

Glutenová neuropatie

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.^{1,2}

¹Neurologická klinika LF MU a FN Brno

²CEITEC – Středoevropský technologický institut MU Brno

Spektrum onemocnění, vznikajících v souvislosti s konzumací glutenu (lepek), proteinu obsaženého v obilovinách, je souhrnně označováno termínem gluten-related disorders (GRD). Nejčastějšími klinickými jednotkami z této skupiny onemocnění jsou celiakie a tzv. neceliakální glutenová senzitivita. Obě onemocnění mají vysokou prevalenci v populaci a velmi variabilní klinickou manifestaci včetně projevů neurologických, kam patří i tzv. glutenová neuropatie, vyskytující se až u 50 % pacientů s celiakií. Nejčastěji jde o axonální, senzitivně-motorickou polyneuropatii s chronickým průběhem, neobvyklé nejsou ani asymetrické formy či polyneuropatie tenkých vláken. Diagnostika je vedle klinického obrazu založena na sérologickém průkazu protilátek proti gliadinu (část molekuly glutenu) a v případě celiakie také proti tkáňové transglutamináze či endomysiu, histologických změnách v biopsii střevní sliznice ev. genetickým průkazem asociace s HLA antigeny II. třídy. Konfirmačním testem je také klinický a laboratorní efekt bezlepkové diety, která je klíčovým terapeutickým opatřením v prevenci rozvoje příznaků poruch glutenové tolerance. U pacientů s glutenovou neuropatií vede dieta spíše k zástavě progresu postižení než k regresi stávajícího neurologického deficitu.

Klíčová slova: celiakie, gliadin, lepek, polyneuropatie, bezlepková dieta.

Gluten neuropathy

Gluten-related disorders (GRD) is a term used to describe a spectrum of diseases related to the ingestion of the food containing gluten, a cereal protein contained in wheat, rye and barley. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity are the most prominent clinical units of this group with a high prevalence in general population and variable clinical manifestation in both the cases. Among others, they may present with neurological symptoms, mainly polyneuropathy, which is found in about 50 % of celiac patients. So called gluten neuropathy is usually symmetric chronic, sensory-motor and axonal. Asymetric forms as well as small fiber neuropathy can also be found in GRD patients. Besides medical history and clinical picture, diagnosis of GRD (particularly celiac disease) is confirmed by serological methods (evaluating the presence of antibodies against tissue transglutaminase, endomysium and gliadin, a part of gluten molecule), histology (confirming the inflammatory changes in duodenal mucosa biopsy samples) or evidence of the association with HLA II antigens. Confirmation may also be performed by evaluation of the effect of gluten-free diet, which represents a key therapeutical intervention in the prevention of development the clinical symptoms related to GRD. In gluten neuropathy, the diet leads to clinical stabilisation and prevention of the disease progression likely than to a clinical regression of the symptoms and signs.

Key words: celiac disease, gliadin, gluten, polyneuropathies, gluten-free diet.

Neurol. praxi 2015; 16(6): 352–357

Definice

Spektrum onemocnění, vznikajících v souvislosti s konzumací glutenu (lepek), proteinu obsaženého v obilovinách, je podle aktuálních klasifikací souhrnně označováno termínem gluten-related disorders (GRD) (Catassi et al., 2013; Sapone et al., 2012). Jedná se o skupinu nejméně 3 klinických jednotek, z nichž nejznámější je celiakie, jedna z nejčastějších malabsorpčních poruch označovaná také jako gluten-senzitivní enteropatie, netropická sprue či celiakální sprue. Jedná se o celoživotní, geneticky podmíněné chronické autoimunitní zánětlivé onemocnění s vysoce variabilní klinickou manifestací včetně manifestace neurologické (nejčastěji polyneuropatie). Podkladem vzniku je imunitně podmíněná reakce na peptid gliadin, součást proteinu glutenu. Tato reakce vyvolává zánět tenkého střeva a může vést sekundárně k malabsorpci (zejména v pokročilých stádiích onemocnění) (Rostom et al., 2006; Binder, 2008; Chaudhry et

Ravich, 2001). Vedle celiakie se mezi GRD řadí akutní anafylaktická (alergická) reakce s přítomností IgE protilátek proti glutenu (wheat allergy) a dále tzv. neceliakální glutenová senzitivita (non-celiac gluten sensitivity, NCGS) (Ford, 2009; Catassi et al., 2013; Lundin et al., 2014; Sapone et al., 2012). Jde o poměrně nově uznávanou klinickou jednotku, která dosud není zcela jednoznačně definována (Catassi et al., 2013). Reakce na gluten zde není jednoznačně patogeneticky objasněna, není podmíněna anafylaktickou ani autoimunitní reakcí, zvažována je možnost vrozené intolerance. Glutenová senzitivita u NCGS není spojena s makroskopicky prokazatelným zánětem střevní sliznice, ani se sérologickým průkazem specifických diagnostických auto-protilátek, typických pro celiakii (Sapone et al., 2012; Catassi et al., 2013). Pacienti s NCGS pociťují při konzumaci stravy s obsahem glutenu různé klinické obtíže, které se zlepšují při bezlepkové dietě. Tato jednotka může mít neurologické

projevy, které jsou zřejmě podobné jako extraintestinální komplikace celiakie (Ford, 2009; Sapone et al., 2012).

