

Sintomatología neurológica y psiquiátrica relacionada a sensibilidad al gluten (celíaca o no celíaca)

Robert Sebastián¹, Zamorano Nicolás¹ González-Hernández Jorge²

¹ Residente de Psiquiatría adultos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

² Neurólogo Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago Chile; Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae

Introducción:

Los cereales han sido parte de la dieta del hombre por siglos. Su incorporación ha tenido importantes repercusiones y ha significado grandes avances, pero no ha estado libre de dificultades. Por el contrario, su consumo se ha asociado a alteraciones evidentes, descritas ya desde el siglo I a.c. por el médico Aretaeus (Aretaeus 1956). Las enfermedades asociadas a la ingesta de cereales, y en particular al gluten contenido en ellos, han tomado particular relevancia durante el siglo XX, momento en que se comenzó a describir una amplia gama de sintomatología asociada a su ingesta, tanto de carácter gastrointestinal como de múltiples otros sistemas y órganos. En este caso nos referiremos a las alteraciones neurológicas y psiquiátricas.

Se han descrito múltiples mecanismos fisiopatológicos como posibles explicaciones de estos efectos en las enfermedades relacionadas al gluten (proteína principal del trigo), en sus dos formas:

- Gliadinas monoméricas solubles (en alcoholes acuosos) en sus subformas alfa, beta, gamma y omega
- Gluteininas pobremente solubles
 - o De alto peso molecular
 - o De bajo peso molecular

De esta manera, basado en los mecanismos fisiopatológicos, se pueden clasificar las diferentes reacciones patológicas al gluten en:

- 1.- Patogénesis autoinmune específica o adaptativa: Enfermedad celíaca, ataxia cerebelosa por gluten y dermatitis herpetiforme asociada al gluten
- 2.- Mecanismos alérgicos: alergia al gluten
- 3.- Mecanismos ni alérgicos, ni autoinmunes específicos: Sensibilidad al gluten no celíaca (Luca 2015)

Vale destacar que la mayor parte de la evidencia disponible se basa en teorías de mecanismos fisiopatológicos que no han sido probadas del todo, pero que ofrecen explicaciones tentativas que deben ser adecuadamente estudiadas. Muchas de las teorías se ven apoyadas en la mejoría de los cuadros clínicos derivados de la sensibilidad al gluten luego de una dieta prolongada (mayor a 1 año) sin la sustancia.

El siguiente trabajo busca establecer, mediante la revisión de la literatura existente, cuáles son los efectos neurológicos y psiquiátricos más frecuentemente relacionados a la sensibilidad al gluten en general y a la sensibilidad no celiaca al gluten en particular, descifrar los posibles mecanismos subyacentes y las recomendaciones que se pueden establecer al momento de enfrentar a un paciente de estas características.

Enfermedades asociadas al gluten:

Se han descrito, sobre todo en las últimas décadas, distintas enfermedades relacionadas al gluten, que generan daño a través de mecanismos diferentes y no del todo dilucidados:

1. Enfermedad Celíaca: reacción inmune mediada por linfocitos T, gatillada por los péptidos derivados del gluten, que lleva a la clásica enteropatía que afecta al intestino delgado.
2. Alergia al trigo: mediada por inmunoglobulina E, otra forma de alergia cuyas manifestaciones dependen de la vía de exposición al grano de trigo. La reacción alérgica severa se relaciona con múltiples proteínas, entre ellas gliadinas y gluteininas.
3. Sensibilidad al gluten no celiaca o NCGS por sus siglas en inglés (Non Celiac Gluten Sensitivity), en la que los pacientes refieren una gran variedad de síntomas intestinales y extraintestinales tras la ingesta de alimentos que contienen gluten, pero en ausencia de enfermedad celiaca diagnosticada o alergia al trigo. Aunque no se conoce su causa exacta, se cree que es un proceso no alérgico ni autoinmune (Luca 2015). Se especula que otros componentes del trigo distintos al gluten podrían tener un rol en la sintomatología, como ciertos oligosacáridos (fructanos) o FODMAPs (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols), lectinas o aglutininas (Gibson 2010, Shepard 2008). Por esta razón algunos autores sugieren el nombre de “Sensibilidad al Trigo No Celíaca” por ser más apropiado (Carroccio 2014).

