

PREGLED LITERATURE – REVIEW ARTICLE

Necelijačna glutenska senzitivnost – dijagnostički i terapijski izazov
Non celiac Gluten Sensitivity- Diagnostic and Therapeutic Challenges

Duška Marković¹, Bojko Bjelaković^{2,3}, Marko Jović², Dragana Ilić³, Danijela Popović⁴

¹Centar za medicinsku biohemiju, Klinički centar Niš, Srbija

²Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu, Srbija

³Klinika za dečije interne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija

⁴Klinika za kožne i polne bolesti, Klinički centar Niš, Srbija

Sažetak Necelijačna glutenska senzitivnost (NCGS) predstavlja glutenom posredovano oboljenje kojem se, u poslednje vreme, pridaje velika pažnja zbog sve većeg broja pacijenata sa preosetljivošću na hranu koja sadrži gluten. Ovo je stanje kod kojeg ingestija hrane koja sadrži gluten, dovodi do imunoloških, morfoloških i simptomatskih manifestacija kod osoba kod kojih je isključeno postojanje celijakije i alergije na gluten. Epidemiološki podaci variraju od studije do studije, tako da se prevalenca kreće u rasponu od 0,6-6 %. Patogeneza je heterogena i još nedovoljno poznata. Dominantnu ulogu ima urođeni imunski odgovor uz druge faktore kao što su intestinalna inflamacija sa promenama u intestinalnoj mikrobioti i permeabilnosti. Karakteriše se gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima koji se javljaju ubrzo nakon konzumiranja glutena, a povlače nakon uvođenja bezglutenske dijeta. Nedostatak biomarkera je još uvek glavni ograničavajući faktor kliničkih studija, što otežava razlikovanje NCGS od drugih stanja izazvanih konzumacijom glutena. Buduće studije bi trebale definisati smernice i dati odgovore na pitanja vezana za patogenezu, dijagnostiku i terapijski pristup NCGS.

Cljučne reči: necelijačna glutenska senzitivnost, glutenom izazvane bolesti, patogenetski mehanizmi, bezglutenska dijeta

Summary Non celiac gluten sensitivity (NCGS) is a gluten-mediated disease which has, from recently, pays great attention due to an increasing number of a patients with hypersensitivity to gluten-containing food. NCGS is a condition in which ingestion of gluten-containing food leads to immunological, morphological and symptomatic manifestations, in persons with excluded the existence of celiac disease or wheat allergy. Epidemiological data vary from study to study, so the prevalence ranges from 0.6 to 6%. The pathogenesis is heterogeneous and still not well-known. The dominant role has an innate immune response, along with other factors, such as intestinal inflammation with changes in intestinal microbiota and permeability. It is characterized by gastrointestinal and extra-intestinal symptoms that occur shortly after consuming gluten-containing food, and withdraw after the beginning of use of a gluten-free diet. A lack of biomarkers is still the main limiting factor in clinical studies, which makes it difficult to differentiate NCGS from other gluten related disorders. Future studies should define guidelines and provide answers to questions related to pathogenesis, diagnosis and therapeutic approach to NCGS.

Key words: non celiac gluten sensitivity, gluten-induced diseases, mechanisms of pathogenesis, gluten free diet

Uvod

Poslednjih godina zabeležen je porast patoloških stanja koja se dovode u vezu sa konzumiranjem glutena. Gluten je glavni protein pšenice, ječma i raži i sastoji se od dva različita proteina: monomernih gliadina, rastvorljivih u alkoholu i polimernih glutenina, nerastvorljivih u alkoholu. Gliadini i glutenini mešanjem testa upijaju vodu i bubre, pa testo dobija elastična i plastična svojstva (1). Prema konsenzusu iz 2012. godine koji je donesen u Minhenu, glutenom izazvane bolesti dele se na: autoimunske celijakiju, alergijske-alergija na gluten i nealergijske necelijačnu glutensku senzitivnost (2).

