

فراوانی سلیاک در بیماران دارای افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۳/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۶/۰۶

چکیده

بیژن شهبازخانی^۱، غلامعلی محرابی^{۲*}
محسن نصیری طوسی^۱، حسین فروتن^۱
شادی آصفی راد^۱

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد

۲- گروه گوارش و کبد

دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: تهران، میدان توحید، بیمارستان امام خمینی، بخش آندوسکوپی گوارش تلفن: ۶۱۱۹۲۶۴۲
email: alimehrabi01@gmail.com

مقدمه

بالا بودن مداوم غیرعلامت‌دار آمینوترانسفرازهای کبدی (Hepatic aminotransferases) غیرمرتبط با علل شایع بیماری‌های کبدی (مانند بیماری‌های ویروسی، الکلی، اتوایمیون، ژنتیکی و متابولیکی) در بین بیماران مراجعه‌کننده به مراکز بررسی بیماری‌های کبدی نسبتاً شایع می‌باشد.^۱ این موارد حدود ۱۰٪ کل موارد با افزایش آنزیم‌های کبدی را شامل می‌شود و هزینه و وقت زیادی جهت تشخیص علل ایجاد کننده و بررسی موارد نادرتر (از جمله کمبود α IAT و ویلسون) صرف می‌گردد، در حالی که علل واقعی آن همچنان نامشخص باقی می‌ماند.^۱ مطالعاتی که تاکنون به منظور بررسی اهمیت بالینی بیماران دارای افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم انجام شده نتایج متفاوتی به همراه داشته‌اند. تفاوت در نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعات

زمینه و هدف: علت افزایش مزمن ترانس آمینازهای سرم می‌تواند در افراد دارای اختلالات کبدی علیرغم بررسی‌های کامل کلینیکی و پاراکلینیکی اولیه، همچنان نامعلوم باقی بماند. بیماری سلیاک (یا همان بیماری اسپروی غیر گرمسیری) به‌عنوان یکی از علل ایجادکننده افزایش ترانس آمینازهای سرم مطرح شده است. هدف از انجام این مطالعه نیز بررسی میزان فراوانی بیماری سلیاک در بین بیماران با افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم می‌باشد. **روش بررسی:** ۱۰۰ بیمار که با افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم به درمانگاه گوارش و کبد بیمارستان امام خمینی تهران در سال ۸۸-۱۳۸۷ مراجعه کرده بودند، بیمارانی که پس از انجام اقدامات لازم کلینیکی و انجام آزمایشات پاراکلینیکی اولیه هنوز علت افزایش آنزیم‌های کبدی در آن‌ها مشخص نشده بود، وارد یک مطالعه از نوع بررسی مقطعی شدند. پس از انجام آزمایش آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز بافتی از نوع IGA از سرم بیمار اگر جواب آزمایش مثبت بود، بیوپسی از قسمت دوم دئودنوم بیمار برای بررسی ابتلا به سلیاک انجام می‌گرفت و بدین‌وسیله تشخیص نهایی ابتلاء به سلیاک مسجل می‌گردید. **یافته‌ها:** میانگین سن بیماران مورد بررسی این مطالعه ۳۹/۷۹±۱۶/۷۷ بود که از این تعداد ۵۵٪ مذکر بودند. فراوانی سلیاک در بیماران مورد بررسی ۶٪ (با محدوده اطمینان ۹۵٪ از ۲/۷۸ تا ۱۲/۴۸) بود. بین فراوانی دو جنس میانگین سن، AST و ALT در دو گروه اختلاف معنی‌داری یافت نشد. **نتیجه‌گیری:** فراوانی بیماری سلیاک در بین بیماران مبتلا به افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم ۶٪ بود که به فراوانی به‌دست آمده در سایر مطالعات نزدیک است.

کلمات کلیدی: بیماری سلیاک، آنزیم‌های کبدی، علت.

