

بررسی شیوع بیماری‌های خودایمن تیروئید در کودکان مبتلا به سلیاک شهر ارومیه

شاه‌صنم غیبی^۱، هیوا محمدامینی^۲، صادق فیض‌اله‌زاده^{۳*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۴/۰۵ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۵/۲۸

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سلیاک یک اختلال خودایمنی با درگیری روده کوچک است که به‌واسطه مصرف گلوتن ایجاد می‌شود. علاوه بر عوارض ناشی از درگیری دستگاه گوارشی، عوارض متعدد خودایمنی به‌ویژه بیماری‌های خودایمن تیروئید نیز در این بیماران شایع است. هدف این مطالعه بررسی شیوع بیماری‌های خودایمن تیروئید در کودکان سلیاکی ارومیه جهت مدیریت بهینه درمان آن‌ها بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه مقطعی، از کودکان اهل ارومیه که سلیاک آن‌ها قبلاً تأیید شده بود، نمونه خون وریدی گرفته شد. تست‌های آنتی ترانس گلوتامینازبافتی (anti-tTG) جهت تأیید تشخیص، تست‌های Anti-thyroid Peroxidase antibody (anti-TPO) و Anti-thyroglobulin Antibody (anti-TG) جهت غربالگری بیماری خودایمن تیروئید، و نیز تست Thyroid stimulating hormone (TSH) جهت بررسی عملکرد غده تیروئید به روش الیزا انجام شدند. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آزمون مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: هفتادوهفت بیمار با میانگین سنی ۱۱/۸۴ در مطالعه شرکت کردند که ۳۰ نفر از آن‌ها مذکر و ۴۷ نفر مؤنث بودند. تست Anti-TPO در ۳/۹ درصد و تست Anti-TG در ۱۱/۷ درصد بیماران مثبت بود که همگی مؤنث بودند. اختلاف در دو جنس در مورد Anti-TG از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=0/023$). در اغلب بیمارانی که Anti-TPO مثبت داشتند، تست Anti-TG نیز مثبت بود، و همبستگی مثبت معنی‌دار ($R=0/82$) بین این دو تست دیده شد. در ۲۶ درصد بیماران کم‌کاری و در ۱/۳ درصد پرکاری تیروئید دیده شد. در بیماران سلیاکی که Anti-TPO در آن‌ها مثبت بود، ۶۶/۷ درصد و در آن‌هایی که Anti-TG مثبت بود، ۴۵/۵ درصد کم‌کاری تیروئید دیده شد که از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند ($p=0/12$).

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که بیماری‌های خودایمن تیروئید در کودکان سلیاکی به‌ویژه در جنس مؤنث بالا است. لذا بررسی مرتب عملکرد غده تیروئید و پایش اتوآنتی‌بادی‌ها در بیماران سلیاکی جهت مدیریت بهینه هر دو بیماری ضروری به نظر می‌رسد.

کلیدواژه‌ها: خودایمنی، آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین، آنتی‌بادی ضد پراکسیداز تیروئید، بیماری سلیاک، تیروئید، ترانس گلوتامیناز بافتی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره ششم، ص ۳۳۷-۳۳۰، شهریور ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: ارومیه، گروه ایمونولوژی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، تلفن: ۹۸۴۴۳۲۷۷۰۸۹۴

Email: sadeghimmune@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های خودایمن ارتباط قوی با توارث الیهای خاص HLA، به‌ویژه HLA-DQ2 دارد (۳). شیوع این بیماری در سراسر دنیا و ایران بین ۲-۱ درصد تخمین زده می‌شود اما در افراد مبتلا به برخی اختلالات خودایمنی دیگر مانند دیابت نوع ۱ و بیماری خودایمنی تیروئید، بالاتر است (۴). علائم بیماری سلیاک می‌تواند بسیار متفاوت بوده و شامل درد شکم، نفخ، اسهال، یبوست، کاهش وزن و خستگی باشد. علاوه بر علائم گوارشی بیماری سلیاک می‌تواند منجر به کمبود مواد مغذی و سایر عوارض از جمله کم‌خونی، پوکی