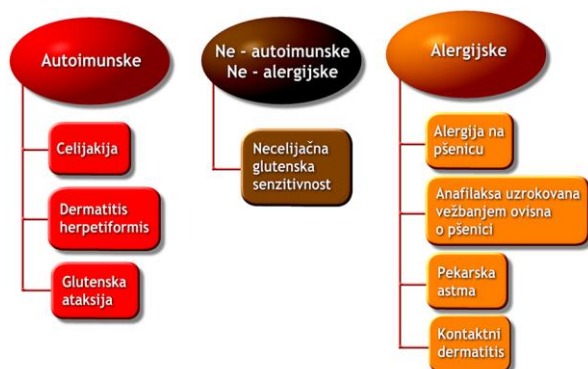
Necelijačna glutenska senzitivnost (NCGS) predstavlja novi sindrom intolerancije na gluten, kojem se pridaje sve veća pažnja (2).

Definiše se kao stanje kod kojeg ingestija hrane, koja sadrži gluten, dovodi do imunoloških, morfoloških i simptomatskih manifestacija kod osoba kod kojih je isključeno postojanje celijakije i alergije na gluten (3). Bolest se manifestuje gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima, koji se brzo povlače nakon uvođenja bezglutenske dijeta (4). Prvi pacijenti sa simptomima NCGS opisani su još 1978. godine od strane Ellisa i Linakera, ali im se do nedavno nije pridavala pažnja (5). Ovaj sindrom u dečjem uzrastu je još manje istražen, a prvi slučaj opisan je tek 2012. godine (2). Svega nekoliko studija se bavilo proučavanjem ovog stanja kod dece, kao što su studije Francavilla i saradnika i Elli i saradnika (6, 7).

Postoji više faktora koji se razmatraju kao razlozi povećanog broja obolelih od NCGS: uzgoj novih vrsta pšenice koje sadrže veće količine glutena, povećana upotreba herbicida (glifosat), smanjeno vreme fermentacije testa što dovodi do povećanog sadržaja toksičnih glutenskih frakcija u pekarskim proizvodima (4).

Nomenklatura

Sa spoznajom da postoji velika grupa poremećaja vezanih za unos glutena javila se i potreba za definisanjem i imenovanjem istih. Tako se u literaturi spominju različita imena kao što su glutenska senzitivnost, glutenska hipersenzitivnost ili necelijačna glutenska intolerancija. Naziv glutenska senzitivnost predložena je na prvom sastanku eksperata održanom u Londonu 2011. godine na kojem je i usvojena definicija NCGS. Necelijačna glutenska senzitivnost se definiše kao nealergijsko i neautoimunske stanje u kojem konzumiranje glutena dovodi do pojave simptoma sličnih celijakiji (8). Na drugom sastanku eksperata održanom u Minhenu 2012. godine naziv glutenska senzitivnost se menja u necelijačna glutenska senzitivnost kako bi se stanje razlikovalo od celijakije (2). Na istom sastanku predložena je i klasifikacija poremećaja izazvanih glutenom (slika 1). Prema patofiziološkim mehanizmima svi navedeni poremećaji dele se u tri velike grupe: *autoimunske* (celijakija, dermatitis herpetiformis i glutenska ataksija), *alergijske* (alergija na pšenicu, anafilaksa uzrokovana vežbanjem ovisna o pšenici, pekarska astma i kontaktni dermatitis), *neautoimunske i nealergijske* (necelijačna glutenska senzitivnost) (1, 2). Celijakija je bolest za koju se danas zna da je autoimunske prirode sa produkcijom autoantitela (antitela na tkivnu transglutaminazu-TTG, endomizijalna antitela-EMA i antitela na deaminirani glijadinski peptid-DGP) kao i karakterističnim histološkim promenama sluzokože creva (parcijalna ili subtotalna atrofija vilusa sa hiperplazijom kripti). Alergijske reakcije na pšenicu odlikuju se pozitivnim kožnim testovima na pšenicu i prisustvom serumskog specifičnog IgE-a na gluten. Važno je poznavati osnovne karakteristike ovih stanja, jer su one ključne za postavljanje dijagnoze NCGS (na osnovu odsustva autoantitela i alergijske reakcije na gluten) (9).



