

Neceliakální glutenová senzitivita

Iva Hoffmanová ¹, Daniel Sánchez ²

¹ 2. interní klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha, přednosta prof. MUDr. Michal Anděl, CSc.

² Laboratoř buněčné a molekulární imunologie, Mikrobiologický ústav AV ČR, v.v.i., Praha

Souhrn

Neceliakální glutenová senzitivita byla recentně uznána odbornou veřejností jako součást spektra chorob vyvolaných lepem. Je definována jako onemocnění projevující se gastrointestinálními a/nebo extraintestinálními symptomy, jež vyvolává konzumace stravy obsahující lepek u jedinců, kteří netrpí celiakií ani alergií na pšenici. V současnosti pro tuto jednotku není dostupný žádný specifický sérologický marker, a tak bývá diagnóza neceliakální glutenové sensitivity stanovena *per exclusionem*: vyžaduje vyloučení celiakie sérologickým a histologickým vyšetřením, vyloučení alergie na pšenici, zlepšení či vymizení symptomů po bezlepkové dietě a definitivní potvrzení expozičním testem. Článek popisuje současné znalosti o patofyziologii neceliakální glutenové sensitivity, rozebírá klinický a epidemiologický obraz, diagnózu a léčbu této nové klinické jednotky.

Obiloviny a gluten

Obiloviny byly zavedeny do výživy člověka teprve před zhruba 10.000 lety, v období neolitické revoluce. Za tuto dobu, jež představuje pouhých 300 generací, se trávicí trakt a imunitní systém určitých disponovaných jedinců nestačil optimálně adaptovat na příjem specifického obsahu pšenice, ječmene, žita a ovsa. Původní odrůdy pšenice obsahovaly malá množství imunogenního lepku. Šlechtěním uvedených obilovin, vedoucím k vývoji tetra- a hexa-ploidních odrůd, došlo ke značnému zvýšení množství lepku přijímaného potravou. Hlavním proteinem pšenice je gluten (lepek) a jeho obsah se v moderních odrůdách pšenice pohybuje mezi 7-22%. Dalším činitelem, který přispívá ke zvýšení obsahu glutenu v chlebu a v pekařských výrobcích, je dnes běžně používaný technologický postup spojený se zkrácenou dobou kvašení těsta. V západní civilizaci je tedy denní spotřeba glutenu velmi vysoká, průměrně 20-50 gramů. Zvýšené množství glutenu v obilném zrna je spojeno se zvýšením jeho imunogenicity a je zodpovědné za vznik řady onemocnění vyvolaných glutenem. Vysoký obsah sacharidů v obilovinách je uváděn jako jeden z faktorů přispívajících k současné epidemii obezity.

Populární teorie o nezdravosti obilovin (především pšenice) je zejména vlivem medií vnímána širokou veřejností a vede ke zvýšené konzumaci bezlepkové stravy a zvýšení trhu s bezlepkovými potravinami. Např. průzkum trhu v USA ukázal, že 30% obyvatel konzumuje bezlepkovou stravu či stravu s omezeným obsahem lepku. Bezlepková dieta je chápána jako všeobecně zdravější a stává se módní i díky její propagaci řadou celebrit.

Gluten (lepek) je hlavním strukturálním proteinem zrna pšenice, žita, ječmene a ovsa. Mezi další proteiny obsažené v obilném zrna patří např. albuminy a globuliny. Gluten je schopen vázat velké množství vody, umožňuje kynutí těsta, poskytuje mu elasticitu a viskozitu [5]. Gluten se skládá z polymerních gluteninů a monomerních prolaminů. Prolamin pšenice se nazývá gliadin, prolamin žita secalin, prolamin ječmene hordein a prolamin ovsa

avenin. Jde o velmi různorodou směs proteinů, například pšeničných gliadinů je několik typů: alfa-gliadiny, beta-gliadiny, gama-gliadiny a omega-gliadiny.

Gliadin a příbuzné prolaminy jsou polypeptidy, jež jsou rezistentní k enzymatické degradaci žaludečními a pankreatickými peptidázami a peptidázami kartáčového lemu enterocytů. Jejich aminokyselinové fragmenty prostupují v intaktní podobě do *lamina propria mucosae* a submukózy tenkého střeva, kde u různě disponovaných jedinců vedou k aktivaci různých složek imunitního systému.

Některé aminokyselinové sekvence gliadinu fungují jako antigenní struktury (epitopy). V současnosti je známo nejméně 50 gliadinových epitopů s různými imunomodulačními funkcemi. Nejvíce imunogenním epitopem je gliadinový fragment obsahující přesně definovanou sekvenci 33 aminokyselin (tzv. 33-mer gliadin fragment), který je u celiakie zodpovědný za aktivaci systému adaptivní imunity. Různé další epitopy mají rozličné funkce: indukují vrozenou imunitní odpověď; ovlivňují permeabilitu tenkého střeva (modifikací struktury cytoskeletu enterocytů a jejich těsných spojení - tight junction či zvýšením exprese zonulinu); mají cytotoxický efekt; inhibují růst epiteliálních buněk tenkého střeva; indukují apoptózu či jsou zodpovědné za uvolnění cytokinů ve sliznici tenkého střeva. Kromě gliadinu disponují imunogenními vlastnostmi i hordein, secalin a některé druhy aveninů. Bezlepková dieta tedy znamená vyloučení veškerých potravin z pšenice, ječmene, žita a řady odrůd ovsu.