بیماری سلیاک یک اختلال خودایمنی با درگیری روده کوچک است که به‌واسطه مصرف گلوتن، پروتئینی که در گندم، جو و چاودار یافت می‌شود، ایجاد می‌شود. با مصرف گلوتن سیستم ایمنی بیمار در دیواره روده کوچک فعال شده و باعث ایجاد التهاب و آسیب به پرزهای روده می‌شود (۱). علل دقیق بیماری سلیاک به‌طور کامل شناخته نشده است، اما اعتقاد بر این است که این بیماری نتیجه ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی باشد (۲). همانند سایر

^۱ استاد گوارش کودکان، مرکز تحقیقات چاقی مادر و کودک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

به‌طور کلی، بیماری سلیاک و خودایمنی تیروئید هر کدام یک وضعیت پیچیده‌اند که برای درمان مؤثر و جلوگیری از عوارض، نیاز به مدیریت دقیق دارند. وجود هم‌زمان بیماری سلیاک و بیماری خودایمنی تیروئید می‌تواند چالش‌های بیشتری را در تشخیص و مدیریت ایجاد کند (۲۰، ۲۱). علائم این دو بیماری ممکن است همپوشانی داشته باشند و تشخیص اشتباه ممکن است منجر به درمان ناکافی و محدودیت‌های غذایی غیر ضروری شود. علاوه بر این، وجود یک بیماری می‌تواند علائم بیماری دیگر را تشدید کند (۲۰). بنابراین جهت اطمینان از مراقبت و مدیریت درمانی مؤثر بیماران مبتلا به سلیاک پایش سایر بیماری‌های خودایمنی همراه لازم به نظر می‌رسد. لذا هدف این مطالعه بررسی فراوانی بیماری خودایمنی تیروئید در بیماران سلیاکی تأیید شده شهر ارومیه است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، نود بیمار سلیاکی تشخیص داده شده بر اساس بیوپسی دوازدهه با درجه هیستوپاتولوژی مارش سه همراه با علائم بالینی درد مکرر شکمی، نفخ، اسهال بدون نشانه‌های هشدار ایجاب آندوسکوپی از سال ۱۳۹۰-۱۴۰۰، انتخاب شدند. از کل بیماران، تعداد ۷۷ بیمار که واجد معیارهای ورود به مطالعه یعنی سن کمتر از ۱۸ سال و تأیید تشخیص بیماری سلیاک توسط فوق تخصص گوارش کودکان، وارد مطالعه شدند. در تمامی مراحل این مطالعه شرایط تعیین‌شده توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه رعایت شد (کد اخلاق: IR.UMSU.REC.1401.176). از تست آنتی‌بادی‌های ضد ترانس گلوتامیناز^۳ (anti-tTG)، IgA و IgG، با در نظر گرفتن حد نرمال بالای ۲۰ واحد در میلی‌لیتر که به روش ELISA انجام شد جهت غربالگری اولیه استفاده شد. معیارهای خروج شامل وجود هرگونه بیماری تأثیرگذار بر عملکرد تیروئید، هیپوفیز یا هیپوتالاموس مانند تومورها، تروما، و بیماری‌های متابولیک، مصرف داروهای تأثیرگذار بر سطح سرمی هورمون‌های تیروئیدی مانند داروهای ضد سرعت و ضد تشنج مانند فنی توئین، فنوباربیتال، والپروات، کاربامازپین، مهارکننده‌های پروتئاز و همچنین داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، ریفامپین و فوروزماید، وجود هر بیماری سیستمیک، بیماری التهابی روده، توده شکمی و عدم تمایل به شرکت در مطالعه بود. جهت غربالگری بیماران دارای بیماری خودایمنی تیروئید از تست‌های anti-TPO و anti-TG که به روش الایزا انجام شدند، استفاده شد. از تست هورمون محرک

استخوان و ناباروری شود (۵). برخی از کمبودها نیز می‌تواند در نتیجه پرهیز از منابع گلوتن باشد که به‌عنوان درمان استاندارد این بیماری تجویز می‌شود (۶).