Slika 1. Podela poremećaja izazvanih glutenom.

Picture 1: Classification of gluten-related disorders.

Epidemiologija

Prevalenca NCGS je još uvek nepoznata. Najvećim delom zbog postavljanja "samodijagnoze" i započinjanja terapije bezglutenskom dijetom bez konsultovanja lekara. U poslednje vreme raste trend bezglutenske ishrane, što uz nespecifičnu simptomatologiju dodatno otežava dijagnostiku (10). Bolest se češće javlja kod žena i odraslih osoba mlađe/srednje životne dobi. Epidemiološki podaci značajno variraju od studije do studije, tako da se prevalenca kreće u rasponu od 0,6-6 %. Neki autori smatraju da je učestalost NCGS veća nego celijakije i alergije, dok učestalost kod dece još nije utvrđena (4, 11). Usled nedovoljnog broja studija nisu poznate dugoročne komplikacije NCGS. Komplikacije karakteristične za celijakiju kao što su limfomi tankog creva, maligniteti gastrointestinalnog trakta i automunske bolesti nisu zabeleženi kod pacijenata sa NCGS (8).

Imunološki mehanizmi i patogeneza

Patogeneza NCGS je još uvek nedovoljno poznata. Sapone i saradnici u svojoj studiji navode da su mehanizmi uključeni u nastajanje NCGS različiti od onih kod celijakije (12). Urođeni i stečeni imunski odgovor imaju centralnu ulogu u održavanju tolerancije na nutritivne antigene, pa se poremećaji od strane imunskog sistema, prvenstveno urođenog, smatraju odgovornim za nastanak NCGS (13). Gluten predstavlja okidač koji pokreće mehanizme urođene imunosti i stimulaciju dendritičnih ćelija preko Toll-like receptora (TLR), što dovodi do infiltracije leukocita i inflamacije u mukozi digestivnog trakta (2). TLR su membranski receptori na površini dendritičnih ćelija i makrofaga koji prepoznaju strukturno konzervisane molekule mikroba.

Kada mikrobi prodru u organizam, kroz narušene fizičke barijere, TLR se vezuju za njih i pokreću imunski odgovor (13). Potvrđena je povećana ekspresija TLR2, a snižena TLR1 i TLR4 u mukozi pacijenata sa NCGS u odnosu na zdrave osobe i osobe obolele od celijakije (14). Markeri stečene imunosti: IL-6, IL-17, IL-12, INF- γ su povećani u mukozi pacijenata sa celijakijom, ali ne i sa NCGS, što ukazuje na sporednu ulogu stečene imunosti u patogenezi NCGS (15). Još jedna studija Sapone i saradnika ukazuje na očuvanu permeabilnost creva u odnosu na pacijente sa celijakijom, sa povećanim brojem α , β intraepitelijalnih limfocita (16). Duodenalna mukoza pacijenata sa NCGS, prilikom *in vitro* ekspozicije glutenom, ne ispoljava markere inflamacije, koja je karakteristična za mukožu osoba obolelih od celijakije (8).

Sve ovo ukazuje na značaj urođenog imunskog odgovora u patogenezi NCGS sa minimalnom ili gotovo nikakvom ulogom stečenog imunskog odgovora.

Kliničke manifestacije

Klinička prezentacija NCGS je multisistemska sa širokim spektrom različitih simptoma. Karakterističan je kratak latentni period, nekoliko sati ili dana, od momenta konzumacije glutena pa do ispoljavanja prvih simptoma (17). Bolest se manifestuje gastrointestinalnim i ekstraintestinalnim simptomima. Gastrointestinalni simptomi se preklapaju sa simptomima iritabilnog kolona: bol, proliv, nadutost, gastroezofagealni refluks (15).

