

Neurogluten: patología neurológica por intolerancia al gluten

Carlos Hernández-Lahoz, Gerard Mauri-Capdevila, Juan Vega-Villar, Luis Rodrigo

Resumen. La intolerancia al gluten es un proceso sistémico de naturaleza autoinmune que se desarrolla, en sujetos con predisposición genética, al ingerir gluten. Aparece a cualquier edad y permanece a lo largo de toda la vida. Es más frecuente en mujeres, como ocurre con otras enfermedades autoinmunes. La enfermedad celíaca es la forma intestinal, así como la representación más importante del conjunto de patologías autoinmunes por gluten que involucran a diferentes sistemas. La afectación neurológica, con o sin enteropatía, es también frecuente y en su patogénesis intervienen el ataque inmunológico al tejido nervioso central y periférico y los cambios neurodegenerativos acompañantes. La expresión clínica es variada, pero los síndromes más comunes son la ataxia cerebelosa y la neuropatía periférica. Por último, la intolerancia al gluten se asocia, en variable proporción, a otras enfermedades complejas y podría influir en su evolución. La detección temprana de los casos de intolerancia al gluten con manifestaciones neurológicas podría proporcionar, con el tratamiento de la dieta sin gluten, un notable beneficio a los pacientes.

Palabras clave. Complicaciones neurológicas. Enfermedad celíaca. Intolerancia al gluten.

Servicio de Neurología (C. Hernández-Lahoz, G. Mauri-Capdevila, J. Vega-Villar); Servicio de Aparato Digestivo (L. Rodrigo); Hospital Universitario Central de Asturias; Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia:

Dr. Carlos Hernández Lahoz. Arzobispo Guisasaola, 42, 6.º C. E-33008 Oviedo (Asturias).

E-mail:

carloshlahoz@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 22.06.11.

Cómo citar este artículo:

Hernández-Lahoz C, Mauri-Capdevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L. Neurogluten: patología neurológica por intolerancia al gluten. Rev Neurol 2011; 53: 287-300.

© 2011 Revista de Neurología

Introducción

Gluten

La harina de trigo constituye el principal ingrediente del pan, la bollería y la pasta, alimentos que forman parte creciente de nuestra dieta. El 60-70% de su contenido es almidón, un hidrato de carbono de alto valor energético, y el 15-20% gluten, un conjunto proteico que dota a esos productos de características aperitivas (miga esponjosa y corteza crujiente).

Otros cereales de menor consumo, que también contienen gluten, son la cebada, el centeno y la avena. En cambio, el arroz, el maíz, el sorgo y el mijo están libres de gluten.

El trigo tiene el genoma más complejo de todos los cereales. La planta ha evolucionado a lo largo del tiempo, desde la forma silvestre a la variedad panadera, con capacidad de adaptación a climatologías diversas. Los modernos cultivos, basados en el abonado nitrogenado intensivo, mejoran el rendimiento de las cosechas y producen granos cada vez más ricos en gluten.

El gluten del trigo está compuesto por gliadinas y gluteninas. Las gliadinas son prolaminas (compuestos con abundancia de glutamina y prolina)

que tienen propiedades inmunotóxicas, sobre todo la alfagladina, un péptido de 33 aminoácidos que resiste la acción de las proteasas del intestino humano. Las hordeínas de la cebada y las secalinas del centeno son otras prolaminas equivalentes a las gliadinas del trigo [1].

Intolerancia al gluten

Es un proceso sistémico de naturaleza autoinmune, que afecta a sujetos sensibles por predisposición genética, al exponerse al gluten. Aparece a cualquier edad y permanece a lo largo de toda la vida. Es más frecuente en mujeres, como ocurre con otras enfermedades autoinmunes [2].

La intolerancia o sensibilidad al gluten tiende a verse hoy como un conjunto de patologías autoinmunes que se extienden a diferentes sistemas. Aunque la patología intestinal es la más representativa, la neurológica también es común e importante [3].

Es típico hablar de enfermedad celíaca (EC) como proceso cardinal, al que pueden asociarse otros síndromes autoinmunes, en su mayoría extraintestinales. La mayor dificultad conceptual reside en seguir denominado EC a las manifestaciones sistémicas cuando la enteropatía que las acompaña es escasa o nula [4,5].

Enfermedad celíaca

Clínica y prevalencia

La EC es la enteropatía que resulta de la interacción entre una genética predisponente y el gluten como elemento desencadenante de la respuesta inmunológica. La sensibilidad al gluten produce expresiones clínicas muy distintas.

La forma clásica de EC con diarrea, dolor y distensión abdominales es típica de los niños y ocasiona malabsorción intestinal y retraso del crecimiento. En los adultos predomina la forma atípica, con poca o nula enteropatía y afectación común de otros órganos o sistemas, dando anemia ferropénica, osteoporosis, artritis, infertilidad, alteraciones de la función hepática o del sistema nervioso [6].

La prevalencia de la EC, sumadas las formas infantiles y del adulto, alcanza al 1% de la población, con aumento del número de casos en los últimos años y un cambio de paradigma: la forma del adulto es ahora mucho más frecuente que la forma pediátrica, con una ratio de 9 a 1 [7].

Marcadores genéticos

El riesgo a padecer la EC tiene una fuerte asociación con algunas variantes alélicas de la región HLA-II (*human leukocyte antigen*) del complejo principal de histocompatibilidad, localizadas en el brazo corto del cromosoma 6.

El 90% de los pacientes presenta el haplotipo HLA-DQ2 positivo, que codifica los genes DQA1*0501 y DQB1*0201, representados sólo en el 30% de los controles sanos. El 5-10% de celíacos con DQ2 negativo suele expresar alelos del haplotipo HLA-DQ8 (DQA1*0301 y DQB1*0302) [8].

Estos marcadores genéticos, también presentes en la población general, constituyen una condición necesaria, pero no suficiente, para padecer la EC. Aún queda una pequeña proporción de pacientes celíacos HLA-DQ2/DQ8 negativos (5-10%), cuyos genes de predisposición están fuera de la región HLA-II y son menos conocidos.

Hay estudios de asociación del genoma completo en curso para conocer y ampliar los *loci* implicados en la predisposición a padecer la EC, y en la asociación de ésta con otras enfermedades autoinmunes [9,10].

Inmunogenidad de la gliadina en el intestino

La gliadina ingresa en el tubo digestivo con los alimentos que contienen gluten. En el intestino delgado,

atraviesa el epitelio intestinal y es deamidada en la lámina propia por la transglutaminasa tisular isotipo 2 (TG-2), adquiriendo la molécula con la deamidación una elevada inmunogenicidad.

Las células presentadoras de antígenos son células dendríticas, derivadas de los monocitos de la sangre, que han seguido un proceso de adaptación al microambiente intestinal. En su superficie expresan moléculas HLA-DQ2 o DQ8 sobre las que se deposita la gliadina deamidada. Las células dendríticas, en la lámina propia del intestino delgado, entran en contacto con los linfocitos T CD4+, que cuentan con un receptor para el antígeno gliadínico [4].

Las células dendríticas, acopladas a los linfocitos a través del enlace gliadínico, establecen, asimismo, otros puentes de comunicación molecular entre ambas células. Las células dendríticas enseñan a los linfocitos, por medio de señales coestimuladoras, a tolerar determinadas moléculas y a rechazar otras. Provocan también su activación y les señalan qué perfil de citocinas deben producir y qué emigración han de llevar para realizar un ataque inmunológico contra la enzima transglutaminasa tisular (TG).

La TG-2 es un isotipo de la enzima con amplia presencia en el tejido conectivo, donde forma estructuras muy estables mediante entrecruzamientos moleculares (*crosslinking*) con los polímeros proteicos. En sujetos con predisposición genética, las respuestas de los linfocitos T CD4+ y B a la gliadina deamidada convierten a la TG-2 en el autoantígeno cardinal, en la patogenia de la EC.

Los linfocitos activados dan lugar a una respuesta inflamatoria intestinal de perfil TH-1, que va a ocasionar cambios patológicos característicos en la mucosa de los individuos celíacos. Sin embargo, no se conoce bien la fisiopatología de la intolerancia al gluten en otros tejidos, cuando la enteropatía es escasa o nula [11,12].