Obilné zrna obsahuje vedle glutenu i další proteiny, u kterých byl dokumentován imunomodulační efekt: lektiny a inhibitory amylázy a trypsinu. Lektiny jsou součástí semen řady rostlin, kde fungují jako obranný mechanismus proti plísním. Jde o velmi stabilní proteiny, které jsou rezistentní ke štěpení digestivními enzymy. Zvláště lektin zvaný Wheat Germ Agglutinin (WGA) přímo stimuluje uvolnění několika prozánětlivých cytokinů z monocytů a makrofágů ve střevní sliznici a dosud neznámým mechanismem může zvyšovat intestinální permeabilitu. Inhibitory amylázy a trypsinu (ATIs - amylase/trypsin inhibitors) podobně jako lektiny fungují v zrna jako obranný mechanismus proti řadě infekcí a jsou rovněž rezistentní vůči proteolytickým enzymům trávicího traktu. Stimulují uvolnění prozánětlivých cytokinů z monocytů, makrofágů a dendritických buněk ve sliznici tenkého střeva u jedinců s celiakií i bez celiakie, a to prostřednictvím aktivace komplexu toll-like receptoru 4, TLR4-MD2-CD14. Jsou tedy považovány za aktivátory vrozeného imunitního systému. Proteiny z kategorie ATIs byly identifikovány jako alergeny u profesionálního astmatu pekařů a u gastrointestinální hypersensitivity na pšenici. ATIs se uplatňují rovněž v patofyziologii celiakie, kde aktivují složky vrozené imunity.

Choroby vyvolané lepkem

Choroby vyvolané lepkem, tedy stravou obsahující pšenici, ječmen, žito a některé odrůdy ovsu, jsou v současnosti rozdělovány podle patogeneze do tří skupin:

1/ onemocnění s autoimunitní patogenezi:

celiakie, Duhringova herpetiformní dermatitída a glutenová ataxie

2/ onemocnění s alergickou patogenezi:

alergie na pšenici

3/ onemocnění s neautoimunitní a nealergickou patogenezi:

neceliakální glutenová senzitivita.

Celiakie je imunitně mediovaná enteropatie, navozená konzumací glutenu u geneticky predisponovaných jedinců, nesoucích HLA-DQ2 a HLA-DQ8 antigeny. Autoimunitní charakter onemocnění demonstruje přítomnost specifických sérových protilátek (protilátek proti tkáňové transglutamináze typu 2, proti endomysiu, proti deamidovaným gliadinovým peptidům). Spektrum klinických projevů celiakie je nesmírně variabilní a diagnóza celiakie je (zejména u dospělých) založena na kombinaci pozitivitu celiakálních autoprottilátek v séru a histologického průkazu hyperplazie krypt či vilózní atrofie sliznice tenkého střeva.

Dermatitis herpetiformis Duhring je kožní manifestací imunitně mediované enteropatie, navozené konzumací glutenu, v literatuře je často označována jako „kožní forma celiakie“. Projevuje se výsevem drobných intenzivně svědících puchýřků připomínajících opar, lokalizovaných často nad extenzorovými oblastmi velkých kloubů, na hýždích a zádech. Patognomonickým nálezem je průkaz depozit IgA protilátek proti tkáňové transglutamináze typu 3 (anti-tTG3) v kožní biopsii. Diagnóza dermatitis herpetiformis spočívá v imunofluorescenčním průkazu IgA depozit v kožní biopsii provedené z nepostižené kůže a v sérologickém průkazu specifických celiakálních autoprottilátek. Histologické vyšetření tenkého střeva nebývá ve většině případů nutnou součástí diagnózy. Základem léčby je jako u celiakie celoživotní přísná bezlepková dieta, využívá se i léčba dapsonem (diaminodiphenyl sulfonem) a sulfapyridinem u pacientů netolerujících dapson .

Glutenová ataxie byla původně označována jako idopatická sporadická ataxie s pozitivními markery glutenové senzitivace v séru. V současnosti je považována za autoimunitní onemocnění CNS, zejména mozečku, navozené glutenem. Byla prokázána zkřížená protilátková reaktivita mezi Purkyňovými buňkami mozečku a určitými antigenními epitopy glutenu. V mozečku pacientů s glutenovou ataxií byla nalezena depozita protilátek proti tkáňové transglutamináze typu 6 (anti-tTG6) podél mozkových cév. Pacienti s glutenovou ataxií mohou mít současně celiakii či pouze jen prokazatelné protilátky proti nativnímu gliadinu v séru, tj. anti gliadinové protilátky (AGA) ve třídě IgA či IgG.