Od ekstraintestinalnih simptoma najzastupljeniji su slabost i glavobolja, zatim anemija, bolovi u mišićima, osip po koži i narušavanje mentalnog zdravlja: letargija, depresija, anksioznost (18, 19). U dečjem dobu NCGS se manifestuje nespecifičnim gastrointestinalnim tegobama: abdominalnim bolovima, prolivom, povraćanjem dok se ekstraintestinalne tegobe ispoljavaju uglavnom u vidu umora, malaksalosti, a neretko i poremećajem pažnje što se odražava na uspeh u školi (6).

Zadnjih godina posebno se istražuje veza konzumiranja hrane sa glutenom i pojave neuroloških i psihijatrijskih poremećaja: ataksija, šizofrenija, autizam, depresija, pojava halucinacija. Pretpostavlja se da povećana intestinalna permeabilnost omogućava glutenskim peptidima da krvotokom prelaze hematoencefalnu barijeru (10, 17). Opioidni peptidi koji nastaju nekompletnom razgradnjom glutena i kazeina dovode do stimulacije opioidnih receptora u mozgu i neuroinflamacije (2).

U literaturi je opisan slučaj deteta sa epilepsijom rezistentnom na terapiju antiepilepticima, a u čijoj pozadini je bila NCGS (20). Drugi slučaj je devojčica sa dijagnozom psihoze, koja se manifestovala i pogoršavala nakon konzumacije glutena (21). U oba slučaja indikovana je bezglutenska dijeta koja je dovela do poboljšanja stanja ili samog izlečenja. Karakteristično je da pacijenti sa NCGS nemaju povećan rizik oboljevanja od autoimunskih bolesti, koji se viđa kod celijakije (dijabetes melitus tip I, autoimunska tireoiditis) (8). Danas je poznato da i neki drugi sastojci pšenice, sem glutena, mogu dovesti do NCGS.

Fermentabilni ugljeni hidrati kratkih lanaca (FODMAP) koji uključuju fruktozu, laktozu, fruktane, galaktane i poliole, slabo se resorbuju, dovodeći do perzistentne inflamacije duodenalne mukoze (10). Amilaza tripsin inhibitori (ATI) predstavljaju grupu niskomolekularnih proteina koji se nalaze u pšenici i drugim cerealijama, a imaju važnu ulogu kao okidači urođenog imunskog odgovora i takođe imaju ulogu u nastajanju NCGS (2). Potreban je veći broj studija koje bi utvrdile tačnu ulogu glutena, FODMAP i ATI sastojaka hrane u patogenezi NCGS.

Dijagnostički kriterijumi

Dijagnostika nije jednostavna jer ne postoje laboratorijski biomarkeri specifični za NCGS, što u praksi otežava razlikovanje NCGS od celijakije i alergije na gluten (2). Oktobra 2014. godine na trećem sastanku eksperata, održanom u Salernu, Italija donešen je konsenzus o dijagnostičkim procedurama neophodnim za potvrdu dijagnoze NCGS (17). Dijagnoza se postavlja na osnovu negativnih testova za celijakiju (odsustvo antiendomizijalnih antitela i antitela na tkivnu transglutaminazu) i ne postojanja alergije na gluten (odsustvo specifičnog IgE-a na gluten i negativnih kožnih testova) (15). U oko 50 % pacijenata sa NCGS nađena su pozitivna antiglijadinska antitela klase IgG (6). Ova antitela se kod NCGS gube nakon uvođenja bezglutenske dijeta i predstavljaju dobar terapijski odgovor, dok se ista zadržavaju kod 40% pacijenata sa celijakijom i nakon prelaska na bezglutensku ishranu (2). Antiglijadinska antitela su antitela „prve generacije” na nativni glijadin. U dijagnostici celijakije zamenjena su senzitivnijim antitelima na deaminirani glijadinski peptid (DGP). Kod 50% pacijenata prisutan je i HLA-DQ2 i DQ8 genotip. Dijagnostički problem predstavlja i to što celijakija i NCGS imaju brojne razlike, ali i sličnosti. Zajednička im je inflamacija digestivnog trakta sa infiltracijom neutrofila i pozitivnim antiglijadinskim IgG antitelima (15). Celijakija, NCGS i alergija na pšenicu imaju niz karakteristika po kojima se ipak razlikuju, što ima izuzetnu važnost u samoj dijagnostici (tabela 1). Najpouzdaniji dijagnostički parametar je dvostruko slepi placebo kontrolisan provokativni test sa glutenom kojeg je najbolje izvesti nakon bezglutenske dijeta koja je trajala 8 nedelja (7). Simptomi se vrlo brzo povlače nakon uvođenja bezglutenske dijeta, ali se isto tako ponovo ispoljavaju, u roku od nekoliko sati do nekoliko dana, nakon konzumiranja namirnica koje sadrže gluten (19).

