

Ataxia por celiaquía

C. Sánchez Díaz, M. Marín Paton, D. Pascual Vaca, M.J. Balboa Vega, M.A. Sánchez Castilla
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Resumen

Introducción: En la enfermedad celíaca las manifestaciones extraintestinales, con ausencia de las intestinales clásicas, son cada vez más frecuentes. La ataxia por gluten es una manifestación frecuente en adultos con celiaquía, pero en pediatría se considera excepcional.

Caso clínico: Presentamos un caso de un niño de 11 años con ataxia progresiva de difícil diagnóstico, con marcadores serológicos de celiaquía prácticamente normales y con diagnóstico por biopsia intestinal, y con respuesta positiva a inmunoglobulinas intravenosas y dieta libre de gluten.

Conclusión: Puede resultar recomendable en pacientes con ataxia cerebelosa realizar un tipado de HLA junto a valoración de serología de celiaquía, y en caso de sospecha realizar panendoscopia digestiva oral.

Palabras clave

Enfermedad celíaca, diagnóstico de ataxia por celiaquía, dieta sin gluten

Abstract

Title: Celiac disease and cerebellar ataxia

Introduction: Extraintestinal manifestations in the celiac disease, in absence of the classic intestinal ones, are increasingly frequent. Gluten ataxia is a frequent manifestation in adults with celiac disease. It is, nonetheless, considered exceptional in pediatrics.

Case report: We present a case of an 11-year-old boy with progressive ataxia difficult to diagnose, with practically normal serologic markers of celiac disease, diagnosed by intestinal biopsy and with a positive response to intravenous immunoglobulins and a gluten-free diet.

Conclusion: It may be advisable in patients with cerebellar ataxia to perform an HLA typing along with an assessment of celiac disease serology, and in case of suspicion of performing oral digestive panendoscopy.

Keywords

Celiac disease, cerebellar ataxia diagnosis, gluten-free diet

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica autoinmune, desencadenada por la ingesta de gluten en personas genéticamente susceptibles que expresan moléculas HLA-II DQ2 o DQ8¹.

Tiene una clínica variable y una respuesta específica de autoanticuerpos séricos, así como un daño diverso en la mucosa del intestino delgado².

La clínica comprende desde las conocidas manifestaciones gastrointestinales hasta presencia mínima o ausencia total de las mismas, así como trastornos extraintestinales diversos³.

Se ha sugerido un cambio en la presentación clínica de la EC, siendo cada vez más frecuentes las extraintestinales^{2,3}. Algunas de estas manifestaciones son consecuencias directas de la autoinmunidad, mientras que otras están indirectamente relacionadas con la inflamación y/o malabsorción². En pediatría existe riesgo de complicaciones neurológicas, siendo menor que en adultos.

Fecha de recepción: 19-03-19. Fecha de aceptación: 19-03-20.

Correspondencia: M. Marín Paton. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen Macarena. c/Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla.
Correo electrónico: mmarinpaton@gmail.com

La ataxia debida a EC en pediatría es casi excepcional², y se considera de causa autoinmune³. Esta excepcionalidad podría deberse a que la edad pediátrica sólo incluye hasta los 14 años de edad, a una eliminación temprana del gluten, adherencia más estricta a la dieta o diferente susceptibilidad a los trastornos inmunológicos³.

En la ataxia por EC, los anticuerpos contra TG2 están presentes en casi el 50% de los pacientes, a menudo a títulos más bajos, y se han detectado anticuerpos contra TG6, que se expresa principalmente en el cerebro, en pacientes con ataxia por gluten².

Los anticuerpos anti TG2 y TG6 combinados se encuentran en el 85% de los pacientes con ataxia cerebelosa y también son positivos los anticuerpos antigliadina².

No está claro si los anticuerpos de la EC contribuyen directamente a la patogénesis del trastorno cerebeloso o si representan un epifenómeno de otra enfermedad³.

Apenas el 10% de los pacientes con ataxia refiere síntomas gastrointestinales, pero un tercio tiene evidencia de enteropatía celíaca en la biopsia⁴.

Se observa atrofia cerebelosa en casi el 60% de los pacientes, mientras que los que no tienen atrofia generalmente presentan resultados anormales con la espectroscopia de resonancia magnética (RM) de protones².

No existen demasiados estudios sobre los efectos de la dieta libre de gluten en las manifestaciones neurológicas. La mayoría son informes de casos de pacientes con enfermedad celíaca establecida que luego desarrollaron síntomas clínicos neurológicos. Estos estudios describieron una respuesta variable pero en general favorable a la dieta sin gluten⁵.

En la actualidad, puede ser recomendable que a los pacientes con ataxia cerebelosa se les realicen pruebas serológicas de enfermedad celíaca con evaluación de la presencia de anticuerpos antigliadina (IgA e IgG) y anti-TG62.

Caso clínico

Presentamos un caso de ataxia por EC por su excepcionalidad.

