

# GLUTÉNOVÁ SENZITIVITA A NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA

Peter Špalek

Centrum pre neuromuskulárne ochorenia,  
Neurologická klinika SZU,  
FN Bratislava – Ružinov

III. Neuromuskulárny kongres, Brno 6. a 7. mája 2010

# GLUTÉNOVÁ SENZITIVITA - charakteristika

- gluténová senzitivita → systémové autoimunitné ochorenie s variabilnou klinickou manifestáciou
- abnormná imunologická reaktibilita na ingesciu gluténu u geneticky vnímavých jedincov
- glutén-senzitívna enteropatia (coeliakia)  
→ je len 1 klinická forma zo širokého spektra možných manifestácií gluténovej senzitivity
- extraintestinálne manifestácie gluténovej sensitivity  
- neurologické, neuromuskulárne, kožné

# GLUTÉNOVÁ SENZITIVITA - HISTÓRIA

- prvý popis r. 1888 Gee → coeliac disease (koiliaki - gr. brušný)
- **juvenilná coeliakia**: steatorhea, diarhea, brušné bolesti, distenzia brucha, zvracanie (niekedy), neprospievanie;
- **adultná coeliakia**: steatorhea, diarhea - obvykle intermitentná a v noci; flatulencia, „nafúknuté“ brucho, úbytok na váhe; aftózna stomatitída;
- Dicke et al. 1953 → pšenica, obilniny provokujúci faktor
- do 60. r. 20. storočia bola známa → len enteropatická forma GS
- dermatitis herpetiformis → prvá extraintestinálna forma GS (Shuster et al. 1963-65)

# NEUROLOGICKÉ PREJAVY GS

„Neurological disorders associated with adult coeliac disease“

(Cooke WT, Thomas-Smith W. Brain 1966; 89: 683-722)

- pac. podvyživení, úbytok na váhe, nízky albumín, často vitamínové deficiency  
→ predpokladaná etiopatogenéza → deficit vitamínov v dôsledku malabsorbpcie pri enteropatii
- post mortem → primárne zápalové zmeny - najčastejšie v cerebelle, ale aj v iných častiach CNS a v periférnom NS  
→ imunitne sprostredkovaná patogenéza

# COELIAKIA A NEUROLOGICKÉ PREJAVY

- početné kazuistiky a klinické štúdie (r. 1966-1996)
- ataxia; ataxia a myoklonus; neuropatia  
→ najčastejšie klinické prejavy
- neurologické manifestácie  
→ boli popísané v kontexte existujúcej coeliakie (enteropatie)  
→ dlhé roky považované za prejav malabsorpcie vitamínov
- bezgluténová diéta → neviedla vždy k zmierneniu neurologickej symptomatológie

# GLUTÉNOVÁ SENZITIVITA

- r. 1996 Hadjivassilou M et al. → vyšetrili GS (prítomnosť antigliadínových protilátok) u pacientov s neurologickou dysfunkciou nejasnej etiológie a bez enteropatie (coeliakie)
- ataxia; ataxia + polyneuropatia; polyneuropatia
- prítomnosť antigliadinových protilátok → bola signifikantne častejšia v porovnaní s kontrolným súborom zdravých
- bioptické vyš. duodena → výskyt histopatologických zmien coeliakie u pac. s neurologickou dysfunkciou 16x vyšší ako v kontrolnom súbore zdravých jedincov
- od r. 1996 viaceré neurologické práce  
→ štúdium vzťahu medzi gluténovou senzitivitou a určitou neurologickou symptomatológiou

# Epidemiológia

- coeliakia → 1% populácie
- výskyt neurologických prejavov gluténovej senzitivity → nie je známy
- výskyt neurologickej dysfunkcie u pacientov s dg. coeliakiou → 10 - 22,5%

## Klinika pre coeliakiu a gluténovú senzitivitu/neurológiu (Sheffield, UK; 2010)

462 pac. - coeliakia (GIT prejavy; enteropatia)

134 pac. - coeliakia + neurologická dysfunkcia

270 pac. - neurol. dysfunkcia pri GS - bez enteropatie

# NEUROLOGICKÉ PREJAVY GLUTÉNOVEJ SENZITIVITY

■ cerebelárna ataxia (gluténová ataxia)	43%
■ polyneuropatia	37%
■ encefalopatia	12%
■ myopatia	4%
■ myelopatia	1%
■ stiff-person syndróm	1%
■ epilepsia	1%
■ iné - sclerosis multiplex, neuromyotónia, chorea, myoklonus, palatálny tremor	1%



