

Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad Celíaca

Arturo Morales¹, Marco A. Soza²

1. Departamentos de Medicina Interna
2. Departamento de Neurología

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

La enfermedad celíaca constituye una patología autoinmune como respuesta a la ingesta de gluten (contenido en el trigo, el centeno y la cebada) que produce una inflamación intestinal con atrofia de las vellosidades e hiperplasia de las criptas intestinales. En Chile se desconoce su prevalencia, asumiendo tasas del 1%, similares a la de países vecinos (Argentina 0,6%). En su génesis se han planteado mecanismos genéticos de transmisión, lo que es apoyado por tasas de concordancia de hasta un 75% entre gemelos monocigóticos (1). Los estudios dirigidos a identificar la base genética subyacente han demostrado la expresión de antígenos de histocompatibilidad HLA-DQ2 presentes en hasta un 95% de los enfermos celíacos (el que se expresa en hasta un 30% de población normal) mientras que el resto de celíacos expresan HLA DQ8.

La enfermedad celíaca en el adulto tiene varias presentaciones:

1. Enfermedad sintomática o clásica:

Caracterizada por diarrea crónica, debilidad y síndrome de malabsorción intestinal, con presencia de anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasas positivos.

2. Enfermedad asintomática o silente:

Caracterizada por la presencia de anticuerpos antiendomiso o antitransglutaminasa, sin atrofia intestinal, con cuadro clínico de anemia ferropriva, osteoporosis, talla baja, infertilidad y compromiso neurológico.

3. Enfermedad latente: donde destacan los anticuerpos positivos sin atrofia intestinal.

Existen múltiples asociaciones reportadas entre la enfermedad celíaca y variados trastornos extraintestinales, siendo la dermatitis herpetiforme el más frecuente (tabla 1). Una amplia gama de manifestaciones neurológicas han sido descritas en pacientes con enfermedad celíaca (tabla 1), asumiendo históricamente que éstas ocurren en un 6-12% los pacientes con dicha condición (2,3). Muchas de ellas sólo están fundamentadas en reportes de casos en forma aislada o en series pequeñas de pacientes, siendo la ataxia y la polineuropatía por gluten, aquellas que tienen un mayor número de casos descritos. Los síntomas neurológicos preceden al diagnóstico de la enfermedad celíaca en hasta un 30-80% de los casos los síntomas, según la serie revisada (3,4). Un estudio realizado en una población joven demostró que los pacientes celíacos tienen hasta un 51,4% de manifestaciones neurológicas, comparado con 20% en población control (con criterio más amplio para incluir enfermedades neurológicas).

Fisiopatología

No es del todo conocida, sin embargo, se han postulado los siguientes mecanismos:

1. Es posible una base genética que pudiese residir en la región que codifica para HLA en el cromosoma 6. Los tipos HLA más asociados con enfermedad celíaca son (HLA-DQ2, HLA-DQ8 y HLA-DR3), los que se encuentran presentes en hasta un 80% de los pacientes con neuropatía por gluten (5).
2. Hay factores inmunológicos que han sido implicados en la génesis del compromiso neurológico dentro de la enfermedad celíaca. Los anticuerpos y células T que reaccionan contra el gluten podrían presentar una reacción cruzada contra el tejido sano extraintestinal. A su vez, autoantígenos adicionales podrían generarse por mecanismos de expansión de epítopes. Al agregar suero de paciente con compromiso neurológico por enfermedad celíaca a muestras de tejido humano cerebral, cerebeloso y de protuberancia es posible observar una fuerte tinción por inmunofluorescencia indirecta (título 1:800) tanto para los botones de pericanales sinápticos que rodean las células de Purkinje, como para los axones aislados del tronco cerebral; según lo observa por González y col (23).

3. Se ha observado que los epítopes de las células de Purkinje son similares a la gliadina (8), por lo que no es de sorprender que se observe una reacción cruzada in vitro.