Enteropatía celíaca

En la EC, la inflamación de la pared intestinal varía desde la mera linfocitosis intraepitelial a la grave infiltración mononuclear subepitelial de la lámina propia. Cuando el daño es mayor, hay cambios en la estructura de la mucosa intestinal con atrofia vellositaria e hiperplasia de las criptas.

La clasificación histopatológica de Marsh gradúa en tipos, que van de 0 a 4, las lesiones de la mucosa y la submucosa: el tipo 0 corresponde a la mucosa normal, los tipos 1 y 2 representan grados, de menor a mayor, de infiltración linfocitaria, y a partir del tipo 3 se caracterizan las alteraciones estructurales de la mucosa [13].

El criterio de referencia diagnóstico se basa en los cambios histológicos característicos de la mucosa intestinal que muestra la biopsia duodenal obtenida por gastroscopia. No obstante, hay otras causas de atrofia vellositaria intestinal. El informe anatomopatológico debe completarse con la respuesta favorable a la dieta sin gluten (DSG), que es la prueba definitiva que avala los resultados anteriores [14,15].

Enfermedad celíaca como trastorno autoinmune

Ciertas variantes genéticas predisponen a la autoinmunidad. Por pérdida de tolerancia a los antígenos propios, los mismos individuos pueden presentar diversas enfermedades autoinmunes. En éstas, el sistema inmune, a partir de la exposición a antígenos desconocidos, desarrolla respuestas anómalas contra las moléculas de los tejidos del propio organismo.

La EC es una enfermedad autoinmune mediada por células T, en la que, a diferencia del resto, se conoce el antígeno extraño (gliadina) que provoca la formación de anticuerpos contra la TG-2, convirtiéndose en el antígeno propio o autoantígeno [16].

En los pacientes con EC y sus familiares de primer grado, se asocian, con mayor frecuencia que en la población general, otras enfermedades autoinmunes, como dermatitis herpetiforme, diabetes mellitus tipo 1, así como tiroiditis, hepatitis y alopecia autoinmunes. Por otra parte, algunos pacientes con enteropatía de largo tiempo de evolución pueden desarrollar malignidad en el tracto intestinal [17].

Las infecciones intestinales, con aumento transitorio de la permeabilidad intestinal y otras situaciones, como el tratamiento prolongado con interferón α para la hepatitis crónica por el virus C, pueden desencadenar o agravar la EC, al potenciar, en sujetos predispuestos, el daño ocasionado por el gluten [18,19].

Marcadores serológicos típicos

Aunque la inmunidad humoral no parece desempeñar un papel patogénico mayor en la EC, sí que se ha explotado con fines diagnósticos. En el suero de los pacientes celíacos se han descrito anticuerpos frente a reticulina, gliadina (AGA), endomisio (EMA) y transglutaminasa tisular (ATA).

Los anticuerpos frente a la enzima de la mucosa intestinal TG-2 de tipo IgA (ATA-2 IgA) constituyen, en la práctica clínica de la última década, el marcador serológico más empleado para la detección de EC. Ello se debe a su fácil realización, bajo coste mediante técnica comercial de ELISA, y elevadas sensibilidad y especificidad, próximas al 90%, cuando existe atrofia vellositaria intestinal [20].

Se ha comprobado que la positividad de los ATA-2 IgA depende de la intensidad y gravedad de la lesión histológica duodenal. Su sensibilidad disminuye si no hay atrofia de las vellosidades intestinales o es muy leve. Por tanto, tienen baja utilidad para la detección de las formas del adulto, con escasa enteropatía. Se recomienda en estos casos bajar el umbral de positividad a 2 U/mL. Obviamente, esta determinación tampoco sirve en los casos de déficit de IgA, que, además, forman un grupo de riesgo para padecer EC [21].

El diagnóstico de EC es válido sin biopsia en niños con clínica digestiva compatible, HLA-DQ2 positivo y valores de ATA-2 IgA superiores a 100 U/mL. La mayoría de gastroenterólogos infantiles ve estos datos tan coincidentes con la atrofia vellositaria franca que cree innecesario proponer la biopsia [22].

Nuevos marcadores serológicos

Se ha introducido recientemente un nuevo marcador serológico con mayor valor predictivo para detectar EC, en los casos de bajo grado de atrofia vellositaria. Se trata de los anticuerpos antipeptidos relacionados con la gliadina deamidada, tanto IgA como IgG (DGP dual). Aunque se dispone de limitada experiencia, los más específicos parecen ser los DGP IgG, que son los que tendría que realizar el laboratorio ante una sospecha clínica de EC, cuando los ATA-2 IgA sean negativos [23].

En una serie de casos con comprobación histológica intestinal de EC (lesiones tipo 3a o mayores, según la clasificación de Marsh, modificada por Oberhuber en 1999), el grupo con seropositividad para ATA-2 IgA era igualmente positivo para DGP dual. Sin embargo, el grupo con seronegatividad para ATA-2 IgA aumentaba la sensibilidad diagnóstica en un 25% mediante seropositividad para DGP dual. El estudio destacaba el interés de esta determinación en el cribado de EC con ATA-2 negativos [24].

La presencia de otros anticuerpos específicos de órgano, como antitiroperoxidasa o antimitocondriales, en pacientes con EC parece relacionada con la asociación, en el mismo paciente, de una segunda enfermedad autoinmune [15].

Patología del sistema nervioso por intolerancia al gluten

Síndromes neurológicos más frecuentes

Hace más de 50 años que hay recogidos en la bibliografía casos clínicos de pacientes con diagnóstico

anatomopatológico de EC y afectación del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP). La prevalencia de las complicaciones neurológicas en la EC es difícil de evaluar. Los celíacos de las clínicas digestivas suelen tener enteropatía manifiesta, lo que no es usual en la afectación neurológica por sensibilidad al gluten. Por otra parte, no todos los síntomas neurológicos que se recogen retrospectivamente pueden corresponder a una misma causa.

En una serie retrospectiva de 148 celíacos de diferentes edades, 26 tenían síntomas neurológicos, aunque sólo 18 (12%) presentaban síndromes relacionados con intolerancia al gluten. Alguno era portador de más de uno. La clínica neurológica había aparecido, en la mayoría, después de la digestiva [25].

En otra serie prospectiva de 71 pacientes con EC (16 hombres y 55 mujeres, con edad media de 36 años), incluidos consecutivamente, aparecieron complicaciones neurológicas en 16 (22%), repartidas a partes iguales entre cefaleas, depresión, neuropatías por atrapamiento (mediano, cubital) y polineuropatías sensitivomotoras [26].

La forma de selección de la muestra, un aviso de participación a través de la sociedad celíaca alemana, distorsiona la elevada cifra de complicaciones neurológicas que apareció en un grupo de 72 pacientes, con diagnóstico de EC confirmado por biopsia duodenal (Marsh 3). A pesar de que todos estaban bajo DSG, sólo el 15% estaba libre de síntomas neurológicos o psiquiátricos. La edad media era de 51 años y la relación mujer:varón de 6:1. Los síndromes de ataxia, polineuropatía y depresión o alteraciones de la personalidad afectaban cada uno al 35% de los pacientes, a veces coincidiendo más de uno en el mismo individuo. La ataxia por déficit propioceptivo era más frecuente que la cerebelosa. La polineuropatía era de predominio sensitivo y muchas veces se acompañaba de hiporreflexia o arreflexia. Otro 28% tenía migrañas; un 19% atrapamiento del mediano por canal carpiano; un 8% neuritis vestibular; un 6% epilepsia; y un 3% mielitis [27].

Las complicaciones neurológicas por intolerancia al gluten requieren una larga exposición a éste, de ahí que sean propias de adultos y mucho menos frecuentes en niños. Los celíacos infantiles tienen menos riesgo que los adultos para desarrollarlas, porque se diagnostican antes y dejan desde ese momento de exponerse al gluten, tienen diferente susceptibilidad a los procesos inmunomediados y siguen con más facilidad la DSG que las personas mayores [28].

La prevalencia de síndromes neuropsiquiátricos en una amplia muestra de 835 niños con demostrada sensibilidad al gluten fue sólo de 1,79%, ligeramente más alta que en los controles ($p = 0,04$) [29].

Los síndromes neurológicos secundarios a inmunosensibilidad a la gliadina que se ven con mayor frecuencia son la ataxia cerebelosa y la neuropatía periférica, un poco más la segunda que la primera, y muchas veces ambas coincidiendo en el mismo paciente. En la mayoría de casos, la lesión intestinal es poco relevante y no sobrepasa el grado de enteritis linfocitaria [30].

