

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN LA EC

Si bien son muchos los reportes que asocian manifestaciones neurológicas a la EC y numerosas las revisiones en este sentido⁵⁻⁶ algunas alteraciones son consideradas como un signo de EC.⁷ La prevalencia de manifestaciones neurológicas en personas con EC se estima entre un 10 y 22.5% aunque debemos tener en cuenta muchos reportes de personas con enfermedades neurológicas en quienes se detectó una forma silente de EC a través de la identificación de anticuerpos antigliadina y/o biopsia intestinal.⁷ Por otra parte Zelnik et al. en una revisión de 111 pacientes con EC encontraron que el 51% tenía alguna anomalía neurológica contra el 20% de un grupo control.⁸ En este grupo las anomalías más frecuentes fueron hipotonía, retraso del desarrollo, trastorno de aprendizaje, TDAH, cefalea, ataxia y tics,⁸ también se han reportado polineuropatía, ataxia, miopatía, leucoencefalopatía, epilepsia con o sin calcificaciones cerebrales.⁹

En un principio muchas de estas se relacionaron a déficits vitamínicos (B₁₂, folato, D y E), no obstante estas deficiencias no podrían explicar las encefalopatías asociadas por lo cual mecanismos inmunológicos son propuestos como desencadenantes de estas manifestaciones neurológicas. Un argumento a favor de esta hipótesis inmunológica es la mejoría de los pacientes con ataxia por gluten con la dieta⁷ y al tratamiento con Inmunoglobulina IV.¹⁰ Por otra parte en un 80% de los pacientes con ataxia por gluten se encontraron bandas oligoclonales en el LCR.⁷ Si bien las manifestaciones neurológicas de la EC son variadas, en este trabajo me remitiré a aquellas que tienen mayor prevalencia o cuyo reconocimiento permitirá un adecuado manejo terapéutico. Por otra parte las dividiré en aquellas en las que la relación es altamente específica con manifestaciones neurológicas y aquellas en las que la asociación parece ser menos específicas y/o psiquiátricas, así: 1) Asociaciones altamente específicas neurológicas: Ataxia Cerebelosa, Neuropatía periférica, Síndrome de calcificaciones y epilepsia; 2) Asociaciones menos específicas y/o psiquiátricas: Cefalea, Depresión, Autismo.

ASOCIACIONES ESPECÍFICAS NEUROLÓGICAS

Ataxia cerebelosa: Desde que Cooke en 1966¹¹ reportó los primeros 16 casos de ataxia y neuropatía periférica asociada a EC esta asociación ha sido reconocida y su búsqueda es muchas veces importante en aquellos pacientes en los cuales la etiología de la ataxia no está reconocida. Es claro que frente a un cuadro de ataxia progresiva se deben descartar causas tumorales, heredo degenerativas e incluso todo el grupo de heredoataxias¹² no obstante no debe olvidarse la asociación de EC con ataxia.¹³ En general el comienzo de la ataxia relacionada a EC se produce entre 14 y 81 años, con una edad promedio de 48 años, siendo sus primeros síntomas habitualmente en miembros inferiores asociando compromiso de miembros superiores 75%,

nistagmus o sacudidas oculares 84% y disartria 66%. En la resonancia magnética cerebral hasta un 79% muestran atrofia cerebelosa.¹⁴ En un interesante trabajo Hadjivassiliou et al en 2003¹⁴ reportaron que hasta un 41% de personas con ataxia idiopática pueden tener títulos elevados de anticuerpos antigliadina no obstante estos pueden verse elevados también en enfermedades como la corea de Huntington o ataxias espinocerebelosas genéticamente determinadas. Estos hallazgos ponen en duda el valor etiopatogénico de los anticuerpos en la génesis de la ataxia.

Desde el punto de vista terapéutico la dieta libre de gluten ha demostrado resultados variables y se han reportado efectos beneficiosos en pacientes tratados con gammaglobulinas intravenosa.¹⁴ Si bien desde el punto de vista fisiopatológico el mecanismo no es claro, se han propuesto déficits vitamínicos relacionados a la malabsorción (ej. deficiencia de vitamina E)¹⁵ aunque como refería previamente fenómenos autoinmunes sobre las células de Purkinje son los más aceptados actualmente.¹⁴ Desde el punto de vista inmunológico se han identificado anticuerpos específicos contra isoenzimas de transglutaminasa TG6.¹⁶

La transglutaminasa es una enzima calcio-dependiente que se encuentra en los vasos y el cerebro, encargada de catalizar la modificación post-traslacional de residuos de glutamina a través de ligamiento con isopeptidos, deamidación o esterificación. Su rol es reparación de tejidos, respuesta de fase aguda, y mantener la permeabilidad vascular. Hallazgos de material de necropsia han demostrado pérdida sectorial de células de Purkinje, infiltración linfocitaria perivascular y depósito de anti-TG6 IgA.¹⁶ Incluso en modelos animales se desencadenó ataxia al inyectarle suero o anticuerpos aislados de transglutaminasa de pacientes con ataxia por gluten o enfermedad celíaca.¹⁷ En la EC la transglutaminasa 2 está involucrada en la deamidación de los péptidos del gluten esencial para el desarrollo de la respuesta de las células T al gluten. No obstante anticuerpos TG6 parecen ser más específicos que TG2 en relación al desarrollo de enfermedades neurológicas y los mismos se encuentran más elevados que los TG2 en pacientes con EC y manifestaciones neurológicas.¹⁸

Neuropatía periférica (NP): La NP en general se manifiesta en adultos y está presente hasta en un 49% de los pacientes con EC, desde el punto de vista clínico se manifiesta por una neuropatía crónica, bilateral, simétrica y distal. En general es de tipo sensitivo aunque se han reportado formas sensitivo-motoras o incluso autonómicas. Estudios en poblaciones de pacientes con NP idiopática pusieron en evidencia la presencia de anticuerpos antigliadina hasta en un 40% de los casos,¹⁹ no obstante debe tenerse en consideración que solo un 2.5% con serología positiva para enfermedad silente (con anticuerpos positivos y biopsia negativa) tiene neuropatía. Por otra parte no debe olvidarse la deficiencia de vitamina E eventualmente asociada a EC la cual podría ser elemento causal de NP y en este caso el tratamiento no solo será la dieta sino el aporte de dicha