Alergie na pšenici je definována jako obranná imunologická reakce mediovaná specifickými IgE i non-IgE protilátkami na gluten a ostatní proteiny nacházející se v pšeničném zrně. Imunoglobuliny E reagují s určitými repetitivními aminokyselinovými sekvencemi glutenových peptidů, které pronikly do organismu. Následně dochází k uvolnění mediátorů alergické reakce, např. histaminu z bazofilů a žírných buněk. V závislosti na cestě vstupu alergenu do organismu a na ostatních imunologických mechanismech se alergie na pšenici dále dělí na: potravinovou alergii, respirační alergii, kontaktní urtikarii a WDEIA (wheat dependent exercise induced anaphylaxis, anafylaxe na pšenici vyvolaná fyzickou aktivitou). Klasická potravinová alergie na pšenici může postihovat gastrointestinální trakt, respirační trakt či kůži. K respirační pšeničné alergii patří profesionální astma pekařů a alergická rinitída. Za alergeny zodpovědné za profesionální astma pekařů jsou považovány pšeničné proteiny z kategorie ATIs. Kožní formou alergie na pšenici je kontaktní urtikarie. WDEIA je onemocnění, které vyžaduje k rozvoji symptomů dvě podmínky: jedinec musí konzumovat jídlo obsahující pšenici a poté provádět aerobní cvičení. Samotná pšeničná potrava či samotné cvičení bez předchozí pšeničné stravy nevyvolává obtíže. Kombinace obojího vede k rozvoji anafylaktického šoku. Zdá se, že v pšeničném zrně je molekulou zodpovědnou za symptomy WDEIA omega-5-gliadin.

Neceliakální glutenová senzitivita (NCGS)

NCGS je syndromem, který je v odborné veřejnosti intenzivně diskutován v posledním desetiletí. Zájem o NCGS vzbudila pozorování, že existuje nemalá skupina pacientů, jež nemá

ani celiakii a ani alergii na pšenici, a přesto trpí řadou symptomů (gastrointestinálních i extraintestinálních) při konzumaci stravy obsahující pšenici a příbuzné obiloviny nesoucí "toxický" gluten. Zda je za symptomy zodpovědný pouze gluten či i jiné složky obilovin je předmětem probíhající diskuze.

Pojem neceliakální glutenová senzitivita je nepřesný a nevystihuje současné, byť omezené, patofyziologické znalosti o této chorobě; je považován za provizorní a kompromisní označení, které však takto uznal konsenzus odborníků. Alternativně navrhaný termín neceliakální pšeničná senzitivita by totiž sice zohledňoval současné poznání, že symptomy nemusí vyvolávat pouze gluten samotný, ale i neglutenové součásti pšenice, avšak nebere v úvahu roli ostatních příbuzných imunogenních obilovin. Ohledně NCGS existuje mnoho kontroverzí; někteří autoři dokonce existenci NCGS zpochybňují a hypotetizují, že může jít o obtížně diagnostikovatelnou non-IgE mediovanou potravinovou alergii na pšenici.

Za první popis neceliakální glutenové senzitivity je považována kazuistika, publikovaná v Lancetu v roce 1978 a popisující případ pacienta s průjmy, intermitentními abdominálními bolestmi, normálním bioptickým nálezem v tenkém střevě a se zlepšením symptomů po bezlepkové dietě. Následovala dvojité slepá studie, ve které u šesti z osmi žen, jež trpěly chronickým průjmem a abdominálními bolestmi, došlo ke zlepšení stavu po bezlepkové dietě. Po opětovném zavedení lepku do stravy (gluten challenge) došlo k rekurenci symptomů; celiakie nebyla sérologicky prokázána a v jejunální biopsii byla popsána pouze zvýšená celularita, jež vymizela po bezlepkové dietě. NCGS byla posléze „znovuobjevena“ za dalších 20 let, když byla v roce 2000 publikována studie, ve které 63 procent z 94 dospělých jedinců s gastrointestinálními symptomy nesplnilo kritéria ani celiakie, ani alergie na pšenici a jejich symptomy se opět zlepšily po bezlepkové dietě. V následujících letech byly studovány imunologické rozdíly mezi NCGS a celiakií. Rychle narůstající počet prací vedl k uznání existence NCGS vědeckou veřejností a k jejímu začlenění do spektra chorob vyvolaných glutenem.

Patogeneze NCGS

Patogeneze NCGS je zřejmě heterogenní. Ukazuje se však, že klíčovou roli hraje aktivace buněčných i humorálních složek systému přirozené imunity. U více než 50 % procent pacientů s NCGS jsou v séru nalézány anti-gliadinové protilátky ve třídě IgG (AGA IgG), což svědčí o imunitní odpovědi na nativní gliadin.

