

## همراهی بیماری سلیاک با اسکروز متعدد

### چکیده

رویا ابوالفضلی<sup>۱\*</sup>

سید امیر میر باقری<sup>۲</sup>

مهتاب ربانی اناری<sup>۳</sup>

۱. گروه نورولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

ایران

۲. گروه گوارش

۳. دانشجوی پزشکی

بیمارستان امیر اعلم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نویسنده مسئول: تهران، خیابان سعدی، بیمارستان

امیراعلم

تلفن: ۶۶۷۰۶۱۰۶

email: abolfazl@sina.tums.ac.ir

**زمینه و هدف:** بیماری اسکروز متعدد (MS) و بیماری سلیاک (CD) جزء بیماری‌های اتوایمون می‌باشند. برخی مطالعات قبلی نقش رژیم غذایی فاقد گلوتن را در درمان بیماری MS بررسی کرده‌اند. در این مطالعه، به بررسی همراهی بیماری سلیاک با بیماری MS پرداخته‌ایم. **روش بررسی:** تیتراژ آنتی‌بادی‌های ضد گلیادین IgA، IgG و آنتی‌بادی ضد اندومیزیال IgA، با روش ELISA در ۳۴ بیمار MS سنجیده شد. گروه کنترل ۳۴ نفر بدون هیچ شکایت و نشانه عصبی، مورد ارزیابی سرولوژیک مشابه بیماران MS قرار گرفتند. افرادی که در گروه MS یا گروه کنترل سطوح آنتی‌بادی ضد گلیادین و یا ضد اندومیزیال بالای حد نرمال داشتند بیوپسی دئودنوم شدند. **یافته‌ها:** در گروه بیماران MS سطوح بالای آنتی گلیادین IgG در ۵/۹٪ از موارد و تیتراژ بالای آنتی گلیادین IgA نیز در همین حد (۵/۹٪) وجود داشت. در گروه کنترل آنتی گلیادین IgG در ۵/۹٪ و آنتی گلیادین IgA در ۲/۹٪ افراد یافت شد. تفاوت سطح IgG یا IgA ضد گلیادین بین دو گروه MS و کنترل معنی‌دار نبود، به ترتیب  $p=0/051$  و  $p=0/48$ . IgA ضد اندومیزیال در هیچ‌یک از بیماران و افراد کنترل دیده نشد. پس از بیوپسی موارد مثبت هیچ نمای پاتولوژیک اختصاصی سلیاک گزارش نشد. **نتیجه‌گیری:** ۸/۸٪ از بیماران MS و ۸/۸٪ از افراد گروه کنترل سطوح بالای AGA داشتند. در حالی که سطوح IgA ضد اندومیزیال که آنتی‌بادی اختصاصی تری برای CD است در هر دو گروه نرمال بود و بیوپسی دستگاه گوارش نیز در دو گروه جهت تشخیص سلیاک اختصاصی نبود. بنابراین AGA در هر بیماری نورولوژیکی باید با احتیاط تفسیر شود. مطالعه حاضر نشان داد که هیچ ارتباطی بین MS و CD وجود ندارد.

**کلمات کلیدی:** سلیاک، اسکروز متعدد، آنتی‌بادی ضد گلیادین، آنتی‌بادی ضد اندومیزیال، پرولاکتین.

### مقدمه

عملکرد سیستم اعصاب با علت ناشناخته و در ۵٪ از بیماران با بیماری‌های نورولوژیک شناخته شده نشان داده شده است.<sup>۱</sup> از طرفی در بسیاری از موارد تظاهرات عصبی سلیاک قبل از سایر علائم و گاه تنها تظاهر بالینی بیماری هستند بنابراین باید سلیاک در تشخیص افتراقی اختلالات عصبی با علت ناشناخته قرار گیرد.<sup>۲</sup> در نمای پاتولوژیک سلیاک از آتروفی خفیف ویلوس در روده کوچک تا آتروفی کامل ملاحظه می‌گردد.<sup>۳</sup> حضور فاکتورهای سرولوژیک در تشخیص سلیاک بسیار کمک‌کننده است. کلا "سه دسته نشانگر سرمی برای سلیاک وجود دارد: آنتی‌بادی ضد گلیادین پروتئین مسئول ایجاد بیماری در گلوتن گندم، آنتی‌بادی ضد اندومیزیال و آنتی‌بادی ضد ترانس گلوتامیناز نسجی که در این بین مورد سوم حساسیت و