از دیگر عوارض مهم بیماری خودایمنی سلیاک گسترش خودایمنی و درگیری بافت‌های دیگر است (۷). بطوریکه برخی این بیماری را بیماری چندین ارگان توصیف می‌کنند که در آن بافت‌های دیگر مانند دستگاه عصبی مرکزی، پوست و مخاطات، کلیه، سیستم اسکلتی-عضلانی، سیستم باروری و سیستم اندوکرینی نیز درگیر می‌شوند (۷). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ۱۰ درصد از افراد مبتلا به بیماری سلیاک ممکن است به بیماری‌های خودایمنی تیروئید، تیروئیدیت هاشیموتو و ۴ درصد نیز به گریوز مبتلا شوند (۸، ۹). شیوع بیماری‌های خودایمنی تیروئید در بیماران سلیاکی در مطالعات مختلف از ۷ درصد تا ۲۶ درصد گزارش شده است (۱۳-۱۰). در بیماری‌های تیروئیدیت هاشیموتو و بیماری گریوز، غده تیروئید به‌اشتباه مورد هدف حمله سیستم ایمنی فرد قرار می‌گیرد که به ترتیب منجر به کم‌کار یا پرکاری آن می‌شود. معتبرترین تست‌های آزمایشگاهی تشخیص این بیماری‌ها تعیین وجود اتوانتی‌بادی‌های ضد تیروئید پراکسیداز^۱ (anti-TPO)، آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین^۲ (anti-TG) و آنتی‌بادی ضد گیرنده هورمون محرک تیروئید^۳ (TRAb) است (۱۴). هرچند علل دقیق بیماری‌های خودایمنی تیروئید شناخته نشده است، اما ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد این بیماری دخیل می‌باشند (۱۴). همچنین احتمال ابتلای زنان به بیماری خودایمنی تیروئید بیشتر از مردان است و خطر ابتلا به این بیماری با افزایش سن بالا می‌رود (۱۵). بیماران مبتلا علائمی مانند خستگی، تغییرات وزن، ریزش مو، تغییر در ضربان قلب و تغییر در خلق‌وخو را تجربه می‌کنند (۱۶).

وجود هم‌زمان بیماری سلیاک و بیماری خودایمنی تیروئید و ارتباط متقابل سلیاک با تیروئیدیت هاشیموتو توسط محققین مختلف ثابت شده است (۱۱، ۱۷). مکانیسم دقیق وجود هم‌زمان این دو شرایط به‌طور کامل شناخته نشده است، اما تصور می‌شود که مرتبط با عوامل ژنتیکی و محیطی مشترک باشد (۷). از عوامل ژنتیکی مشترک، توارث ال‌های خاص HLA، به‌ویژه HLA-DQ2 ذکر شده است که تمایل اتصال بالایی به‌توالی ۶۴۵-۶۳۲ پراکسیداز تیروئید (TPO) نیز دارد (۱۸). در ضمن، وجود یک اختلال خود ایمنی و تحریک مداوم توسط گلوتن به‌عنوان یک عامل محیطی نیز ممکن است خطر ابتلا به سایر بیماری‌های خودایمنی را نیز افزایش دهد (۱۹).

