

## Cartas al Director

### Ataxia mioclónica progresiva asociada con anticuerpos frente a las células de Purkinje en paciente con enfermedad celiaca

*Palabras clave:* Enfermedad celiaca. Ataxia mioclónica. Autoanticuerpos. Células de Purkinje.

*Key words:* Celiac disease. Myoclonic ataxia. Autoantibodies. Purkinje cells.

*Sr. Director:*

La enfermedad celiaca (EC) se presenta habitualmente con síntomas digestivos típicos, tales como diarrea, molestias abdominales crónicas y/o síndrome de malabsorción. También puede cursar en el adulto con un espectro amplio de síntomas que incluye diversas enfermedades autoinmunes asociadas, así como anemia ferropénica crónica e incluso puede presentarse con manifestaciones neurológicas que aparecen aproximadamente en el 6-10% de adultos con EC (1).

La ataxia cerebelosa es la complicación neurológica más frecuentemente asociada, pero también pueden aparecer una gran variedad de manifestaciones clínicas tales como epilepsia, que se asocia en particular con calcificaciones occipitales y deficiencia de ácido fólico, neuropatía periférica, miositis, neuromiotonía, síndrome miasténico, mielopatía y demencia, con atrofia cerebral (2-8).

Presentamos el caso de un adulto con EC que desarrolló un cuadro neurológico de mioclonia progresiva cortical y ataxia, en el que se demostró la presencia de títulos elevados de autoanticuerpos contra las células de Purkinje.

Este trabajo ha sido financiado en parte por una beca FIS PI020058 y Fycit PC-REC01-03, y una ayuda para la Fundación Celiaca de Asturias donada por CajAstur (Obra Social).

### Descripción del caso

Varón de 58 años que acudió a su hospital de referencia en el año 1999, presentando una historia de diarrea crónica intratable, acompañada de pérdida de peso. El paciente fue diagnosticado de EC y se le instauró una dieta sin gluten. No refería otros antecedentes de interés y la exploración física era negativa.

Entre los antecedentes familiares destacaba que una hermana del paciente y dos sobrinos presentaban también una EC, de diagnóstico reciente, con una buena respuesta a la dieta sin gluten.

Los datos analíticos hematológicos y bioquímicos efectuados al paciente, incluyendo hormonas tiroideas, niveles de vitamina B-2 y calcio, así como la determinación de grasa en heces y los análisis serológicos fueron normales.

Presentaba anticuerpos anti-gliadina y anti-transglutaminasa negativos y anticuerpos anti-endomisio débilmente positivos (1/10) y anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos positivos (1/80) y anti-músculo liso positivos (1/80). El tipaje HLA fue positivo para DQ2 (HLA-DQA1\* 0502 y DQB1\* 0201). El test de absorción de la D-xilosa, fue normal.

El estudio histológico de las biopsias duodenales mostró atrofia total de las vellosidades (grado 3c de Marsh) y un importante infiltrado inflamatorio submucoso constituido por linfocitos.

El paciente fue diagnosticado de EC y se trató con dieta sin gluten. Presentó una buena respuesta clínica digestiva, con desaparición de la diarrea y ganancia importante de peso hasta su nivel habitual. Una nueva biopsia duodenal realizada un año después del diagnóstico, mostró una importante mejoría histológica persistiendo una atrofia leve de las vellosidades (tipo 3a de Marsh) con una disminución marcada del infiltrado inflamatorio linfocitario a nivel de la submucosa duodenal.

Dieciocho meses después del diagnóstico, el paciente comenzó a presentar caídas frecuentes al caminar sin pérdida de conocimiento asociada debido a movimientos anormales en su pierna derecha. Estaba consciente y orientado y los movimientos oculares y la exploración de pares craneales era normal. Presentaba disartria leve e hiperreflexia asociada, junto con

mioclonias espontáneas y provocadas por estímulos táctiles en pierna y pie derechos. La deambulación se vio seriamente comprometida, debido a la presencia de las mioclonias precisando ayuda para caminar haciéndolo apoyado en otra persona para no caer. El tono y la fuerza muscular estaban conservados. La exploración neuropsicológica mostraba niveles normales del lenguaje y de memoria verbal, con ligera afectación de la memoria visual. La resonancia magnética cerebral (RMN) y la tomografía por emisión de positrones (PET) fueron normales. El electroencefalograma (EEG) mostró una actividad bioeléctrica cerebral de fondo normal. Pequeños roces en la planta del pie, provocaban descargas eléctricas en forma de picos-ondas en las regiones centrales del cerebro (Fig. 1).