Marcadores serológicos clásicos en neurogluten

Neurogluten es la denominación que abarca a toda la patología neurológica producida o influenciada por la intolerancia al gluten. En el primer caso estaríamos hablando de causalidad, y en el segundo de asociación o coexistencia con otra patología.

Los autores con mayor dedicación a este grupo de enfermedades han basado los diagnósticos de causalidad en las siguientes pruebas:

- Biopsia intestinal compatible con enteropatía celíaca, aunque fuera asintomática.
- Presencia de AGA IgG/IgA elevados en suero (ya que ni los ATA-2 IgA ni los previos EMA, de la misma significación, se correlacionaban con la clínica neurológica).
- Respuesta favorable a la DSG, clínica o serológica (descenso de los títulos).

Los AGA carecen de especificidad para el diagnóstico de EC y pueden ser positivos tanto en sujetos normales como en enfermedades neurológicas de diversas etiologías. Aunque no son buenos marcadores de neurosensibilidad al gluten, han sido los que más han manejado los investigadores hasta fechas recientes, ya que eran los de mayor correlación con la clínica neurológica.

Para reforzar su valor diagnóstico, demostraban primero que los títulos de AGA estaban significativamente elevados en el grupo de pacientes con sensibilidad al gluten frente a población general y respecto a pacientes con otros procesos neurológicos. Tras el seguimiento prolongado de la DSG, durante un año, se comprobaba si el descenso de los AGA coincidía con la mejoría o la estabilización clínica del paciente y, en este caso, se anotaba el resultado como favorable. Los pacientes con diagnóstico y tratamiento más tempranos respondían mejor que los de más larga evolución. Cuando algún caso se apartaba de este esquema, suponían que el paciente no seguía bien la DSG, aunque afirmara lo contrario, y lo excluían para no contaminar los resultados de la serie [30].

Los AGA reaccionan contra la sinapsina I neuronal, tanto en tejidos de procedencia animal como

humana. Se trata de una fosfoproteína con función enzimática, ubicada en las sinapsis axonales de la mayoría de las neuronas del SNC y SNP. Tiene localización presináptica y regula la liberación de neurotransmisores [31].

Variedades de ATA

Las TG son una familia de enzimas compuesta por nueve isotipos, de los que hay que destacar los tres siguientes:

- *TG-2*: también denominada TG intestinal, es el isotipo más abundante y más extendido por el resto de tejidos. En la EC, es el principal autoantígeno. Se acumula en los focos de inflamación aguda, como respuesta al estímulo de citocinas proinflamatorias (interleucina 6 y factor de necrosis tumoral α). Esto, sobre todo, ocurre en el intestino de pacientes con EC, pero también puede verse en otras áreas y patologías, por ejemplo, en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- *TG-3*: también conocida como TG epidérmica, es el principal autoantígeno en la dermatitis herpetiforme.
- *TG-6*: constituye el principal autoantígeno en el neurogluten.

El espectro de manifestaciones relacionadas con la sensibilidad al gluten ha ganado en comprensión con la identificación de varios isotipos de TG. Frente a esos isotipos, están los correspondientes ATA, que pueden encontrarse en el suero y los diferentes tejidos:

- *ATA-2 IgA*: es el mejor marcador sérico de EC. Se deposita en la mucosa digestiva antes de aparecer en suero y antes de que el paciente desarrolle atrofia vellositaria.
- *ATA-3 IgA*: es el marcador sérico más específico de dermatitis herpetiforme. La enfermedad se caracteriza por un *rash* vesicular que causa intenso prurito. La dermatitis herpetiforme tiene tan estrecha relación con la EC que, para algunos, no sería otra cosa que la manifestación dermatológica de la EC, aunque los síntomas gastrointestinales sean poco prominentes e incluso puedan faltar. El mismo anticuerpo puede detectarse en neurogluten con enteropatía [32].
- *ATA-6 IgA*: es el marcador circulante más específico para neurogluten sin enteropatía. Está presente entre un tercio y la mitad de las ataxias por gluten sin enteropatía, pero sólo en el 15% de individuos celíacos. La mayoría de laboratorios no dispone aún de esta determinación [33].

Como veremos, hay deposición de ATA-6 en el tejido nervioso y probablemente síntesis intratecal. De momento, se tiene evidencia de síntesis intratecal de ATA-2 en algunos casos de neurogluten [34,35].

No es difícil pensar que acabará incluyéndose un *set* de ATA-2, 3 y 6 IgA y DGP IgG para el cribado del suero de los pacientes con sospecha de intolerancia al gluten, igual que servirán esos marcadores para comprobar la reducción de los títulos primero y la seronegatividad después en los pacientes que siguen la DSG.

Depósito de inmunocomplejos en neurogluten

Hay depósito de ATA-2 IgA en la mucosa intestinal de pacientes con EC antes de que se detecten circulantes en suero [36].

Se ha demostrado la transferencia pasiva de síntomas a ratones, a través de sueros de pacientes con anticuerpos AGA, ATA-2 y otros no identificados. La inyección de suero de pacientes con ataxia por gluten (AG) en el ventrículo lateral cerebral de los roedores producía, a las tres horas, un marcado desequilibrio, que persistía horas después, hasta desaparecer al día siguiente [37].

El análisis *post mortem* de la ataxia sin enteropatía ha demostrado acúmulos de ATA-2 y ATA-3 dentro de los infiltrados pericapilares de los territorios vasculares del cerebelo, troncoencéfalo y médula. Más importante era la deposición de IgA intensamente positiva para ATA-6 en todo el parénquima cerebeloso, sin obligada proximidad vascular [35,38].

El comportamiento de los anticuerpos contra las células de Purkinje en las ataxias implica que la gliadina y la célula comparten epítomos comunes [39].

Ataxia por gluten

La primera serie de complicaciones neurológicas en pacientes celíacos, en forma de ataxia grave y no regresiva a pesar de la DSG, fue descrita en 1966. Se aportaron varios estudios clinicopatológicos y, en todos los casos, se demostró que había pérdida de células de Purkinje en el córtex cerebeloso y desmielinización espongiiforme de las columnas dorsales y laterales en la médula espinal; pero sólo en algunos de ellos se encontraron infiltrados linfocitarios en esas localizaciones [40].

La AG empieza a tener presencia continuada en la bibliografía desde hace poco más de una década, a partir del centenario y pico de casos comunicados por Hadjivassiliou et al y seguidos durante varios años, que han sido el núcleo de la investigación sobre neurogluten [41,42].

El inicio más frecuente ocurre en la sexta década y están representados ambos sexos por igual. Se trata de ataxias esporádicas, con el dato en común de títulos más elevados de AGA (IgA o IgG) que los del grupo control. Hay un problema para la definición de esta entidad con el apoyo de ese marcador inmunológico. Hasta un 12% de sujetos sanos tiene AGA positivos, y el porcentaje aún es mayor en las ataxias familiares.

En el cuadro clínico predominan los trastornos de la marcha. Hay disartria y signos cerebelosos tanto axiales como apendiculares. Muy en segundo plano puede haber temblor posicional, cefálico o de manos. En el 60% de AG hay neuropatía periférica con síntomas de acorchamiento en manos o pies y alteraciones neurofisiológicas de daño axonal.

La AG tiene un comienzo más insidioso y menos agudo que la degeneración cerebelosa paraneoplásica y no cursa con trastornos autonómicos, como la atrofia multisistémica. En la AG se observa un incremento de otras enfermedades autoinmunes, como diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa e hipotiroidismo, sin que sea raro encontrar títulos de anticuerpos elevados, aunque el sujeto conserve función eutiroidea.

Apenas el 10% de los pacientes refiere síntomas gastrointestinales, pero un tercio tiene evidencia de enteropatía celiaca en la biopsia, lo que viene a coincidir con el 38% de sueros positivos para ATA-2 IgA. Sin embargo, cuando en el cribado se incluyen marcadores más específicos, las positividades son mayores: un 44% para DGP y un 56% para ATA-6 IgG/IgA [43].