³ - Thyroid stimulating hormone receptor antibodies

⁴ - Tissue Transglutaminase Antibodies

¹ - Antithyroid Peroxidase antibody

² - Antithyroglobulin Antibody

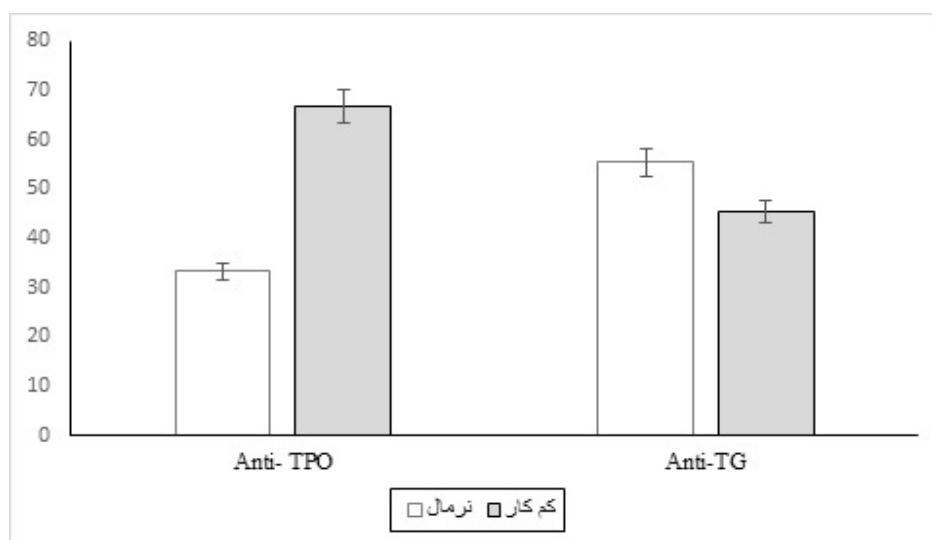
درصد (سه مورد) مثبت شد. اما تست tTg-IgG در بقیه بیماران در ۳۹ نفر (۵۰/۶ درصد) از موارد منفی، در ۴ مورد (۵/۲ درصد) بینابینی و ۳۴ نفر (۴۴/۲ درصد) مثبت شد. ارتباطی بین مثبت شدن هر کدام از تست‌ها و جنسیت از نظر آماری مشاهده نشد. تست Anti TPO در ۳ مورد (۳/۹ درصد) مثبت شد که همگی مؤنث بودند. تست Anti-TG در ۹ مورد (۱۱/۷ درصد) مثبت بود که همگی مؤنث بودند. عملکرد غده تیروئید در ۷/۲۲ درصد از بیماران نرمال، در ۲۶ درصد کم‌کار و در ۱۰/۳ درصد پرکار بود که تفاوت معنی‌داری بین اختلال عملکرد تیروئید و جنسیت مشاهده نشد. میانگین TSH بیماران دارای TPO مثبت (4/57±1/45) بالاتر از گروه Anti-TPO منفی بود (3/76±2/31) اما ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در اغلب بیماران دارای تست Anti-TPO مثبت، تست Anti-TG نیز مثبت بود بطوریکه همبستگی مثبت معنی‌دار (R= ۰/۸۲) بین این دو تست دیده شد.

میانگین TSH در بیماران دارای تست Anti TG مثبت و منفی به ترتیب برابر (3/76±2/32) و (4/08±2/04) بود که ارتباط معنی‌داری را نشان نداد. درصد فراوانی عملکرد مختل تیروئید در بیماران سلیاکی دارای تست Anti-TPO مثبت برابر ۳۳/۳۳ و Anti-TG مثبت ۴۵/۵ درصد بود که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

تیروئید^۵ (TSH) به‌عنوان معیار ارزیابی عملکرد غده تیروئید استفاده شد بطوریکه مقادیر نرمال TSH به‌عنوان عملکرد نرمال تیروئید و مقادیر بالاتر از حد نرمال آن، کم‌کاری تیروئید و مقادیر پایین حد نرمال، پرکاری غده تیروئید در نظر گرفته شد. مقادیر سرمی بالاتر از حد نرمال anti-TG و anti-TPO به‌عنوان معیار وجود بیماری خودایمن تیروئید در نظر گرفته شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آمار توصیفی (میانگین، انحراف معیار، فراوانی، درصد) و با استفاده از آزمون مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ (p < ۰/۰۵) تعیین شد.

یافته‌ها

تعداد کل بیماران سلیاک شرکت‌کننده در این مطالعه ۹۰ نفر بود که از این تعداد ۱۳ نفر به دلیل داشتن معیارهای خروج، سن بالای ۱۵ سال، عدم رضایت به ادامه مطالعه و همولیز شدن نمونه خون از مطالعه حذف شدند. در نهایت ۷۷ بیمار با میانگین سنی ۱۱/۸۴ (بین ۳ تا ۱۵ سال) با رضایت و آگاهی کامل در این مطالعه شرکت کردند. از ۷۷ بیمار مورد بررسی ۳۰ بیمار مذکر (۳۹ درصد) و ۴۷ بیمار (۶۱ درصد) مؤنث بودند. تست tTg-IgA در تعداد ۶۹ مورد (۸۹/۶ درصد) مثبت و در ۸ مورد (۱۰/۴ درصد) منفی بود (جدول ۱). در بیماران tTg-IgA منفی تست tTg-IgG در ۳۷،۵



نمودار (۱): درصد فراوانی بیماری تیروئید در بیماران سلیاکی دارای تست Anti-TPO و یا Anti-TG مثبت. با توجه به نمودار درصد بالاتری از بیماران سلیاکی Anti-TPO مثبت در مقایسه با بیماران Anti-TG مثبت دچار کم‌کاری تیروئید می‌شوند. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (p= ۰/۱۲).

