 6 شهور وهذا يتفق مع نتيجة دراسة أردنية [4].

جدول (14)- توزيع التظاهرات المخبرية والشعاعية في مرضى الزلاقي حسب العمر ونسبها المنوية

العمر		كل الأعمار		أقل من 2 سنة		(2-6) سنة		أكثر من 6 سنة	
شعاعياً ومخبرياً	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	النسبة
فقر دم ناقص الحجم والصبغ	25	40,98%	6	9,83%	13	21,32%	6	9,83%	9,83%
نقص الحديد	24	39,34%	3	4,92%	10	16,40%	11	18,02%	18,02%
نقص الكلس والفوسفور	3	4,92%	0	0%	1	1,64%	2	3,28%	3,28%
تأخر العمر العظمي	14	22,95%	0	0%	4	6,55%	10	16,40%	16,40%
نقص المشعر القشري العظمي	8	13,11%	0	0%	3	4,92%	5	8,19%	8,19%
نقص الخضاب	41	67,21%	5	8,19%	21	34,43%	15	24,59%	24,59%

وفيما يتعلق بفقر الدم ناقص الحجم ناقص الصباغ (نقص MCV) وجدنا من جدول الاختبار أن احتمال الدلالة 0,015 أقل من مستوى الدلالة 0,005 ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل فرضية كون العمر من (2 - 6 سنة) مميز لنقص MCV ، كذلك فيما يتعلق بنقص الخضاب كان احتمال الدلالة 0,000 أقل من مستوى الدلالة ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل الفرضية البديلة كون العمر أكبر من 2 سنة مميز لنقص الخضاب ، وفيما يتعلق بنقص الحديد وجدنا من جدول الاختبار أن احتمال الدلالة 0,000 أقل من مستوى الدلالة 0,005 ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل فرضية كون عوز الحديد شائع في الأعمار الأكبر من 2 سنة. وهذه النتائج تتفق مع ما ذكر بالأدب الطبي إذ لوحظ أن فقر الدم بعوز الحديد يتظاهر عند الأطفال الزلاقيين في

الأعمار أكبر من 2 سنة وبشكل خاص بعد عمر 5 سنوات [13]. وكذلك بالنسبة لتأخر العمر العظمي ونقص المشعر القشري العظمي كان احتمال الدلالة أقل من مستوى الدلالة ونرفض فرضية عدم وجود فرق وجود جوهري ونقبل فرضية كون العمر أكبر من 6 سنة مميز لتأخر العمر العظمي والعمر أكبر من 2 سنة مميز لنقص المشعر القشري العظمي. والنتائج السابقة تتفق مع ما ورد في دراسة هندية أجريت في قسم الأمراض الهضمية في مشفى GB pant في نيودلهي حيث لوحظ أن المشعرات السابقة (تأخر العمر العظمي ، نقص المشعر القشري العظمي) تتظاهر بأعمار أكبر من 5 سنوات [12]. وفيما يتعلق بنقص الكلس والفسفور احتمال الدلالة 0,25 كان أكبر من مستوى الدلالة ونقبل فرضية عدم وجود فرق جوهري بالنسبة للعمر في حالة نقص الكلس والفسفور وهذه النتيجة تتوافق مع ما ذكر بالأدب الطبي [9].

جدول (15) - المتوسطات مع الانحرافات المعيارية (HGB -FE -MCV) واختلافها حسب العمر

العمر	المتوسط الحسابي مع الانحراف المعياري				
	أقل من 2 سنة		من 2 - 6 سنة		أكثر من 6 سنة
دموياً	ذكور	إناث	ذكور	إناث	إناث
MCV	13,2±77	8,7±75	5,4±75,2	8,6±72,1	4,2±79,9
HGB	1,7±10,6	1,7±10,3	0,5±11,3	1,4±10,3	1,1±11,6
FE	24,7±60,8	19,1± 62,3	20,4±69,2	19±62,3	22,3±78,6

نلاحظ من الجدول السابق أن المتوسطات الحسابية لقيم (MCV ، HGB ، FE) عند الإناث المصابات

بالزلاقي أقل من تلك القيم عند الذكور المصابين بالزلاقي من الفئة العمرية نفسها.