4. La presencia de anticuerpos circulantes séricos contra las células de Purkinje en los pacientes celíacos, no significa necesariamente que sean neurotóxicos, ya que el sistema nervioso central se encuentra protegido del sistema inmune por la barrera hémato-encefálica (HE). Los pacientes celíacos sin compromiso neurológico pueden presentar también anticuerpos contra las células de Purkinje (24); lo que refuerza el concepto anterior. Una inflamación de la barrera HE (por ejemplo, causada por una infección), puede aumentar su permeabilidad y poner en marcha mecanismos autoinmunes. Se cree así que la presencia de anticuerpos séricos circulantes dirigidos contra células del SNC, no es suficiente para producir el trastorno neurológico siendo necesaria la presencia de un factor ambiental para causar la lesión neurológica irreversible. En la necropsia de pacientes con ataxia por gluten se observa una pérdida de las células de Purkinje, lo que sugiere que los anticuerpos contra estas células pudiesen ser tóxicos para las neuronas (24).

Asociaciones de la enfermedad celíaca

Múltiples asociaciones se han descrito en la enfermedad celíaca. Éstas se dividen principalmente en gastrointestinales y no gastrointestinales; subdividiéndose estas últimas en neurológicas y extraneurológicas (6,7) (tabla 1). Sin embargo, algunas asociaciones pueden ser sólo fortuitas más que compartir una misma patogenia, particularmente aquellas reportadas como casos aislados. De las enfermedades neurológicas descritas en la tabla 1, las que tienen un mayor número de casos descritos son la ataxia cerebelosa y la neuropatía periférica. Ambas serán revisadas en detalle.

Ataxia Cerebelosa

Fue reportada por primera vez en el año 1966 por Cooke, quién describió dieciséis casos de ataxia de la marcha y neuropatía periférica. Esta enfermedad se manifiesta en promedio a los 48 años de edad (rango entre los 14 a los 81 años). La ataxia constituye el síntoma inicial de presentación en el 7% de la población celíaca joven. En un 90% de casos la ataxia compromete las extremidades inferiores y en un 75% de los casos las superiores. Un 84%

de los pacientes presentan síntomas oculares (nistagmus espontáneo y evocado con mirada, junto a sacudidas oculares), y un 66% disartria (11). Hasta un 79% de los pacientes con ataxia por gluten tienen atrofia cerebelosa en la resonancia magnética (11).

En estudios sistemáticos de pacientes con ataxia idiopática hasta un 32-41% presentan títulos altos de anticuerpos antigliadina (11), los que también se encuentran en alto porcentaje en enfermedades neurodegenerativas genéticas como la ataxia espinocerebelosa y la enfermedad de Huntington (25,26). Aún no está aclarado si dichos anticuerpos sólo representan un epifenómeno o contribuyen a la patogenia. Es posible encontrar biopsias con características de enfermedad celíaca en un 2 a 24% de los pacientes con ataxia por gluten (7,11). La respuesta a la dieta sin gluten es variable, existiendo algunos reportes de mejoría de la ataxia mediante la dieta. También se han reportado casos de tratamientos exitosos con inmunoglobulina intravenosa.

El mecanismo fisiopatológico que explica las manifestaciones neurológicas supone una relación con la misma enfermedad celíaca más que con causas derivadas de malabsorción. Existe una similitud molecular entre epítopes de células de Purkinje y la gliadina, lo que podría ocasionar una reacción inmune cruzada entre ambos (8).

Estudios realizados en material de necropsia demuestran pérdida sectorial de las células de Purkinje en la corteza cerebelosa con gliosis, astrocitosis e infiltración linfocitaria cerebelosa, lo que refleja la presencia de un fenómeno inflamatorio local. A su vez se ha demostrado daño en los cordones posteriores de la médula espinal con infiltración linfocítica de nervios periféricos (10).

Neuropatía periférica por gluten

Se encuentra aproximadamente en un 49% de los enfermos celíacos. El cuadro clínico más característico está constituido por una neuropatía crónica simétrica distal de predominio sensitivo, aunque también hay reportes de mononeuritis múltiple, neuropatías motoras puras, síndrome Guillain Barré y neuropatía autonómica. Estudios con electromiografía realizados a estos pacientes evidencian una neuropatía axonal sensitiva y motora, pudiendo sólo presentar mínimas alteraciones.

Los estudios en poblaciones de pacientes con neuropatía periférica idiopática, muestran la presencia de anticuerpos antigliadinas en un 34-40% de los casos (5,12). Sin embargo, sólo un 2,5% de los pacientes con serología positiva para enfermedad celíaca silente (con anticuerpos antigliadina o transglutaminasa positivos y biopsia negativa) tienen neuropatía (4). Se debe tener presente que los síntomas de neuropatía pueden anteceder al debut de la enfermedad celíaca.