نشان‌دهنده تفاوت در شیوع بیماری‌های کبدی در جمعیت مورد مطالعه و شدت بیماری زمینه‌ای که موجب این اختلال شده است می‌باشد.^۲ در مطالعات مختلف اسپروی سلیاک مخفی (Occult celiac sprue) یا بیماری سلیاک (Celiac disease) به‌عنوان یکی از علل افزایش مزمن سطح آمینوترانسفراز مطرح شده است.^{۳-۶} به‌عبارت دیگر هیپرترانس آمینازمی می‌تواند به‌عنوان یکی از تظاهرات خارج روده‌ای سلیاک باشد.^۳ مطالعات اخیر نشان‌دهنده افزایش آنزیم‌های کبدی در بیماران درمان‌نشده سلیاک به میزان ۵۵-۱۵٪ موارد می‌باشد^{۷-۹} و از طرف دیگر سلیاک در حدود ۱۰٪ بیماران با علل ناشناخته افزایش آنزیم‌های کبدی همراهی داشته است.^{۱۰-۱۲} بیماری سلیاک در کشورهای غربی بسیار شایع است و تخمین زده می‌شود شیوع آن بین یک در ۱۰۰ تا یک در ۳۰۰ در جمعیت عمومی باشد.^{۱۳،۱۴} فراوانی

در بیمارانی که جواب این آزمایش مثبت بود، بیوپسی از قسمت دوم دئودنوم با هزینه آزمایش ۹۷۶۰۰ ریال برای هر فرد جهت بررسی ابتلا به سلپاک انجام می‌گرفت و لام‌های بافت‌شناسی توسط یک پاتولوژیست خوانده می‌شد و تشخیص نهایی ابتلاء به سلپاک مسجل می‌گردید. پس از تکمیل فرم مخصوص هر بیمار اطلاعات مربوطه در برگ ثبت اطلاعات که به‌همین منظور طراحی گردیده وارد می‌گردید و در محیط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) ویراست ۱۲ وارد می‌گردید و بررسی‌های لازم روی آن‌ها انجام می‌گرفت. برای مقایسه داده کمی در دو گروه غیر وابسته، با توجه به توزیع غیر نرمال داده (تعداد بیماران مبتلا به سلپاک شش مورد بود) از آزمون Mann-Whitney و برای مقایسه داده‌های کیفی نیز از آزمون دقیق Fisher's exact test استفاده شد که به‌علت اندک بودن فراوانی‌های مورد انتظار می‌باشد. مقدار $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد و ۱۰۰ بیمار مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران $39/79 \pm 16/77$ سال بود و ۵۵٪ از آن‌ها مذکر بودند. فراوانی ابتلا به سلپاک در بین بیماران مورد بررسی ۶٪ (با محدوده اطمینان ۹۵٪ از $2/78$ تا $12/48$ ٪) بود. مقایسه متغیرهای دموگرافیک و بالینی در جدول ۱ آورده شده است. براساس مقایسه‌های صورت گرفته بین فراوانی دو جنس میانگین سن، AST و ALT در دو گروه اختلاف معنی‌داری یافت نشد. مشخصات دموگرافیک مبتلایان به سلپاک در جدول ۲ آورده شده است. میانگین سنی $39/45 \pm 16/67$ سال و فراوانی جنس مونث $66/67$ ٪ بود.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران

متغیر	غیر مبتلایان به سلپاک (n = ۹۴)	مبتلایان به سلپاک (n = ۶)	p
سن (سال)	$39/45 \pm 16/67$	$45/17 \pm 19/15$	**۰/۴۵۵
جنس (مذکر)	۵۳ (۵۶/۳۸٪)	۲ (۳۳/۳۳٪)	*۰/۴۰
میانگین AST (IU/L)	$81/15 \pm 48/41$	$72/33 \pm 26/13$	**۰/۸۱۱
میانگین ALT (IU/L)	$94/91 \pm 69/91$	$85/17 \pm 26/34$	**۰/۵۲۳