La sensibilidad al gluten no celiaca es una definición propuesta para los pacientes que cumplen las siguientes condiciones (Catassi 2013):

- Presentan síntomas gastrointestinales y/o extra intestinales gatillados por la ingesta de gluten
- Tienen ausencia de anticuerpos específicos para enfermedad celiaca (anti endomisio, anti transglutaminasa) (criterio serológico), aunque ocasionalmente se encuentran elevados la antigliadinas IgG (50%) y en menor grado las IgA (7%) (Volta 2012, Volta 2014)
- Muestran ausencia de atrofia en las vellosidades intestinales (criterio histopatológico)

- No tienen historia ni evidencia de ningún proceso alérgico asociado al consumo de gluten

Es difícil de estimar la prevalencia real de esta enfermedad. Estudios de autoreporte señalan que estaría presente aproximadamente en el 13% de la población en Reino Unido, aunque menos del 1% tendría diagnóstico médico (Aziz 2014). En estudios de población con diagnóstico de colon irritable la cifra alcanzaría el 28% (Biesiekierski 2011).

No existen factores de riesgo conocidos, aunque la enfermedad en general se asocia a mujeres jóvenes o de edad media.

La presentación de la sensibilidad al gluten es variada; tanto es así que cada vez existe mayor tendencia a considerarla una enfermedad sistémica amplia, más que una enfermedad gastrointestinal (Volta 2010), abarcando un amplio abanico de formas clínicas. Los síntomas intestinales más habituales incluyen dolor abdominal, hinchazón y cambio del hábito intestinal, por lo general diarrea. Los síntomas extra intestinales incluyen fatiga, dolor óseo y/o articular y manifestaciones cutáneas (Carroccio 2014), además de las neurológicas y psiquiátricas que se describen con mayor detalle a continuación.

Manifestaciones neurológicas y psiquiátricas

1-Ataxia cerebelar

En pacientes con sensibilidad al gluten, en la mayoría de los casos se describe inicialmente como una ataxia idiopática y esporádica. En general se presenta sola, aunque puede hacerlo acompañada de mioclonías, temblor o incluso corea. Suele ser de comienzo insidioso, y aparece habitualmente en la quinta década de la vida, aunque en ocasiones se puede presentar como una ataxia rápidamente progresiva. Hasta un 60% de estos pacientes tienen evidencia de atrofia cerebelar en la resonancia magnética (RM) (Wilkinson 2005), e incluso en quienes no muestran alteraciones, se evidencian anomalías en estudios con SPECT. La respuesta a la dieta libre de gluten en estos pacientes es variable, aunque en su mayoría favorable, con evidencia proveniente en su mayor parte de reportes de casos (Mauro 1985, Ward 1985, Bhatia 1995, Pellecchia 1999). Existe un estudio sistemático prospectivo que comparó la evolución en pacientes con y sin evidencias histológicas de daño intestinal a dietas con y sin gluten, que no mostró diferencias significativas respecto a la ataxia (Hadjivassiliou 2003).

Por otra parte, los estudios muestran que anticuerpos anti transglutaminasa 2, 6, o ambos, se pueden encontrar en el 85% de los pacientes con ataxia y anticuerpos anti gliadina (Hadjivassiliou 2008, 2009). Como fue mencionado anteriormente, los pacientes con este cuadro muestran una alteración de las pruebas de imágenes funcionales, mostrando una diferencia significativa con sujetos sanos de la concentración de precursores de la acetilcolina, sugiriendo una fisiología neuronal anormal (Wilkinson 2005). Además, estudios post mortem, demuestran pérdidas en parche de células de Purkinje a través de toda la corteza cerebelar, lo cual es común en las etapas finales de muchas patologías del cerebelo (Hadjivassiliou 2010).

2-Neuropatía periférica

Asociación establecida sobre todo con la enfermedad celíaca propiamente tal, se presenta de forma esporádica en ausencia de otras patologías, en pacientes con serología que evidencia la sensibilidad al gluten. La forma más común de presentación es una neuropatía simétrica, de compromiso sensorial y motor. Sin embargo, se han descrito también pacientes que presentan compromiso asimétrico, ganglionopatía sensorial o compromiso motor aislado. Suele presentarse en forma insidiosa, en la quinta década de vida, similar a la ataxia cerebelosa por gluten. Sólo un tercio de los pacientes presentan alteraciones en la biopsia, sin embargo, la presencia o ausencia de éste hallazgo no se asocia con la respuesta clínica a la dieta libre de gluten, cuya evidencia se sustenta, al igual que en los casos de ataxia, en reportes de casos. Existe un estudio de seguimiento durante un año que mostró una evolución significativamente mejor en los pacientes que seguían dieta libre de gluten (Hadjivassiliou 2006).