Bürk et al [44] han estudiado 12 casos de AG (extraídos de un total de 104 ataxias cerebelosas episódicas), con edad media al diagnóstico de 55 años (rango 30-76) y comienzo una década antes. Tenían todos en común:

- Títulos AGA elevados en suero.
- Atrofia cerebelosa, tanto de vermis como de hemisferios, en la resonancia magnética (RM), cuya intensidad parece relacionada con el tiempo de evolución del síndrome y aún más con su curso evolutivo, mientras que las estructuras del tronco tienen aspecto normal.
- Líquido cefalorraquídeo con valores rutinarios normales.

Las biopsias duodenales mostraban alteraciones estructurales de la mucosa intestinal en dos casos e infiltrados linfocitarios en cinco. En la mitad de los pacientes se registraron potenciales evocados somatosensoriales patológicos (respuestas corticales con amplitud reducida o tiempo de conducción cen-

tral aumentado) y, en otros tantos, daño axonal periférico en la neurografía. La presencia de un solo alelo de DQ2 (DQA1*0501) ocurría en el 70% de los casos (DQ2 es positivo si están presentes ambos alelos, DQA1*0501 y DQB1*0201) [44].

En el examen neuropsicológico, se detectaron alteraciones compatibles con la disrupción de la circuitaría cognitivoejecutiva y emocional en la que participa el cerebelo [45].

En otra serie de los mismos autores, compuesta por 72 pacientes con biopsia compatible con EC (Marsh 3), había trastornos del equilibrio o de la deambulación en un tercio de los pacientes. La mayoría eran ataxias por déficit aferente propioceptivo, muchas veces con polineuropatía asociada. El resto, ataxias vestibulares o cerebelosas [27].

También hay AG en Japón, con clínica y alteraciones de la conducción neuroperiférica y medular superponibles a las occidentales, a pesar de las diferencias entre la población japonesa y la europea, en cuanto a haplotipo y alimentación frumentaria, basada la de ellos en el arroz y la nuestra en el trigo. Pero hay otros alimentos típicos suyos que se preparan con gluten, como los palitos de cangrejo y pescado. Igual que otras partes, la clínica y los datos de laboratorio mejoraron tras la DSG [46].

Un paciente de 68 años con ataxia cerebelosa de más de 20 años de evolución, deterioro cognitivo de aparición más reciente y biopsia duodenal informada como enteritis linfocitaria (Marsh 1) falleció por neumonía. La familia autorizó la autopsia limitada al encéfalo. Los principales hallazgos del estudio clinicopatológico fueron:

- Pérdida de células de Purkinje en el córtex cerebeloso.
- Infiltrados perivasculares y parenquimatosos, en cerebelo y olivas inferiores, compuestos por linfocitos T CD8+ con parcial expresión de perforina y granzima B, lo que sugería un proceso activo citotóxico.
- Inclusiones argirófilas en neuronas y células gliales del núcleo basal de Meynert [47].

Tratamiento de la ataxia por gluten

Todo retraso diagnóstico deja vía libre a la progresión de la ataxia y del resto de síntomas. El curso puede ser lineal o con agravaciones temporales. El diagnóstico precoz de la intolerancia al gluten permite, en cambio, evitar esa evolución y obtener mediante el tratamiento recuperaciones, que se aprecian desde los primeros meses.

La principal recomendación terapéutica, igual para la enfermedad celiaca como para la intolerancia al

gluten, es la DSG, estricta y continuada. Puede hacerse bajo esa etiqueta una dieta excelente, tanto en lo nutritivo como en lo apetitoso, aunque siempre habrá limitaciones que generen molestias y alternativas que encarezcan los productos alimenticios [15].

Para los alimentos naturales no hay problema. La DSG incluye toda clase de frutas, verduras y hortalizas; legumbres, carnes y pescados; leche, miel y huevos; además de los cereales sin gluten, como arroz y maíz.

El problema está en excluir de la dieta los productos P, procedentes de panaderías, pastelerías y pizzerías, así como los alimentos preparados en cuya elaboración se haya incluido el gluten. Ello exige vigilancia continuada, como bien recomiendan las asociaciones de celíacos (que siempre están dispuestas a asesorar en la preparación de menús caseros, tan sabrosos como exentos de gluten).

La industria alimentaria emplea extensamente el gluten por sus propiedades aglutinantes a bajo precio. En la industria cárnica se emplea para pegar el picadillo que compone salchichas, hamburguesas y embutidos, así como para dar forma regular a éstos, facilitando su corte. En otros usos aparece como espesante de chocolates, cremas y salsas.

El estímulo para crear hábitos nuevos debe tener como meta principal conseguir una mejoría sintomática a medio plazo, y a largo plazo la evolución más favorable de la enfermedad. Sin embargo, un 30% de los pacientes tiene una pobre respuesta a la DSG. La principal causa es su mala adhesión a ella, ya sea por fallos o errores frecuentes [4].

La ingeniería agroalimentaria posiblemente ofrecerá, en poco tiempo, trigos sin gluten, a partir del bloqueo del gen en el complejo genoma de la planta. No como hasta ahora, que las harinas sin gluten se obtienen por su extracción a partir del grano entero. Al fin y al cabo, múltiples modificaciones genéticas de los vegetales se emplean hoy en todo el mundo para mejorar su comestibilidad o dotarles de resistencia a hongos y parásitos [14].

La respuesta al tratamiento de la AG con DSG depende de la duración del síndrome. La prolongada exposición al gluten, en personas susceptibles, conduce a la progresiva pérdida de células de Purkinje y a la atrofia del córtex cerebeloso, generando secuelas irreversibles. La respuesta favorable sólo es posible con actuaciones precoces. Cuando se sigue una DSG estricta y continuada, bajan los títulos de los anticuerpos circulantes, pero aún pueden estar presentes 6-12 meses después del comienzo de la dieta, aunque finalmente se negativizan [30].

Sin embargo, nunca debe darse un caso por perdido, por muy tarde que empiece la DSG. A veces,

las mejorías son inesperadas, siempre que los pacientes no sean muy mayores y la atrofia cerebelosa muy manifiesta en la RM, como hemos tenido ocasión de comprobar en un caso propio. Autores de la experiencia de Hadjivassiliou et al la recomiendan siempre como mejor opción que no hacer nada [48].

Existen voces críticas respecto al concepto de neurogluten, que, sin embargo, justifican terapias sin riesgo, como la DSG, para el posible beneficio de los pacientes. Frente a los mismos problemas, reclaman mayor grado de evidencia a partir de ensayos controlados, para terapias con riesgo, como serían la administración de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), la plasmaféresis o los inmunosupresores [49-51].

Un estudio observacional, sin otra clase de evidencia, acerca del tratamiento con IgIV de una corta serie de AG sin enteropatía, dio como resultado una mejoría en las puntuaciones de las escalas clínicas en los pacientes tratados [52].

Neuropatía periférica por gluten

En una unidad especializada en neuropatías, con evaluación de 400 casos/año, la incidencia de neuropatía celíaca fue del 5%, aceptando el diagnóstico sólo cuando el resultado de la biopsia duodenal era inequívoco y confirmaba atrofia vellositaria. Este porcentaje superaba ampliamente la prevalencia de la EC en la población general, lo que indica que la relación no es casual.

La serie analizada incluía 20 pacientes, con edades comprendidas entre 31 y 84 años. La relación mujer/varón era de 2 a 1. Todos tenían clínica sensitiva en extremidades (parestias, disestesias), pero sólo una minoría en la cara. Un tercio tenía, además, inestabilidad en la marcha o paresias distales. Los estudios neurofisiológicos recogían daño axonal en la mayoría. La DSG se siguió de una mejoría sintomática, al cabo de unos meses, aunque la exploración neurológica no señalaba cambios [53].

En la serie de Sheffield (Reino Unido), la prevalencia de neuropatía celíaca, con enteropatía demostrada mediante biopsia, fue del 9%. Se recogieron 12 casos de neuropatía celíaca entre 140 neuropatías axonales idiopáticas crónicas en un estudio prospectivo que abarcó 10 años. Los estudios neuropatológicos se limitaron a dos casos. El primero fue una biopsia del nervio sural de un paciente de 49 años, con AGA positivos y biopsia duodenal de confirmación de EC, que mostró una extensa degeneración axonal sin infiltración inflamatoria. Era un caso de neuropatía sensitivomotora progresiva, que nunca se había tomado en serio la DSG y mantenía

títulos de AGA persistentemente elevados. El segundo caso se confirmó en la necropsia. Era una paciente de 32 años, que murió a causa de un síndrome combinado de neuropatía y ataxia, de rápida y grave evolución, y a la que en vida se había diagnosticado de enteropatía celíaca mediante biopsia duodenal. El cerebelo presentaba una importante pérdida de células de Purkinje. Las raíces espinales mostraban infiltrados inflamatorios de macrófagos y linfocitos, algunos con marcadores positivos para células T. En la sustancia blanca cerebral y medular, se apreciaban capilares con hipertrofia del endotelio e infiltrados inflamatorios pericapilares [54].