Jako glutenovou neuropatii lze tedy označit periferní neuropatii, vznikající v souvislosti s konzumací glutenu v rámci celiakie nebo neceliakální glutenové senzitivity.

Epidemiologie

Podle aktuálních prevalenčních studií, založených na sérologických vyšetřeních relevantních protilátek a histopatologických nálezech v biopsiích tenkého střeva, je prevalence celiakie poměrně vysoká a ve většině zemí kolísá mezi 1:70 a 1:550 (Binder, 2008). V západní Evropě a USA je prevalence kolem 1:100 (Lokhi et al., 2007). Pro Českou republiku se kvalifikované odhady pohybují kolem 1:200 až 1:250 (Metodický pokyn MZ ČR 2011), případně i vyšší. Ženy jsou postiženy přibližně dvakrát častěji než muži. Dědičnost onemocnění není dosud plně ob-

Tabulka 1. Neurologické jednotky s prokázanou či možnou asociací s poruchami glutenové tolerance**Ataxie** (může být asociována s myoklonem)**Neuropatie**

Polyneuropatie axonální, senzitivně-motorická

Polyneuropatie axonálně-demyelinizační

Neuropatie tenkých vláken

Mononeuropatie multiplex

Čistě autonomní neuropatie

*Čistě motorická neuropatie (MND-like)**Asymetrické formy neuropatie – senzitivní ganglionopatie***Myopatie****Stiff-man syndrom****Neuromyotonie****Vícečetné léze bílé hmoty dle MRI**Modifikováno z Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 560–563.

U jednotek, uvedených kurzívou, není asociace nezpochybnitelně prokázána (jedná se často o malé kohorty pacientů či dokonce o jednotlivé publikované případy)

jasněna. Jedná se o polygenně dědičné onemocnění s vysokou genetickou heterogenitou (Lundin et al., 2014). Výskyt neurologických komplikací celiakie je poměrně frekventní a podle použitých konfirmačních metod dosahuje až více než 50%. Neuropatie je přitom nejčastějším neurologickým projevem tohoto onemocnění, představujícím více než polovinu neurologických komplikací celiakie.

Prevalence NCGS v populaci je zřejmě ještě vyšší. V prospektivní multicentrické italské studii (Volta et al., 2014) byla celiakie zachycena u 2,8% jedinců v testovaném vzorku a NCGS dokonce u 3,19% (i když dosavadní absence jednoznačně definovaných diagnostických kritérií této jednotky relativizuje přesnost hodnocení její prevalence). Detailní studie, hodnotící výskyt neurologických komplikací u NCGS, nebyly dosud publikovány.

Etiologie a patogeneze

V patogenezi glutenové intolerance hrají roli faktory environmentální, genetické a imunologické. Klíčovým environmentálním faktorem v rozvoji celiakie i neceliakální glutenové senzitivity je protein gluten (lepek), součást bílkoviny obilnin. Gluten je definován jako bílkovinná frakce z pšenice, ječmene, žita a ova nerozpustná ve vodě a 0,5 M-NaCl. Glutenové bílkoviny se dále dělí na monomerní prolaminy (které právě u některých bílkovin obsahují sekvence, vyvolávající vznik protilátek zodpovědných za rozvoj celiakie) a polymerní gluteliny. Prolaminy obsahují vysoké množství prolinu a glutaminu a jsou rozpustné jen v silných roztocích alkoholu (70% etanol). Jejich toxicita se u jednotlivých obilnin liší. Nejvyšší patogenní potenciál má gliadin (obsažený v pšenici), menší pak hordein (z žita) a secalin (z ječmene) a nejmenší avenin, obsažený v ovsu (Šalplachta et al., 2005; Kohout, 2008;

Castillo et al., 2014). Recentně publikované studie naznačují, že k rozvoji NCGS mohou přispívat i další součásti obilovin, jako jsou inhibitory amylázy-trypsinu (amylase-trypsin inhibitors) či zkvasitelné oligo-, di- a monosacharidy a polyoly (fermentable oligo-, di- and mono-saccharides and polyols) (Catassi et al., 2014). Genetická predispozice k rozvoji celiakie je podmíněna velmi silnou asociací s HLA antigeny II. třídy. U NCGS je tato asociace vyjádřena podstatně méně. Imunitní faktory rozvoje onemocnění jsou pak reprezentovány přítomností protilátek proti endomysiu a tkáňové transglutamináze (tTG) u pacientů s celiakií a/nebo průkazem protilátek proti gliadinu, vyskytujících se u obou gluten-asociovaných diagnostických jednotek (viz diagnostika).