A pesar de la poca información disponible encontrada en estudios post mortem y de biopsias del nervio, se postula como mecanismo de acción una etiología inflamatoria (infiltración perivascular de linfocitos) (Hadjivassiliou 2006). Las ganglionopatías sensitivas también pueden ser una manifestación de la sensibilidad al gluten y pueden requerir terapia inmunosupresora junto a la dieta libre de gluten para lograr una estabilización (Rao 2007).

3-Encefalopatía secundaria a gluten

Cuadro caracterizado por cefalea y anomalías evidenciables en la sustancia blanca (difusas o focales) en pacientes con sensibilidad al gluten. La cefalea es episódica, de características que imitan una migraña, y puede incluso asociarse a déficit focal. La respuesta favorable a la dieta sin gluten es característica de éste cuadro. La distribución clásica de las lesiones sugiere una causa vascular más que desmielinizante, aunque es necesario más estudios para determinar el mecanismo preciso por el que se produce.

4-Cefalea

Los estudios en general describen una asociación entre cefalea y sensibilidad al gluten no celíaca, encontrándose cifras que oscilan entre el 22 al 54% (Volta 2012, Aziz 2014, Volta 2014, Isasi 2014), más allá del síntoma encontrado clásicamente en la encefalopatía secundaria al gluten descrita más arriba. Los mecanismos fisiopatológicos que la producen no están del todo dilucidados.

5-Esquizofrenia

Su relación con el gluten fue descrita por Bender en la década de 1950 (Bender 1953), aunque autores previos habían sugerido relaciones entre la esquizofrenia y la disponibilidad dietaria de trigo y otros cereales (Dohan 1996, Walsh 1973). Sin embargo, la evidencia que relaciona esta enfermedad psiquiátrica con la enfermedad celíaca en particular, sugiriendo incluso un mecanismo autoinmune en común para ambas, es inconsistente e incluso contradictoria en algunos casos (Brunetta 2014).

Existen estudios que intentaron caracterizar la respuesta inmune del gluten en un subgrupo de pacientes con esquizofrenia, sugiriendo que éstos tendrían un mecanismo diferente a la

enfermedad celíaca propiamente tal para gatillar su respuesta inmune, comparable con la sensibilidad no celíaca al gluten (Samaroo 2010, Dickerson 2010). Así, se postula que el gluten causa una respuesta autoinmune- inflamatoria al pasar a través de la barrera-hematoencefálica (BHE). Esto se ve apoyado por el aumento de anticuerpos transglutaminasa 6 en el cerebro de pacientes con esquizofrenia. Además, el gluten puede causar una liberación de zonulina, el precursor de la haptoglobulina 2, que permeabiliza aún más la BHE (Porcelli 2014), lo cual permitiría el paso de péptidos del gluten y así activar células inflamatorias en el cerebro (Casella 2011), lo cual a su vez podría provocar alteraciones en los neurotransmisores que pudiesen causar los síntomas de la enfermedad (Porcelli 2014).

Esta explicación es compatible con la respuesta favorable de ciertos pacientes a la dieta libre de gluten, en quienes se ha visto una reducción importante de las manifestaciones psicóticas y los síntomas extrapiramidales (Jackson 2012). Aunque esta medida parece prometedora, la evidencia para sustentar una dieta libre de gluten como parte del tratamiento habitual de la esquizofrenia en general es insuficiente, y su recomendación está aún limitada a una evaluación caso a caso, priorizando sobre todo a pacientes con antecedentes de sensibilidad al gluten previamente demostrada.

Además, en los individuos con esquizofrenia y sin uso de antipsicóticos (en comparación con aquellos que sí los han usado) se observan niveles elevados de anticuerpos anti levadura de cerveza, *Saccharomyces Cerevisiae*, un marcador de inflamación gastrointestinal usado en el diagnóstico de la Enfermedad de Crohn. De esta forma, puede plantearse que el uso de medicamentos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia pudiese alterar la tasa de sensibilidad al gluten (Severance 2012).

Por último, mencionar que en las psicosis no afectivas, en comparación con grupos control, se observa un aumento de 5 biomarcadores: anticuerpo anti gliadina IgG, anticuerpo anti gliadina IgA, anticuerpo anti transglutaminasa 2, anticuerpo anti gliadina isotipo inespecífico y anticuerpo anti trigo (Lachance 2014).