Aunque la polineuropatía sensitivomotora es el síndrome más frecuente, hay un amplio espectro de presentaciones neuropatológicas. Otros dos casos de la bibliografía se manifestaron con clínica motora pura desde el inicio, en forma de debilidad creciente, proximal y distal, de extremidades. Ambos tenían dificultad para caminar de puntillas e imposibilidad para hacerlo de talones. El de mayor progresión tenía también arreflexia. La electromiografía recogía potenciales de denervación y patrones neurogénicos crónicos en los dos. La terapia con IgIV en uno de ellos, seguida de prednisona oral, no produjo mejoría. La DSG, en cambio, logró la progresiva reversión de los síntomas y alteraciones neurofisiológicas en ambos pacientes, con un mayor tiempo de recuperación en el caso de evolución más prolongada [55].

Otros cuatro pacientes adultos con síncope y vahídos ortostáticos, que tenían AGA positivos y biopsia duodenal compatible con EC, fueron diagnosticados de neuropatía autonómica, pero no mejoraron bajo DSG [56].

Ganglionopatía sensitiva por gluten

La afectación de la neurona sensitiva del ganglio radicular posterior, como manifestación del proceso autoinmune desencadenado por la ingesta de gluten, es menos frecuente que la neuropatía sensitivomotora, pero también puede ocurrir, incluso en ausencia de enteropatía.

En el diagnóstico diferencial hay que incluir: otras ganglionopatías sensitivas de patogénesis inmunomediada, como los síndromes de Sjögren y paraneoplásicos; el déficit de vitamina B₁₂ y algunas neuropatías hereditarias con ataxia.

Hadjivassiliou et al han estudiado una serie de 17 pacientes afectados de ganglionopatías sensitivas por gluten, con edad media de 67 años, 10 años de evolución y predominio femenino (un 70% de mujeres). Todos los casos tenían: clínica sensitiva, con o sin ataxia cordonal; potenciales sensitivos neuro-

periféricos, disminuidos o ausentes; y títulos de AGA (IgG, IgA o ambos) elevados. La RM, hecha a la mayoría, incluidos los más afectados, mostraba un cerebelo normal, lo que confirmaba el origen periférico de la ataxia. Sin embargo, el resultado de la biopsia daba enteropatía sólo en siete (41%). De los 15 pacientes que optaron por una DSG continuada, hubo estabilización en 11 (73%) y progresión en cuatro, como en los dos que la rechazaron de entrada. Hubo tres fallecimientos por otras causas. Los hallazgos neuropatológicos fueron: infiltrados linfocitarios y pérdida neuronal en ganglios radiculares posteriores, e infiltrados con desmielinización en raíces espinales, en un caso, y degeneración o desmielinización secundaria de los cordones posteriores, en los otros dos [57].

Miopatía por gluten

Entre las manifestaciones por sensibilidad al gluten, la miopatía es menos frecuente que la neuropatía periférica y la ataxia cerebelosa, a las cuales puede asociarse. La serie de Sheffield consta de 13 casos de miopatía, cuyo comienzo había sido a la edad media de 54 años (rango: 16-76 años). Predominaba en mujeres ($n = 8$) y la mayor debilidad estaba en los músculos proximales. Todos los casos tenían en común: patrón electromiográfico miopático, creatinfosfocinasa elevada y títulos elevados en suero de AGA IgG.

Había enteropatía confirmada por biopsia en seis casos; neuropatía en cuatro y ataxia en dos; y disfunción tiroidea autoinmune o elevados títulos de anticuerpos anticuerpos en cinco. Se practicó biopsia muscular a todos los pacientes. En seis había cambios inflamatorios crónicos semejantes a los de las polimiositis, con predominio de linfocitos T en los infiltrados endomisiales. Otro caso se parecía más a una miositis con cuerpos de inclusión. El resto tenía cambios miopáticos menores e inespecíficos. El tratamiento con DSG más terapia inmunosupresora se aplicó en seis casos y produjo mejoría clínica y analítica en cinco, y sólo analítica en uno. La DSG sola bastó para la mejoría en los cinco casos que la siguieron estrictamente. Hubo dos pacientes que no aceptaron tratamiento, con el resultado de empeoramiento progresivo en uno y sin apreciables cambios en el otro [58].

Enfermedades complejas en las que puede influir la intolerancia al gluten

Es un capítulo interesante y abierto a discusión. Se trata de analizar, a través de la bibliografía, la influen-

cia de la intolerancia al gluten sobre una enfermedad principal, cuando ambas coinciden con mayor frecuencia que la anecdótica. Se presentan dos dificultades. La primera estriba en reconocer la intolerancia al gluten asociada a otra enfermedad autoinmune o a un síndrome multicausal, mucho más aparentes. La segunda dificultad está en incorporar la DSG, como parte de ese mismo reconocimiento, al tratamiento habitual y valorar su efecto sobre ambos procesos.

Epilepsia y gluten

La prevalencia de la epilepsia en celíacos (1,2-5%) es más alta que en la población general. El síndrome CEC (celíaca, epilepsia y calcificaciones occipitales) se conoce en la bibliografía a partir de un estudio multicéntrico italiano que investigó esa asociación en niños y jóvenes [59].

Es una condición esporádica, poco frecuente y un poco más presente en niñas. Los casos referidos hasta ahora no llegan a 200, procedentes en su mayoría de Italia, Argentina y España. La clínica digestiva no siempre es manifiesta. La epilepsia suele empezar en la primera década. En la semiología de las crisis predominan los síntomas visuales o los signos versivos motores, con o sin secundaria generalización.

Las anomalías focales en el electroencefalograma (EEG) también tienen muchas veces localización occipital. La respuesta a los antiepilépticos varía desde el control de las crisis a la resistencia a los fármacos. Las calcificaciones occipitales corticosubcorticales se ven mejor con tomografía computarizada. Suelen ser bilaterales, con tendencia a extenderse a lo largo del tiempo. No captan contraste, ni se acompañan de atrofia lobar o hemisférica. La base patológica es una angiomatosis pial. Las calcificaciones se parecen lejanamente a las de la angiomatosis encefalotrigeminal o síndrome de Sturge-Weber, sin que haya relación entre ambos procesos.

El tratamiento con DSG resulta excelente tanto para la EC como para el resto de los componentes del síndrome: las crisis se controlan y las calcificaciones dejan de extenderse. Cuando el tratamiento se introduce muy tarde o se trata de casos graves de encefalopatía epiléptica, los resultados son peores. Hay pacientes que no se adaptan a seguir la DSG y continúan con crisis. Un caso resistente a los fármacos con calcificaciones occipitales unilaterales respondió cuando se efectuó mediante cirugía su resección [60,61].

En ocasiones, el síndrome CEC está incompleto, ya que sus tres componentes no aparecen a la vez. Los enigmas fisiopatológicos de éste tienen que re-

lacionarse con la afectación temprana del SNC en niños portadores de intolerancia al gluten [62].

La epilepsia del lóbulo temporal medial con esclerosis del hipocampo (ELT + EH) es una constelación que se distingue por su resistencia a la terapia antiepiléptica y su evolución potencialmente progresiva, con un típico comienzo entre los 4 y 16 años de edad y el antecedente de convulsión febril prolongada en la mayoría. La frecuencia de sensibilidad al gluten es alta en estos pacientes.

En una serie de 48 pacientes consecutivos con epilepsias relacionadas con la localización, 16 casos tenían ELT + EH, y de éstos, el 44% ($n = 7$) cumplía criterios de sensibilidad al gluten:

- Títulos elevados de AGA en todos (y de ATA en la mitad).
- Genotipos DQ2/DQ8 positivos en todos.
- Biopsias duodenales positivas en casi todos ($n = 6$), repartidas a partes iguales entre atrofia de vellosidades y enteritis linfocitaria. Sólo un caso tenía mucosa normal [63].