^۵ - Thyroid stimulating hormone

تمامی بیمارانی که TPO مثبت داشتند مؤنث بودند اما این تفاوت بین دو جنس از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین تمامی بیمارانی که تست Anti-TG مثبت داشتند نیز مؤنث بودند و این تفاوت بین دو جنس مذکر و مؤنث از لحاظ آماری معنی‌دار بود

($p=0/023$). پایین یا بالا بودن سن تأثیری در مثبت شدن تست‌ها نداشت و ارتباط معنی‌داری بین مثبت شدن Anti-TPO و یا Anti-TG و سن بیماران مشاهده نشد (جدول ۱).

جدول (۱): نتایج آنتی‌بادی‌های تیروئیدی در کودکان مبتلا به سلیام در شهرستان ارومیه

شخص	تعداد (./)
جنس	30=مذکر (39) 47=مؤنث (61)
tTg-IgA	69=مثبت (89/6) 8=منفی (10/4)
tTg-IgG	34=مثبت (44/2) 4=بینابینی (5/2) 39=منفی (50/6)
Anti- TPO	3=مثبت (3/9) 74=منفی (96/1)
Anti-TG	9=مثبت (11/7) 68=منفی (88.3)
بیماری تیروئید	56=نرمال (72/7) 1=پرکاری تیروئید (1/3) 20=کم‌کاری تیروئید (26)

دارای عملکرد مختل تیروئید (همگی کم‌کار) نیز بودند که بالاتر از نتایج مطالعه Kalyoncu, D و همکارانش بود که ۲۷ درصد گزارش کرده بودند (۲۵). به‌رحال این نتایج نشان‌دهنده اهمیت بالای این اتوانتی‌بادی‌ها در القای کم‌کاری در بیماران سلیاک آنتی‌بادی ضد تیروئیدی مثبت است. هرچند برخی بیماران Anti- TPO و Anti-TG مثبت هنوز اختلال در عملکرد تیروئید را نشان نمی‌دادند، اما این دسته از بیماران ریسک بالا برای اختلال عملکرد تیروئید در آینده محسوب می‌شوند. با توجه به اینکه قرار دادن بیماران در رژیم فاقد گلوتن خطر تولید این اتوانتی‌بادی‌ها را کاهش نمی‌دهد و یا تیتراژ آن‌ها را کاهش نمی‌دهد (۲۶)، لذا پایش طولانی‌مدت بیماران سلیاک و بررسی مرتب عملکرد تیروئید ضروری به نظر می‌رسد. همراهی بیماری سلیاک و خودایمن تیروئید به ایمونوپاتوژنز مشابه و یا وجود ژن‌های مستعد کننده مشترک نسبت داده می‌شود (۱۸). از جایگاه ژنتیکی که ارتباط آن با بیماری‌های مختلف ثابت شده است جایگاه ژنتیکی HLA است (۲۷). بنابراین یکی از دلایل همراهی این دو بیماری در یک فرد می‌تواند مربوط به توارث اللهای مستعد کننده سلیاک به‌ویژه HLA-DQ2 باشد که الل مستعد

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که ۲۷/۳ درصد بیماران سلیاک هم‌زمان شواهد سرمی اختلال عملکرد غده تیروئید (۲۶ درصد کم‌کاری و ۱/۳ درصد پرکاری) نیز دارند. در بیماران سلیاک عوارض و علائم متعددی که اغلب ناشی از تمرکز پاسخ‌های ایمنی مخرب و آسیب به روده کوچک و تداخل در عملکرد فیزیولوژیک آن است، شایع است (۲۲). اما به علت ماهیت خودایمینی این بیماری، احتمال گسترش خودایمینی و گرفتاری بافت‌های دیگر از جمله سیستم اندوکروینی بالا است. با توجه به اینکه غده تیروئید یکی از بافت‌های حساس بدن به‌ویژه برای خودایمینی و با اهمیت بالا برای رشد و نمو کودکان است (۲۳)، گرفتاری این غده (به دلیل خودایمینی یا غیر آن) می‌تواند مشکلات این بیماران را تشدید کند. هرچند علت اصلی درگیری تیروئید در بیماران سلیاک به‌طور دقیق شناسایی نشده است اما بخشی از آن می‌تواند مرتبط به تولید اتوانتی‌بادی‌هایی مانند Anti- TPO و یا Anti-TG یا اتوانتی‌بادی‌های دیگر باشد (۲۴). در این مطالعه ۶۶/۷ درصد بیماران Anti- TPO مثبت و ۴۵/۵ درصد بیماران Anti-TG مثبت

