

Bibliografía

1. Sarmiento E, Mora R, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Molina J, Fernández-Cruz E, Carbone J. Enfermedad autoinmune en inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:69–77.
2. Salzer U, Warnatz K, Hartmut H. Common variable immunodeficiency - an update. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:223.
3. Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1050–63.
4. Agarwal S, Smereka PBA, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:251–9.
5. Díez RM, García J, Vivas S, Arias L, Rascarachi G, del Pozo E, et al. Manifestaciones gastrointestinales en pacientes con inmunodeficiencias primarias que cursan con déficit de anticuerpos. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:347–51.
6. Boursiquot JN. Granulomatous disease in CVID: Retrospective analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in a cohort of 59 patients. *J Clin Immunol*. 2013;33:84–95.
7. Lorente-Lavirgen AI, Pulpillo-Ruiz A, Cabrera-Pérez R, Conejo-Mir J. Generalized skin lesions in a patient with common variable immunodeficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:437–59.
8. Chua I, Standish R, Lear S, Harbord M, Eren E, Raeiszadeh M, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exper Immunol*. 2007;150:306–11.
9. Nos P, Bastida G, Beltran B, Aguas M, Ponce J. Crohn's disease in common variable immunodeficiency: Treatment with antitumor necrosis factor alpha. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:2165–6.
10. Vázquez-Morón JM, Pallarés-Manrique H, Martín-Suárez IJ, Benítez-Rodríguez B, Ramos-Lora M. Crohn's-like disease in a patient with common variable immunodeficiency treated with azathioprine and adalimumab. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:299–302.

Claudio Trigo Salado*, Eduardo Leo Carnerero, Ángeles Pizarro Moreno, María Dolores de la Cruz Ramírez, Ángela Araujo Miguez, José Manuel Herrera Justiniano y José Luis Márquez Galán

UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ctrigosalado@gmail.com
(C. Trigo Salado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.09.008>

Ataxia y síndrome frontal en una paciente joven resuelto con dieta sin gluten



Ataxia and frontal syndrome in a young woman resolved with a gluten-free diet

Presentamos el caso de una mujer de 22 años, sin antecedentes personales o familiares de interés, que acude a nuestro centro para completar el estudio de un trastorno del comportamiento de reciente aparición. El desarrollo psicomotor y la integración socio-laboral de la paciente había sido normal hasta que comenzó un cuadro de 6 meses de evolución consistente en cambio en la conducta alimentaria, comportamiento desinhibido, trastornos en el habla y la deambulación, que se agravaron de manera progresiva. Tres meses después, presentaba amenorrea y lesiones cutáneas ampollosas en cara y extremidades, diagnosticadas como dermatitis atópica tras biopsia. Nunca había presentado diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal u otra clínica digestiva. La paciente negó la ingesta de cualquier tóxico o droga, así como viajes al extranjero, picadura de insectos, convivencia con animales o ingesta de alimentos no elaborados industrialmente.

La exploración física general no evidenció hallazgos destacables, y en la exploración neurológica estaba bien orientada en espacio, tiempo y persona, presentaba un nistagmo inagotable hacia la izquierda, temblor cefálico discreto y piramidismo bilateral de predominio izquierdo con *clonus* aquileo izquierdo y signo de Babinski bilateral. Igualmente, presentaba disdiadocinesia, temblor intencional y marcha con aumento marcado en la base de sustentación sin lateralizaciones ni pulsiones.

Se realizó una Resonancia Magnética Nuclear (RMN) craneal, informada como leucoencefalopatía metacromática, que puso de manifiesto una extensa afectación de la sustancia blanca cerebelosa y cerebral subcortical, de los centros semioviales, cápsulas internas, externas y ambos *branchium pontis* (fig. 1). En un estudio de potenciales evocados auditivos y visuales, se halló una alteración de la conducción entre oliva bulbar y protuberancia, y una importante alteración de las vías visuales a nivel retroquiasmático, respectivamente. El EEG fue informado como normal y no existía enfermedad a nivel de los nervios periféricos. La valoración psiquiátrica descartó psicopatología primaria y emitió el diagnóstico de síndrome frontal en el contexto de trastorno orgánico.