6-Trastornos del ánimo:

La evidencia para relacionar la enfermedad celíaca con los trastornos del ánimo, sobre todo la depresión, es -al igual que para la esquizofrenia- insuficiente y contradictoria. En estos casos es muchas veces difícil hacer una asociación específica para los síntomas depresivos, que muchas veces están asociados a síntomas ansiosos (Brunetta 2014). En el caso de la sensibilidad al gluten no celíaca, no se encontró estudios sistemáticos a la fecha. La evidencia para el trastorno afectivo bipolar es aún más escasa, siendo un campo de estudio muy reciente (Dickerson 2011).

a. Depresión unipolar: Los primeros reportes hacían referencia a síntomas como fatiga, cefalea y ánimo depresivo en el contexto de enfermedad celíaca, evidenciándose mejoras ocasionales al implementar dieta. Se postuló que las citocinas proinflamatorias producidas por las células T en respuesta al gluten podrían alterar los niveles de serotonina disponibles. Por otro lado, patologías malabsortivas por sí mismas alterarían los niveles de triptófano disponibles para la síntesis de éste neurotransmisor (Brunetta 2014). También se encontró un aumento de Anticuerpos TPO (antiperoxidasa tiroidea) que, mediante una tiroiditis subclínica, pudiera influir en la generación de trastornos del espectro depresivo. Otro mecanismo fisiopatológico descrito hace referencia a que infecciones, como

toxoplasma gondii, pueden pasar más fácilmente a través del tracto gastrointestinal debido a una alteración de la permeabilidad intestinal ocasionada por un mimetismo de los epítopes del enterocito por la gliadina. Así, el toxoplasma gondii puede estar asociado a la patogénesis de los trastornos depresivos mayores y de la esquizofrenia, ya que existe evidencia anterior de su relación con estas enfermedades (Porcelli 2014). A pesar de que existen reportes contradictorios, gran número de estudios relacionan la sensibilidad al gluten y sobre todo la enfermedad celíaca, de manera estadísticamente significativa, con sintomatología depresiva y ansiosa más severa. En estos pacientes la dieta libre de gluten tendría efectos benéficos (Siniscalchi 2005, Ciacci 1998). La evidencia, como ya se dijo, es inconsistente, por lo que el ensayo terapéutico debe limitarse a casos específicos.

b. Trastorno afectivo bipolar (TAB): Los primeros trabajos vinculando esta enfermedad a la sensibilidad al gluten datan de 2011 (Dickerson 2011). La evidencia sugiere una relación entre el TAB e IgG AGA elevada. Además, se describe una disminución de la absorción de proteínas y una alteración en su procesamiento, lo cual pudiese estar relacionado con la enfermedad bipolar. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer una relación con la sensibilidad al gluten, y no existe evidencia para recomendar dieta o estudios de screening específicos en estos pacientes.

7-Autismo

Poco tiempo después de ser descrita esta enfermedad, se postuló que el gluten, así como otros componentes de la dieta, podrían jugar un rol como contribución o causa de los trastornos conductuales (Prugh 1951, Daynes 1956, Asperger 1961). Sin embargo, la población autista es extremadamente heterogénea, por lo que sus asociaciones con el gluten, o incluso con cualquier otro componente en la dieta, son difíciles de demostrar. Existe un estudio cruzado a doble ciego donde se intentó probar el beneficio de la dieta sin gluten en estos pacientes (Elder 2006). Pese a que un subgrupo de pacientes podrían mostrar mejorías (pacientes con evidencias de alergias alimentarias), sus resultados no permiten hacer una recomendación general al respecto. Dado la alta prevalencia de enfermedad celíaca en la población general, y considerando la posibilidad de sintomatología neurológica, es prudente recomendar estudios de screening en la población infantil con autismo diagnosticado.

8-Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

La enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca se han asociado con este trastorno. El Dr Helmut Neiderhofer y el Dr Klaus Pittschieler no sólo demostraron que existían un aumento en la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con TDAH, sino también que éstos pacientes mejoraban sus síntomas cuando se implementaba una dieta libre de gluten (Neiderhofer 2011, 2006). Por su parte, se ha visto una mejora en síntomas cardinales de la TDAH, como la atención selectiva y las conductas disruptivas, en otros cuadros neuropsiquiátricos cuando se implementa una dieta sin gluten (Carr 2012).