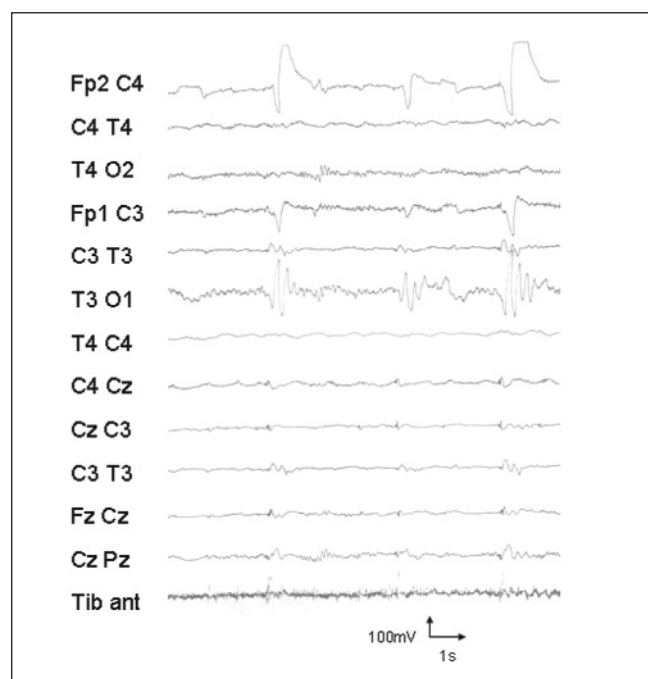


Fig. 1.- Registro poligráfico. El electroencefalograma muestra una actividad bioeléctrica normal. La percusión o movimiento del pie del derecho desencadenó descargas de tipo punta-onda y mioclonias, a nivel del músculo tibial anterior derecho.

Los potenciales evocados somato-sensoriales provocaban respuestas aumentadas, que eran más llamativas en el hemisferio derecho. El estudio del líquido céfalo-raquídeo (LCR) que incluyó la determinación de bandas oligoclonales y análisis serológico múltiple, fue negativo.

El estudio de anticuerpos circulantes realizado mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato tejido humano cerebral, cerebeloso y de protuberancia, con diluciones del suero progresivas obtenidas del propio paciente, mostró una fuerte tinción positiva (1:800) para los botones de los pericanales sinápticos que rodean las células de Purkinje y para axones aislados del tronco cerebral (Fig. 2).

No se observaron tinciones positivas en el citoplasma de las células de Purkinje. Para estos estudios se tomaron como con-