مقادیر به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین یا تعداد و درصد بیان شده‌اند، $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. * Fisher's exact test ** Mann-Whitney test

بالای تظاهرات تحت بالینی و یا خاموش (Silent) در کودکان و بزرگسالان اهمیت انجام غربال‌گری بیماری سلپاک را در موارد بالا بودن غیرقابل توضیح آزمون‌های کبدی بیشتر مشخص می‌کند.^۱ به صورت گذشته‌نگر افزایش غلظت آمینوترانسفرازها در حدود نیمی از مبتلایان به سلپاک که در حال مصرف رژیم‌های حاوی گلوتن هستند گزارش شده است.^۴ با توجه به اهمیت مسئله توصیه شده است که سلپاک به‌عنوان یکی از تشخیص‌ها در بیماران با هیپرترانس‌آمینازی در نظر گرفته‌شود^{۱۵} و انجام آزمون‌های غربال‌گری برای بیماری سلپاک در برنامه تشخیصی بیماران مبتلا به بالا بودن غیر قابل توضیح آزمون‌های کبدی توصیه شده است.^۱ تاکنون مطالعات متعددی به‌منظور تعیین فراوانی سلپاک در مبتلایان به افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم در نقاط مختلف دنیا صورت گرفته است. بر اساس جستجوی ما تاکنون مشابه این مطالعه در ایران صورت نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی میزان شیوع بیماری سلپاک در بیماران دارای افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم می‌باشد.

روش بررسی

پس از تأیید طرح این مطالعه مقطعی توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و کمیته اخلاق پزشکی، از بین بیمارانی که با افزایش آنزیم‌های کبدی با علت ناشناخته به‌مدت بیشتر از شش ماه، به درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی در سال ۸۸-۱۳۸۷ مراجعه کرده بودند، ۱۰۰ بیمار که پس از انجام شرح حال و معاینه فیزیکی و آزمایشات اولیه و در بررسی علل اختلالات کبدی از جمله بیماری‌های هپاتیت‌های ویرال، اتوایمیون، هموکروماتوز، ویلسون، کبد چرب، کبد الکلی و علل دارویی و غیره هنوز علت افزایش آنزیم‌های کبدی در آن‌ها مشخص نشده بود، وارد یک مطالعه از نوع بررسی مقطعی شدند. پس از اخذ رضایت‌نامه ورود به طرح، در حالی که ملاحظات اخلاقی خاصی در این مطالعه نداشتیم و تکمیل پرسشنامه، درخواست آزمایش آنتی‌بادی ضد ترانس‌گلوتامیناز بافتی از نوع Iga انجام می‌گردید (به‌روش ELISA human recombinant و با استفاده از کیت‌های Euroimmune ساخت کشور آلمان در آزمایشگاه دانش واقع در بلوار کشاورز) این تست‌ها توسط یک آزمایشگاه و توسط یک نوع کیت مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. هزینه هر نوبت آزمایش سرولوژی برای هر فرد معادل ۸۲۰۰۰ ریال بود و