Patogeneze neurologických komplikací u pacientů s intolerancí gliadinu není dosud zcela nezpochybnitelně objasněna. Celiakie je obvykle vnímána jako malabsorpční onemocnění. Nabízí se proto otázka, nakolik se na rozvoji neurologické symptomatiky u této klinické jednotky podílí případný nutriční deficit. V publikovaných souborech pacientů s neurologickými onemocněními asociovanými s intolerancí gliadinu (Hadjivassiliou et al., 2002; Hadjivassiliou et al., 2010) byl významný nutriční deficit (s poklesem sérových hladin vitaminů B12, D, E či folátu) vzácný. Koncept malabsorpce jako etiologického faktoru neurologického onemocnění u pacientů s celiakií je tedy málo pravděpodobný. Klíčovým mechanismem rozvoje neurologických obtíží je zřejmě zánětlivý proces v důsledku humorální i buněčnou imunitou zprostředkované reakce na gliadin. Specifické T-lymfocyty zaměřené proti gliadinu, stejně jako protilátky proti tomuto antigenu, jsou prokazovány systémově. Dominantní roli v rozvoji neurologické symptomatiky hraje tedy zřejmě autoimunita. Tuto hy-

potézu podporuje i častý průkaz protilátek proti gangliosidům u pacientů s celiakií a neurologickými projevy (64%) (Volta et al., 2006), stejně jako případové studie, popisující efekt aplikace intravenózních imunoglobulinů na neurologické projevy onemocnění (Souayah et al., 2008).

Patogeneze extraintestinálních projevů NCGS není dosud jednoznačně objasněna (Catassi et al., 2013; Sapone et al., 2012).

Diagnostika

Celiakie je diagnostikována nedostatečně často a obvykle pozdě, až po dlouhém trvání nemoci (Fasano et al., 2001). Totéž platí zřejmě v ještě větší míře pro NCGS. Včasná diagnostika a terapie (formou bezlepkové diety) jsou přitom klíčovými preventivními opatřeními rozvoje komplikací onemocnění GRD, a to pravděpodobně včetně komplikací neurologických. Vyloučení intolerance gliadinu by proto mělo být součástí screeningového vyšetření řady onemocnění včetně polyneuropatie/myopatie nejasného původu a ataxie nejasné etiologie. Pro zajištění dostatečné diagnostické validity je hodnocení všech konfirmačních metod u poruch glutenové tolerance nutno provádět výhradně u pacientů, kteří konzumují stravu s obsahem lepku (tedy nikoli u osob, které již dodržují dietní opatření s eliminací gliadinu).

Diagnostika celiakie je podle mezinárodních doporučení založená na kritériích směrnice ESPGHAN z r. 1990 (Fasano et al., 2001). Tato kritéria jsou primárně určena pro děti, jsou však využívána i u dospělých pacientů. Stanovení diagnózy vychází z anamnézy a klinického obrazu, kompatibilního s celiakií. U asymptomatických (silentních) forem onemocnění však klinický obraz ani anamnéza abnormální nálezy nevykazují. Intolerance gliadinu je u symptomatických i asymptomatických forem potvrzována konfirmačními testy, k nimž patří především sérologické metody s průkazem příslušných protilátek, histologické vyšetření zaměřené na průkaz zánětu a dalších změn (atrofie) v biopsii duodenální sliznice, ev. genetické vyšetření, konfirmující asociaci s HLA antigeny II. třídy.

Diagnostická kritéria neceliakální glutenové senzitivity jsou prozatím méně striktně definována (Catassi et al., 2013; Sapone et al., 2012), i když jsou již navrženy diagnostické algoritmy pro odlišení jednotlivých forem intolerance glutenu (Sapone et al., 2012). Diagnóza NCGS totiž probíhá zejména per exclusionem (tedy po vyloučení jiných forem GRD). Pacienti mají klinické příznaky podobné celiakii včetně častých extraintestinálních projevů, součástí diagnos-

tických kritérií je i zlepšení klinických projevů při konzumaci bezlepkové diety, optimálně podávané v zaslepeném modu, aby byl vyloučen možný placebo efekt dietních opatření (Sapone et al., 2012). Sérologické testy stejně jako nálezy histologického vyšetření duodenální sliznice u pacientů s neceliakální glutenovou senzitivitou jsou uvedeny níže.

Sérologická diagnostika intestinálních forem celiakie je založená především na průkazu protilátek třídy IgA, spojených se slizniční imunitou. U pacientů s deficitem IgA imunoglobulinů se stanovují protilátky ve třídě IgG. Protilátky třídy IgG jsou často prokazovány i u pacientů s mimostřevními formami intolerance gliadinu (Hadjivassiliou et al., 1996; 2002; 2003), které pravděpodobně částečně představují určitý překryv s NCGS.

Základním sérologickým testem pro konfirmaci celiakie je podle doporučení Evropské i Americké gastroenterologické společnosti stanovení protilátek proti tkáňové transglutamináze (tTG). Metoda je vysoce senzitivní (v diagnostice intestinálních forem onemocnění až 98 %) a specifická (98,3 %) (Rostom et al., 2006). Doplňkově může být stanovena hladina protilátek proti endomysiu, které jsou o něco méně senzitivní (75–96 %) než protilátky proti tTG, ale pravděpodobně ještě specifičtější (96–100 %) (Frič, 2003; Castillo et al., 2014). Protilátky proti tTG i endomysiu jsou autoprotiilátkami, které hrají patofyziologickou roli v procesu rozvoje zánětlivých změn u pacientů s intolerancí lepku. Jejich senzitivita v diagnostice neurologických komplikací u primárně mimostřevních forem onemocnění je však zřejmě nižší (Hadjivassiliou et al., 2002) a u pacientů s NCGS nejsou většinou prokazovány (Catassi et al., 2013).