La presencia de anticuerpos antigangliósidos ha sido descrita en hasta un 65% de los enfermos celíacos con neuropatía periférica. Dichos anticuerpos se unen a la membrana de las células de Schwann y a axones en los nodos de Ranvier y axones, generando una respuesta autoinmune inflamatoria local con destrucción del axón y/o de las vainas de mielina.

El efecto de la dieta sin gluten en pacientes con neuropatía celíaca no está aclarado, existiendo reportes de casos con mejoría, progresión y persistencia. No hay estudios que avalen el uso de corticoides o de inmunoglobulinas.

Las biopsias de nervio sural en estos pacientes pueden observar infiltración del epineuro y de los vasos sanguíneos con células inflamatorias.

Neuropatía autonómica

La información es menos sólida para esta asociación. La experiencia más importante publicada es un estudio en pacientes referidos para estudio autonómico. De un total de 164 pacientes referidos, 4 (2,4%) tenían neuropatía autonómica con enfermedad celíaca (diagnosticada con biopsia y serología) (13). El diseño del estudio no fue óptimo ya que fue realizado en forma retrospectiva con la ficha clínica del paciente, por lo que no todos los pacientes fueron evaluados para enfermedad celíaca.

Ya que la experiencia es escasa, la recomendación es descartar otras causas de disautonomía antes de plantear el diagnóstico.

En el mismo estudio no se reportó mejoría sintomática con la dieta sin gluten, pero con una baja adherencia a ésta (13).

Miopatía por gluten

Sólo hay reportes de casos aislados. Lo más frecuente como presentación es una polimiositis, aunque también se han observado casos con dermatomiositis, miositis con cuerpos de inclusión y neuromiotonía (síndrome de Isaac). Es muy probable que su patogénesis sea mediada por inmunidad.

En un reporte de trece casos de enfermedad celíaca con miopatía la edad promedio de inicio fue a los 54 años. Diez pacientes tuvieron evidencias neurofisiológicas de miopatía. Seis pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor en conjunto a dieta sin gluten, con lo que se observó mejoría en 5 casos, el otro no empeoró. De los siete sin inmunosupresores, cuatro mejoraron con dieta sin gluten. La mejoría se acompañó de reducción o normalización en los niveles de creatinquinasa sérica. Un paciente no siguió la dieta sin gluten y empeoró clínicamente.

Epilepsia y enfermedad celíaca

Existe mayor prevalencia de epilepsia en la población celíaca en comparación con una población control (3,5-7,2% vs 0,5%, respectivamente) (15). Al analizar la población epiléptica se describe en ellos una mayor tasa de enfermedad celiaca que en la población normal (0,8-2,5 vs 0,4%, respectivamente) (16). Sin embargo, un estudio en población pediátrica no demostró una asociación. El hallazgo de calcificaciones cerebrales posteriores bilaterales en tomografías computarizadas de cerebro en pacientes celíacos no se ha asociado de manera consistente a epilepsia, y tal vez pudiese tener un origen en bajos niveles de ácido fólico por malabsorción.

No se recomienda realizar estudio serológico a todo paciente epiléptico, ya que no resulta costo-efectivo. En pacientes con epilepsias refractarias a tratamiento o con síntomas gastrointestinales, en los que se ha demostrado enfermedad celíaca, la dieta sin gluten los beneficia en cuanto a control de epilepsia y a reducción de los fármacos anticonvulsivantes, por lo que este subgrupo si se beneficiaría de una pesquisa serológica.

Cefalea y enfermedad celíaca

Cefalea es el síntoma neurológico que con mayor frecuencia reportan pacientes celíacos. Los pacientes migrañosos tienen una mayor prevalencia de enfermedad celíaca que la población sana (4,4% versus 0,4%, respectivamente) (17). En pacientes celíacos se

reportan tasas más altas de cefalea que en una población control (46% versus 29%, respectivamente) (18). Del total de pacientes celíacos con cefalea, entre la mitad (19) al total (16) mejoran con dieta sin gluten (disminución número de crisis o resolución en un plazo de 6 meses). Los estudios con tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT) identifican en pacientes con migraña una hipoperfusión regional, la que se corrige en pacientes tratados con dieta (17).