جدول ۲- مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به سلیاک

متغیر	شماره بیمار	۱	۲	۳	۴	۵	۶
سن	۳۱	۴۴	۵۸	۲۰	۷۴	۴۴	
جنس	زن	مرد	زن	مرد	زن	زن	زن
ALT (IU/L)	۱۰۵	۱۱۴	۱۱۸	۶۸	۵۸	۶۴	۶۴
AST (IU/L)	۹۰	۹۹	۷۸	۶۵	۵۳	۶۲	۶۲
Hb (mg/dl)	۱۱	۱۱/۸	۱۱/۵	۱۰/۸	۱۰/۵	۱۱/۲	۱۱/۲
آهن سرم (ug/dl)	۴۵	۸۳	۶۸	۴۰	۳۸	۵۵	۵۵
TIBC (mg/dl)	۳۴۰	۳۲۰	۲۸۰	۳۶۰	۳۶۸	۳۱۰	۳۱۰
فریتین (ng/ml)	۳۰	۱۶۴	۱۴۵	۸۰	۵۵	۶۸	۶۸
آزمایش مدفوع	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
INR	۱/۱	۱/۳	۱	۱/۵	۱/۷	۱/۲	۱/۲
آلبومین سرم (g/dl)	۳/۲	۳	۳/۸	۲/۸	۲/۹	۳/۴	۳/۴
کلسیم سرم (mg/dl)	۸/۴	۸/۷	۹	۸/۷	۸/۵	۸/۴	۸/۴
Anti tTG (u/l)	۷۰	۶۵	۳۰	۲۰۰	۳۵۰	۲۵۰	۲۵۰
پاتولوژی	۳	۳	۳	۳	۳	۳	۳
اسهال	خیر	خیر	خیر	گه‌گاه	خیر	خیر	خیر
نفخ	بلی	بلی	بلی	بلی	بلی	بلی	بلی
آلکالن فسفاتاز (u/l)	۱۲۰	۱۵۰	۱۳۵	۱۴۲	۱۳۸	۱۲۷	۱۲۷
بیلی‌روبین توتال (mg/dl)	۲	۱/۸	۱/۵	۲/۴	۲/۲	۱/۸	۱/۸
درد شکمی	بلی	گه‌گاه	گه‌گاه	گه‌گاه	خیر	گه‌گاه	گه‌گاه
مدت علائم قبل از بیماری (سال)	۱	۲	۲	۳	۳	۲	۲
کاهش وزن	بلی	خیر	خیر	بلی	بلی	بلی	بلی
علائم پوستی	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
علائم عصبی	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
خونریزی	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر
علائم روماتولوژی	خیر	بلی	بلی	خیر	بلی	خیر	خیر
علائم عضلانی	ضعف	ضعف عضلانی و خستگی	ضعف عضلانی و خستگی	ضعف عضلانی و خستگی	ضعف عضلانی و خستگی	ضعف عضلانی و خستگی	ضعف
علائم عصبی و تشنج	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر	خیر

بحث

در یک مطالعه در ایران میزان شیوع سلیاک یک مورد در ۱۰۴ نفر (حدود ۰/۹۶٪) بوده‌است و انجام Anti-tTG به‌عنوان تست غربال‌گری با اختصاصیت ۹۹٪، حساسیت ۱۰۰٪ همراه بوده است.^{۲۵} یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که فراوانی سلیاک در این دسته از بیماران ۰/۶٪ (با محدوده اطمینان ۰/۹۵٪ از ۰/۲۷۸ تا ۰/۱۲/۴۸٪) بود. براساس یافته‌های Bardella نیز این بیماری در ۱۳ بیمار (۰/۹/۲۹٪) از ۱۴۰ بیمار

پاتولوژی در همه بیماران مارش سه بود. اسهال در همگی منفی بود به‌جز یک مورد با سابقه گه‌گاه اسهال. همگی از نفخ شاکی بودند. درد شکم در یک مورد مثبت و در یک مورد منفی و در چهار مورد گه‌گاه بود. میانگین مدت زمان علائم پیش از تشخیص ۲۳±۰/۶۳ سال بود. کاهش وزن در چهار مورد گزارش شد. علائم پوستی، عصبی و تشنج و خونریزی در هیچ موردی گزارش نشد. علائم استخوانی شامل کمر درد در سه مورد و زانو درد در یک مورد گزارش شد. ضعف و خستگی عضلانی در چهار مورد و ضعف تنها در دو مورد گزارش شد.