# PATOGENÉZA NEUROLOGICKÝCH PREJAVOV PRI GS

## A. Deficit vitamínov a stopových prvkov → okrajový význam

- väčšina pac. s neurol. dysfunkciou → nemá enteropatiu, ani malabsorpciu

## B. Neurologické prejavy → imunitne sprostredkované !

- v bielej hmote cerebela → difúzna infiltrácia, najmä T-ly
- výrazné perivaskulárne nahromadenia zápalových bb
- lymfocytárne infiltráty v bioptických vzorkách z n. suralis → u pac. s gluténovou neuropatiou
- lymfocytárne infiltráty v sval. tk. → u myopatií pri GS

Podobné nálezy → pac. s coeliakiou (enteropatiou), u ktorej sa neskôr vyvinuli prejavy neurologickej dysfunkcie.

# PATOGENÉZA NEUROLOGICKÝCH PREJAVOV PRI GS

- **skřížená protilátková reaktivita**
  - medzi antigénnymi epitopmi na Purkyňových bb a gluténových proteínoch (gluténová ataxia)
  - medzi neuronálnym proteínom synapsin I a gluténovými proteínmi (gluténová neuropatia)
- **polyklonálne antigliadínové protilátky** → skříženú reaktivitu
- **izoenzýmy transglutaminázy** → tiež spôsobujú skříž. reaktivitu
- **gliadín** → môže sa viazať na GM1 gangliosid;  
(antigangliozidové protilátky sú asociované s autoimunitnými perif. neuropatiami)

# PATOGENÉZA NEUROLOGICKÝCH PREJAVOV PRI GS

- gluténové proteíny → imunologický trigger gluténovej senzitivity
- aktivácia transglutamináz (najmä TG2) a deaminácia gluténových peptidov  
→ centrálnu úlohu vo vývoji ochorenia (GS)
- mechanizmy vedúce k formácii autoprotilátok proti TG2 sú nejasné
- depozitá autoprotilátok proti transglutaminázam  
→ v rôznych oblastiach mozgu a perif. nervov

Pôvod autoprotilátok - nejasný

→ prienik cirkulujúcich protilátok do CNS cez H.E.B. ?

→ lokálna produkcia protilátok po stimulácii gliadín-reaktívnych  
CD4<sup>+</sup> T bb ?

# GLUTÉNOVÁ ATAXIA

- „čistá“ cerebelárna ataxia
- zriedkavo v kombinácii s myoklonom, palatálnym tremorom, opsoklonom, choreou
- 60% pac. - MR príznaky cerebelárnej atrofie (atrofia Purk bb)
- 100% pac. - abnormné nálezy pri protónovej spektroskopickej magnetickej rezonancii cerebela
- gluténová ataxia (pozitívne antigliadínové protilátky)
  - výskyt u 20% pac. so všetkými formami ataxií
  - 45% pac. s idiopatickými sporadickými ataxiami

# GLUTÉNOVÁ NEUROPATIA

- periférna polyneuropatia

→ druhá najčastejšia manifestácia gluténovej senzitivity

- 23% pac. s coeliakiou

→ elektrofyzilogické príznaky periférnej polyneuropatie

- 35% pac. (47/140) s idiopatickou sporadickou axonálnou neuropatiou

→ pozitívne protilátky proti gliadínu (UK study 2006)

# GLUTÉNOVÁ NEUROPATIA

## DEFINÍCIA

- sporadická idiopatická neuropatia
- chýbanie alternatívnej etiológie
- prítomnosť sérologického dôkazu gluténovej senzitivity  
(protilátky proti gliadínu, protilátky proti transglutaminázam)

## CHARAKTERISTIKY

- pomaly progresívna polyneuropatia
- priemerný vek pri vzniku → 55 rokov (24-77)
- priemerné trvanie neuropatie po určenie dg. GS → 9 rokov
- 1/3 pacientov má enteropatiu pri biopsickom vyš.
- biopsia nervu - zápal → perivaskulárne lymfocytárne infiltráty

# GLUTÉNOVÁ NEUROPATIA - FORMY

- symetrická senzitivne-motorická axonálna polyneuropatia  
- najčastejšia (70-80%)
- asymetrická senzitivne-motorická axonálna polyneuropatia
- mononeuropatia multiplex
- senzitivna gangliopatia
- polyneuropatia malých vlákien
- čistá motorická polyneuropatia
- autonómna neuropatia