بیماری سلیاک (Celiac Disease (CD) بیماری التهابی مزمن دستگاه گوارش است که در مواجهه با گلوتن یا فرآورده‌های آن در افراد حساس پیش می‌آید.<sup>۱</sup> پاسخ نامتناسب لنفوسیت‌های T علیه گلوتن مصرف شده عامل اصلی این بیماری شناخته شده است.<sup>۲</sup> تظاهرات بالینی بیماری سلیاک در دستگاه گوارش شامل سوءجذب، کاهش وزن، اتساع شکم یا نفخ، اسهال مزمن و استئاتوره (اسهال چرب) است.<sup>۳</sup> درگیری سیستم اعصاب در بیماری سلیاک اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد. تظاهرات عصبی در ۱۰٪ بیماران سلیاک ظاهر می‌شود.<sup>۳</sup> در ضمن حساسیت به گلوتن که با کمک تست‌های مربوط به آنتی‌بادی‌ها ارزیابی شده است، در بیش از ۵۰٪ بیماران دارای اختلال

CSF و پتانسیل برانگیخته، طبق نظر نورولوژیست، انجام و در پرونده آنها ثبت شد. نوع بالینی بیماری MS در پرونده ثبت شد. پس از آن برای بیماران آنتی بادی ضد گلیادین (IgA, IgG) و آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) و سطح سرمی پرولاکتین اندازه‌گیری شد. بیمارانی که آنتی بادی ضد گلیادین (IgA یا IgG یا هر دو) یا آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) در آنها مثبت شد، تحت بیوپسی دژنوم توسط متخصص گوارش قرار گرفتند و نتایج حاصل از بیوپسی توسط پاتولوژیست از نظر شواهد دال بر بیماری سلول‌های آرزیابی گردید. در گروه کنترل نمونه خونی از ۳۴ بیمار بستری در بخش گوش و حلق و بینی بیمارستان امیر اعلم (بدون ذکر مشخصات فردی) گرفته شد. افراد گروه کنترل از نظر سن و جنس با گروه بیماران یکسان‌سازی شدند. گروه کنترل کرایتریای MS را پر نکردند و نمونه‌گیری به‌صورت غیر تصادفی ساده بود. افراد سالم از نظر سطح آنتی بادی ضد گلیادین (IgA, IgG) آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) و سطح سرمی پرولاکتین مورد ارزیابی قرار گرفتند. افرادی که آنتی بادی ضد گلیادین (IgA یا IgG یا هر دو) یا آنتی بادی ضد اندومیزیال (IgA) در آنها مثبت شد، بیوپسی دژنوم شدند و بیوپسی‌ها از نظر شواهد دال بر بیماری سلول‌های آرزیابی گردید. داده‌های کیفی با تست  $\chi^2$  و داده‌های کمی با t-test در گروه بیماران و کنترل مقایسه شد.

### یافته‌ها

در این طرح ۳۴ نفر بیمار مبتلا به MS در گروه مورد و ۳۴ نفر فرد سالم از نظر بیماری‌های عصبی در گروه شاهد (کنترل) قرار داشتند. از ۳۴ نفر مبتلا به MS ۲۹ نفر زن بودند. متوسط سن آنها ۲۹/۶ سال با دامنه ۴۶-۱۵ سال بود. در گروه کنترل ۱۷ نفر زن بودند و میانگین سنی افراد ۳۱/۴ سال با دامنه ۵۰-۱۹ سال بود. پس از کسب رضایت و توضیح موارد لازم، افراد دو گروه تحت آزمایشات سرولوژیک و هورمونی و برحسب مورد، اندوسکوپی و بیوپسی دژنوم قرار گرفتند. دو نفر از افراد گروه کنترل با وجود مثبت شدن سرولوژیک آنتی‌بادی‌های ضد گلیادین، حاضر به انجام بیوپسی نشدند. سطوح بالای آنتی‌بادی ضد گلیادین از نوع IgG ( $\text{AGA IgG} < 12 \text{ u/ml}$ ) در دو نفر از ۳۴ بیمار MS یافت شد، (۵/۹٪). در گروه کنترل نیز تیترا بالای این آنتی بادی در ۵/۹٪ افراد (دو نفر از ۳۴ نفر) وجود داشت. تیترا بالای آنتی‌بادی ضد گلیادین از نوع IgA ( $\text{AGA IgA} < 12 \text{ u/ml}$ ) در