حساسیت و ویژگی معادل آزمون Anti-endomysium یا Anti-EmA در تشخیص بیماری سلیاک دارد اما هزینه آن کمتر است و بنابراین بهترین آزمون برای غربالگری محسوب می‌شود.^{۱۷-۲۴} همچنین همان‌طور که پیش‌تر نیز ذکر شد به علت بالا بودن درصد بیماران با هیپرترانس‌آمینازی کریپتوزن که توسط بیماری سلیاک بدون شکایات گوارشی دیگر ایجاد شده بود، غربالگری تست‌های سرولوژیک برای Gluten-sensitive enteropathy باید در برنامه بررسی این دسته از بیماران در نظر گرفته شود.^۳ البته باید در نظر داشت که در این جمعیت کارایی آزمون غربالگری برای بیماری سلیاک توسط Anti-tissue transglutaminase یا Anti-tTG شاید به علت میزان بالای Anti-tTG مثبت که در بیماری‌های مزمن کبدی دیده می‌شود تحت تاثیر قرار گیرد.^۱ مکانیسم ایجاد درگیری کبدی در بیمار سلیاک همچنان ناشناخته باقیمانده است. سلیاک یک بیماری مزمن و خودایمنی است که ارگان‌های متعددی را درگیر می‌کند. اختلالات کبدی یکی از شایع‌ترین تظاهرات خارج روده‌ای این بیماری می‌باشد. هیپرترانس‌آمینازی ایزوله با تغییرات پاتولوژیک خفیف یا غیر اختصاصی در بیوپسی کبد که به نام هپاتیت سلیاک "Celiac hepatitis" نیز نامیده می‌شود، شایع‌ترین تظاهر کبدی در بیماری سلیاک محسوب می‌شود. مکانیسم‌های دخیل در ایجاد ضایعات کبدی همچنان به صورت جزئی شناخته شده است. افزایش استعداد به بیماری‌های اتوایمیون به واسطه فاکتورهای ژنتیکی مشترک (ژن‌های HLA) به همراه اثرات سیستمیک نفوذپذیری Permeability روده‌ای غیر طبیعی، سیتوکین‌ها و اتوآنتی‌بادی‌ها و یا مدیاتورهای بیولوژیکی که هنوز ناشناخته باقیمانده‌اند که در اثر تماس با گلوتن در افراد مستعد ایجاد می‌شوند شاید در پاتولوژی نقش داشته باشند.^{۱۸} همچنین بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر میانگین AST IU/L $47/33 \pm 80/62$ و میانگین ALT در جمعیت کل $68/06 \pm 94/33$ بود و این‌که در بین دو گروه مبتلایان به سلیاک و جمعیت کلی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. در یک گزارش نیز سطح سرمی AST بین ۲۹ و ۸۰ و سطح ALT سرم بین ۶۰ تا ۱۳۰ و ALT اندکی بیشتر از AST بود.^۵ با توجه به وجود موارد مثبت کاذب Anti-tTG از جمله در موارد بیماری‌های مزمن کبدی و بیماری‌های التهابی روده و بیماری‌های بافت همبند تست‌های سرولوژیکی نباید به‌تنهایی جهت تشخیص سلیاک به کار رود و متعاقب آن بیوپسی دوازدهه نیز باید انجام شود^۱ که در این