Se descartaron enfermedades infecciosas, defectos congénitos del metabolismo, esclerosis múltiple, así como tóxicos. Se objetivaron bajas cifras de ácido fólico, hierro y ferritina, niveles de IgA en suero disminuidos (59 mg/dl), anticuerpos antigliadina IgA e IgG, antiendomio y anti-transglutaminasa IgA positivos.

En la endoscopia oral se observaron unos pliegues de segunda porción duodenal discretamente aplanados. El examen histológico reveló atrofia vellositaria parcial con un marcado incremento de los linfocitos intraepiteliales (Marsh IIIa), todo ello compatible con enfermedad celíaca (EC). El estudio inmunofenotípico de las biopsias duodenales evidenció un aumento en los linfocitos T intraepiteliales gamma-delta ($\gamma\delta$) del 24% y una disminución de los linfocitos CD3⁺ CD103⁺ (i-NK) respecto al total de linfocitos intraepiteliales del 0,1%. En el estudio de histocompatibilidad se objetivó la presencia del haplotipo DR3-DQ2.

Con el diagnóstico de leucoencefalopatía, ataxia por gluten (AG), EC y déficit de IgA, se inició tratamiento con suplementos de hierro y ácido fólico asociados a dieta sin gluten, con buena adherencia por parte de la

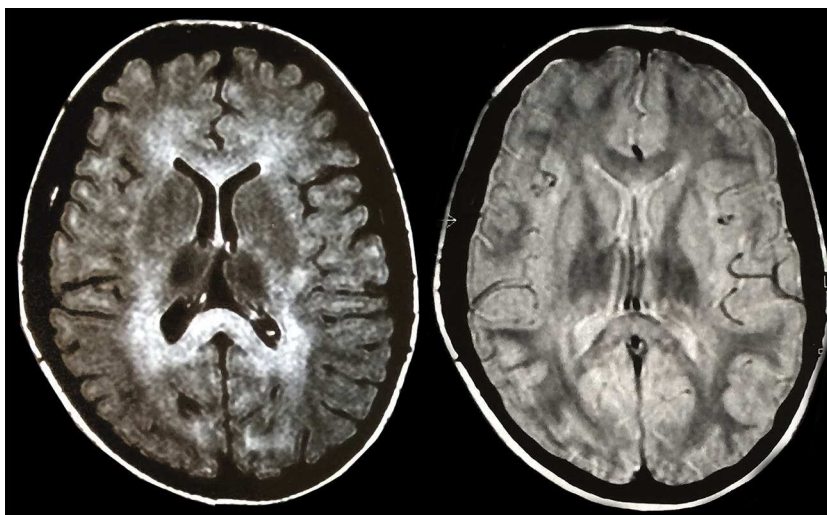


Figura 1 Imagen de RMN en la que se observan datos de leucoencefalopatía metacromática con extensa afectación cerebral subcortical, de centros semiovalares, de cápsulas internas y externas y ambos *branchium pontis*.

paciente, corrigiéndose las alteraciones conductuales y desapareciendo el temblor y la ataxia al cabo de un año. La RMN craneal de control a los 2 años del diagnóstico demostró remisión de las lesiones descritas. Igualmente, se ha comprobado normalización histológica, serológica e inmunofenotípica de los marcadores de EC.