Imunitní systém prostřednictvím mechanismů přirozené a adaptivní imunity hraje centrální roli v udržení tolerance k antigenům přijímaným potravou (včetně glutenu) a k ostatním patogenům. Tím chrání organismus před vznikem onemocnění. Gluten a příbuzné peptidy fungují u disponovaných jedinců jako impuls, který spouští prolomení imunologické slizniční tolerance. Ztráta slizniční imunitní homeostázy vede k aktivaci systému přirozené či adaptivní imunity. Imunitní odpověď zprostředkovaná systémem přirozené imunity je bezprostřední a rychlá; její buněčná složka zahrnuje aktivaci makrofágů, neutrofilů, dendritických buněk, monocytů, mastocytů a přirozených „zabíječů“ (natural killer T-lymfocytů); humorální složka je charakteristická sekrecí složek komplementu, C-reaktivního proteinu a lipopolysacharid vázajícího proteinu. Naproti tomu pro systém adaptivní imunity je charakteristický opožděný nástup a paměťová kapacita, zahrnující T- i B-lymfocyty. T-lymfocyty jsou aktivovány po interakci T-buněčného receptoru s antigenem navázaným na HLA struktury antigen-prezentujících buněk.

U celiakie navozuje gluten ve sliznici tenkého střeva imunopatologickou reakci, ve které se uplatňuje především systém adaptivní imunity: v *lamina propria mucosae* tenkého střeva dochází k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů specifických pro gluten, T-helperů a B-lymfocytů.

Řada prací ukázala, že celiakie i NCGS sdílejí zapojení složek přirozené imunity. Na rozdíl od celiakie však u NCGS nebyla doložena aktivace adaptivních imunitních mechanismů (nebyla např. prokázána zvýšená slizniční exprese interleukinů IL-6, IL-17A, IL-17, IL-21 a interferonu-gama). U NCGS byla naopak (ve srovnání s celiakií) prokázána vyšší exprese receptorů přirozené imunity, tj. toll-like receptoru 2 (TLR2), TLR1 či TLR4 a zvýšená produkce cytokinů systému přirozené imunity (TNF-alfa, IL-10 a GM-CSF). K dalším dokladům o aktivaci přirozené imunity u NCGS patří průkaz aktivace neutrofilů či zvýšená eosinofilní infiltrace *lamina propria mucosae* tenkého střeva [29] či aktivace cirkulujících basofilů.

Vedle zmíněných imunitních mechanismů, existují určité náznaky, že se na vzniku gastrointestinálních symptomů NCGS mohou podílet změny neuromuskulární střevní aktivity navozené gliadinem. Například u HLA-DQ8 transgenních myší vyvolává gliadin zvýšenou sekreci acetylcholinu z myenterického plexu střeva, což vede ke zvýšené střevní kontraktilitě a epiteliální hypersekreci. Byla naopak popsána i opioidní aktivita glutenu, kdy gluten napodoboval u zdravých dobrovolníků efekt opiátů zpomalující střevní „transit time“ a tento efekt byl reversibilní po podání antidota naloxonu. Zmíněné rozdílné ovlivnění neuromuskulárních střevních funkcí gliadinem může vysvětlovat obtíže typu průjem či zácpa v rámci NCGS.

Kromě samotného glutenu mohou být symptomy NCGS navozeny také antigenními epitopy jiných proteinů obsažených v obilných zrnech, u kterých byla rovněž doložena schopnost aktivovat systém přirozené imunity. Jde například o lektiny či inhibitory amylázy a trypsinu, jak bylo zmíněno výše.

K rozvoji NCGS mohou dále přispívat faktory, jakými jsou tzv. low-grade intestinální zánět, modifikace bariérové funkce tenkého střeva (některé práce popisují zvýšenou, jiné dokonce sníženou intestinální permeabilitu), či změny složení střevní mikrobioty. Zvýšené zastoupení gram-negativních bakterií a snížený podíl gram-pozitivních laktobacilů vede ke změnám v zastoupení antigenů ve střevním lumen, což může spouštět imunitní odpověď vůči antigenům dietním, jakým je i gluten.

Nedávné studie naznačily, že i dieta bohatá na tzv. FODMAPs může být zodpovědná za funkční gastrointestinální symptomy v rámci syndromu NCGS. FODMAPs je zkratka pro fermentabilní oligosacharidy, disacharidy, monosacharidy a polyoly (fermentable oligo-, di- and mono-saccharide and polyols). Zdrojem FODMAPs je strava obsahující velká množství fruktózy, laktózy, fruktanů, galaktanů a polyolů (**Tabulka 1**), tedy i strava obsahující obiloviny typu pšenice, žita a ječmene. FODMAPs jsou špatně absorbovatelné a špatně digestibilní sacharidy o krátkém řetězci, které jsou substrátem pro bakteriální fermentaci v tenkém a tlustém střevě. Rychlá fermentace FODMAPs vede ke zvýšení obsahu plynu a osmotickým efektem i tekutiny v intestinálním lumen, jehož následná distenze vyvolává funkční gastrointestinální obtíže. Bylo ukázáno, že dieta obsahující nízké množství FODMAPs výrazně zlepšuje funkční gastrointestinální obtíže u pacientů, kteří si sami diagnostikovali NCGS či u pacientů se syndromem dráždivého tračníku. Nicméně FODMAPs samotné nemohou vysvětlit veškeré symptomy (zejména extraintestinální) u jedinců s NCGS.