ویژگی بالا مشابه مورد دوم دارد ولی اندازه‌گیری آن نسبت به مورد دوم ارزان‌تر و آسان‌تر است<sup>۶</sup> و حتی در بعضی بیماران تشخیص داده نشده با آنتی‌بادی ضد اندومیزیوم، مثبت شده است.<sup>۷</sup> کاربرد فاکتورهای سرولوژیکی در جریان غربالگری، آشکار کننده فراوانی بالای سلول‌های در بین اشخاص بدون علامت بوده است.<sup>۸</sup> بیماری اسکروز متعدد Multiple Sclerosis (MS) بیماری مزمن میلین‌زدای دستگاه اعصاب مرکزی است و با التهاب سیستم اعصاب مرکزی و میلین‌زدایی مشخص می‌شود. علت آن ناشناخته است اگرچه مکانیسم‌های ایمنی به‌همراه فاکتورهای محیطی در افراد مستعد از نظر ژنتیک، مهم می‌باشند. درمان بیماران با تظاهرات عصبی سلول‌های نامیدکننده است و رژیم فاقد گلوتن که درمان اصلی در سلول‌های محسوب می‌شود جز در موارد کمی قادر به اصلاح یا متوقف ساختن اشکالات عصبی نیست<sup>۳</sup> مگر اینکه بین شروع درمان یعنی شروع رژیم بدون گلوتن و بروز علائم عصبی فاصله اندکی (شش ماه)<sup>۹</sup> باشد. سلول‌های بیماری گاه مخفی است که تنها با فاکتورهای سرولوژیک قبل از بروز علائم عصبی و یا سایر علائم قابل ردیابی است و چنانچه همراهی بین MS و سلول‌های کشف سلول‌های درمان زود هنگام آن مانع از سوار شدن علائم عصبی ثانویه به سلول‌های<sup>۱۰</sup> بر روی علائم عصبی ناشی از بیماری MS می‌شود و چه بسا در بهبود علائم عصبی ناشی از بیماری MS نیز نقش داشته باشد. در این تحقیق برآنیم تا با توجه به نقش مطرح شده پرولاکتین (PRL) (هورمون مترشح از هیپوفیز قدامی که احتمالاً از سلول‌های ایمنی نیز ترشح می‌شود)<sup>۱۱</sup> به‌طور همزمان سطح سرمی PRL و ارتباط آن را با مثبت شدن فاکتورهای سرولوژیکی سلول‌های در بیماران MS مورد مطالعه قرار دهیم تا شاید به تستی ارزان‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر در بررسی میزان فعالیت و شدت دو بیماری دست یابیم.

### روش بررسی

این مطالعه به‌صورت مورد-شاهدی طراحی شده است. تعداد ۳۴ بیمار بزرگسال (۴۰-۱۵ سال) مراجعه کننده به بیمارستان امیر اعلم در سال ۸۵-۸۴ که توسط نورولوژیست مورد ارزیابی قرار گرفته و تشخیص بیماری MS با توجه به کرایتریای McDonald داده شد.<sup>۱۲</sup> نمونه‌گیری به روش غیر تصادفی ساده انجام شد. معاینات کامل نورولوژیک و تست‌های تشخیصی بیماری MS مانند MRI، امتحان