جدول (16) - العلاقة بين الاضطرابات الدموية والخزعة المعوية ونسبها المنوية

الخزعة	مرحلة أولى - ثانية		مرحلة ثالثة		المجموع	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة
نقص MCV	5	8,19%	20	32,79%	25	40,98%
نقص الحديد	5	8,19%	19	31,15%	24	39,34%
نقص الخضاب	9	14,75%	32	52,46%	41	67,21%

تطبق الاختبار الثنائي لمعرفة فيما إذا كان هناك علاقة بين الاضطرابات الدموية ودرجة خزعة معينة ، فنجد من جدول الاختبار فيما يتعلق بنقص MCV أن احتمال الدلالة 0.004 أقل من مستوى الدلالة 0.05 ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل فرضية كون الدرجة الثالثة لمارش مميزة لنقص MCV. وفيما يتعلق بنقص الحديد نجد من جدول الاختبار أن احتمال الدلالة 0.007 أقل من مستوى الدلالة 0.05 ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل فرضية كون الدرجة الثالثة لمارش مميزة لنقص الحديد. وكذلك الأمر في نقص الخضاب إذ نجد من جدول الاختبار أن احتمال الدلالة 0.001 أقل من مستوى الدلالة 0.05 ونرفض فرضية عدم وجود فرق جوهري ونقبل فرضية كون الدرجة الثالثة لمارش مميزة لنقص الخضاب. وهذه النتيجة لا تتفق مع نتيجة دراسة أمريكية أجريت في نيويورك، إذ لم يلاحظ وجود علاقة واضحة بين نقص الخضاب و MCV ودرجة الضمور الزغابي بينما لوحظ ازدياد نسبة عوز الحديد عند وجود ضمور زغابي من الدرجة الثالثة لمارش أكثر من الدرجة الأولى والثانية [11].

جدول (17) - توزيع مرضى الزلاقي حسب الحالة الاجتماعية والاقتصادية

الحالة الاجتماعية	جيدة	وسط	تحت الوسط	المجموع
-------------------	------	-----	-----------	---------

العدد	12	44	5	61
النسبة	% 19,6	% 72,2	% 8,2	% 100

دراسات المقارنة:

1 . دراسة أردنية في الجامعة الأردنية للعلوم والتكنولوجيا في مدينة إربد (مشفى الأميرة بسما التعليمي) حول التظاهرات السريرية للداء الزلاقي ومعدل حدوثه عند الأطفال الأردنيين عام 1994 (دراسة راجعة) ، كانت التظاهرات السريرية للأطفال المصابين بالزلاقي بالنسبة المئوية كالآتي:

المظهر السريري	الدراسة الأردنية	دراستنا (مشفى الأسد باللاذقية)
تأخر نمو وزني	% 59	% 55,73
تأخر نمو طولي	% 52	% 57,37
إسهالات متكررة	% 44	% 40,98
تطبل بطن	% 49	% 50,8
ألم بطن متكرر	% 34	% 42,62
شحوب	% 71	% 75,4
قهم	% 76	% 83,6
هياج	% 23	% 27,6
فقر دم معند بعوز الحديد	% 30	% 26,22
قلاع متكرر	% 6	% 8,19
إمساك	% 9	% 3,28

نلاحظ من الجدول السابق تقارب النسب المئوية للتظاهرات السريرية بين الدراستين ، وقد يعود ذلك عن الاعتماد على القمح بصورة أساسية في التغذية في البلدين والظروف الصحية والبيئية والاجتماعية المتقاربة .

2- دراسة هندية في قسم الأمراض الهضمية في مشفى Gp pant في نيودلهي (الهند) عام 2004 حول التظاهرات السريرية للداء الزلاقي عند الأطفال كانت النتائج كالآتي:

المظهر السريري	الدراسة الهندية	دراستنا (مشفى الأسد باللاذقية)
تأخر نمو وزني	% 45,2	% 55,73
تأخر نمو طولي	% 59,7	% 57,37
إسهالات متكررة	% 26,4	% 40,98
تطبل بطن	% 30	% 50,8
شحوب	% 78,4	% 75,4
قهم	% 64,3	% 83,6
فقر دم معند بعوز الحديد	% 33,3	% 26,22
ترقق عظمي	% 23,2	% 9,83

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروق في التظاهرات السريرية اللامعدية المعوية بين دراستنا والدراسة الهندية مع زيادة نسب هذه التظاهرات في الدراسة الهندية ، وقد يفسر ذلك بأن 62 % من مرضى الدراسة الهندية كان لديهم الشكل اللامعدي المعوي، فضلاً عن تأخر التشخيص حيث كان وسطي الأعمار عند التشخيص (8,9 سنة للشكل المعدي المعوي ، 10,8 سنة للشكل اللامعدي المعوي) كما أن الاختلاف في العرق والظروف البيئية وطرق التغذية قد يلعب دور في هذه الفروقات .