La EC es una enteropatía por sensibilidad al gluten de origen autoinmune que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos. Diferentes estudios epidemiológicos han estimado una prevalencia de un caso por cada 130-400 individuos de la población general¹⁻³. Los metabolitos del gluten son capaces de activar una cascada inmunológica que produce inflamación intestinal como resultado final. Sin embargo, son frecuentes las manifestaciones extraintestinales, entre los que destacan una cantidad no despreciable de síndromes neurológicos (tabla 1). Se estima que hasta el 10% de los pacientes diagnosticados de EC presentan como manifestación inicial clínica de tipo neurológico⁴⁻⁶. De forma global, la clínica neurológica aparece en una

proporción variable de pacientes celíacos, estimada entre el 8-26%⁷.

Asimismo, una reacción cruzada con proteínas del gluten, mediada por anticuerpos dirigidos contra células de Purkinje es la causante de la AG⁸, que se suele presentar en pacientes de mediana edad de manera insidiosa. Su manifestación universal es la ataxia de la marcha, aunque puede presentar una clínica neurológica más florida, con disartria (66%), ataxia de miembros (90%) y clínica ocular (84%)⁹. El despistaje de anticuerpos anti-transglutaminasa y anti-gliadina forma parte del estudio inicial de la ataxia, independientemente de que exista o no clínica gastrointestinal. Cuando son positivos, está indicada una dieta sin gluten de manera indefinida, así como uno la realización de biopsia duodenal, que muestra atrofia de vellosidades en aproximadamente un tercio de los pacientes. La respuesta a la DSG refuerza el diagnóstico de AG, y se aprecia a los 6-12 meses de su inicio. Dicha respuesta es variable y, ya que la pérdida de células de Purkinje es irreversible, depende fundamentalmente de la duración de la ataxia, que suele ser de unos 10 años previo al diagnóstico⁹.

Tabla 1 Trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados a EC. Adaptado de Pengiran et al.⁷

Epilepsia
Síndromes ansioso-depresivos
Migraña, cefalea tensional
Síndrome del túnel carpiano
Ictus
Miopatía
Trastornos del aprendizaje
Meningitis, encefalitis
Enfermedad de Parkinson
Esclerosis múltiple
Neuropatía periférica
Patología cerebelosa
Mielopatía
Leucoencefalopatía progresiva crónica

Bibliografía

1. Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, Rosinach M. Screening for celiac disease in high risk groups. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:561-6.
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120:636-51.
3. Riestra S, Fernández E, Rodrigo L, García S, Ocio G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:398-402.
4. Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol.* 1999;42:132-5.
5. Wills AJ, Turner B, Lock RJ, Johnston SL, Unsworth DJ, Fry L. Dermatitis herpetiformis and neurological dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:259-61.

6. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:560-3.
7. Pengiran Tengah DSNA, Wills AJ, Holmes GKT. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2002;78:393-8.
8. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
9. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: Epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain J Neurol*. 2003;126:685-91.

Laura Crespo Pérez^{a,*}, Eduardo Tavío Hernández^a,
Luís Téllez Villajos^a, Marta Aicart Ramos^a,
José Luis Cuño Roldán^a, Beatriz Zarza Sanz^b
y Ana Cano Ruiz^a

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcreeper@yahoo.es (L. Crespo Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.09.005>

Enfermedad sistémica relacionada con IgG4



IgG4-related systemic disease

La enfermedad sistémica relacionada con la IgG4 es un síndrome de etiología desconocida, que incluye un conjunto de trastornos que tienen en común ciertas características clínicas, anatomopatológicas y serológicas¹. Se caracteriza por la infiltración de los tejidos por células plasmáticas IgG4+ y linfocitos T, fibrosis obliterante, flebitis² y desarrollo de una masa en el órgano implicado. Otros datos comunes son la elevación de los niveles séricos de IgG4 y la respuesta terapéutica inicial a los glucocorticoides.

Presentamos un nuevo caso de pancreatitis autoinmune tipo 1 (PAI-I), relacionada con IgG4 o esclerosante en el seno de esta enfermedad sistémica, para poner de manifiesto la importancia de una sospecha diagnóstica precoz dada la respuesta espectacular a los esteroides.