Depresión

Los pacientes celíacos tienen tasas más altas de depresión que la de la población control (14% vs 4%) (18). Otros reportes describen prevalencias de hasta un 30% de depresión en celíacos. Los síntomas comúnmente descritos son disforia, anhedonia, irritabilidad y ansiedad excesiva. El mecanismo fisiopatológico no está del todo aclarado, atribuyéndose a malabsorción, con déficit de vitamina B6 y triptofano, o a comorbilidad con patología tiroidea autoinmune. Al analizar el líquido cefalorraquídeo de pacientes celíacos no tratados se han encontrado niveles bajos de serotonina, dopamina y metabolitos de norepinefrina. En estos mismos pacientes se han descrito niveles séricos bajos de triptofano y de otros precursores de monoaminas.

Existen pocos trabajos que evalúen el efecto de dieta sobre la depresión. Hay reportes de rápida mejoría de síntomas depresivos tras dieta sin gluten. Otros reportes refieren mejoría con tratamiento con vitamina B6

Autismo

Si bien existe un sustrato genético demostrado detrás de algunos casos de autismo (síndrome de cromosoma X frágil, esclerosis tuberosa), la gran mayoría de los casos de autismo son idiopáticos, con posible interacción mutigénica y modificadores ambientales implicados en su patogenia.

Si bien hay teorías que implican el paso de péptidos por una alteración de la mucosa con respuesta inmune con afección del SNC, existe poca evidencia para apoyar esta hipótesis. Se ha reportado alteración en la permeabilidad proteica intestinal en pacientes autistas, sin

embrago faltan más estudios para permitir un sostener dicha asociación. El efecto de la dieta tampoco ha sido completamente dilucidado (20).

Déficit cognitivo

De la base de datos de la Clínica Mayo se tomó a pacientes con enfermedad celíaca demostrada por biopsia que presentaron déficit cognitivo progresivo dentro de los 2 años del inicio de los síntomas, o con exacerbación severa de la enfermedad celíaca. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico alternativo de deterioro cognitivo. Se identificaron 15 pacientes en un análisis de 35 años, en su mayoría hombres (61,5%) y adultos (edad promedio 64 años). En siete pacientes se realizó resonancias magnéticas que demostraron hiperintensidades en T2 no específicas. En 4 pacientes se encontraron deficiencias de folato, vitamina B12 o vitamina E. Tres pacientes mejoraron o estabilizaron su déficit cognitivo con dieta sin gluten (21). Se requieren más estudios para llegar a una conclusión válida.

Alteraciones radiológicas

En la tomografía computarizada de cráneo, tal como se comentó previamente, es posible encontrar calcificaciones occipitales, las que tienen un significado incierto. Es importante realizar un diagnóstico diferencial de dichas lesiones ya que el espectro de patologías asociadas es amplio y no son sinónimo de enfermedad celiaca (tabla 2).

Al realizar resonancias magnéticas cerebrales en niños celíacos es posible encontrar en hasta un 20% de los casos alteraciones focales inespecíficas de sustancia blanca (22). Dichas lesiones pueden representar una manifestación extraintestinal de la enfermedad celíaca. Podrían tener un origen isquémico como resultado de vasculitis o causados por desmielinización inflamatoria. El valor pronóstico es incierto, y debe ser dilucidado en estudios.

Conclusiones

La enfermedad celíaca puede tener síntomas neurológicos ya sea como manifestación inicial o en el transcurso de la enfermedad. De éstas las manifestaciones más frecuentes son

la ataxia cerebelosa y la neuropatía periférica. Existen múltiples casos y series reportadas de asociación a otras manifestaciones neurológicas tales como cefalea, epilepsia, autismo, depresión y déficit cognitivo, que requieren de más estudios antes de asumirlos como asociaciones significativas con mecanismos fisiopatológicas comunes. La dieta sin gluten tiene una respuesta variable y controvertida según el tipo de complicación de que se trate, con beneficio disímil entre distintas experiencias publicadas. Se requiere mayor investigación en esta área para llegar a conclusiones de mayor significancia.