3 - دراسة أجريت في جامعة THE JONS HOPKINS UNIVERSITY SCHOOL في مدينة BEAVER .DAM في الولايات المتحدة الأمريكية حول تظاهرات الداء الزلاقي عند الأطفال شملت 400 طفل يشك بوجود الداء الزلاقي عام 2006 لديهم فكانت التظاهرات السريرية كالآتي:

المظهر السريري	الدراسة الأمريكية	دراستنا (مشفى الأسد باللاذقية)
تأخر نمو وزني	% 53	% 55,73
تأخر نمو طولي	% 59	% 57,37
إسهالات متكررة	% 44	% 40,98
تطبل بطن	% 42	% 50,8
ألم بطن متكرر	% 25	% 42,62
شحوب	% 76	% 75,4
قهم	% 62	% 83,6
هياج	% 38	% 27,6
فقر دم معند بعوز الحديد	% 31	% 26,22
إقياء	% 17	% 11,4
قلاع متكرر	% 7	% 8,19
نقص تصنيع ميناء الأسنان الدائمة	% 12	% 11,4

نلاحظ من الجدول السابق تقارب النسب المئوية للتظاهرات السريرية للداء الزلاقي في دراستنا مع الدراسة الأمريكية.

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- الداء الزلاقي مرض يمكن تشخيصه في كل الفئات العمرية وعند الجنسين بكل أشكاله السريرية لذلك يجب الاستقصاء عنه بجدية في كل حالة تدعو للشك السريري بوجود الداء الزلاقي وكذلك في المجموعات عالية الخطورة .
- 2- إن الكثير من حالات الداء الزلاقي تتظاهر بأعراض لا معدية معوية وهذا الشكل السريري أشيع من الشكل ذي التظاهرات المعدية المعوية مما يلفت الانتباه لأهمية هذا الشكل السريري وضرورة التفصيل في الأعراض اللامعدية المعوية .
- 3- قصر القامة وفقر الدم المعند بعوز الحديد هما أكثر التظاهرات الخارج الهضمية للشكل السريري اللامعدي المعوي لذلك فهما عرضان سريريان مهمان يوجهان لاستقصاء الداء الزلاقي .

- 4- لا علاقة بين وجود قرابة بين الوالدين وحدوث الداء الزلاقي بينما تزداد نسبة الحدوث عند وجود داء زلاقي لدى قريب من الدرجة الأولى .
- 5- الشكل ذو التظاهرات المشتركة هو الشكل السريري الأكثر شيوعاً بنسبة (40,98%) وبميزه كون الدرجة الثالثة مميزة للخزعة المعوية وحدوثه في جميع الفئات العمرية. والشكل ذو التظاهرات اللامعدية المعوية ثاني أشيع شكل سريري بنسبة (31,21%) يتميز بتظاهرة بعد عمر ثلاث سنوات وكون الدرجة الثالثة لمارش مميزة للخزعة المعوية .
- الشكل ذو التظاهرات المعدية المعوية في المرتبة الثالثة من حيث الشيوع بنسبة (21,31%) يتميز بتظاهرة غالباً قبل عمر ثلاث سنوات وعدم وجود درجة خزعة معوية مميزة .
- 6- حدوث الداء الزلاقي بنسبة أعلى عند إدخال مشتقات القمح بعمر أقل من 6 شهور دون تأثير للإرضاع الوالدي في تقليل نسبة الحدوث.
- 7- ليس للمنظر العياني المشاهد أثناء التنظير الهضمي العلوي دلالة في تحديد شدة الإصابة بالداء الزلاقي إلا بحالة قلة الانتشاءات العرضية ويبقى الحكم الفصل نتائج الخزعة تشريحياً مرضياً .
- 8- ترافق فقر الدم بعوز الحديد المعند على العلاج الفموي بمركبات الحديد مع الأعمار أكبر من 2 سنة وزيادة درجة الضمور الزغابي وكون الدرجة الثالثة لمارش مميزة له .
- 9- القهم ، تأخر النمو الوزني ، الإسهال المزمن المعاود ، الشحوب وتطبل البطن هي الأعراض السريرية الأكثر تكراراً للشكلين السريريين اللامعدي المعوي وذو التظاهرات المشتركة .