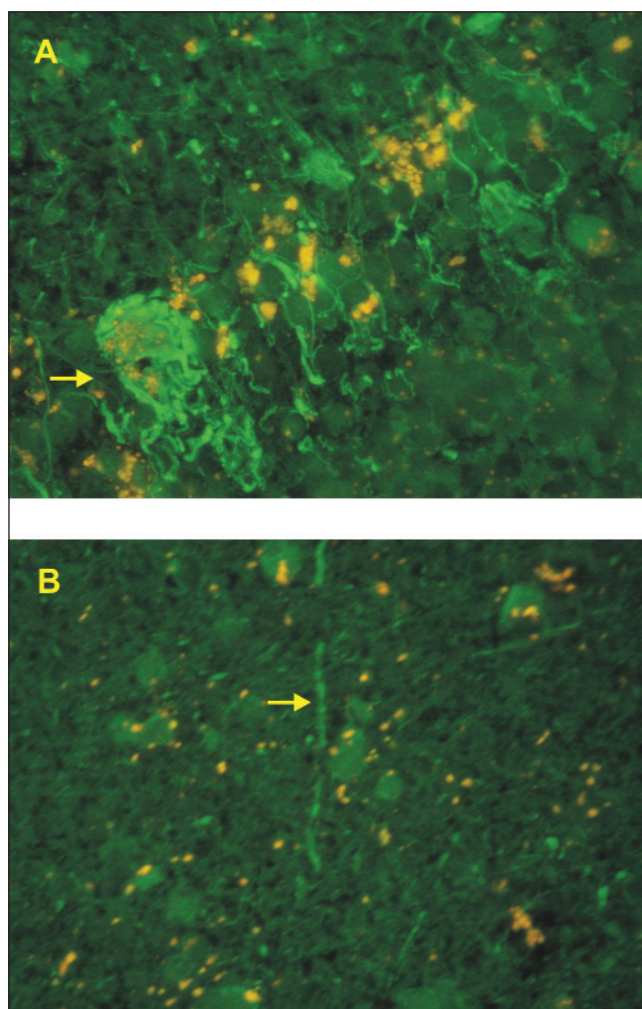


Fig. 2.- A: La tinción por inmunofluorescencia indirecta (dilución 1: 100) de los botones sinápticos que rodean las células de Purkinje humanas, fue muy positiva. Sin embargo, el citoplasma de dichas células no mostró tinción alguna. B: La tinción por inmunofluorescencia indirecta (dilución 1: 100) del tejido cerebral mostró tinción positiva únicamente a nivel de axones aislados.

troles, suero de sujetos sanos y de pacientes celiacos sin afectación neurológica asociada.

Se hizo un diagnóstico de mioclonia cortical, instaurando un tratamiento con clonazepam y piracetan, obteniendo una ligera mejoría de las mioclonias. Su enfermedad neurológica empeoró progresivamente. Al cabo de un año de seguimiento, el paciente presentó además marcada disartria. La distonía en las extremidades derechas era muy marcada. El paciente era incapaz de caminar debido a la ataxia y a las mioclonias en ambas extremidades inferiores. Presentaba mioclonias reflejas en ambos brazos, con menor intensidad que en las piernas, así como alteraciones de la conducta, con episodios de desorientación y confusión mental que precisaron de tratamiento con neurolepticos. La memoria verbal y el lenguaje estaban conservados. El EEG continuó presentando una actividad bioeléctrica de fondo normal. Se instauró tratamiento con inmunosupresores tipo azatioprina a la dosis de 100 mg/día, durante 6 meses, sin obte-

ner respuesta. Se le realizaron dos sesiones de plasmaféresis. Este tratamiento no modificó las mioclonias y solamente se observó una ligera mejoría en las funciones cognitivas. La familia del paciente no quiso continuar con esta modalidad de tratamiento. El paciente falleció al cabo de 2 años después de la aparición de las mioclonias, por una neumonía por aspiración, con un grave deterioro neurológico y general asociados.

## Discusión

Las manifestaciones neurológicas asociadas con la EC son más frecuentes que en la población general, siendo la ataxia cerebelosa la más frecuente observada. Se atribuyó su presencia a la posible deficiencia de factores nutrientes de tipo neuroprotector o neurotrófico. En el caso que presentamos el paciente no presentaba hipovitaminosis, ni signos de desnutrición. Estos datos indican que los síntomas neurológicos no fueron secundarios a un cuadro de malabsorción intestinal.

Existe una evidencia importante de que la afectación neurológica asociada con la EC puede relacionarse en muchos casos con la presencia de una disfunción inmune asociada. Se ha descrito que pacientes con ataxia cerebelosa asociada con EC, presentan títulos elevados de auto-anticuerpos frente a las células de Purkinje (10) lo cual es concordante con la pérdida observada de tales células en los estudios *post-mortem* efectuados en estos pacientes. Otras áreas cerebrales pueden estar afectadas también en pacientes con EC y así presentar signos de mioclonias, demencia y afectación del tronco cerebral. Otros síndromes paraneoplásicos pueden presentar también auto-anticuerpos contra las células de Purkinje. Después de la extirpación del tumor primario, habitualmente los autoanticuerpos desaparecen y los síntomas neurológicos mejoran, sugiriendo un papel importante de estos elementos en la patogenia de la afectación neurológica.