تغییرات مورفولوژیک یا پاتولوژیک در بافت روده وجود نداشت. در دو بیمار دیگر تغییرات خفیف در پرزهای روده (اکثریت پرزها از نظر طول و نما نرمال بودند) به همراه دئودنیت مزمن (وجود سلولهای التهابی مزمن با انتشار غیراختصاصی بیماری سللیک) گزارش شد. هیچیک از نماهای پاتولوژیک قابل انتظار جهت تشخیص بیماری سللیک دیده نشدند. در گروه کنترل نیز بیوپسی دئودنوم در دو فرد انجام شد که بافت دئودنوم نرمال و بدون تغییرات مورفولوژیک پرزها یا نمای پاتولوژیک دیگری گزارش شد. تیترا بالای آنتی-بادی ضد اندومیزیال ( $10 \text{ u/ml}$ ) در هیچیک از بیماران مبتلا به MS و افراد گروه کنترل یافت نشد. میانگین تیترا آنتی-بادی ضد اندومیزیال در گروه مورد و کنترل به ترتیب  $1/66 \text{ u/ml}$  و  $1/04 \text{ u/ml}$  با دامنه اطمینان  $0/58 \pm$  و  $0/38 \pm$  بود، (جدول ۱)، بدین ترتیب مشخص شد که تیترا این آنتی-بادی در محدوده نرمال خود در گروه بیماران MS به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود، Pvalue این مقایسه

۵/۹٪ افراد گروه مورد و در ۲/۹٪ افراد گروه کنترل وجود داشت. (در گروه بیماران MS در کل سه بیمار AGA بالا داشتند که در یک نفر آنها هم IGA و هم IgG مثبت بود و در دو نفر دیگر IgG یا IGA مثبت شد ولی در گروه کنترل مواردی که تیترا مثبت IgG AGA داشتند غیر از مواردی بودند که از نظر IGA AGA نتایج مثبت داشتند). میانگین تیترا IgG AGA در دو گروه مورد و کنترل به ترتیب  $5/84 \text{ u/ml}$  و  $2/35 \text{ u/ml}$  بود. تفاوت تیترا این آنتی-بادی در دو گروه مورد و کنترل از نظر آماری دارای  $p=0/051$  بود. میانگین تیترا IGA AGA در دو گروه مورد و کنترل به ترتیب  $5/56 \text{ u/ml}$  و  $4/94 \text{ u/ml}$  بود. تفاوت تیترا این آنتی-بادی در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود،  $p=0/48$  (جدول ۱). در گروه بیماران MS، چهار بیماری که تیترا بالای آنتی-بادی ضد گلیادین (IgG یا IGA یا هر دو) داشتند تحت آندوسکوپی و سپس بیوپسی دئودنوم توسط متخصص گوارش قرار گرفتند. در بررسی های پاتولوژی تهیه شده از نمونه ها در دو نفر از بیماران

جدول-۱: میانگین تیترا آنتی-بادی ها و پرولاکتین در دو گروه

فاکتور خونی	ابتلا به MS	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار میانگین
آنتی گلیادین نوع IgG (u/ml)	MS-	۳۴	۲/۳۵	۵/۵۸	۰/۹۵
	MS+	۳۴	۵/۸۴	۸/۵۶	۱/۴۶
آنتی گلیادین نوع IGA (u/ml)	MS-	۳۴	۴/۹۴	۲/۸۵	۰/۴۹
	MS+	۳۴	۵/۵۶	۴/۲۷	۰/۷۳
آنتی اندومیزیال نوع IgA (u/ml)	MS-	۳۴	۱/۰۴	۰/۱۱	۰/۱۹
	MS+	۳۴	۱/۶۶	۱/۷۲	۰/۲۹
پرولاکتین (mIU/l)	MS-	۳۳	۵۳۷/۳۳	۳۴۳/۶۱	۵۹/۸۱
	MS+	۲۱	۴۰۷/۳۷	۳۰۶/۳۸	۶۶/۸۵

جدول-۲: میانگین تیترا آنتی-بادی ها و پرولاکتین در گروه بیماران مبتلا به اسکروز متعدد با توجه به شدت بیماری

فاکتور خونی	ابتلا به MS	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای معیار میانگین
آنتی گلیادین نوع IgG (u/ml)	RR	۳۰	۶/۰۹	۸/۹۷	۱/۶۳
	SP	۴	۳/۹۳	۴/۷۳	۲/۳۶
آنتی گلیادین نوع IGA (u/ml)	RR	۳۰	۵/۴۳	۴/۴۲	۰/۸۰
	SP	۴	۶/۵۳	۳/۲۰	۱/۶۰
آنتی اندومیزیال نوع IGA (u/ml)	RR	۳۰	۱/۷۵	۱/۸۲	۰/۳۳
	SP	۴	۱/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰
پرولاکتین (mIU/l)	RR	۱۹	۴۳۷/۰۴	۳۰۷/۴۶	۷۰/۵۳
	SP	۲	۱۲۵/۵۰	۹/۱۹	۶/۵۰