Tabela 1. Dijagnostički kriterijumi za celijakiju, NCGS i alergiju na pšenicu

Table 1. Diagnostic criteria for celiac disease, NCGS and wheat allergy

	Celijakija	NCGS	Alergija na pšenicu
Vreme ispoljavanja simptoma nakon unosa glutena	Dani-nedelje	Sati-dani	Minuti-sati
Patogeneza	Th1 autoimunost/stečena imunost	Urođena imunost	Th2 alergijski imunski odgovor
HLA-DQ2/DQ8 genotip	DA	50%	NE
Autoantitela	DA (TTG, EMA, DGP)	50% AGA IgG	NE
Enteropatija	DA	Minimalna	Minimalna
Simptomi	Intestinalni i ekstra-intestinalni		

Terapija

Nakon potvrđene dijagnoze pacijentima se preporučuje dijeta bez glutena koja dozvoljava konzumiranje cereali (pirinač, kukuruz) i leguminoza (kinoa, soja). Bezglutenska dijeta veoma brzo dovodi do gubitka simptoma kod najvećeg broja pacijenata, dok se kod jednog broja simptomi i dalje održavaju. Kod jednog dela pacijenata moguće je ponovno uvođenje glutena u ishranu i to obično nakon dve godine, dok kod drugog dela ponovna konzumacija glutena dovodi do pogoršanja zdravstvenog stanja (14). Budući da nije poznato da li je NCGS stanje koje je privremeno ili trajno, Fasano sa saradnicima preporučuje ponovno postepeno uvođenje glutena u ishranu nakon 6-12 meseci (8). Od izuzetne važnosti je ne uključivati bezglutensku dijetu samoinicijativno bez prethodne konsultacije sa lekarom. Ona je opravdana samo u onim slučajevima u kojima postoji dokazana povezanost glutena i patološkog stanja. Neopravdano uvođenje bezglutenske dijete može dovesti do različitih nutritivnih poremećaja, sa posledičnom gojaznošću i drugim komorbiditetima (22). Dijagnostički i terapijski problem je što za sada ne postoje smernice za praćenje pacijenata sa NCGS.

Zaključak

Kako bi saznali više o mehanizmima nastajanja NCGS i njenoj učestalosti potreban je veći broj studija, posebno u dečjoj populaciji (7, 18). Buduće studije bi trebale proceniti korisnost odnosno štetnost bezglutenske dijete po zdravlje pacijenata kod kojih nije dijagnostikovana celijakija (23). Od ovih studija očekuju se i odgovori na brojna pitanja, kao što su: prevalenca i patogenetski mehanizmi NCGS, uloga drugih sastojaka hrane sem glutena (FODMAP, amilaza tripsin inhibitora) u nastajanju bolesti, da li je stanje trajno ili prolazno (8). Od izuzetne je važnosti dobro definisati simptome bolesti i histološke promene, kao i raditi na pronalaženju novih biomarkera koji bi omogućili primenu objektivnih testova u postavljanju dijagnoze.