9-Otras manifestaciones neurológicas menos comunes

- a. Epilepsia: un tipo específico de epilepsia focal asociado a calcificaciones del lóbulo occipital parece tener relación con la enfermedad celíaca (Gobbi 1992), aunque la más frecuentemente asociada a sensibilidad al gluten es la del lóbulo temporal, que se ha asociado a esclerosis hipocampal (Paltola 2009). La evidencia de mejora con dieta sin gluten se sustenta en reportes de casos exclusivamente (Mavroudi 2005, Harper 2007).
- b. Miopatía: es una forma de presentación rara, en general de mecanismo inflamatorio, que se manifiesta por compromiso proximal (más frecuente), distal o ambos. La asociación con la sensibilidad al gluten se basa en estudios que demuestran que la dieta libre de gluten produce una mejoría clínica (Hadjivassiliou 2010).
- c. Mielopatías: muy infrecuente, en general en contexto de resonancia nuclear magnética sin alteraciones de la médula espinal. La evidencia de mejora mediante dieta sin gluten es escasa.
- d. Ataxia mioclónica: es una manifestación rara, patología primariamente cerebelosa. Existen reportes de casos que plantean mejoría en el tratamiento con dieta, aunque pacientes no respondedores se beneficiarían más del micofenolato (Bhatia 1995), un inhibidor selectivo reversible de la inosin-monofosfato-deshidrogenasa, que produce un efecto citostático en los linfocitos.

Otras contribuciones a la fisiopatología

La evidencia actual indica que las manifestaciones neurológicas son causadas por la respuesta inmunológica. Es extraño encontrar deficiencias en nutrientes o vitaminas en pacientes con neuropatías asociadas a la sensibilidad al gluten, por lo que es poco probable que jueguen un rol fundamental en la mayoría de los casos. Además, la mayoría de los pacientes con manifestaciones neurológicas, no tienen enteropatías que pudiesen llevar una malabsorción (Hadjivassiliou 2010). Sin embargo, incluso en las manifestaciones de sensibilidad al gluten sin enteropatías, se observa un aumento de la permeabilidad del tracto gastrointestinal a productos de la caseína y del gluten: casomorfina y gliadorfina (D'Eufemia 1996, Reichelt 1991). En este contexto se ha propuesto la teoría del aumento relativo de los opioides.

El postulado es que el aumento de la permeabilidad favorece que los péptidos de tamaños mayores puedan producir sensibilización alérgica o tener efectos "farmacológicos" en el torrente sanguíneo. Esto se produce porque la digestión de caseína y gluten produce pequeñas moléculas de péptidos que pueden funcionar como opioides exógenos. Así, en un estudio de Reichelt y colaboradores se encontró casomorfina y gliadorfina en la orina de pacientes con esquizofrenia y autismo. Estos péptidos mostraban, *in vitro*, que se unían a receptores de opioides y por lo tanto se especuló que causaban efectos en el sistema nervioso central modulando los niveles de opioides. Esto explicaría la mejoría clínica de algunos niños con autismo cuando se les daba una dieta estricta libre de gluten, ya sea que

presentaran la enfermedad celíaca o una sensibilidad al gluten no celíaca. Una crítica a esta teoría es que los péptidos urinarios también están presentes en algunos niños asintomáticos (D'Eufemia 1996).

Por otra parte, los hallazgos de una infiltración difusa de linfocitos T en la sustancia blanca del cerebelo, así como de células inflamatorias en el espacio perivascular, apoyan la hipótesis del daño mediado inmunológicamente. Así mismo, en las neuropatías causadas por gluten pueden hallarse linfocitos en el espacio perivascular (Hadjivassiliou 2006), así como en los ganglios dorsales (Rao 2007). Esto es respaldado por estudios post mortem.

También existe evidencia de que el daño podría ser provocado por una reacción cruzada entre anticuerpos contra los antígenos de las células de Purkinje y las proteínas del gluten. La evidencia se basa en que el plasma de los pacientes con ataxia cerebelar por gluten, reacciona ante las células de Purkinje de cerebelos humanos y de ratas (Hadjivassiliou 2002). Así mismo, epítopes compartidos entre los anticuerpos anti transglutaminasa 2 y anti péptidos de gliadina, también podrían contribuir a este efecto en la ataxia cerebelosa (Korponay-Szabó 2008).

En el caso de la neuropatía periférica existe evidencia de una actividad cruzada con los anticuerpos anti la proteína sinapsinal (Alaedini 2007). Adicionalmente, la gliadina se puede unir a los gangliósidos, lo cual podría explicar la activación de la respuesta inflamatoria en este lugar (Alaedini 2006).