Třetím typem diagnostických protilátek u pacientů s celiakií jsou protilátky proti gliadinu. Na rozdíl od předchozích dvou typů imunoglobulinů se nejedná o autoprotiilátky, ale o imunoglobuliny, zaměřené proti exogennímu proteinu, které jsou spoluzodpovědné za rozvoj glutenové senzitivity. V diagnostice intestinálních forem celiakie jsou považovány za málo specifické. Senzitivita antigliadinových protilátek ve třídě IgG se pohybuje v rozmezí 57–100 %, specifita pak mezi 42 a 98 %. U protilátek třídy IgA je senzitivita podobná (53–100 %), specifita pak zřejmě o něco vyšší (65–100 %) (Frič, 2003). Jejich vyšetření je však často doporučováno autory, zaměřenými na diagnostiku celiakie u neurologických onemocnění (Hadjivassiliou et al., 1996; 2002; 2003), kde jsou IgG protilátky proti gliadinu považovány dokonce za nejsenzitivnější marker

(Hadjivassiliou, 2002, 2003). IgG protilátky proti gliadinu jsou také častou laboratorní abnormalitou u pacientů s NCGS: v testovaných souborech byly zachyceny u více než 56 % pacientů s touto diagnózou, tedy signifikantně častěji než ve zdravé populaci (2–8 %) či u pacientů s jinými typy autoimunitních onemocnění (9–21,5 %) (Catassi et al., 2013; Caio et al., 2014). Výskyt IgA protilátek proti gliadinu je u pacientů s NCGS výjimečný (7 %).

Další metodou využívanou v laboratorní konfirmaci celiakie je endoskopie horní části trávicího traktu s odběrem bioptického vzorku duodenální sliznice k histologickému vyšetření. Slizniční změny mohou být při endoskopickém vyšetření patrné již makroskopicky. Histologické abnormality pak vykazují široké spektrum změn od normy či minimální, tzv. předinfiltrativní fáze přes fázi hypertrofickou a následně hypotrofickou či atrofickou. Jednotlivé fáze jsou podle tzv. Marshovy klasifikace definovány počtem intraepiteliálních lymfocytů (IELs) a vzhledem slizničních krypt a klků (Marsh, 1992).

Ve skupině pacientů s neurologickými onemocněními asociovanými s glutenovou senzitivitou (kam byli pravděpodobně zařazeni jedinci se spektrem poruch glutenové tolerance od celiakie se střevní i mimostřevní manifestací po NCGS) byla atrofie duodenální sliznice či jiné relevantní histopatologické změny prokazatelná v bioptických nálezech pouze asi u jedné třetiny jedinců (Hadjivassiliou et al., 1996; 2002; 2003). Data, založená na barvení subpopulací T lymfocytů ve sliznici tenkého střeva však naznačují, že i pacienti, u nichž není zánětlivý proces přesvědčivě konfirmován běžně používanými histologickými metodami, mají často minimální intestinální změny relevantní celiakii (Hadjivassiliou et al., 2002), které ale nemusejí být patrné při rutinním histologickém vyšetření bioptických vzorků.

Obdobné nálezy prokázala studie, srovnávající výsledky histologických vyšetření střevní sliznice u pacientů s celiakií, NCGS a zdravých kontrol (Sapone et al., 2012). Pacienti s NCGS vykazovali jen mírné či žádné zánětlivé změny střevní sliznice (Marsh 0 až 1), které byly naopak výrazně vyjádřeny u pacientů s celiakií. Jedinci s celiakií měli také vysoký počet intraepiteliálních CD3+ lymfocytů. U pacientů s NCGS byl počet CD3+ IELs v oblasti mezi hodnotami, prokazovanými u zdravých kontrol a pacientů s celiakií (Sapone et al., 2012).

Uvedené nálezy spolu s častou absencí gastrointestinálních symptomů u pacientů s neurologickými komplikacemi glutenové senzitivity

naznačují, že by diagnostika poruch tolerance glutenu neměla být u pacientů s možnou glutenovou neuropatií založena pouze na histopatologickém průkazu enteropatie.

Predispozici pacienta pro rozvoj celiakie lze potvrdit i geneticky prostřednictvím průkazu asociace s HLA antigeny II. třídy a to nejčastěji HLA-DQ2 (u 90–95 % pacientů s celiakií) ev. DQ8 (u 5–10 % pacientů). V běžné populaci se tyto antigeny vyskytují přibližně ve 25–40 %. Nepřítomnost HLA-DQ2 či HLA-DQ8 vylučuje diagnózu celiakie s téměř 100 % jistotou (Binder, 2008), jejich izolovaná přítomnost (bez positivity dalších diagnostických testů) však není dostatečující metodou pro konfirmaci onemocnění. HLA typizace může být proto užitečnou pomocnou diagnostickou metodou u pacientů s podezřením na celiakii a nejednoznačnými výsledky biopsie střevní sliznice či k ověření relevance průkazu IgG protilátek proti gliadinu v diagnostice extraintestinálních forem celiakie. V případě NCGS je však asociace s HLA-DQ2 a HLA-DQ8 podstatně méně častá (kolem 50 %), i když nadále přesahující výskyt těchto antigenů v běžné populaci (Catassi et al., 2013). Ve skupině pacientů s neurologickými onemocněními a pravděpodobnou glutenovou senzitivitou, diagnostikovanou na základě positivity protilátek proti gliadinu zachytili Hadjivassiliou et al. (2002, 2003) vysoký výskyt HLA antigenů prokazovaných u jedinců s celiakií (70 % HLA-DQ2, 9 % HLA-DQ8). Tyto nálezy podporují oprávněnost využití IgG protilátek proti gliadinu v diagnostice mimostřevních forem onemocnění a současně potvrzují pravděpodobné složení souborů pacientů v těchto studiích, zahrnující vedle jedinců s intestinálními i extraintestinálními formami celiakie také pacienty s NCGS.