RR=Relapsing\_Remitting, SP=Secondary\_Progressive

۰/۰۴۱ محاسبه شد. اندازه‌گیری سطح سرمی پرولاکتین جهت بیماران گروه مورد و افراد گروه کنترل به عمل آمد که در گروه بیماران MS، ۲۱ نفر نتایج خود را در اختیار ما قرار دادند. سطح سرمی پرولاکتین در گروه کنترل  $537/33$  mIU/L با دامنه اطمینان  $119/9 \pm$  و در گروه MS،  $407/37$  mIU/L با دامنه اطمینان  $133/6 \pm$  بود. اختلاف دو گروه با  $p=0/16$  معنی‌دار نبود. ۳۰ بیمار در گروه بیماران MS، از نظر شدت بیماری فرم (Relapsing Remitting (RR) و چهار بیمار فرم Secondary Progressive (SP) را دارا بودند. میانگین تیترا آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در گروه SP بالاتر از RR نبود. ( $1$  u/ml) در برابر  $1/75$  u/ml با دامنه اطمینان  $0/66 \pm$ ) تفاوت معنی‌داری یافت نشد ( $p=0/4$  جدول ۲). میانگین تیترا IgG AGA در گروه RR بالاتر از گروه SP بود ( $6/09$  u/ml) در برابر  $3/93$  u/ml که اختلاف موجود با  $p=0/6$  معنی‌دار نبود (جدول ۲). میانگین تیترا IgA AGA در گروه SP بالاتر از گروه RR بود.  $6/5$  u/ml در برابر  $5/4$  u/ml که البته این تفاوت معنی‌دار نبود،  $p=0/6$  (جدول ۲). میانگین تیترا سرمی پرولاکتین نیز در گروه SP پائین‌تر از گروه RR بود  $437/04$  در برابر  $125/50$  mIU/L که تفاوت موجود با  $p=0/17$  معنی‌دار نبود. بین سطح سرمی پرولاکتین و تیترا آنتی‌بادی‌های IgA AGA و IgG AGA و آنتی‌اندومیزیال IgA در کل و به تفکیک در گروه مورد و کنترل رابطه‌ای وجود نداشت. Pvalue همبستگی این دو در بازه  $0/1-0/6$  بود. لازم به ذکر است در هیچ‌یک از افراد گروه مورد و کنترل علائم گوارشی ذکر شده در پرسشنامه شامل کاهش وزن، نفخ، اسهال مزمن، استئاتوره و علائم غیراختصاصی گوارشی وجود نداشت.

## بحث

ارتباط بین بیماری MS و بیماری سلیاک به دنبال موفقیت رژیم غذایی فاقد گلوتن در درمان گروهی از بیماران MS از دوران قدیم مطرح بوده است. در ابتدا اطلاعات کمی در مورد مورفولوژی روده و وضعیت آنتی‌بادی‌ها وجود داشت. اختلال در تنظیم ایمنی و نقص در آپوپتوزیس یافته‌های مشترکی در هر دو بیماری بودند که از این زمینه حمایت می‌کردند.<sup>۱۳</sup> در سال ۱۹۹۶ گزارش شد که ۵۷٪ بیماران مبتلا به اختلالات نورولوژیک کریپتوزنیک از نظر AGA (IgG یا IgA) یا هر دو) سرپوزیتیو هستند. در همین مطالعه ۵٪ بیماران با بیماری نورولوژیک شناخته شده و ۱۲٪ افراد کنترل سالم نیز AGA