<u>Nadbytek fruktózy</u>	<u>Laktóza</u>	<u>Fruktany</u>	<u>Galaktany</u>	<u>Polyoly</u>
<u>ovoce:</u> jablko, hruška, nashi, mango, vodní meloun, konzervované ovoce	<u>mléko:</u> kravské mléko, kozí mléko, ovčí mléko vaječný krém, zmrzlina, jogurt	<u>zelenina:</u> česnek, pórek, cibule a šalotka, červená řepa, brokolice, růžičková kapusta, zelí, lilek, fenykl, chřest, proskurník jedlý	<u>luštěniny:</u> fazole, čočka, cizrna	<u>ovoce:</u> jablko, hruška, nashi, broskev, nektarinka, meruňka, švestka, třešně, ostružiny, vodní meloun, avokádo, liči
<u>med, sladidla:</u> fruktóza, fruktózový cukr, kukuřičný sirup	<u>sýry:</u> nezralé sýry např. žervé, cottage, mascarpone, ricotta, lučina	<u>cereálie:</u> pšenice, žito, ječmen a potraviny z nich vyrobené (např. pečivo, těstoviny, kuskus, aj.)		<u>zelenina:</u> květák, zelená paprika, kukuřice, houby
<u>velká celková dávka fruktózy:</u> velká celková dávka ovoce nebo potravin s ovocem, sušené ovoce, ovocná šťáva		<u>ovoce:</u> kaki, vodní meloun <u>různé:</u> cikorka (čekanka), smetánka lékařská, inulin		<u>sladidla:</u> sorbitol, mannitol, izomaltóza, maltitol, xylitol

Tabulka 1. Potraviny obsahující FODMAPs; upraveno podle <http://www.ibsgroup.org>

Funkční gastrointestinální symptomy u pacientů s NCGS (a se syndromem dráždivého tračníku) mohou být rovněž způsobeny potravinovými aditivami, jakými jsou glutamáty, benzoáty, sulfity a nitráty, a které jsou přidávány do komerčně vyráběných potravin pro zlepšení chuti, barvy a ke konzervaci. Tyto chemikálie jsou zdrojem aferentních stimulů pro enterický nervový systém, což může u pacientů s viscerální hypersenzitivitou způsobovat efektorovu odpověď v podobě lumenální distenze.

Klinický obraz a epidemiologie NCGS

NCGS je definována jako syndrom projevující se širokým spektrem gastrointestinálních a extraintestinálních obtíží, které vznikají krátce po konzumaci stravy obsahující gluten, a které se zlepší či vymizí po vynechání glutenu a znovu se objeví po opětovném zavedení glutenu do stravy. A to u jedinců, kteří netrpí ani celiakií ani alergií na

pšenici.

Časový interval mezi požitím glutenu a objevením symptomů u NCGS kolísá mezi několika hodinami a několika dny, což je odlišné jak od alergie na pšenici (kde se symptomy objevují do několika minut od expozice), tak od celiakie (kde se symptomy objevují po týdnech až letech konzumace glutenu).

Většina symptomů spojených s NCGS je do velké míry subjektivních. Symptomy se rozdělují na intestinální i extraintestinální.

Mezi intestinální symptomy patří: průjem, nadýmání, bolesti břicha, zácpa, gastroesofageální reflux či aftózní stomatitída. Některé práce naznačují, že 30-50 % jedinců trpících syndromem dráždivého tračníku splňuje kritéria NCGS.

Extraintestinální symptomy zahrnují projevy kožní (ekzém, rash), neurologicko-psychiatrické (bolesti hlavy, únava, brnění či necitlivost nohou, rukou a prstů, změny chování, zmatenost či „mlhavá mysl“, deprese, úzkost), dále bývají popisovány kloubní nebo svalové bolesti či anémie.