Za konfirmační test v diagnostickém procesu celiakie je považována i klinická a sérologická odpověď na bezlepkovou dietu. Průkaz efektu na diety na mimostřevní komplikace celiakie je však daleko obtížnější než u forem intestinálních (viz Terapie) a u NCGS nebyly studie konfirmující efekt bezlepkové diety dosud publikovány.

Součástí diagnostických kritérií glutenové senzitivity je samozřejmě i vyloučení jiných diferenciálně-diagnosticky významných jednotek, napodobujících intoleranci gliadinu.

Klinická manifestace

Klinická manifestace celiakie (včetně manifestace neurologické) je velmi různorodá (Rostom et al., 2006) a nediagnostikované formy představují celosvětově 70–80 % případů.

Podle aktuálních doporučení je odlišováno několik klinických forem glutenové intolerance, a to celiakie symptomatická (typická či atypická), asymptomatická (silentní), latentní a potenciální (Fasano et Catassi, 2001; Kohout et Pavlíčková, 2006). Typický (klasický) klinický obraz odpovídající plně vyjádřenému malabsorpčnímu syndromu (s průjmy, atypicky objemnou stolicí, steatoreou, váhovým úbytkem a dalšími symptomy, relevantním deficitu vitaminů a dalších živin v důsledku malabsorpce) je častější v dětském věku a v dospělosti jej vykazuje jen velmi málo pacientů (asi 10 % symptomatických forem). Častější manifestací u dospělých je tzv. atypická celiakie s chybějícími či minimálními gastrointestinálními projevy (dyspepsie, flatulence) a dominující mimostřevní manifestací (anémie sideropenická či při nedostatku folátu, osteoporóza nepřiměřená věku, neurologické komplikace, zvýšení hodnot transamináz, únavový syndrom, deprese, neplodnost, spontánní potraty, aftózní stomatitida, zvětšení břišních uzlin, dermatitis herpetiformis Dühring). Většina jedinců s celiakií je dokonce asymptomatických (tzv. silentní forma) a diagnóza celiakie je u nich stanovena pouze na podkladě sérologických a histopatologických nálezů, obvykle náhodně zjištěných (např. odběr vzorku střevní sliznice se zaměřením na diagnostiku jiného onemocnění, nejčastěji onkologického). Tito pacienti mají často pozitivní rodinnou anamnézu. Pro diagnózu symptomatické i silentní formy celiakie je podle gastroenterologických doporučení vyžadován průkaz abnormality sérologickými i histopatologickými metodami. Jako latentní forma celiakie je označováno onemocnění s korelujícími klinickými příznaky (typickými či atypickými) a sérologickým průkazem relevantních protilátek při negativním nálezu biopsie střevní sliznice. Pacienti s potenciální formou mají odpovídající klinické příznaky (typické, ev. atypické) bez laboratorního průkazu relevantních protilátek při sérologickém vyšetření a bez záchytu abnormalit v duodenální biopsii (Kohout et Pavlíčková 2006). Tito jedinci tak podle recentních klasifikací (Catassi et al., 2013; Sapone et al., 2012) odpovídají pacientům s NCGS.

Variabilní je i věk manifestace onemocnění. Dříve byla celiakie považována za typické onemocnění dětského věku s výše uvedenými typickými malabsorpčními symptomy. V současnosti je nemoc významně častěji diagnostikována u dospělých, a to většinou v rámci diferenciální diagnostiky výše uvedených minimálních gastrointestinálních a zejména mimostřevních projevů nebo dokonce náhodně u asymptomatických jedinců.

Neurologická manifestace onemocnění je vzácná u dětí, ale poměrně častá u dospělých, kde se vyskytuje až u 50 % pacientů s celiakií (Cicarelli et al., 2003) a je velmi variabilní. Celiakie, resp. glutenová senzitivita, je naopak často prokazována u pacientů se širokým spektrem idiopatických neurologických onemocnění. Hadjivassiliou et al. (1996) prokázali výskyt cirkulujících protilátek proti gliadinu u 57 % pacientů s různými neurologickými chorobami nejasné etiologie. U pacientů s neurologickými onemocněními se známou příčinou i zdravých kontrol byl výskyt těchto protilátek signifikantně méně častý (5 resp. 12 %). Častá absence manifestních histopatologických změn střevní sliznice u těchto pacientů naznačuje, že je u nich imunitní proces zřejmě primárně cílen vůči neuronálním strukturám s minimálními až chybějícími změnami intestinálními a potvrzuje předpoklad, že část pacientů ve zmíněném souboru představují pravděpodobně jedinci s NCGS.