سرپوزیتیو بودند.<sup>۱۴</sup> در دو مطالعه کوچک دیگر بیوپسی دئودنال در سه بیمار از ۲۶ بیمار مبتلا به MS پاتولوژیک بود ولی هیچ‌یک علائم گوارشی نداشتند.<sup>۱۳</sup> از طرفی در مطالعه‌ای بیوپسی ژژنوم در ۱۴ بیمار مبتلا به MS انجام شد ولی هیچ شاهد سرولوژیک و یا مورفولوژیک و پاتولوژیک در بیوپسی، به نفع بیماری سلیاک یافت نشد.<sup>۱۳</sup> سالورتا و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای که وجود سلیاک را در بیماران MS با کمک tTG (آنتی بادی ضد ترانس گلوتامیناز) بررسی کرد، هیچ مورد مثبتی پیدا نکردند.<sup>۱۳</sup> در مطالعه ما، در کل شیوع تیترا بالای آنتی‌بادی ضد گلیادین در گروه MS  $8/8$ ٪ و در گروه کنترل نیز  $8/8$ ٪ بود. بیوپسی دئودنوم در افرادی که سطح بالای AGA را نشان دادند به نفع بیماری سلیاک نبود مقایسه میانگین تیتراهای آنتی‌بادی ضد گلیادین IgA در دو گروه مورد و کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد. تفاوت تیترا IgG AGA در دو گروه مورد و کنترل با  $p=0/051$  از نظر معنی‌دار بودن حد مرزی دارد. اگر این تفاوت را معنی‌دار در نظر بگیریم در جهت مطالعاتی که نشان دادند در ۵٪ بیماران با بیماری نورولوژیک شناخته شده از جمله MS، تیتراهای بالای AGA وجود دارد.<sup>۴</sup> گام برداشته‌ایم. ولی بیوپسی روده وجود سلیاک در این دسته از بیماران را رد می‌کند. این نتایج بار دیگر تأکیدی بر تفسیر با احتیاط تیترا بالای AGA در بیماران مبتلا به هر تظاهر نورولوژیک است. به نظر می‌رسد که شیوع سطوح بالای AGA در گروه بیماران MS ما شبیه به شیوع تیترا بالای AGA در جمعیت نرمال که حدود ۱۰٪ است،<sup>۴</sup> باشد از طرفی عده‌ای پیشنهاد می‌کنند که تفاوت معنی‌داری سطوح IgA AGA بین گروه بیماران MS و افراد سالم می‌تواند به علت افزایش برداشت پروتئین از روده بیماران باشد زیرا افزایش نفوذپذیری جدار روده در بیماری MS گزارش شده است.<sup>۱۵</sup> تیترا بالای آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در هیچ‌یک از افراد گروه مورد یا شاهد یافت نشد گرچه در محدوده نرمال سطح آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در گروه MS به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. از آنجا که آنتی‌بادی‌های ضد اندومیزیال و ضد ترانس گلوتامیناز شاخص‌های سرولوژیک حساس‌تر و اختصاص‌تری نسبت به AGA در کشف مواد تحت بالینی سلیاک هستند، عدم مثبت شدن آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در بیماران MS ما با بیوپسی منفی روده از نظر سلیاک همخوانی دارد، بالاتر بودن سطح آنتی‌بادی ضد اندومیزیال در محدوده نرمال در گروه مورد نسبت به گروه کنترل می‌تواند با ماهیت اتوایمون بیماری MS و

گلیادین IGA یا IgG، و سطح آنتی اندومیزیال وجود ندارد. در مطالعه ما سطح سرمی پرولاکتین با شدت بیماری MS نیز ارتباطی نداشت. به نظر می‌رسد که اختلالات پرولاکتین برای تشخیص بیماری MS مشخصه نمی‌باشد. شاید بتوان گفت که اختلالات نورواندوکرین در بیماران MS ثانویه به درگیری التهابی فعال برخی از قسمتهای CNS مانند محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و یا عصب اپتیک باشد و به‌عنوان علت اولیه بیماری و تعیین‌کننده شدت و سیر بیماری مطرح نباشد.<sup>۱۸،۱۹</sup> به نظر می‌رسد جهت تایید عدم همراهی بیماری اسکروز متعدد با بیماری سلیاک نیاز به انجام مطالعاتی برای مقایسه بیان سایتوکاینها در دو بیماری و تفاوت الگوی HLA باشد. در این مطالعه حجم نمونه و پی‌گیری کافی جهت قضاوت در ارتباط پرولاکتین با شدت و سیر اسکروز متعدد میسر نشد. لذا به نظر می‌رسد انجام مطالعاتی با حجم نمونه کافی که ارتباط سطح سرمی پرولاکتین را با محل درگیری CNS در اسکروز متعدد بسنجند، مفید باشد.