Byl rovněž studován vztah NCGS k neuropsychiatrickým onemocněním, zejména ke schizofrenii a autismu. Děti s autismem mají signifikantně vyšší hladiny antigliadinových protilátek třídy IgG (avšak ne třídy IgA) ve srovnání se zdravými kontrolami. U určitého procenta dětí s autismem bezlepková a bezkaseinová dieta zlepšila behaviorální projevy a vedla k signifikantnímu snížení intestinální permeability (v porovnání s autistickými dětmi na volné stravě); zdá se tedy, že jen některé případy autismu mohou patřit do spektra onemocnění spojených s NCGS a pouze malá skupina dětí s autismem může profitovat z eliminační diety. Je nutný další výzkum k identifikaci fenotypu autismu vhodného pro dietní intervence. Také u jedinců se schizofrenií byla prokázána vyšší prevalence (23 %) IgG protilátek proti gliadinu. Na základě zmíněných pozorování vznikla hypotéza, že některé symptomy u autismu a schizofrenie mohou být vyvolány opioidními peptidy (exorfiny), vzniklými nekompletním štěpením glutenu a kaseinu v lumen trávicího traktu. Exorfiny se vlivem zvýšené intestinální permeability u disponovaných jedinců více vstřebávají ze střevního lumen, posléze pronikají hematoencefalickou bariérou a v CNS ovlivňují endogenní opioidní systém a neurotransmisi.

NCGS se vyskytuje zejména u dospělých jedinců mladšího až středního věku, medián výskytu je 55 let (s popsáním rozpětím 18-80 let), v dětství je vzácná. Je třikrát až šestkrát častější u žen než u mužů. Signifikantně častěji se vyskytuje u osob, které trpí dalšími potravinovými intolerancemi (laktózová, fruktózová intolerance), či u osob, které jsou příbuznými prvního stupně pacientů s celiakií. Prevalence NCGS v populaci není přesně známa: řada pacientů totiž spontánně zahajuje bezlepkovou dietu bez předchozí konzultace lékaře a tedy bez předchozího vyloučení celiakie či alergie na pšenici. Za těchto okolností je provedení spolehlivé epidemiologické studie problematické. Nicméně se odhaduje, že výskyt NCGS bude ve všeobecné populaci častější, než je výskyt samotné celiakie. Podle toho, zda byl epidemiologický průzkum prováděn v primárních či terciálních centrech, kolísá nalezená prevalence ve všeobecné populaci mezi 0,5 % až 6 %. Dokonce podle dotazníkové akce prováděné ve Velké Británii byla zjištěna ve všeobecné populaci 13% prevalence NCGS.

Diagnóza NCGS

V současnosti neexistuje žádné objektivní kritérium či sérologický test specifický pro diagnózu NCGS.

U cca 56 % pacientů byla nalezena pozitivita antigliadinových protilátek ve třídě IgG (AGA IgG). AGA protilátky však nejsou považovány za specifický test, neboť bývají přítomny i u jiných chorob, jakými jsou například autoimunitní hepatitída, syndrom dráždivého tračníku, řada onemocnění pojivové tkáně. Nicméně jejich pozitivita může podporovat diagnózu NCGS.

Diagnóza NCGS vychází z detailní anamnézy sestavené s pomocí zkušeného nutričního terapeuta. Jde o *diagnosis per exclusionem et ex iuvantibus* (**Tabulka 2**). Po suspekci vzniklé rozbořem anamnézy je nutné vyloučit celiakii a alergii na pšenici, a to v době, kdy pacient přijímá stravu bez omezení lepku. Při předčasném nasazení bezlepkové diety by totiž výsledky testů mohly být falešně negativní.

Diagnostická kritéria pro neceliakální glutenovou senzitivitu
<ul style="list-style-type: none"> • Vyloučení celiakie (autoprotiátky + histologie tenkého střeva) při stravě bez restrikce lepku • Vyloučení alergie na pšenici (a příbuzné obiloviny) při stravě bez restrikce lepku • Gluten rychle (během několika hodin či dní) vyvolává intestinální či extraintestinální symptomy • Symptomy rychle (během několika hodin či dní) vymizí po eliminační dietě • Znovuzavedení glutenu vyvolá opět rychlou rekurenci symptomů • K definitivnímu potvrzení dg. NCGS a k vyloučení placebo efektu bezlepkové diety: glutenový expoziční test (ideálně dvojité slepý placebem kontrolovaný)

Tabulka 2. Diagnostická kritéria pro neceliakální glutenovou senzitivitu.

Vyloučení alergie na pšenici vyžaduje negativitu imuno-alergologických testů, tj. negativitu alergen-specifických IgE protilátek v séru (např. IgE protilátek proti pšenici, proti ječmeni a proti alfa-amyláze) a negativitu kožních testů.