# GLUTÉNOVÁ NEUROPATIA - LIEČBA

## Striktná bezgluténová diéta

- signifikantné klinické a elektrofyziologické zlepšenie
- serologické monitorovanie adherencie na bezgluténovú diétu  
→ dôležité (protilátky proti gliadínu, transglutaminázam)
- eliminácia cirkulujúcich antigliadínových protilátok  
→ najlepší markerom adherencie na liečbu
- schopnosť úpravy polyneuropatie môže byť redukovaná  
→ pri ťažkom postihnutí alebo dlhom trvaní polyneuropatie

Imunosupresívna liečba - senzitivna gangliopatia



# GLUTÉNOVÁ MYOPATIA

- zriedkavá manifestácia (< 4%)
- myopatické príznaky: obvykle slabosť proximálneho konč. svalstva
- ojedinele - súčasne aj ataxia alebo polyneuropatia
- CK v sére: norma → mnohonásobné zvýšenie
- ihlové EMG: myogénne zmeny AP m.j.
- svalová biopsia
  - polymyozitída
  - degeneratívne, dystrofické zmeny
- Liečba - bezgluténová diéta
  - imunosupresívna liečba

# STIFF-PERSON SYNDRÓM A GS

- SPS → vzácne autoimunitné och.
- protilátky proti dekarboxyláze kys. glutamovej (GAD) + iné autoprotiátky
- vysoká asociácia s inými autoimunitnými och.
- vysoký výskyt gluténovej senzitivity (protilátok proti gliadínu) u pac. so SPS
- v súčasnosti prebieha štúdia vplyvu bezgluténovej diéty
  - na svalovú stuhlosť pri SPS
  - na titre autoprotiátok proti GAD

# GS A MYASTÉNIA GRAVIS

- náhodná koincidencia
- coeliakia (s GIT príznakmi + pozit. protilátkami proti gliadínu a TG) → negatívny vplyv na intenzitu a priebeh MG

## Kazuistika 1.

56 r. muž *DM na inzulino*terapii.

R. 2003 séropozitívna generalizovaná MG II B na Imurane 250 mg, opakované exacerbácie → plazmaferézy;

R. 2007 dg. *coeliakia*.

Bezgluténová diéta → úprava MG do farmakol. remisie

3 roky žiadna exacerbácia MG

# GS A MYASTÉNIA GRAVIS

## Kazuistika 2.

28 r. žena - r. 2002 séropozitívna generalizovaná MG III.

Napriek TE a trvalej imunosupresívnej terapii opakované exacerbácie MG (PE, IVIg). 08/2009 dg. *coeliakia* (enteropatia).

Bezgluténová diéta → výrazné zlepšenie, žiadne exacerbácie MG

## Negatívny vplyv coeliakie na myasténiu gravis

- znížená rezorpcia farmák
- stimulácia tvorby protilátok proti AChR

## Bezgluténová diéta

- vymiznutie protilátok proti gliadínu, TG
- výrazné zlepšenie myasténie

# DIAGNOSTIKA GLUTÉNOVEJ SENZITIVITY

- neurologické prejavy → etiológia môže byť vysvetlená GS (idiopatická ataxia, idiopatická neuropatia, myopatia, ...)
- pac. má byť na normálnej strave s obsahom pšenice, obilnín
- neprítomnosť GIT príznakov → nevylučuje gluténovú senzitivitu
- testy na IgA a IgG protilátky → proti gliadínu, deaminovanému gliadínu, proti endomýziu; transglutaminázam TG2 a TG6
- pozitívne 1 alebo viac protilátok → duodenálna biopsia
- HLA DQ2 alebo HLA DQ8

# LIEČBA GS

- prísna bezgluténová diéta → eliminácia imunologického spúšťača
- pravidelné klinické sledovanie
- reakcia na diétu často závisí od trvania neurologických príznakov (irreverzibilné zmeny nervových alebo svalových bb)
- pravidelné serologické sledovanie
  - eliminácia cirkulujúcich protilátok je najlepším markerom adherencie na bezgluténovú diétu
- Najlepšia prognóza
  - pac. so včasne diagnostikovanou neurol. dysfunkciou pri GS
  - pac. s rýchlo elimináciou protilátok