## References

1. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-19.
2. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42.
3. Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001; 22: 117-22.
4. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369-71.
5. Hagen EM, Gjerde IO, Vedeler C, Hovdenak N. Neurological diseases associated with celiac disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 439-42.
6. Feldman M. Celiac disease. In: Feldman M, Lawrence S, Sleisenger MH. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2002; p. 1817-37.
7. Tesei N, Sugai E, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1415-23.
8. Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 393-6.
9. Volta U, De Giorgio R, Petrolini N, Stangbellini V, Barbara G, Granito A, et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1276-81.
10. Mohn A, di Ricco L, Magnelli A, Chiarelli F. Celiac disease: associated vertigo and nystagmus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 317-8.
11. Draca S, Lević Z. The possible role of prolactin in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 1996; 47: 89-92.
12. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
13. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, et al. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004; 10: 711-2.
14. Pengiran Tengah CD, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62: 2326-7.
15. Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 239-41.
16. Azar ST, Yamout B. Prolactin secretion is increased in patients with multiple sclerosis. *Endocr Res* 1999; 25: 207-14.
17. Heesen C, Gold SM, Bruhn M, Mönch A, Schulz KH. Prolactin stimulation in multiple sclerosis--an indicator of disease subtypes and activity? *Endocr Res* 2002; 28: 9-18.
18. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohayagi Y, et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39: 296-9.
19. Wei T, Lightman SL. The neuroendocrine axis in patients with multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1067-76.

## Association of celiac disease with multiple sclerosis

Abolfazli.R.\*<sup>1</sup>  
Mirbagheri.A.<sup>2</sup>  
Rabbani Anari M.<sup>3</sup>

1- Department of Neurology  
2- Department of  
Gastroenterology  
3- Medical Student

Amiralam Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences

### Abstract

**Background:** Multiple sclerosis (MS) and the gluten intolerance disease, celiac disease, (CD) are immune-mediated diseases. Better testing for antibodies associated with CD, including anti-gliadin antibody [AGA], as well as anti-endomysial and anti-tissue transglutaminase antibodies, has improved the diagnosis of CD. Certain neurologic conditions have a reported association with CD. Previous researchers have investigated the role of a gluten-free diet in the treatment of MS and found no benefits. Here, we investigate the possible immunological association of CD with MS.

**Methods:** Using ELISA, we estimated serum IgG and IgA anti-gliadin and IgA anti-endomysial antibodies in 34 MS patients, who were new or previous cases without immunosuppressant treatment for at least the last six months. The mean age was 29.6 years (range 15-46 years), with 30 patients relapsing-remitting, and four secondary-progressive MS. Thirty-four random anonymous blood donors were used as serologic controls (mean age 31.4 years, range 19-50 years). The individuals in both groups with elevated AGA (IgG or IgA) or anti-endomysial antibody (IgA) underwent duodenal biopsy.

**Results:** In the MS group, high levels of IgG AGA were found in 5.9% of the subjects, and 5.9% had elevated IgA AGA. In the controls, elevated IgG AGA was detected in 5.9% of the subjects and IgA AGA in 2.9% ( $p=0.051$  and  $0.48$ , respectively). For IgG and IgA AGA levels, no significant differences were found between the patient and control groups. IgA anti-endomysial antibodies were not found in either group. Upon biopsy, the specific pathological features of celiac were absent.

**Conclusion:** The same number of MS patients and controls had high levels of AGA, with normal levels of IgA anti-endomysial antibodies, which is more specific for CD, while the GI biopsies from both groups were not specific for CD. Therefore, AGA levels in any neurologic case should be interpreted with caution. The present study showed no association between MS and CD.

**Keywords:** Multiple sclerosis, celiac disease, anti-gliadin, anti-endomysial, prolactin, duodenal biopsy.

\* Corresponding author: Dept. of Neurology, Amiralam Hospital, Saadi Ave., Tehran. Tel: +98-21-66706106 email: abolfazl@sina.tums.ac.ir