Literatura

- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13. doi:10.1186/1741-7015-10-13 PMID: 22313950
- Czaja-Bulsa G, Non coeliac gluten sensitivity-a new disease with gluten intolerance. *Clin Nutr* 2015;34(2):189-94. doi: 10.1016/j.clnu.2014.08.012 PMID: 25245857
- Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, et al. Non-coeliac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22(4): 435–40 PMID: 24369326
- Volta U, Caio G, De Giorgio R, et al. Non-coeliac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 477–91. doi: 10.1016/j.bpg.2015.04.006 PMID: 26060112
- Ellis, A.; Linaker, B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet* 1978, 1, 1358–1359. PMID:78118
- Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: celiac disease, wheat allergy and non-coeliac gluten sensitivity. *World Journal of Gastroenterology: WJG* 2015;21(23):7110-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7110 PMID: 26109797
- Francavilla R, Cristofori F, Castellana S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *JPediatr* 2014;164(3):463-7. doi:10.1016/j.jpeds.2013.10.007 PMID: 24252792
- Caio G, Riegler G, Patturelli M, Facchiano A, DE Magistris L, Sapone A. Pathophysiology of non-coeliac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(1):16–21. doi: 10.23736/S1121-421X.16.02346-1. PMID: 27808487
- Kabbani TA, Vanga RR, Leffler DA et al. Celiac Disease or Non-Celiac Gluten Sensitivity? An Approach to Clinical Differential Diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:741–6. doi:10.1038/ajg.2014.41 PMID: 24619056
- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-coeliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013;5(10):3839-53. doi: 10.3390/nu5103839 PMID: 24077239
- Volta U, Bardella MT, Calabrò A, et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Medicine* 2014;12:85. doi:10.1186/1741-7015-12-85 PMID: 24885375
- Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med.* 2011;9:23. doi: 10.1186/1741-7015-9-23. PMID: 29378512
- Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-coeliac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(5):383-92. doi: 10.1038/cmi.2013.28. PMID: 23934026
- Volta U, Caio G, Karunaratne TB, et al Non -coeliac gluten/wheat sensitivity: advances in knowledge and relevant questions, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(1):9-18. doi: 10.1080/17474124.2017.1260003 PMID: 27852116
- Volta U, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012 Feb 28;9(5):295-9. doi: 10.1038/nrgastro.2012.15 PMID: 22371218
- Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(1):75-80. doi: 10.1159/000260087 PMID: 19940509
- Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7(6):4966-77. doi: 10.3390/nu7064966 PMID:26096570
- Biesiekierski JR, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterology J.* 2015;3(2):160-5. doi: 10.1177/2050640615578388 PMID: 25922675
- Mišak Z. Gluten u prehrani: uzrok celijakije ili nešto više. *Paediatr Croat* 2014;58 (1): 175-9.
- Bruni O, Dosi C, Luchetti A, et al. An unusual case of drug-resistant epilepsy in a child with non-coeliac gluten sensitivity. *Seizure.* 2014;23(8):674-6 doi:10.1016/j.seizure.2014.04.005 PMID: 24813861
- Lionetti E, Leonardi S, Franzonello C, et al. Gluten psychosis: confirmation of a new clinical entity. *Nutrients.* 2015;8(7):5532-9. doi: 10.3390/nu7075235 PMID: 26184290

22. Leccioli V, Oliveri M, Romeo M, et al. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients*. 2017; 2;9(11). pii: E1203 doi: 10.3390/nu9111203 PMID:29099090
23. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, et al. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. *J Pediatr* 2012;161(3):471-5. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.049 PMID: 22484356

Primljeno/Received: 14.03.2018
Prihvaćeno/Accepted: 28.03.2018.

Correspondance to:
Dušanka Marković
Centar za medicinsku biohemiju
Klinički centar Niš
Bulevar dr Zorana Đinđića 48
18 000 Niš, Srbija
Tel: 062/271 211
e-mail: dudapaskas@yahoo.com