Tabla 1
Enfermedad celíaca y asociación a
enfermedades gastrointestinales y no gastrointestinales

Gastrointestinales	No gastrointestinales		
	Neurológicas	Extra-neurológicas	
		Autoinmunes	No autoinmune
Linfoma intestinal	Ataxia cerebelosa	Diabetes Mellitus tipo 1	Síndrome Down
Alteración pruebas hepática	Neuropatía periférica	Tiroiditis autoinmune	Osteoporosis
Cirrosis Biliar Primaria	Miopatía	Síndrome Sjögren	Infertilidad
Hepatitis autoinmune	Encefalitis	Lupus	Defectos esmalte dental
Colangitis autoinmune	Vasculitis cerebral	Artritis reumatoidea	Autismo
Adenocarcinoma intestinal	Migraña / Cefalea	Dermatitis Herpetiforme	Linfoma no Hodgkin
Cáncer esofágico	Mioclonus	Deficiencia IgA selectiva	Miocardopatía dilatada
Cáncer orofaríngeo	Mielopatía	Estomatitis aftosa	Artritis juvenil
	Polimiositis	Vitiligo	Sd Turner
	Demencia	Alopecia areata	
	Epilepsia	Psoriasis	
	Depresión	Síndrome Addison	
	Déficit cognitivo	Trastornos reproducción	
	Mononeuritis múltiple		
	Síndrome Guillain Barré		
	Ataxia mioclónica progresiva		
	Leucoencefalopatía multifocal		
	Miositis por cuerpos de inclusión		

Tabla 2
Diagnósticos diferenciales de calcificaciones occipitales

Calcificaciones Occipitales Bilaterales

Enfermedad celíaca
Deficiencia de folato
Metrotexato intratecal
Radioterapia
Fenitoina
Idiomática
Síndrome Stuger Weber
Esclerosis tuberosa
Malformación Arterio Venosas
Síndrome de MELAS
Neurocisticercosis
Tumores cerebrales primarios
Metástasis Pulmonares
Angioma cavernoso
Encefalopatía relacionada a infecciones
Encefalopatía relacionada al metabolismo de calcio
Hipotiroidismo

Referencias:

1. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of celiac disease. *Gut*. 2002; 50: 624-8.
2. Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, (eds). *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey, 1997.
3. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol*. 2004; 251: 1393-7.
4. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, Latov N. Celiac neuropathy. *Neurology*. 2003; 60: 1581-5.
5. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 1262-6.
6. Canales P, Mery VP, Larrondo FJ, Bravo FL, Godoy J. Epilepsy and celiac disease: favorable outcome with a gluten-free diet in a patient refractory to antiepileptic drugs. *The Neurologist*. 2006; 12: 318-21.
7. Bushara KO Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 92-7.
8. Anheim M, Degos B, Echaniz-Laguna A. Ataxia associated with gluten sensitivity, myth or reality?. *Rev Neurol*. 2006; 162: 214-21.
9. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006; 66: 373-7.
10. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*. 1988; 352: 1582-5.
11. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126: 685-91.
12. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 560-3.
13. Gibbons CH, Freeman R. Autonomic neuropathy and coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 579-81.

14. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünewald RA, et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle Nerve*. 2007; 35: 443-50.
15. Chapman RW, Laidlow JM, Colin-Jones D. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *BMJ*. 1978; 2: 250-1.
16. Luostarinen L, Dastidar P, Collin P, et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol*. 2001; 46: 187-91.
17. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, et al. Association between migraine and Celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol*. 2003 ; 98: 625-9.
18. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci*. 2003; 24: 311-7.
19. Zelnik N, Pacht A, Obeid. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*. 2004; 113: 1672-6.
20. Elder JH, Shankar M, Shuster J. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36: 413-20.
21. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*. 2006; 63: 1440-6.
22. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. *Pediatrics*. 2001; 108: E21.
23. González S, Rodrigo L, Salas-Puig J, Astudillo A, Fuentes D, López-Vázquez A, López-Larrea C. Progressive myoclonic ataxia associated with antibodies against Purkinje cells in a celiac patient. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005; 97: 918-21.
24. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology*. 2002; 58: 1221-6.
25. Bushara KO, Goebel SU, Shill H, Goldfarb LG, Hallett M. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 2001;49: 540-3.
26. Bushara KO, Nance M, Gomez CM. Antigliadin antibodies in Huntington's disease. *Neurology* 2004; 62: 132-3.