Varón de 46 años que refiere cuadro de 5 meses de ictericia indolora progresiva y síndrome general. Diagnosticado hacía un año de «enfermedad linfomatosa» en glándula lacrimal derecha, que se resolvió con metilprednisolona oftálmica, sin otros antecedentes ni consumo de tóxicos. Presentaba buen estado general, tinte icterico mucocutáneo, y en la exploración abdominal no dolorosa, no se objetivaron visceromegalias ni masas. El resto del examen físico fue no contributivo.

Se solicitó hemograma completo, con perfil bioquímico y coagulación, hallándose únicamente un patrón de colestasis con hiperbilirrubinemia de predominio directo (BD 3,83 mg/dl; FA 2.242 UI/l; GOT 407 UI/l; GPT 672 UI/l; GGT 1.209 UI/l; amilasa 35 UI/l). Los marcadores tumorales (Ca 19,9; CA 14,3; CEA) fueron normales.

En la ecografía abdominal se objetivó una masa en la cabeza pancreática causante de dilatación de la vía biliar, barro biliar e hidronefrosis bilateral. Ante la sospecha de neoplasia pancreática, se realizó una tomografía que mostró un agrandamiento global del páncreas, con una banda hipodensa en la región periférica del parénquima, datos compatibles con pancreatitis esclerosante. Presentaba, además, infiltrados pulmonares bilaterales y depósito de material hipointenso renal derecho causante de hidronefrosis (fig. 1).

La IgG4 resultó elevada (254,73 mg/dl) y se revisó y confirmó su depósito en la biopsia que se había realizado meses antes sobre la glándula lacrimal.

Ante estos hallazgos, establecimos el diagnóstico de enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, con implicación multisistémica: PAI-I, dacrioadenitis esclerosante, neumonitis intersticial y enfermedad renal.

Iniciamos tratamiento esteroideo oral a dosis de 0,6 mg/kg/día. En 15 días el paciente se encontraba asintomático, sin colestasis, y los niveles séricos de IgG4 habían disminuido notablemente (IgG4 80). En la tomografía de control al cabo de un mes, los infiltrados pulmonares habían desaparecido, el páncreas y el calibre de la vía biliar eran normales y los depósitos renales habían disminuido, no ocasionando hidronefrosis. Por el elevado riesgo de recurrencia, mantuvimos la dosis de 0,09 mg/kg/día sin evidenciarse recidiva en los 2 años de seguimiento.

Este síndrome afecta a múltiples órganos en un 60-90% de los pacientes³, y la principal forma de presentación es la PAI-I, seguida de la colangitis esclerosante primaria⁴. La dacrioadenitis y sialoadenitis ocurren hasta en el 40% de los casos y suelen preceder a la pancreatitis⁵. La lesión pulmonar más característica es la neumonitis intersticial con infiltrados basales bilaterales y, a nivel renal, puede causar nefritis intersticial e hidronefrosis⁶. No obstante, en la mayoría de los casos es un hallazgo casual en las pruebas de imagen.

La PAI-I es responsable de hasta el 2% de las pancreatitis crónicas, y afecta predominantemente a varones de mediana edad y ancianos. La forma más frecuente de presentación es la ictericia indolora y la formación de una masa pancreática, por lo que el principal reto es diferenciarla del adenocarcinoma de páncreas.

El aumento de la IgG4 sérica es el parámetro analítico con mayor valor diagnóstico⁷, y se correlaciona con la actividad de la enfermedad y con el número de órganos afectados. Sin embargo, también pueden elevarse en los tumores pancreáticos y en sujetos sanos.

Las características radiológicas-tomográficas son las que mejor permiten diferenciar estas 2 enfermedades y fueron clave en nuestro caso. La presencia de un páncreas en «forma de salchicha» con un halo de edema que lo rodea es altamente sugestiva. Además, es el mejor instrumento para conocer la extensión de la enfermedad.