Vyloučení celiakie zahrnuje sérologické vyšetření i histologické vyšetření sliznice tenkého střeva, resp. duodena. Diagnózu NCGS podporuje negativita sérologického vyšetření. Mezi sérologické testy celiakie patří: protilátky proti tkáňové transglutamináze (anti-t-TG), proti endomysiu (anti-EMA), popřípadě proti deamidovaným gliadinovým peptidům (anti-DGP) ve třídách IgA. Současně je nutno stanovit hladinu celkového imunoglobulinu A (IgA). V případě deficitu celkového IgA se totiž diagnostika opírá o uvedené autoprotiátky ve třídách IgG. I při negativitě celiakálních autoprotiátek je doporučováno provedení biopsie duodena při gastrofibroskopickém vyšetření a následné histologické vyšetření sliznice. NCGS je provázena buď normálním histopatologickým nálezem, nebo maximálně průkazem zvýšeného počtu intraepiteliálních lymfocytů (do 40 intraepiteliálních lymfocytů na 100 enterocytů); jde tedy o nález v tenkém střevě odpovídající stadiu 0-1 dle Marshovy klasifikace. Na rozdíl od celiakie není u NCGS prokazováno zvýšení gama/delta T-receptoru na povrchu intraepiteliálních lymfocytů. V případě histopatologického nálezu stadia 2 a více dle Marshovy klasifikace je NCGS vysoce nepravděpodobná a je nutno uvažovat o nozologických jednotkách spojených s vilózní atrofií sliznice tenkého střeva, včetně například tzv. séronegativní celiakie. Séronegativní celiakie se vyskytuje v 1-2% případů celiakie.

Genetické vyšetření u NCGS není přínosné. NCGS nekoreluje s geny HLA-DQ2 a HLA-DQ8, které jsou přítomny u celiakie. Tyto geny byly nalezeny u zhruba 40-46% pacientů s

NCGS, což je sice mírně vyšší procento, než je jejich výskyt ve všeobecné populaci (30%), ale nedosahuje více než 99% přítomnosti u celiakie.

Zjištění, že symptomy vymizí rychle (během několika hodin či dní) po bezlepkové dietě, dodává váhu diagnóze NCGS. Ta má být definitivně potvrzena otevřeným nebo ideálně dvojitě slepým glutenovým expozičním testem (*gluten challenge*), kdy pacient konzumuje zhruba tři týdny stravu obsahující lepek a kdy dojde k rekurenci obtíží. Požití stravy obsahující gluten v typickém případě vyvolá opět rychle (během několika hodin či dní) návrat intestinálních či extraintestinálních obtíží. Glutenový expoziční test má začít čtvrtkou krajíce běžného chleba či jednou sušenkou denně. Tato dávka je vždy zdvojnásobena po jednom až třech dnech a to tak dlouho, dokud nevzniknou typické symptomy či dokud jedinec nekonzumuje ekvivalent 4 krajíčků chleba či 2 porcí těstovin denně. Cílem glutenového expozičního testu je vyloučení možného placebo efektu předchozího zlepšení symptomů bezlepkovou dietou. Řada pacientů však glutenový expoziční test odmítne. Zvláště jedinci, kteří si spontánně nasadili bezlepkovou dietu a pocítili její příznivý efekt, nejsou ochotni glutenový expoziční test podstoupit. Dvojitě slepý placebem kontrolovaný glutenový expoziční test se doporučuje k exaktnímu stanovení diagnózy NCGS zejména v epidemiologických studiích. Takový přístup je však v běžné klinické praxi téměř neproveditelný. Pro klinickou praxi nejsou dostupné standardizované testy s kapslemi obsahujícími pšeničnou mouku.

Léčba NCGS

Léčba NCGS spočívá ve změně dietních zvyklostí, které jsou zaměřeny několika směry. Za prvé je třeba konzumovat potravu s vyloučením lepku. Pšenice, ječmen, žito a řada odrůd ovsa musejí být nahrazeny cereáliemi jako je rýže, kukuřice, pohanka, proso, čirok, bér či pseudocereáliemi (pohanka, amaranth, merlík) a luštěninami (fazole, hrách, čočka, soja, cizrna).

K zamezení negativního vlivu potravinových aditiv a konzervantů je doporučováno vynechat z jídelníčku komerčně vyráběné bezlepkové výrobky a preferovat tzv. přirozeně bezlepkovou stravu (maso, ryby, vejce, brambory, zelenina, ovoce a výše zmíněné cereálie, pseudocereálie a luštěniny).

Bezlepková dieta vede rychle k vymizení obtíží u většiny jedinců s NCGS, u některých nemocných je však její efekt jen částečný. U řady pacientů s gastrointestinálními obtížemi (charakteru dráždivého tračníku) je vhodné konzumovat potraviny obsahující malá množství FODMAPs (**Tabulka 3**) a pozorovat efekt takového opatření.

Ovoce	Zelenina	Cereálie	Mléčné výrobky	Ostatní
banán, kiwi, citrón, limetka, pomeranč, grapefruit, mandarinka, tangelo, jahody, maliny, brusinky, borůvky,	brambory, batáty, taro (kolokázie jedlá), jam, mrkev, celer, pastinák, rajče, dýně, tykev, cuketa, brukev, vodnice, tuřín, kapie, špenát, mangold, hlávkový salát, čínské zelí, čekanka,	bezlepkový chléb a cereálie, 100% špaldový chléb, rýže, oves,	mléko: bezlaktózové, sojové, ovesné, rýžové sýry: tvrdé sýry, brie,	sladidla: sacharóza (cukr řepný, třtinový), glukóza, umělá sladidla bez přípony –ol náhrady medu:

ostružinomaliny, hroznové víno, rebarbora, meloun cantaloup (ananasový) a meloun cukrový, papája, durian, marakuja (mučenka jedlá)	artyčok, zelené fazolky, olivy, zázvor, vojtěška, vodnice, bambusové výhonky, fazolové výhonky, čajot (zeleninová hruška) bylinky a koření: bazalka, majoránka, máta, petržel, oregáno, tymián, rozmarýn, chilli, koriandr, badyán, zázvor, citrónová tráva (lemongrass)	polenta, proso, quinoa (merlík čilský), čirok, tapioka	camembert jogurty bezlaktózové substituenty zmrliny: sorbet substituenty másla: olivový olej	javorový sirup, melasa
---	--	--	--	---------------------------

Tabulka 3. Potraviny obsahující nízké množství FODMAPs – FODMAPs friendly dieta;
upraveno podle <http://www.ibsgroup.org>

Dieta má být vedena zkušeným nutričním terapeutem a sestavena tak, aby zajistila nejen restrikcí nevhodných potravin, ale především umožnila optimální příjem cukrů, tuků, bílkovin, minerálů, stopových prvků, vitaminů a vlákniny. Během kontrol je nutné sledovat trend hmotnosti a zamezit vzniku podvýživy i nadváhy. Pacient musí být edukován o všech aspektech bezlepkové diety, jakými jsou například kontaminace bezlepkových potravin, problematika stopových množství lepku, legislativa označování potravin či seznámení se spolehlivými zdroji informací a s podporou patientských sdružení.

Zatímco pacienti s celiakií a ostatními autoimunitními chorobami vyvolanými glutenem musejí dodržovat celoživotní striktní bezlepkovou dietu, nemocní s NCGS mohou být relativně liberálnější a mohou titrovat expozici lepku/pšenici podle symptomů. Na rozdíl od celiakie se jedinci s NCGS nemusejí tolik obávat kontaminace potravin lepem, neboť jejich tolerance k stopovým množstvím glutenu bývá většinou dobrá. Hladina tolerance nepatrných množství lepku je však velmi individuální.

Není dosud jasné, zda individuální tolerance lepku kolísá v průběhu času a zda je NCGS přechodnou či trvalou poruchou. Z těchto důvodů je po 1-2 letech trvání bezlepkové diety doporučováno opětovné zavádění lepku do stravy, a to metodou desenzitace, tj. postupným zařazováním stravy s malým množstvím lepku.

Komplikace NCGS

Na základě současných znalostí se zdá, že jedinci s NCGS nemají (na rozdíl od pacientů s celiakií) zvýšené riziko dlouhodobých komplikací, jakými jsou nutriční deficity vlivem malabsorpce, lymfom tenkého střeva a ostatní intestinální malignity, a že se u nich nevyskytují ani přidružené autoimunitní choroby. Rovněž nebyl popsán vyšší výskyt NCGS mezi příbuznými.

Závěr

V posledním desetiletí vzbudil koncept neceliakální glutenové senzitivity zájem vědecké i laické veřejnosti. Byla publikována řada přesvědčivých pozorování o existenci jedinců, kteří nemají ani celiakii, ani alergii na pšenici, kteří přesto reagují množstvím gastrointestinálních i extraintestinálních symptomů na stravu obsahující lepek, a u kterých dochází ke zlepšení či vymizení těchto symptomů po bezlepkové dietě.

Dle recentních konsenzů je NCGS řazena do spektra chorob vyvolaných lepkem. Každá jednotka tohoto spektra vyvolává unikátní a odlišnou imunitní reakci na stravu obsahující lepek, ačkoliv řada symptomů se vzájemně překrývá. Navíc v rámci NCGS je pozorován signifikantní překryv gastrointestinální symptomatologie se syndromem dráždivého tračníku.

Patofyziologie neceliakální glutenové senzitivity není zatím dostatečně objasněná. Není známo, zda syndrom vyvolává samotný gluten či i jiné složky obilného zrna. Existují určité doklady o aktivaci systému přirozené imunity na přítomnost glutenu i neglutenových složek obilného zrna (jakými jsou lektiny či inhibitory amylázy a trypsinu). Na vzniku gastrointestinálních symptomů se mohou podílet i FODMAPs či potravinová aditiva.

Diagnóza neceliakální glutenové senzitivity je založena na vyloučení celiakie a alergie na pšenici, na zlepšení symptomů po bezlepkové dietě a má být potvrzena glutenovým expozičním testem. Zvláště ten je však v klinické praxi často obtížně dosažitelným ideálem.

Od budoucího výzkumu se očekává objasnění patofyziologických souvislostí a identifikace vhodného sérologického markeru, který by NSGS odlišil od onemocnění s podobnou klinickou prezentací, jakými jsou celiakie a alergie na pšenici, ale i syndrom dráždivého tračníku či mnohočetná potravinová hypersenzitivita.