بدون علامتی که برای این مشکل به کلینیک ارجاع داده شده بودند گزارش شده است.^۵ در مطالعات دیگر نیز فراوانی بیماری سلیاک بین ۱۰-۵٪ از بیماران با افزایش مزمن آنزیم‌های کبدی هیچ علت مشخصی برای بیماری کبد آن‌ها یافت نشده است گزارش شده است.^۱ Maggiore نیز نشان داد که بیماری سلیاک می‌تواند به صورت یک ضایعه کریپتوزنیک کبدی که در ۱۰-۵٪ بیماران خود را به صورت افزایش دائمی و کریپتوزنیک سطح سرمی آمینوترانسفرازها نمایان سازد.^{۱۶} Lo Iacono نیز در مطالعه‌ای نشان داد که شیوع بیماری سلیاک در بیمارانی که به صورت مزمن آزمون‌های کبدی غیر طبیعی بالا با علت نامشخص دارند، حدود ۴٪ است.^۱ Bardella نیز نشان داد که شیوع بیماری سلیاک در بین بیماران با بالا بودن مزمن بدون علت ترانس‌آمینازهای سرم $9/3$ ٪ با محدوده اطمینان $4/15-5$ ٪ می‌باشد.^۵ Volta نیز نشان داد که در ۹٪ بیماران با هیپرترانس‌آمینازی کریپتوزن بیماری سلیاک بدون علائم و شکایات گوارشی وجود دارد.^۴ در مطالعات دیگر نیز فراوانی آن $9/15$ ٪ ذکر شده است.^۳ بدین ترتیب به نظر می‌رسد اگرچه فراوانی سلیاک مطابق یافته‌های مطالعه حاضر در محدوده فراوانی‌های ذکر شده در مطالعات گذشته قرار دارد، اما به محدوده پایینی آن نزدیک‌تر است که برای بررسی بیشتر این موضوع باید مطالعات بیشتر و با حجم نمونه بیشتر صورت گیرد. بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر میانگین کل سن بیماران مورد بررسی $39/79 \pm 16/77$ سال بود که 55 ٪ آن‌ها مذکر بودند. بر اساس مطالعه Lo Iacono نیز میانگین سنی بیماران $40/7 \pm 12/6$ سال بود و 70 ٪ بیماران مورد بررسی مذکر بودند که به اعداد به‌دست آمده از مطالعه حاضر نزدیک است.^۱ همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که $66/67$ ٪ مبتلایان به سلیاک مونث هستند و میانگین سنی آن‌ها $45/17 \pm 19/15$ سال می‌باشد. بر اساس مطالعه Volta نیز از تعداد پنج بیمار سه بیمار مونث ($66/0$ ٪) و دو بیمار مذکر بودند.^۴ میانگین و انحراف معیار سن آن‌ها $23/4 \pm 2/97$ سال بود که از میانگین سنی به‌دست آمده در مطالعه حاضر کمتر است. همچنین در این مطالعه از آنتی‌بادی ضد ترانس‌گلوتامیناز بافتی نوع Iga برای غربالگری بیماران استفاده شد و در صورت مثبت بودن این آزمایش (که در همه بیماران نیز مثبت بود)، بیوپسی از قسمت دوم دئودنوم جهت بررسی ابتلا به سلیاک انجام می‌گرفت. براساس مطالعات صورت گرفته انجام آزمون ELISA برای Iga anti human recombinant tTG یا Anti-tTG

برای تعیین دقیق‌تر آن نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه وجود دارد. همچنین نشان داده شد که مشخصات دموگرافیک بیماران با افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم تفاوتی با سایر مطالعات ندارد. به نظر می‌رسد میانگین سن بیماران مبتلا به سلیاک در این دسته از بیماران بالاتر باشد که نیاز به مطالعات با حجم نمونه بیشتر دارد.

مطالعه صورت گرفت. در نهایت این‌که در این مطالعه پس از بررسی اطلاعات ۱۰۰ بیمار مبتلا به افزایش آنزیم‌های کبدی با علت نامعلوم میزان شیوع بیماری سلیاک در این دسته از بیماران ۶٪ (با محدوده اطمینان ۰.۹۵٪ از ۰.۲۷۸٪ تا ۰.۱۲۴۸٪) به دست آمد. این عدد اگر چه در محدوده به دست آمده از سایر مطالعات قرار دارد اما به نظر می‌رسد