ونوصي بما يأتي:

- 1 - الخزعة المعوية هي المعيار الذهبي والأساسي لتأكيد تشخيص الداء الزلاقي ، ولا يجب على الطبيب أن يوصي بحمية خالية الغلوتين دون إجراء هذه الخزعة بسبب صعوبة الالتزام بالحمية خالية الغلوتين عند الأطفال وكونها مدى الحياة .
- 2 - الداء الزلاقي غير المعالج مرض خطير باختلاطاته الجدية مع تقدم العمر ، وبالتالي فالحمية خالية الغلوتين هي الأساس في إيقاف الأعراض السريرية وتجنّب هذه الاختلاطات المستقبلية .
- 3 - يجب على الطبيب دوماً أخذ قصة مرضية مفصلة من الأهل تشمل الأعراض الهضمية وخارج الهضمية وإجراء فحص سريري شامل ودقيق للبحث عن أي علامة قد تكون موجهة للتشخيص أو مفتاحاً له ، وعدم التردد في طلب التحاليل الأزمة أو استشارة أخصائي الأمراض الهضمية نظراً لازدياد الحالات غير النموذجية المشخصة.

المراجع:

- 1 - HILL, M.D; MARTHA, H.M; GREGORY, S. M; RICHARD, B.M; FASANO, M.D; STEFANO, M. A; HOFFENBERG, M.D; HORVATH, M.D Pivor, Mitchell M.D. *Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition , Volume 40(1), January 2005, 1-19.

- 2 - BONAMICO,M; MARIANI,P; MAZILLI,M;TRIGLION,P;LIONETTE,P. *Frequency and Clinical Pattern of Celiac Disease Among Siblings of Celiac Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition ,Volume 23 - Issue 2 ,August 1996, 159-163 .
- 3 - DIETERICH,W; ESSLINGER,B; SCHUPPAN,D. *Pathomechanisms in celiac disease*, Int Arch Allergy Immunol 2003;132:98-108. [Pubmed Medline](#).
- 4 – RAWASHDEH,M.O; KHALIL,B; RAWELLY,E. *Celiac Disease in Arabs*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition ,Volume 23(4), November 1996, 415-418 .
- 5 – LEE,S.K;GREEN,H.R. *Endoscopy in celiac disease* ,Current Opinion in Gastroenterology, Volume 21 - Issue 5 ,September 2005, 589-594 .
- 6 - GREZEGORZ,M.K;WERS,O.D.*Emerging New Clinical Patterns in the Presentation of Celiac Disease*. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(2):164-168.
- 7 - LEBETHAL,A. E; BRANSKI,O. D. *Celiac Disease An Emerging Global Problem*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition ,Volume 35(4) ,October 2002, 472-474.
- 8 – ROBINS, G ;HOWDLE, P.D. *Advances in celiac disease*. Curr Opin Gastroenterol .2004;20:95-103. [Pubmed-Medline](#).
- 9 - BIACHE .M. L ; BARDELLA. M. T. *Bone in celiac disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 23 - Issue 2, August 1996, 259-264.
- 10 - TELEGA, M.S; BENNETQ.D. *The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue*. Gastroenterology ,1960, 38:28.
- 11 – CACCIARI, E; SALARDI, S; LAZZARI ,R; COLLINA, A; BIASCO .*Clinical Gastroenterology and Hepatology*. American Journal of Haematology1, Vol 93, Issue 12, 2003 ,1785-1791.
- 12 – PURI, A. S; GARG,A.W .*Spectrum of Atypical Celiac Disease in North Indian Children*. From the Department of Gastroenterology, GB Pant Hospital, New Delhi, INDIAN PEDIATRICS 823 VOLUME 41,AUGUST 17, 2004,234-245.
- 13 - BONAMICO, M; MARIANI, P; TRIGLOI, P; FERRANT,P; PICARELLI,A. *Age related clinical features of childhood Coeliac disease in Australia*. BMC Pediatrics, 2005, 5:11doi:10.1186/1471-2431-5-11.
- 14- LEE ,S.W. *Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet*. The Journal of Pediatrics, Volume 57, Issue 2,187-191.
- 15 - FASANO ,A.H. *Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population Gastroenterology*. The Journal of Pediatrics ,Volume 128, Issue 4,2006,S68-S73.
- 16 – BOLOGNESI,Z.E ;KAREEL, K ;PERCOPO, S. *Additional factor in some HLA DR3/DQ2 haplotypes confers a fourfold increased genetic risk of celiac disease*. Tissue Antigens, 2003;61:308-16. [Pubmed-Medline](#).
- 17 – KUMAR, P.J. *European and North American populations should be screened for coeliac disease*. Gut 2003;52:170-1. [Pubmed-Medline](#).