بودن Anti-TG از لحاظ آماری بین دو جنس نشان‌دهنده اهمیت بالای فاکتورهای مربوط به جنسیت در گسترش خودایمنی است. شیوع بالای بیماری‌های خودایمن تیروئید در زنان و نقش هورمون‌های جنسی در القاء خودایمنی به‌خوبی تأیید و توصیف شده است (۱۵). اما شیوع سنی یکنواخت مثبت شدن اتوانتی‌بادی‌های Anti-TPO و Anti-TG نقش هورمون‌های جنسی را کم‌رنگ و فاکتورهای دیگر مرتبط با جنسیت را بارزتر می‌کند. مثبت نشدن هیچ‌کدام از تست‌های Anti-TPO و Anti-TG در بیماران مذکر یکی از یافته‌های جالب این مطالعه بود که اگر متأثر از تعداد نمونه بیماران مذکر شرکت‌کننده در مطالعه نباشد، نیاز به مطالعات دقیق دارد. لذا توصیه می‌شود به‌منظور تعیین ارتباط پیچیده جنسیت و تولید اتوانتی‌بادی‌های مرتبط با غده تیروئید در کودکان سلیاکی مؤنث، مطالعه مشابه با تعداد نمونه بالا به‌صورت چندمرکزی انجام شود.

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه بررسی مرتب عملکرد غده تیروئید و پایش اتوانتی‌بادی‌ها در بیماران سلیاکی به‌ویژه در جنس مؤنث جهت مدیریت بهینه هر دو شرایط ضروری به نظر می‌رسد. از محدودیت‌های طرح حاضر می‌توان به نبود امکان انجام تست‌های کامل اتوانتی‌بادی برای پایش بیماری‌های خودایمن تیروئید (مانند آنتی‌بادی ضد گیرنده TSH) و یا تست‌های کامل پایش عملکرد غده تیروئید مانند T3 و T4 به دلیل محدودیت مالی اشاره کرد. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به نبود امکان دسترسی به نمونه کودکان طبیعی به‌عنوان گروه کنترل سالم به دلیل محدودیت‌های اعمال‌شده در شرایط پاندمی کرونا اشاره کرد.

تشکر و قدردانی

از آقای دکتر منصوری که زحمات زیادی در جمع‌آوری نمونه‌ها کشیدند کمال تشکر و قدردانی را داریم. این مقاله از پایان‌نامه دانشجویی برگرفته شده است و هزینه اجرای آن از محل اعتبارات کد ۱۱۲۷۷ معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تأمین شده است.

کننده بیماری‌های خودایمن تیروئید نیز محسوب می‌شود. توارث الیهای HLA مستعد کننده بیماری‌های خودایمن تیروئید برای مثال HLA-DR3 و یا سایر ژن‌های مستعد کننده بیماری‌های خودایمن تیروئید (۲۸) در یک فرد مبتلا به سلیاک نیز می‌تواند علت دیگر این همراهی باشد. با توجه به مشخص نبودن نوع HLA بیماران و محدودیت در بررسی الیهای HLA در این مطالعه، تجزیه و تحلیل بیشتر در این مورد مقدور نبود.

درصد فراوانی Anti-TPO و Anti-TG مثبت در بیماران سلیاکی این مطالعه به ترتیب ۳/۹ و ۱۱/۷ درصد به دست آمد که در مقایسه با جمعیت عمومی، بالا و در مقایسه با برخی مطالعات متفاوت و با برخی همسو بود (۱۰، ۳۲-۲۹). فراوانی نتایج Anti-TPO مثبت در مطالعه حاضر مشابه نتایج مطالعه Toumi D و همکاران بود ولی فراوانی نتایج Anti-TG مثبت بالاتر از مطالعه آن‌ها بود (۱۱/۷ در مقابل ۳/۸ درصد) (۳۰) در صورتیکه در مطالعه Toscano V و همکارانش درصد فراوانی Anti-TG مشابه مطالعه ما ولی Anti-TPO بالاتر (۳/۹ در برابر ۱۵/۹) گزارش شده است (۲۶). در مطالعه Toumi D و همکاران TSH به‌عنوان معیار مهم بررسی عملکرد غده تیروئید اندازه‌گیری نشده بود (۳۰). فراوانی نتایج Anti-TPO در مطالعه van der Pals M و همکارانش نیز بالاتر از مطالعه ما و برابر ۷/۵ درصد گزارش شده است اما در مطالعه آن‌ها TSH و Anti-TG اندازه‌گیری نشده بود (۳۱). در مطالعه Ansaldo N و همکاران فراوانی بیماری‌های خودایمن تیروئید در بیماران سلیاکی بالاتر از مطالعه ما و ۲۶/۲ درصد گزارش شده است (۱۰). ناهمخوانی نتایج را می‌توان به تعداد، گروه و زمینه ژنتیکی بیماران مطالعه شده نسبت داد که برای مثال در مطالعات Toumi D و همکاران و Hadithi و همکاران سنین بالاتر وارد مطالعه شده بودند (۱۱، ۳۰).