El beneficio de la DSG se extendió a otros casos de epilepsia. Entre ellos, el de un niño de 3 años y medio con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, que tenía numerosas ausencias atípicas y crisis atónicas durante el día, y ocasionales tonicoclónicas generalizadas durante el sueño; con resistencia a los fármacos antiepilépticos; EEG con actividad lenta de fondo y frecuentes complejos punta-onda lenta; y RM normal. El diagnóstico de EC se orientó por una clínica anterior de vómitos con títulos elevados de ATA-2 IgA y se confirmó mediante una biopsia yeyunal. A partir de una estricta DSG, se obtuvo un gradual descenso de las crisis hasta su desaparición, con gran mejoría del EEG, manteniendo sólo un reducido tratamiento antiepiléptico. También se normalizaron la clínica digestiva y los valores inmunológicos [64].

Otro paciente de 30 años con cefaleas persistentes y crisis epilépticas de dos años de evolución, con resistencia a los fármacos, presentó una hemiparesia derecha y afasia postictales. La RM mostró lesiones corticosubcorticales captadoras de contraste, una de las cuales fue biopsiada, con el resultado de inflamación, proliferación endotelial y gliosis reactiva, sin nódulos microgliales. Un extenso estudio para vasculitis y enfermedades infecciosas fue negativo. Las biopsias de piel y duodeno fueron positivas para dermatitis herpetiforme y EC, así como los datos analíticos bajo esa orientación. El paciente respondió a la DSG con desaparición gradual de la clínica y remisión de las lesiones en la RM de control a los dos años [65].

Síndrome de las piernas inquietas y gluten

El síndrome de las piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensitivomotor que afecta al sueño y se caracteriza por la necesidad de mover las piernas continuamente para alivio de la incómoda sensación que se tiene en ellas, especialmente acostado y durante la noche. Es común en adultos. La patogenia no está del todo aclarada, pero los casos de mayor intensidad se han relacionado con alteraciones en el metabolismo del hierro.

Un centro regional dedicado a trastornos del sueño encontró cuatro casos de SPI asociados a EC, en un período de año y medio y en un área metropolitana estadounidense de 400.000 habitantes. Sus edades estaban comprendidas entre 39 y 63 años, y tres pacientes eran mujeres. La detección se hizo a partir de los niveles de ferritina, que estaban bajos en todos ellos, aunque ninguno tenía anemia. El diagnóstico se completó en los cuatro SPI con serología y biopsia duodenal positivas para EC. La DSG produjo una significativa mejoría en todos los pacientes, tanto respecto a la clínica como a los análisis [66].

La prevalencia del SPI en una serie de 100 pacientes con EC fue del 31% frente al 4% del grupo control ($p < 0,001$) en un estudio prospectivo italiano de un centro de sueño en colaboración con una unidad clínica de gastroenterología. La edad media de los pacientes con EC + SPI era de 34 años, y el porcentaje de mujeres, del 90%. La hemoglobina media del subgrupo EC + SPI (11,8 g/dL) frente a la del subgrupo EC - SPI (13 g/dL) era el único de los parámetros que alcanzaba significación ($p = 0,003$). Sólo seguía una estricta DSG el 50% de los pacientes de ambos subgrupos [67].

En otra serie americana de 85 pacientes con EC, se detectó SPI en el 35%. En este subgrupo, el 93% eran mujeres, con 50 años de edad media, ferropenia en el 42% y mejoría tras la DSG en el 50% [68].

Síndrome de la persona rígida y gluten

El síndrome de la persona rígida es un proceso autoinmune con producción de autoanticuerpos frente a la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). Tras un comienzo insidioso, aparece rigidez axial con hiperlordosis lumbar por contractura de los músculos paravertebrales y rigidez de las extremidades inferiores, con espasmos dolorosos que se desencadenan por ruidos, estímulos táctiles o impactos emocionales. La GAD es una enzima intracelular que se encuentra presente en SNC, el SNP y las células beta del páncreas. Interviene en la síntesis del ácido γ -aminobutírico, el principal neuro-

transmisor inhibitor del sistema nervioso. Las manifestaciones anti-GAD se amplían en algunos pacientes con síndrome poliendocrino (diabetes mellitus tipo 1 e hipotiroidismo) y ataxia.

En una serie de siete casos de síndrome de la persona rígida de Sheffield (Reino Unido), compuesta por tres varones y cuatro mujeres, con edad media de 51 años, había positividad para alguno o varios de los marcadores de sensibilidad al gluten (AGA, ATA-2, ATA-6 o DGA duales) en seis casos, y la biopsia intestinal era positiva para EC en un único caso. Varios tenían bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, lo que también puede verse en algunas AG. Los efectos de la DSG en los cuatro pacientes que la siguieron estrictamente, sin medicación inmunomoduladora, fueron de absoluta mejoría clínica, sostenida en el tiempo y con paralelo descenso de los títulos de anticuerpos circulantes [69].

Esclerosis múltiple e intolerancia al gluten

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida, que afecta a casi el 1% de la población e incide principalmente en jóvenes adultos, más a menudo en mujeres. En la patogénesis intervienen linfocitos activados, potencialmente autoinmunes, que cruzan la barrera hematoencefálica y producen placas inflamatorias y daño axonal en el encéfalo, médula espinal o nervios ópticos. Tanto la EM como la EC son enfermedades autoinmunes mediadas por células T en cuyas exacerbaciones hay un incremento de respuestas inflamatorias de tipo TH-1 [70].

La asociación de enfermedades desmielinizantes autoinmunes del SNC, como la EM y la neuromielitis óptica (síndrome de Devic), con la EC se ha referido en un limitado número de pacientes. Se trata de casos neurológicos con RM y líquido cefalorraquídeo típicos, cuya clínica digestiva era, en general, menos explícita, sin que ambos procesos discurrieran paralelamente en el mismo paciente [71-77].

El beneficio de la DSG sobre la EC es una respuesta esperable que forma parte del diagnóstico de ésta. Sin embargo, algunas observaciones sugieren que la influencia favorable de la DSG se puede extender a otra enfermedad autoinmune cuando ambas se asocian en el mismo individuo. En el caso de una paciente joven con EM y EC, la DSG logró la remisión de la patología digestiva y la prevención de brotes desmielinizantes durante un tiempo prolongado. Aunque se trate de observaciones anecdóticas, podrían repetirse en sujetos con intolerancia al gluten asociada a otra enfermedad autoinmune, aplicando esta simple terapéutica [30,78,79].

La detección de casos de EC en series de EM ha dado un resultado infructuoso aplicando un cribado de ATA-2 al suero de los pacientes, lo cual no es de extrañar, dado que los valores séricos aparecen elevados cuando hay atrofia vellositaria y casi nunca con grados menores de lesión intestinal [80].

Con los marcadores de sensibilidad al gluten AGA IgA e IgG, los resultados han sido contradictorios. Ninguno de los 217 sueros de una serie de pacientes con EM presentaba positividad para estos marcadores (o para los anteriores). La única detección positiva ocurrió en el grupo control, confirmada como EC mediante biopsia duodenal [81].

Sin embargo, el mismo estudio en 38 pacientes noruegos con EM dio títulos significativamente más elevados de AGA IgA e IgG frente a grupos control de 27 y 24 individuos, respectivamente ($p < 0,001$) [82].

Otro estudio más, hecho en Israel, que incluía 98 pacientes con EM y 140 controles, mostró que siete pacientes (7,1%) tenían AGA IgG positivos frente a dos controles (1,4%) ($p = 0,03$), y cuatro pacientes (4,1%) tenían ATA IgG positivos frente a la negatividad del grupo control ($p = 0,02$) [83].

Por nuestra parte, hemos realizado un estudio de prevalencia de EC en una serie de 72 pacientes con EM remitente recurrente. El diagnóstico de EC se basó en la clínica digestiva, los marcadores serológicos y genéticos, y la biopsia duodenal como procedimiento de baja invasividad aceptado por todos ellos. Había atrofia vellositaria de bajo grado en ocho casos (11%), la mayoría asintomáticos desde el punto de vista digestivo. Esto representa una prevalencia para EC 10 veces superior a la estimada en la población general, según los datos de nuestra serie. En los individuos con esta asociación, la DSG podría ser un complemento terapéutico importante para ambos procesos, con la dificultad de su adhesión prolongada [84].

Enfermedad vascular y gluten

La hiperhomocisteinemia es un reconocido factor de riesgo cardiovascular y especialmente de ictus isquémico. Los déficits de ácido fólico y otras vitaminas del grupo B, que intervienen en la metabolización de la homocisteína, favorecen su acumulación [85].