Neurologickými jednotkami, nejčastěji asociovanými s celiakií, resp. glutenovou senzitivitou, jsou periferní neuropatie a ataxie. Ataxie zřejmě představuje spektrum postižení, zahrnující ataxii mozečkovou i senzitivní (Ludvigsson et al., 2007; Hadjivassiliou et al., 2002). Část pacientů vykazuje v klinickém obraze známky typické pro postižení mozečku (např. dysartrie) spolu se známkami progresivní mozečkové atrofie na zobrazovacích metodách (Hadjivassiliou et al., 2002) a histopatologickým korelátům ztráty Purkyňových buněk. Nejčastěji je však prominentním rysem klinického obrazu tzv. glutenové ataxie postižení chůze a dolních končetin a podle řady studií se polyneuropatie a ataxie vzájemně často kombinují: až 40 % pacientů s ataxií má současně senzitivně-motorickou axonální polyneuropatii, která je většinou subklinická (Hadjivassiliou et al., 2002). Popsána byla i souvislost glutenové senzitivity s řadou dalších neurologických či neuropsychiatrických jednotek (Hadjivassiliou et al., 2002; Hadjivassiliou et al., 1996). Kauzální souvislost těchto onemocnění s intolerancí gliadinu je však nejednoznačná, a to zejména s ohledem na vysokou prevalenci glutenové senzitivity v populaci.

Periferní neuropatie je u pacientů s glutenovou senzitivitou většinou chronická s postupnou progresí. Nejčastějším typem postižení je senzitivně-motorická axonální polyneuropatie (Hadjivassiliou et al., 2002; Cicarelli et al., 2003; Luostarinen et al., 2003). Výskyt této neurologické komplikace u pacientů s celiakií je podle řady studií poměrně častý. Prospektivní screeningová studie (Cicarelli et al., 2003) prokázala výskyt

subjektivních symptomů periferní neuropatie u 52 % ze 176 gastroenterologických pacientů s diagnózou celiakie. Objektivní známky postižení periferních nervů byly zaznamenány u 49 % těchto pacientů. V jiné studii (Luostarinen et al., 2003) byly subjektivní známky polyneuropatie přítomny u 35 % pacientů s celiakií, léčených alespoň 2 roky bezlepkovou dietou, elektromyografické známky chronické periferní neuropatie pak byly zachyceny u 23 % z nich.

Celiakie, resp. glutenová senzitivita, je naopak často zachycenou abnormalitou při došetření dosud idiopatické polyneuropatie (Hadjivassiliou et al., 2002; Brannagan et al., 2005; Chin et al., 2004). V prospektivní studii 101 pacientů s idiopatickou periferní neuropatií byla prevalence glutenové senzitivity kolem 40 % (Hadjivassiliou et al., 2002). Nejčastějším typem postižení byla senzitivně-motorická axonální polyneuropatie (více než polovina případů). V jiném souboru byla celiakie verifikována biopsií tenkého střeva u 2,5 % všech pacientů, vyšetřovaných v superkonziliárním centru pro polyneuropatii (Chin et al., 2004). Výrazný rozdíl v prevalenci polyneuropatie mezi oběma studiemi (Hadjivassiliou et al., 2002; Chin et al., 2004) je podmíněn odlišnou definicí souboru a použitými diagnostickými metodami celiakie. Hadjivassiliou et al. (2002) hodnotili výskyt glutenové senzitivity u pacientů s idiopatickou polyneuropatií. Chin et al. (2004) pak sledovali výskyt intolerance gliadinu u všech pacientů terciálního centra, vyšetřovaných na tomto pracovišti pro polyneuropatii různé etiologie. Diagnostika onemocnění byla v tomto souboru (Chin et al., 2004) založena na biopsii střevní sliznice a splňovala diagnostická kritéria typické či atypické formy celiakie dle mezinárodních gastroenterologických doporučení (Fasano et Catassi, 2001). Hadjivassiliou et al. (2002) používali v diagnostice pouze sérologické testy, a to včetně protilátek proti gliadinu. Významná část pacientů proto nesplňovala diagnostická kritéria celiakie a porucha tolerance gliadinu u nich nejspíše odpovídala NCGS, i když tato skutečnost není v práci explicitně zmíněna, protože byla publikována před zavedením aktuální klasifikace poruch tolerance glutenu.

Mnoho pacientů s celiakií vykazuje také poruchy gastrointestinální motility jako známku autonomní neuropatie (Ford, 2009). Popsána byla i asociace glutenové senzitivity s mononeuropatií multiplex nebo čistě motorickou neuropatií (imitující onemocnění motoneuronu – MND) (Rigamonti et al., 2007; Chaudhry et Ravich, 2001; Hadjivassiliou et al., 1996; Hadjivassiliou

et al., 2002), i když recentně publikované rozsáhlé populační studie s téměř 145 000 zdravými kontrolami a více než 29 000 pacient s biopsky verifikovanou celiakií neprokázaly signifikantní asociaci tohoto onemocnění s amyotrofií laterální sklerózou (Ludvigsson et al., 2014).