References

- Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2472-7.
- Kaplan MM. Approach to the patient with abnormal liver function tests. 2009, February 3 [cited 2010 January 8,]; <http://www.uptodate.com>
- Volta U, Granito A, De Franceschi L, Petrolini N, Bianchi FB. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent coeliac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis* 2001;33(5):420-5.
- Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352(9121):26-9.
- Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29(3):654-7.
- Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(2):107-12.
- Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22(3):833-6.
- Múgica F, Aranzadi MJ, Recasens M, Almagro F, Muñagorri A, Elósegui E, et al. Adult celiac disease and hypertransaminasemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92(2):78-85.
- Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabré E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):3176-81.
- Lindgren S, Sjöberg K, Eriksson S. Unsuspected coeliac disease in chronic 'cryptogenic' liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(7):661-4.
- González-Abraldes J, Sánchez-Fueyo A, Bessa X, Moitinho E, Feu F, Mas A, et al. Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1095-7.
- Franzese A, Iannucci MP, Valerio G, Ciccimarra E, Spaziano M, Mandato C, et al. Atypical celiac disease presenting as obesity-related liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(3):329-32.
- Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348(25):2517-24.
- Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001;46(7):1500-5.
- Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):283-8.
- Maggiore G, Caprai S. Liver involvement in celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006;73(9):809-11.
- Lock RJ, Stevens S, Pitcher MC, Unsworth DJ. Is immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibody a reliable serological marker of coeliac disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(5):467-70.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med* 2008;99(6):595-604.
- Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115(6):1317-21.
- Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115(6):1322-8.
- Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalto G, et al. Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease. *Ann Ital Med Int* 2002;17(2):102-7.
- Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002;48(9):1546-50.
- Van Meensel B, Hiele M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Geboes K, et al. Diagnostic accuracy of ten second-generation (human) tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease. *Clin Chem* 2004;50(11):2125-35.
- Baudon JJ, Johanet C, Absalon YB, Morgant G, Cabrol S, Mougnot JF. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):584-8.
- Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, Javad Zahedi M, Shahbazkhani B, Nouraie M, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(11):1181-6.

Celiac disease in cryptogenic hypertransaminasemia

Received: June 02, 2010 Accepted: August 28, 2010

Abstract

Bijan Shahbazkhani MD.¹
Gholamali Mehrabi MD.^{2*}
Mohsen Nasiritosi MD.¹
Hosein Forotan MD.¹
Shadi Asefirad MD.¹

1- Research Center for
Gastroenterology and Liver Disease,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Gastroenterology,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran

Background: In the patients with chronic liver disease chronic increase in serum transaminases may remain of undetermined cause despite thorough investigations. Celiac disease (non tropical sprue) has been reported as one of the causes of elevated levels of serum transaminases. The aim of this cross sectional study was to evaluate the frequency of celiac disease among patients with liver disease with chronic unexplained hypertransaminasemia.

Methods: One hundred patients with unexplained elevated liver enzymes who referred to gastroenterology and hepatology clinic of Imam Khomeini Hospital in Tehran, Iran from March 2009 to March 2010, and no cause were found for this elevation after initial clinical and paraclinical assessments and tests were enrolled in a cross sectional study. After measurement of Anti tTG IgA antibody in the serum of the patients, the biopsy of second part of duodenum were performed in cases with positive results and were assessed regarding evidences of celiac and finally the diagnosis of celiac disease was confirmed.

Results: The mean age of patients was 39.79 ± 16.77 and 55% of patients were male. The celiac disease was confirmed in 6% of patients (CI: 95%: 2.78- 12.48%). There were no significant differences between frequency of both sexes and means of age, ALT, and AST in the study patients.

Conclusion: In our study, the frequency of celiac disease among patients with chronic liver disease with unknown elevated liver enzymes was 6% which is near the frequency derived from other studies that has been reported.

Keywords: Celiac disease, transaminase, cause.

* Corresponding author: Imam Khomeini
Hospital, Gastroenterology Center,
Tehran, Iran
Tel: +98-21-61192642
email: alimehrabi01@gmail.com