تمامی بیماران Anti-TPO و Anti-TG مثبت در این مطالعه مؤنث بودند که همسو با نتایج Meloni A و همکارانش بود که به‌طور معنی‌داری شیوع بالای بیماری‌های خودایمن تیروئید را در کودکان ساردینیایی گزارش کرده بودند (۳۲). مؤنث بودن تمامی بیماران Anti-TPO و Anti-TG مثبت در مطالعه حاضر و معنی‌دار

References:

- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6036-59. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i42.6036>
- Elmdaah AKA. Coeliac disease etiology and pathogenesis. *Libyan J Med Sci* 2021;5.1: 2-5. https://doi.org/10.4103/ljms.ljms_87_20
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362(9381):383-91. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)14027-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14027-5)
- Holmes G. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus—the case for screening. *Diabet Med* 2001;18(3):169-77.

5. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):451-8.
6. Goddard C, Gillett H. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J* 2006;82(973):705-12.
<https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.048876>
7. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease—genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(9):507-15.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.136>
8. Hakanen M, Luotola K, Salmi J, Laippala P, Kaukinen K, Collin P. Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2631-5.
<https://doi.org/10.1023/a:1012754824553>
9. Counsell C, Taha A, Ruddell W. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994;35(6):844-6. <https://doi.org/10.1136/gut.35.6.844>
10. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(1):63-6.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200307000-00010>
11. Hadithi M, de Boer H, Meijer JW, Willekens F, Kerckhaert JA, Heijmans R, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. *World J Gastroenterol* 2007;13(11):1715-22. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i11.1715>
12. Saleem A, Connor HO, Regan PO. Adult coeliac disease in Ireland: a case series. *Ir J Med Sci* 2012;181:225-9. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0788-z>
13. Midhagen G, Järnerot G, Kraaz W. Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden: a study of prevalence and associated diseases. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(8):1000-4. <https://doi.org/10.3109/00365528809090160>
14. Tomer Y, Huber A. The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *J Autoimmun* 2009;32(3-4):231-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.007>
15. Mammen JS, Cappola AR. Autoimmune thyroid disease in women. *Jama* 2021;325(23):2392-3.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.22196>
16. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):641-62.
<https://doi.org/10.1067/mjd.2003.257>
17. Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of thyroid disease in individuals with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3915-21.
<https://doi.org/10.1210/jc.2008-0798>
18. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(4):678-85.
<https://doi.org/10.1128/cdli.8.4.678-685.2001>
19. Barone MV, Troncone R, Auricchio S. Gliadin peptides as triggers of the proliferative and stress/innate immune response of the celiac small intestinal mucosa. *Int J Mol Sci* 2014;15(11):20518-37.
<https://doi.org/10.3390/ijms151120518>
20. Collin P, Kaukinen K, Välimäki M, Salmi J. Endocrinological disorders and celiac disease. *Endocr Rev* 2002;23(4):464-83.
<https://doi.org/10.1210/er.2001-0035>
21. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175-86.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>
22. Canova C, Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, et al. Celiac Disease and Risk of Autoimmune Disorders: A Population-Based Matched Birth Cohort Study. *J Pediatr* 2016;174:146-52 e1.