Glutenová senzitivita může být podle řady studií také etiologickým faktorem neuropatie tenkých vláken (Hadjivassiliou et al., 2002; Brannagan et al., 2005). U části těchto pacientů byla etiologie konfirmována efektem bezlepkové diety na zmírnění subjektivních senzitivních obtíží (Brannagan et al., 2005). Publikované práce udávají častou asymetrickou distribuci obtíží se vzorcem postižení nezávislým na délce a frekvencími symptomy v oblasti tváře, kterou autoři interpretují jako pravděpodobnou senzitivní ganglionopatii či imunitně podmíněnou neuropatii. Podobně např. Hadjivassiliou et al. (2010) popsali glutenovou senzitivitu u 17 z 53 pacientů, vyšetřovaných v superkonziliárním centru pro senzitivní ganglionopatii (32 %). Celiakie tak v tomto souboru představovala nejčastější příčinu ganglionopatie.

Terapie

Dietní opatření jsou klíčovou terapeutickou intervencí u pacientů s celiakií i NCGS. Efekt bezlepkové diety na neurologická onemocnění asociovaná s intolerancí glutenu však není zcela jednoznačný a k dispozici je limitované množství publikací reflektujících vývoj neurologické symptomatiky po zavedení dietních opatření. Většina autorů popisuje efekt diety na zlepšení neuropatie. Hodnocení účinnosti diety je v těchto studiích nejčastěji založené na zmírnění subjektivních senzitivních symptomů (Cicarelli et al., 2003; Hadjivassiliou et al., 2010; Brannagan et al., 2005), ojediněle byl však efekt dokonce objektivizovaný zlepšením některých parametrů kondukčních studií či jehlové EMG a úpravou svalové síly hodnocené pomocí MRC (Medical Research Council) škály (Rigamonti et al., 2007). Jiní autoři vliv diety na vývoj neurologické symptomatiky naopak zpochybňují a poukazují na skutečnost, že se neuropatie může vyskytovat i u pacientů s velmi dobrou adherencí k bezlepkové dietě, kteří jsou z gastroenterologického hlediska v kompletní klinické i histologické remisi celiakie (Cicarelli et al., 2003; Luostarinen et al., 2003; Tursi et al., 2006; Souayah et al., 2008).

Nejednotný pohled na problematiku účinnosti diety s vyloučením lepku je podmíněn řadou faktorů. Významnou roli hrají kritéria, používaná k hodnocení efektu diety: míru účinnosti ovlivní volba škál a klinických či paraklinických

metod, verifikujících vývoj postižení. Případný efekt diety musí být hodnocen až s delším časovým odstupem, aby byl zajištěn dostatečný čas pro eliminaci antigenu, zklidnění imunitní odpovědi a maximální dosažitelnou regeneraci nervových struktur (Brannagan et al., 2005). V části prací, reflektujících vliv dietních opatření na vývoj neurologické symptomatiky, je změna klinického stavu hodnocena již po velmi krátké době (např. 3 měsících), což může vést k falešně nižší účinnosti dietních opatření v těchto studiích.

Efekt bezlepkové diety může být ovlivněn také formou glutenové senzitivity. Poněkud odlišný účinek může mít dieta u pacientů s klinicky čistě mimostřevní – neurologickou – manifestací oproti jedincům s typickou střevní formou celiakie, u nichž dojde mimo jiné k rozvoji mimostřevní symptomatiky. Odpovídavost neurologických obtíží na bezlepkovou dietu se zřejmě poněkud liší i u různých neurologických onemocnění a jejich klinických forem.

Nedostatečná účinnost dietních opatření může být u části pacientů podmíněna také neúplnou eliminací gliadinu z diety. Inkompletní adherence k bezlepkové dietě může být efektivní v odstranění gastrointestinálních symptomů, ale nemusí být dostatečná pro zklidnění přestřelené imunitní odpovědi vedoucí k neurologické manifestaci (Brannagan et al., 2005).

Při hodnocení efektu diety je vhodné zohlednit skutečnost, že podkladem neurologické manifestace jsou většinou výrazně vyjádřené a tedy z velké části ireverzibilní neuronální (axonální) změny s korelátem ztráty Purkyňových buněk u ataxie a / nebo axonů v periferních nervech u periferní neuropatie. V této souvislosti lze od bezlepkové diety očekávat spíše stabilizaci onemocnění se zástavou progresu než zlepšení neurologické symptomatiky. V souladu s tímto předpokladem byla stabilizace klinického stavu prokázána u 11 z 15 pacientů se senzitivní ganglionopatií, kteří vykazovali uspokojivou adherenci k bezlepkové dietě (Hadjivassiliou et al., 2010). Naopak u pacientů stejného souboru, kteří neakceptovali dietu s vyloučením lepku, nebo u jedinců, kteří měli k této dietě nízkou adherenci s přetrvávajícím sérologickým průkazem positivity příslušných protilátek, došlo ve sledovaném období k signifikantní progresi neurologického postižení. Stabilizace klinického stavu s absencí progresu neurologického postižení, ale bez současné remise stávajícího klinického nálezu, byla při dobré adherenci k bezlepkové dietě popsána i v souborech pacientů s periferní neuropatií (Tursi et al., 2006).

U pacientů s NCGS nebyly studie konfirmující efekt bezlepkové diety dosud publikovány. V některých publikovaných souborech pacien-

tů s neurologickými komplikacemi glutenové senzitivity vykazujícími efekt dietních opatření (Hadjivassiliou et al., 2010) však byli zařazeni i jedinci, aktuálně klasifikovaní jako NCGS. Významná část pacientů s NCGS navíc dodržuje dietu s eliminací glutenu spontánně, a to často dokonce před stanovením diagnózy, což nepřímo potvrzuje efekt dietních opatření i u této skupiny jedinců (Catassi et al., 2013).