Varón de 11 años seguido por Neuropediatría desde los 5 años por cefalea. Consulta en Urgencias por cefalea pulsátil hemi-craneal derecha de 1 semana de evolución, sin respuesta a analgesia habitual. Asocia sonofobia, fotofobia, visión borrosa intermitente y distorsionada de su entorno, «ve paredes y suelos inclinados», sensación de mareo sin giro de objetos. Náuseas sin vómitos. En las últimas 48 horas tiene dificultad para la marcha con inestabilidad en bipedestación. Afebril. Sin otra sintomatología acompañante.

A la exploración: Glasgow 15/15. Pupilas isocóricas normorreactivas. Exploración de pares craneales normal. No disartria ni afasia. Pies cavos, marcha inestable con aumento de la base de sustentación. Romberg negativo. No disimetría, no disdiadococinesia. Tono muscular normal. ROT presentes y simétricos. Discreta disminución de fuerza de ambas manos. Sensibilidad conservada.

Se realiza un diagnóstico diferencial de las posibles causas de ataxia, contemplando etiología infecciosa, tóxica, traumática, vascular, autoinmune o de base inmunológica, degeneración espinocerebelosa o ataxias hereditarias, metabólicas, oncológicas y psicógena.

Análítica sanguínea normal (hemograma y bioquímica plasmática habitual), serologías negativas: citomegalovirus, Epstein-Barr, hepatitis A B C, toxoplasma, VIH, *Borrelia burgdorferi*. Mantoux negativo.

Tóxicos en orina negativos.

También normales: TSH, T4 y anti-TPO, frotis de sangre periférica, enolasa.

Vitaminas A, E, D, B₁₂, B₆, zinc, cobre, plomo.

Estudio de trombofilia normal.

LCR normal, bandas oligoclonales en LCR negativo, fondo de ojo normal; radiografía de tórax, ecografía abdominal, RMN craneal y de columna completa sin hallazgos; SPECT cerebral normal; potenciales evocados de tronco de encéfalo, auditivos y visuales normales, ENG y EMG normal, tándem masa sin hallazgos, estudio genético de ataxias hereditarias incluyendo ataxia de Friedreich y otras ataxias espinocerebelosas negativos, X frágil y síndrome de Charcot-Marie-Tooth negativo.

Otros estudios de autoinmunidad realizados que resultaron negativos: Acs antigangliósidos, antirreceptor de colina, antinucleares, antiacua-porina, anticardiolipina, antiglicoproteínas, antineuronales en suero BLOT y en suero IFI, perfil de demartomiositis y poliomiomiositis.

En LCR: Ac anti-N-metil-D-aspartato, anti-GABA, anti-LG1, anti-CASPR2, anti-AMPA, anti-DPPX y anticanales de potasio.

En estudio de enfermedades autoinmunitarias destaca título de Ac antitransglutaminasa IgA de 9,8 U/mL (negativo <7, zona gris 7-10, positivo >10). No se realizaron Ac anti-TG6.

Ac antiendomiso positivo débil (negativo a dilución 1/5); Ac IgA antigliadina deaminada 5,2 U/mL, Ac IgG antigliadina deaminada 8,4 U/mL (tanto los IgA como los IgG antigliadina tienen los siguientes valores de referencia: negativo <7, zona gris 7-10, positivo >10); presencia de heterodímero HLA DQ2 (DQA1*05:01/DQB1*02:01) y HLA DQ6 (DQA1*01:02/DQB1*06:02).

Así pues, se sospecha posibilidad de ataxia por enfermedad celíaca, por lo que se realiza panendoscopia oral, donde se observan vellosidades duodenales. Se toman muestras para biopsia de duodeno y antro pilórico. El estudio anatomopatológico muestra en biopsia duodenal linfocitosis intraepitelial con atrofia vellositaria subtotal (lesión 3B de Marsh) (figura 1). Se concluye con diagnóstico de ataxia por enfermedad celíaca.

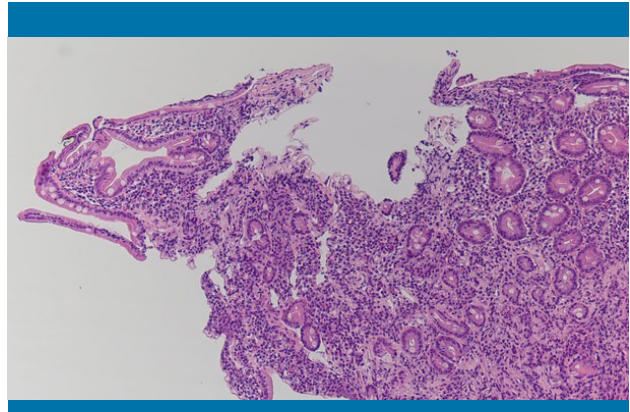


Figura 1. El estudio anatomopatológico muestra linfocitosis intraepitelial con atrofia vellositaria subtotal (lesión 3B de Marsh)

Se realiza dieta exenta de gluten, con mejoría parcial de la clínica y desaparecen cefalea, náuseas y alteraciones visuales.