- <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.02.058>
23. Wehl C. The thyroid gland; a pediatric review. *Ohio State Med J* 1954;50(11):1044-7.
24. Siriwardhane T, Krishna K, Ranganathan V, Jayaraman V, Wang T, Bei K, et al. Significance of anti-TPO as an early predictive marker in thyroid disease. *Autoimmune Dis* 2019;2019:1684074. <https://doi.org/10.1155/2019/1684074>
25. Kalyoncu D, Urganci N. Antithyroid antibodies and thyroid function in pediatric patients with celiac disease. *Int J Endocrinol* 2015; 2015:276575. <https://doi.org/10.1155/2015/276575>
26. Toscano V, Conti F, Anastasi E, Mariani P, Tiberti C, Poggi M, et al. Importance of gluten in the induction of endocrine autoantibodies and organ dysfunction in adolescent celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95(7):1742-8. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02187.x>
27. Simmonds M, Gough S. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action. *Curr Genomics* 2007;8(7):453-65. <https://doi.org/10.2174/138920207783591690>
28. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2015;64:82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
29. Sun X, Lu L, Yang R, Li Y, Shan L, Wang Y. Increased incidence of thyroid disease in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2016;11(12):e0168708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168708>
30. Toumi D, Mankai A, Belhadj R, Ghedira-Besbes L, Jeddi M, Ghedira I. Thyroid-related autoantibodies in Tunisian patients with coeliac disease. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(3):350-3. <https://doi.org/10.1515/cclm.2008.075>
31. Van der Pals M, Ivarsson A, Norström F, Högberg L, Svensson J, Carlsson A. Prevalence of thyroid autoimmunity in children with celiac disease compared to healthy 12-year olds. *Autoimmune Dis* 2014;2014:417356. <https://doi.org/10.1155/2014/417356>
32. Meloni A, Mandas C, Jores RD, Congia M. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal. *J Pediatr* 2009;155(1):51-5, 55.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.013>

INVESTIGATING THE PREVALENCE OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE IN URMIA CITY, IRAN

Shahsanam Gaibi¹, Hiva Mohammad Amini², Sadegh Feizollah Zadeh^{3}*

Received: 26 June, 2023; Accepted: 19 August, 2023

Abstract

Background & Aim: Celiac disease is an autoimmune disorder involving the small intestine caused by gluten consumption. In addition to the complications caused by the involvement of the digestive system, many autoimmune complications, especially autoimmune thyroid diseases, are also common in these patients. The aim of this study was to investigate the prevalence of autoimmune thyroid diseases in celiac children of Urmia for the optimal management of their treatment.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, venous blood samples were taken from children living in Urmia whose celiac disease was previously confirmed. Anti-transglutaminase test (anti-tTG-) to confirm the diagnosis, Antithyroid Peroxidase antibody (anti-TPO) and Antithyroglobulin Antibody (anti-TG) tests to screen for autoimmune thyroid disease, and Thyroid stimulating hormone (TSH) test was performed to check thyroid function, all by ELISA method. Data were analyzed using descriptive statistics and chi-square test.

Results: Seventy-seven patients with an average age of 11.84 participated in the study; 30 of them were male and 47 were female. Anti-TPO test was positive in 3.9% and Anti-TG test was positive in 11.7% of the patients, all of whom were female. The difference in both genders regarding Anti-TG was statistically significant ($p=0.023$). In most of the patients who had positive Anti-TPO, the Anti-TG test was also positive, and a significant positive correlation was seen between these two tests ($R=0.82$). In 26% of the patients, hypothyroidism and in 1.3% of them, hyperthyroidism was seen. Hypothyroidism was seen in celiac patients in whom Anti-TPO was positive, 66.7% and in those who Anti-TG was positive, hypothyroidism was seen in 45.5%, which were not statistically significant ($p=0.12$).

Conclusion: The results of this study showed that thyroid autoimmune diseases are high in celiac children, especially in females. Therefore, regular examination of thyroid function and monitoring autoantibodies in celiac patients seems necessary for optimal management of both conditions.

Keywords: Autoimmunity, Anti-Thyroglobulin Antibody, Anti-Thyroid Peroxidase Antibody, Celiac Disease, Thyroid, Tissue Transglutaminase

Address: Department of Immunology and Genetics, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984432770894

Email: sadeghimmune@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2023; 34(6): 337 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Professor of Pediatric Gastroenterology, Maternal and Child Obesity Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Medical student, Student Research Committee, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Assistant Professor of Immunology, Department of Immunology and Genetics, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)