Kromě studií reflektujících význam bezlepkové diety byl opakovaně hodnocen vliv intravenózních imunoglobulinů (IVIG) na neurologické komplikace celiakie, a to většinou na ataxii, u níž bylo prokázáno signifikantní zlepšení neurologických příznaků po podání imunoglobulinů. Publikována byla také ojedinělá případová série popisující účinnost aplikace IVIG u 3 pacientů s celiakií (verifikovanou biopsky), asociovanou s cerebelární ataxií a současně periferní neuropatií (s postižením tenkých vláken) (Souayah et al., 2008). Neurologická symptomatika byla u těchto pacientů rezistentní k bezlepkové dietě navzdory velmi dobré adherenci. Klinické příznaky (včetně symptomů relevantních periferní neuropatii) naopak velmi dobře odpovídaly na aplikaci IVIG a dokonce došlo k jejich opětovnému relapsu, pokud bylo podání imunoglobulinů dlelodoběji vynecháno.

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR NT 13523-4 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a interními zdroji CEITEC MUNI.

Literatura

1. Binder HJ. Disorder of absorption. In: Fauci AS, Eugene B, Hauser SL, et al. editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008: 2460-2476.
2. Brannagan TH 3rd, Hays AP, Chin SS, Sander HW, Chin RL, Magda P, Green PH, Latov N. Small-fiber neuropathy/neuropathy associated with celiac disease: skin biopsy findings. Arch Neurol 2005; 62: 1574-1578.
3. Caio G, Volta U, Tovoli F, De Giorgio R. Effect of gluten free diet on immune response to gliadin in patients with non-celiac gluten sensitivity. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 26.
4. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterol Rep (Oxf) 2014 [Epub ahead of print].
5. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, Francavilla R, Elli L, Green P, Holtmeier W, Koehler P, Koletzko S, Meinhold C, Sanders D, Schumann M, Schuppan D, Ullrich R, Vécsei A, Volta U, Zavallos V, Sapone A, Fasano A. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients 2013; 5: 3839-3853.
6. Cílený screening celiacie (Metodický pokyn MZ ČR). Věstník MZ ČR 2011; 3: 51-54.
7. Chaudhry V, Ravich WJ. Other neurological disorders associated with gastrointestinal, liver, or pancreatic diseases. Neurology and General Medicine. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone 2001: 283-284.
8. Chin RL, Latov N, Green PH, Brannagan TH 3rd, Alaedini A, Sander HW. Neurologic complications of celiac disease. J Clin Neuromuscul Dis 2004; 5: 129-137.
9. Ciccarelli G, Della Rocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G, Filla A, Barone P. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. Neurol Sci 2003; 24: 311-317.

10. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spektrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–651.
11. Ford RP. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses* 2009; 73: 438–440.
12. Frič P. Céliakální sprue – aktuální přehled. *Vnitř Lék* 2003; 49: 465–473.
13. 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: 369–371.
14. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 560–563.
15. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodroffe N, Wood N, Davies-Jones A. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126: 685–691.
16. Hadjivassiliou M, Rao DG, Wharton SB, Sanders DS, Grünewald RA, Davies-Jones AG. Sensory ganglionopathy due to gluten sensitivity. *Neurology* 2010; 75: 1003–1008.
17. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010; 9: 318–330.
18. Kohout P. Novinky v bezlepkové dietě. *Interní Med* 2008; 10: 113–116.
19. Kohout P, Pavlíčková J. Celiakie a bezlepková dieta. 3. vyd. Praha: Maxdorf, 2006: 166.
20. Ludvigsson JF, Mariosa D, Lebowitz B, Fang F. No association between biopsy-verified celiac disease and subsequent amyotrophic lateral sclerosis—a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 976–982.
21. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekblom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1317–1327.
22. Lundin KE. Non-celiac gluten sensitivity – why worry? *BMC Med* 2014; 12: 86.
23. Lundin KE, Sollid LM. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 154–162.
24. Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, Collin P, Pirttilä T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 490–494.
25. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spektrum of gluten sensitivity („celiac sprue“). *Gastroenterology* 1992; 102: 330–354.
26. Rigamonti A, Magi S, Venturini E, Morandi L, Ciano C, Lauria G. Celiac disease presenting with motor neuropathy: effect of gluten free-diet. *Muscle Nerve* 2007; 35: 675–677.
27. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981–2002.
28. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2012; 10: 13.
29. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PH, Kokoszka A, Sander HW. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1300–1303.
30. Šalplachta J, Allmaier G, Chmelík J. Proteomická identifikace glutenových bílkovin. *Chem. Listy* 2005; 99: 967–971.
31. Tursi A, Giorgetti GM, Iani C, Arciprete F, Brandimarte G, Capria A, Fontana L. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1869–1874.
32. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12: 85.
33. Volta U, De Giorgio R, Granito A, Stanghellini V, Barbara G, Avoni P, Liguori R, Petrolini N, Fiorini E, Montagna P, Corinaldesi R, Bianchi FB. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 183–187.

Článek doručen redakci: 18. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 10. 11. 2014

MUDr. Eva Vlčková, Ph.D.

Neurologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
evlckova@email.cz