Una de las causas de folicopenia es la malabsorción que se produce en la EC. La hiperhomocisteinemia puede contribuir al aumento de la incidencia de problemas vasculares, relacionados con ictus y demencia vascular, en estos pacientes [86,87].

En una muestra de pacientes celíacos no tratados, las determinaciones de homocisteína eran más

altas, y las de ácido fólico, en suero y glóbulos rojos, más bajas que en el grupo control; pero ambas alteraciones tendían a normalizarse tras la DSG. Una buena razón para tener en cuenta la prevención cardiovascular en la EC [88].

La incidencia de ictus arteriales y venosos en pacientes jóvenes con EC es baja. Se presume una patogénesis vasculítica cuando no se identifican factores protrombóticos y los valores de homocisteína son normales [89,90].

El 20% de una serie prospectiva de 75 pacientes celíacos, entre 3 y 24 años de edad, presentaba lesiones desmielinizantes de aspecto isquémico en la sustancia blanca periventricular, según la neuroimagen que se practicó en todos ellos. Ninguno tenía clínica neurológica. La presencia o ausencia de alteraciones en la neuroimagen no se podía relacionar con la adhesión a la DSG. Se atribuyeron a vasculitis, como en los portadores de otras enfermedades intestinales autoinmunes, sin excluir la posibilidad de desmielinización inflamatoria [91].

Migrañas y gluten

La prevalencia de migrañas y otras cefaleas en la intolerancia al gluten es superior a la referida en la bibliografía para la población general de la misma edad. No resulta infrecuente que la migraña aparezca en el contexto de otras manifestaciones neurológicas [92,93].

Los pacientes con crisis de migraña que siguieron una estricta DSG describieron mejoría en la amplitud y frecuencia de las crisis de migraña, en una serie cuya edad media era de 51 años y la relación mujer/varón era de 6 a 1 [27].

También se ha señalado la asociación de cefaleas y alteraciones en la neuroimagen. Las lesiones de la sustancia blanca de apariencia isquémica son las imágenes más frecuentes, y las calcificaciones cerebrales las más raras [94,95].

Trastornos psíquicos y gluten

Los trastornos emocionales (ansiedad y depresión) aparecen con frecuencia en la intolerancia al gluten, tanto en las series de pacientes jóvenes como adultos. Se ha invocado una disfunción serotoninérgica como desencadenante [27,96].

La influencia favorable de la DSG como único tratamiento era más visible en una serie de nueve pacientes adolescentes con EC, cuya mejoría era paralela al descenso de los títulos de ATA y EMA [97].

El conjunto compuesto por varios síndromes cerebrales (cefaleas, trastornos psíquicos y déficits cog-

nitivos) con alteraciones en la neuroimagen ha llevado a un grupo de autores a acuñar la denominación, todavía poco extendida, de encefalopatía por gluten [30,98].

Conclusiones

La intolerancia al gluten es una enfermedad autoinmune frecuente y compleja, cuya principal localización lesional es el intestino, constituyendo la EC. También produce una gran variedad de síndromes neurológicos, en ausencia o con escasa presencia de enteropatía, en función de la susceptibilidad genética de los individuos, tiempo de exposición al gluten y otras variables menos conocidas. Por último, la intolerancia al gluten se asocia, en variable proporción, a otras enfermedades complejas, y puede influir en su evolución.

La detección precoz de una intolerancia al gluten, junto con la instauración temprana de la DSG, posibilitan un beneficio sintomático a medio plazo y la evolución más favorable de los síndromes neurológicos a largo plazo. Si el resultado del tratamiento aportara una visible mejoría, tras seguirlo no menos de seis meses y preferiblemente un año, el paciente tendría que continuar con DSG durante el resto de su vida. En caso contrario, las restricciones serían ociosas, aunque habría que preguntarse por qué no mejoraron a esos pacientes.

Bibliografía

- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24: 115-9.
- Invernizzi P, Pasini S, Selmi C, Gershwin ME, Podda M. Female predominance and X chromosome defects in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009; 33: 12-6.
- Ford RPK. The gluten syndrome: a neurological disease. *Med Hypotheses* 2009; 73: 438-40.
- Green P, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731-43.
- Rodrigo L, Pérez I. Enfermedad celíaca del adulto: un problema de salud frecuente, importante y de distribución mundial. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 461-5.
- Woodward J. Coeliac disease. *Medicine* 2007; 35: 226-30.
- Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007; 335: 558-62.
- Snyder CL, Young DO, Green PHR, Taylor AK. Celiac disease. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, eds. *GeneReviews* (Internet). Seattle: University of Washington; 2008.
- Garner CP, Murray JA, Ding YC, Tien Z, Van Heel DA, Neuhausen SL. Replication of celiac disease UK genome-wide association study results in a US population. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4219-25.
- Baranzini SE. The genetics of autoimmune diseases: a networked perspective. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: 596-605.
- Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 41-9.
- Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912-33.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.
- Holtmeier W, Caspary WF. Celiac disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 3.
- Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-72.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
- Barton SH, Murray JA. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 411-28.
- Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000; 356: 1494-5.
- Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 894-904.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of anti-tissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 219-21.
- Shaoul R, Lerner A. Associated autoantibodies in celiac disease. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 559-65.
- Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 256-60.
- Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease. A prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 186-90.
- Sugai E, Hwang HJ, Vázquez H, Smecuol E, Niveloni S, Mazure R, et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase. *Clin Chem* 2010; 56: 661-5.
- Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol* 2004; 251: 1393-7.
- Briani C, Zara G, Alaedini A, Grassivaro F, Ruggiero S, Toffanin E, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol* 2008; 195: 171-5.
- Bürk K, Farecki ML, Lamprecht G, Roth G, Decker P, Weller M, et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. *Mov Disord* 2009; 24: 2358-62.
- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P, Pavone L, Francavilla T, Pulvirenti A, et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 700-7.
- Ruggieri M, Incorpora G, Polizzi A, Parano E, Spina M, Pavone P. Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity. *J Pediatr* 2008; 152: 244-9.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010; 9: 318-30.
- Alaedini A, Okamoto H, Briani C, Wollenberg K, Shill HA, Bushara KO, et al. Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol* 2007; 178: 6590-5.
- Stamnaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM. Gluten T cell epitope targeting by TG-3 and TG-6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids* 2010; 39: 1183-91.
- Volta U, De Giorgio R. Gluten sensitivity: an emerging issue behind neurological impairment? *Lancet Neurol* 2010; 9: 233-5.
- Schrödl D, Kahlenberg F, Peter-Zimmer K, Hermann W, Kühn HJ, Mothes T. Intrathecal synthesis of autoantibodies against tissue transglutaminase. *J Autoimmun* 2004; 22: 335-40.

35. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grünewald RA, Woodrooffe NM, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 2006; 66: 373-7.
36. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila K, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of small-bowel mucosa transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 483-8.
37. Boscolo S, Sarich A, Lorenzon A, Passoni M, Rui V, Stebel M, et al. Gluten ataxia. Passive transfer in a mouse model. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1107: 319-28.
38. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodrooffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognizes a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008; 64: 332-43.
39. Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, Grünewald RA, Not T, Sanders DS, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002; 58: 1221-6.
40. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966; 89: 683-722.
41. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, Gibson A, Jarratt JA, et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352: 1582-5.
42. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sharrack B, Sanders DS, Lobo A, Wood N, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126: 685-91.
43. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodrooffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum* 2008; 7: 494-8.
44. Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001; 124: 1013-9.
45. Bürk K. Cognition in hereditary ataxia. *Cerebellum* 2007; 6: 280-6.
46. Ihara M, Makino F, Sawada H, Mezaki T, Mizutani K, Nakase H, et al. Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Intern Med* 2006; 45: 135-40.
47. Mittelbronn M, Schittenhelm J, Bakos G, Vos RA, Wehrmann M, Meyermann R, et al. CD8+ /perforin+ /granzyme B+ effector cells infiltrating cerebellum and inferior olives in gluten ataxia. *Neuropathology* 2010; 30: 92-6.
48. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB, Sanders DS, Grünewald R. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1221-4.
49. Anheim M, Degos B, Echaniz-Laguna A, Fleury M, Grucker M, Tranchant C. Ataxie avec sensibilité au gluten, mythe ou réalité? *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 214-21.
50. Grossman G. Neurological complications of coeliac disease: what is the evidence? *Pract Neurol* 2008; 8: 77-89.
51. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1): S92-7.
52. Burk K, Melms A, Schulz JB, Dichgans J. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol* 2001; 50: 827-8.
53. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 1581-5.
54. 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.
55. Rigamonti A, Magi S, Venturini E, Morandi L, Ciano C, Lauria G. Celiac disease presenting with motor neuropathy: effect of gluten free-diet. *Muscle Nerve* 2007; 35: 675-7.
56. Gibbons CH, Freeman R. Autonomic neuropathy and coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 579-81.
57. Hadjivassiliou M, Rao DG, Wharton SB, Sanders DS, Grünewald RA, Davies-Jones AG. Sensory ganglionopathy due to gluten sensitivity. *Neurology* 2010; 75: 1003-8.
58. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Grünewald RA, Jarratt JA, Kandler RH, Rao DG, et al. Myopathy associated with gluten sensitivity. *Muscle Nerve* 2007; 35: 443-50.
59. Gobbi G, Bouquet F, Grecio L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439-43.
60. Nakken KO, Reste GK, Hauglie-Hanssen E. Coeliac disease, unilateral occipital calcifications, and drug-resistant epilepsy: successful lesionectomy. *Acta Neurol Scand* 2005; 111: 202-4.
61. Taylor I, Scheffer IE, Berkovic SF. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain* 2003; 126: 753-69.
62. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev* 2005; 27: 189-200.
63. Peltola M, Kaukinen K, Dastidar P, Haimila K, Partanen J, Haapala AM, et al. Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 626-30.
64. Pratesi R, Modelli IC, Martins RC, Almeida PL, Gandolfi L. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 290-3.
65. Harper E, Moses H, Lagrange A. Occult celiac disease presenting as epilepsy and MRI changes that responded to gluten-free diet. *Neurology* 2007; 68: 533-4.
66. Manchada S, Davies CR, Picchietti D. Celiac disease as a possible cause for low serum ferritin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2009; 10: 763-5.
67. Moccia M, Pellicchia MT, Erro R, Zingone F, Marelli S, Barone DG, et al. Restless legs syndrome is a common feature of adult celiac disease. *Mov Disord* 2010; 25: 877-81.
68. Weinstock LB, Walters AS, Mullin GE, Duntley SP. Celiac disease is associated with restless legs syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1667-73.
69. Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grünewald RA, Sanders DS, Sharrack B, Woodrooffe N. GAD antibody-associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 175-80.
70. Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Marti A, Cammarota G, et al. Increased expression of T-bet in circulating B cells from a patient with multiple sclerosis and celiac disease. *Hum Immunol* 2008; 69: 837-9.
71. Pengiran-Tengah CD, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62: 2326-7.
72. Jacob S, Zarei M, Kenton A, Allroggen H. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1028-30.
73. Jarius S, Jacob S, Waters P, Jacob A, Littleton E, Vincent A. Neuromyelitis optica in patients with gluten sensitivity associated with antibodies to aquaporin-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1084.
74. Ferro MT, Franciotta D, Riccardi T, D'Adda E, Mainardi E, Montanelli A. A case of multiple sclerosis with atypical onset associated with autoimmune hepatitis and silent celiac disease. *Neurol Sci* 2008; 29: 29-31.
75. Matijaca M, Pavelin S, Kaliterna DM, Bojic L, Matijaca A. Pathogenic role of aquaporin antibodies in the development of neuromyelitis optica in a woman with celiac disease. *Isr Med Assoc J* 2011; 13: 182-4.
76. Bergamaschi R, Jarius S, Robotti M, Pichiecchio B, Wildemann B, Meola G. Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease. *J Neurol* 2009; 256: 2097-9.
77. Hernández-Lahoz C, Rodríguez S, Tuñón A, Saiz A, Santamarta E, Rodrigo L. Remisión clínica sostenida en paciente con esclerosis múltiple tipo remitente-recurrente y enfermedad celíaca con dieta sin gluten durante 6 años. *Neurología* 2009; 24: 213-5.
78. Hernández-Lahoz C, Rodrigo L. Gluten sensitivity and the CNS: diagnosis and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 653-4.
79. Hadjivassiliou M, Aeschlimann D. Gluten sensitivity and the CNS: diagnosis and treatment. Authors' reply. *Lancet Neurol* 2010; 9: 654-5.
80. Salvatore S, Finazzi S, Ghezzi A, Tosi A, Barassi A, Luini C, et al. Multiple sclerosis and celiac disease: is there an increased risk? *Mult Scler* 2004; 10: 711-2.

81. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, Sciacca A, Laisa P, Liberto A. et al. Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008; 14: 698-700.
82. Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 239-41.
83. Ben-Ami Shor D, Barzilai O, Ram M, Izhaky D, Porat-Katz BS, Chapman J, et al. Gluten sensitivity in multiple sclerosis. Experimental myth or clinical truth? *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 343-9.
84. Rodrigo L, Hernández-Lahoz C, Fuentes D, Álvarez N, López-Vázquez A, González S. Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2011; 11: 31.
85. Selhub J. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Suppl 2): S116-25.
86. Redén S, Ryberg A, Peterson F, Eriksson O, Nägga K, Borch K. Homocysteine levels in chronic gastritis and other conditions: relations to incident cardiovascular disease and dementia. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 351-8.
87. Gefel D, Doncheva M, Ben-Valid E, El Wahab-Daraushe A, Lugassy G, Sela BA. Recurrent stroke in a young patient with celiac disease and hyperhomocysteinemia. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 222-3.
88. Dickey W, Ward M, Whittle CR, Kelly MT, Pentieva K, Horigan G, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 682-8.
89. Dogan M, Peker E, Akbayram S, Bektas MS, Basaranoglu M, Cesur Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in 2 children with celiac disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; [Epub ahead of print].
90. El Moutawakil B, Chourkani N, Moutaouakil F, Rafai M, Bourezgui M, Slassi I. Maladie coéliquie et accidents vasculaires cérébraux ischémiques. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165: 962-6.
91. Kieslich M, Erráuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001; 108: e21.
92. Roche-Herrero MC, Arcas-Martínez J, Martínez-Bermejo A, López-Martín V, Polanco I, Tendo-Gormaz A, et al. Prevalencia de cefalea en una población de enfermos celíacos. *Rev Neurol* 2001; 32: 301-9.
93. Pallas JC, Mackool BT, Pitman MB. Case 7-2011: a 52-year-old man with upper respiratory symptoms and low oxygen saturation levels. *N Engl J Med* 2011; 364: 957-66.
94. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Lawden M, Davies-Jones GA, Powell T, Smith CM. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001; 56: 385-8.
95. D'Amico D, Rigamonti A, Spina L, Bianchi-Marzoli S, Vecchi M, Bussone G. Migraine, celiac disease, and cerebral calcifications: a new case. *Headache* 2005; 45: 1263-7.
96. Martínez-Bermejo A, Polanco I. Alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad celíaca. *Rev Neurol* 2002; 34 (Supl 1): S24-33.
97. Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, Kähkönen SA, Sipilä I, Savilahti E, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 14.
98. Poloni N, Vender S, Bolla E, Bortolaso P, Costantini C, Callegari C. Gluten encephalopathy with psychiatric onset: case report. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5: 16.

Neurological disorders associated with gluten sensitivity

Summary. Gluten sensitivity is a systemic autoimmune disease that occurs in genetically susceptible individuals on ingesting gluten. It can appear at any age, then becoming a permanent condition. It is more frequent in women, as happens with other autoimmune diseases. Celiac disease is the intestinal form and the most important manifestation among a set of gluten-induced autoimmune pathologies that affect different systems. Neurological manifestations of gluten sensitivity, with or without enteropathy, are also frequent, their pathogenesis including an immunological attack on the central and peripheral nervous tissue accompanied by neurodegenerative changes. The clinical manifestations are varied, but the most common syndromes are cerebellar ataxia and peripheral neuropathy. Finally, gluten sensitivity is associated to a varying degree, with other complex diseases and could influence their evolution. The early detection of cases of gluten sensitivity with neurological manifestations and subsequent treatment with the gluten-free diet could provide remarkable benefits to the patients.

Key words. Celiac disease. Gluten sensitivity. Neurological manifestations.