Tras 8 semanas de dieta sin gluten persiste una marcada inestabilidad de la marcha incapacitante con gran deterioro del equilibrio, por lo que se decide realizar tratamiento con infusión intravenosa de gammaglobulina humana inespecífica a dosis de 500 mg/kg/día durante 4 días, tras lo cual presenta importante y rápida mejoría clínica con remisión prácticamente completa de ataxia de la marcha a las dos semanas.

Los Acs anti-TGA IgA bajaron de 9,8 U/mL a 2,4 U/mL en 4 semanas y a 0,8 U/mL en 16 semanas.

Discusión

El diagnóstico de EC se basa en la combinación de síntomas, serología y endoscopia digestiva alta con biopsia duodenal⁶⁻⁸.

Con la endoscopia se valoran los posibles cambios macroscópicos en la mucosa duodenal (patrón festoneado, la reducción de pliegues, etc.), pero no son lo suficientemente sensibles ni específicos para el diagnóstico y se requiere la biopsia⁸.

De acuerdo con las recomendaciones establecidas por la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)⁹, las biopsias intestinales únicamente pueden omitirse en niños y adolescentes claramente sintomáticos, con niveles de anti-TG2 ≥ 10 veces al valor de referencia en dos momentos distintos, verificados por anticuerpos antiendomiso (anti-EmA) y positividad de HLA DQ2 (DQ2.5 y/o DQ2.2) y/o DQ8.

Actualmente, se recomienda que los pacientes con ataxia cerebelosa se realicen tipado del HLA y se evalúe la presencia de anticuerpos antigliadina (IgA e IgG) y anti-TG6^{2,10}.

Si no se determina otra causa de ataxia cerebelosa y hay positividad para cualquiera de estos anticuerpos, se recomienda dieta estricta sin gluten, y si los títulos de anticuerpos disminuyen posteriormente junto con mejora marcada o estabilización de la ataxia, se admite un diagnóstico de ataxia de gluten².

La mejoría de los síntomas de ataxia puede ser variable y depende de la duración de la enfermedad, ya que la pérdida de células de Purkinje y la atrofia detectable no son reversibles².

La dieta estricta sin gluten puede mejorar la ataxia; un estudio sobre los efectos de la dieta estricta sin gluten a largo plazo en 371 pacientes con ataxia de gluten muestra que la mejoría fue más marcada en el grupo de ataxia leve. La mayoría de los pacientes que mostraron una recuperación limitada tenían evidencia radiológica de atrofia cerebelosa. En los casos que no adoptaron una dieta libre de gluten la ataxia continuó progresando⁵.

La inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa (IgIV) o los inmunosupresores deben considerarse sólo si se cumple estrictamente la dieta libre de gluten durante al menos un año sin ninguna mejora o en deterioro rápidamente progresivo^{5,10}.

En conclusión, las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad celíaca son cada vez más frecuentes. La ataxia por gluten es una manifestación de la enfermedad celíaca excepcional en niños. Debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de ataxia cerebelosa. El diagnóstico se basa en serología de anticuerpos, pruebas de imagen como RMN cerebral o SPECT, y biopsia duodenal, cuya normalidad no excluye el diagnóstico.

Actualmente se dispone de pocos datos acerca de la ataxia por celiaquía, por lo que no existe un tratamiento establecido. La dieta exenta de gluten muestra mejoría en la mayoría de los pacientes con remisión de la clínica. Aun así, la atrofia cerebelosa detectada y la destrucción de células de Purkinje son irreversibles. Aunque se dispone de pocos datos, la terapia con IgIV puede estar justificada en casos sin mejoría importante a pesar de dieta estricta, antes de que se establezca lesión cerebelosa. ■■■

Bibliografía

1. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005; 128(Suppl 1): 68-73.
2. Leffer D, Green P, Fasano A. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 561-571. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131
3. Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2010; 52(8): 700-707.
4. Hernández-Lahoz C, Mauri-Capdevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L. Neurogluten: patología neurológica por intolerancia al gluten. *Rev. Neurol.* 2011; 53 (5): 287-300.
5. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immunemediated cerebellar ataxias. *Cerebellum & Ataxias*. 2015; 2: 14. doi 10.1186/s40673-015-0034.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656.
7. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014; 63(8): 1.210-1.228.
8. Grupo de trabajo del Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS); 2018. Disponible en: http://portal.guriasalud.es/contenidos/iframes/documentos/opbe/201805/SESCS_2018_Protocolo_diag_precoz_EC.pdf
9. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136-160.
10. Nanri K, Okita M, Takeguchi M, Taguchi T, Ishiko T, Saito H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for autoantibody - positive cerebellar ataxia. *Inter Med*. 2009; 48: 783-790. doi: 10.2169/internalmedicine, 48.1802.