Sin embargo, la presencia de anticuerpos circulantes séricos contra las células de Purkinje en este paciente, no significa concretamente que sean neurotóxicos. Los pacientes con EC sin afectación neurológica, pueden presentar también anticuerpos contra las células de Purkinje (10). No obstante, el sistema nervioso central (SNC) es un área privilegiada, ya que está aislada del sistema inmune, por la barrera hemato-encefálica y los antígenos permanecen en un estado de ignorancia, a menos que se rompa la permeabilidad de la barrera. Se ha propuesto que una inflamación de la misma (por ejemplo, causada por una infección), puede aumentar su permeabilidad y poner en marcha un mecanismo autoinmune. Así, se cree que la presencia de anticuerpos séricos circulantes dirigidos contra células del SNC, no es suficiente para producir el trastorno neurológico y que un factor ambiental se necesita probablemente, para causar la lesión neurológica irreversible.

La pérdida de las células de Purkinje, observada en los estudios *post-mortem* llevados a cabo en pacientes con ataxia secundaria al gluten, sugiere que los anticuerpos contra estas células pueden ser tóxicos para las neuronas (10). Sin embargo, el

patrón de la tinción de las células de Purkinje presentado aquí, es claramente diferente del que presentan los pacientes con ataxia por gluten. Sus anticuerpos tiñen principalmente los botones sinápticos y existe la posibilidad de que no posean un efecto neurotóxico directo, sino que podrían alterar la función de las neuronas, a través del bloqueo de la sinapsis. El efecto funcional de estos anticuerpos se podría revertir, utilizando probablemente un tratamiento que redujese el nivel de anticuerpos circulantes. Por ello, se utilizó la plasmaféresis como una posible opción terapéutica útil, pero sin llegar a conseguir un resultado eficaz en este paciente. El análisis por inmunofluorescencia indirecta, utilizando el suero del paciente después de la plasmaféresis, mostró la eliminación de los anticuerpos que teñían el cerebro, pero permanecían a título alto los anticuerpos contra las células de Purkinje, lo que justifica la falta de respuesta al tratamiento. Ello no descarta que este tratamiento u otros de tipo inmunológico, que sean capaces de disminuir la población de linfocitos B maduros, tales como el trasplante de células madre, podría ser de utilidad en un futuro, en el tratamiento de estos pacientes.

S. González, L. Rodrigo<sup>1</sup>, J. Salas-Puig<sup>2</sup>, A. Astudillo<sup>3</sup>,  
D. Fuentes<sup>1</sup>, A. López-Vázquez<sup>2</sup>, C. López-Larrea<sup>4</sup>

*Departamento de Biología Funcional. Universidad de Oviedo.  
Servicios de <sup>1</sup>Digestivo, <sup>2</sup>Neurología, <sup>3</sup>Anatomía Patológica y  
<sup>4</sup>Inmunología. Hospital Central de Asturias. Oviedo*

## Bibliografía

1. Bohmer T. Celiac disease and neurologic disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 1357.
2. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996; 347: 369-71.
3. Pellecchia MT, Scala R, Perretti A, et al. Cerebellar ataxia associated with subclinical disease responding to gluten-free diet. *Neurology* 1999; 53: 1606-8.
4. Ghezzi A, Filippi M, Falini A, et al. Cerebral involvement in celiac disease: a serial MRI study in a patient with brainstem and cerebellar symptoms. *Neurology* 1997; 49: 1447-50.
5. Willis A, Hovell CJ. Neurological complications of enteric diseases. *Gut* 1996; 39: 501-4.
6. Tietge UJ, Schmidt HH, Manns MP. Neurological complications in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 540.
7. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, et al. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001; 108: 21.
8. Bürk K, Bösch S, Müller CA, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001; 124: 1013-9.
9. Mauro A, Orsi L, Mortara P, et al. Cerebellar syndrome in adult celiac disease with vitamin E deficiency. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 167-70.
10. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002; 58: 1221-6.