El mecanismo en el que los anticuerpos anti transglutaminasa 2 (que han sido encontrados en casi todos los órganos afectados por la sensibilidad al gluten y la enfermedad celíaca) provocan su efecto se puede explicar por dos mecanismos (Hadjivassiliou 2010):

- 1.- Deamidación de péptidos de gluten, con el consiguiente aumento de la afinidad al HLA-DQ2/DQ8, lo cual potencia la respuesta celular mediada por células T (Molberg 1998, Van de Wal 1998).

- 2.- Haptenización de antígenos propios a través de reacción cruzada con gliadinas. Esto se ve implicado en la producción de anticuerpos (Fleckenstein 2004).

En la enfermedad celíaca el autoanticuerpo detectado de causar las manifestaciones es el anti transglutaminasa 2, en cambio en la dermatitis herpetiforme es el anticuerpo anti transglutaminasa 3 y en las manifestaciones neurológicas, como la ataxia cerebelar por gluten, el anticuerpo anti transglutaminasa 2 y 6 (Hadjivassiliou 2008, 2009).

Otro mecanismo descrito es que la acumulación en los vasos sanguíneos del cerebro de IgA produce una reacción inflamatoria perivascular que permeabiliza la barrera hematoencefálica, exponiendo así al sistema nervioso central a anticuerpos patogénicos. De esta forma, los anticuerpos anti transglutaminasa 2 podrían unirse a transglutaminasa 2 producido por las células del músculo liso y endoteliales del cerebro, produciendo una respuesta inflamatoria con el consiguiente daño neuronal degenerativo (Hadjivassiliou 2010).

Discusión

A pesar de todas las asociaciones presentadas, existen importantes limitaciones que deben tenerse presentes al momento de atribuir la sintomatología neurológica y/o psiquiátrica a los trastornos asociados al gluten en general y a la sensibilidad al gluten no celiaca en particular. Incluso en el caso de las manifestaciones neurológicas en contexto de enfermedad celiaca propiamente tal, la seguridad para atribuir estos síntomas al gluten se basa, en parte, en evidencias serológicas y/o genéticas, características que no están presentes o lo están sólo ocasionalmente en la sensibilidad al gluten no celiaca (Biesiekierski 2011) y que por otra parte, puede encontrarse también en algunos casos de la población general. Probablemente la buena respuesta clínica a la dieta libre de gluten siga siendo uno de los argumentos más importantes para establecer esta relación que, afortunadamente, comparten todos los trastornos asociados al gluten, sean o no enfermedad celiaca.

La evidencia presentada a lo largo de éste trabajo es de calidad variada, y no permite proponer guías estrictas de manejo ni hacer recomendaciones generalizadas para la población con patología neurológica ni psiquiátrica. Sin embargo es posible hacer las siguientes recomendaciones específicas, siempre acompañadas del criterio clínico aplicado a cada caso particular:

1. Se puede plantear un estudio inicial de enfermedad celiaca (al menos con medición de marcadores serológicos) en pacientes con sintomatología neurológica y/o psiquiátrica en caso de que presenten:
 - a. Síntomas gastrointestinales crónicos sugerentes
 - b. Antecedentes de sensibilidad al gluten en alguna de sus formas descritas (incluyendo alergia al gluten)
 - c. Otros antecedentes que orienten a sensibilidad al gluten (otras alergias alimentarias, historia de malabsorción o antecedentes familiares).
2. En pacientes con estudio positivo para enfermedad celiaca se recomienda su tratamiento definitivo con dieta libre de gluten
3. En pacientes con estudio negativo, se puede plantear una prueba terapéutica con dieta sin gluten al menos por seis meses, pudiendo extenderse a un año. Esta prueba debe ser estricta para tener validez.
4. En caso de que la prueba terapéutica sea negativa, se puede descartar con relativa seguridad que la causa de la sintomatología neuropsiquiátrica tenga relación con el gluten. Sin embargo esta afirmación no es absoluta, pues en algunos casos como la ataxia cerebelosa, se plantea que cuadros de larga duración (sobre todo mayor a doce meses) podrían no responder a la dieta.

- En caso de que la prueba terapéutica con dieta sea positiva, es posible hacer una prueba de inducción con gluten buscando gatillar los síntomas, antes de plantear el tratamiento definitivo con dieta a permanencia.

Proponemos a continuación un algoritmo que resume las recomendaciones generales de estudio y tratamiento para los pacientes con sintomatología neuro-psiquiátrica.

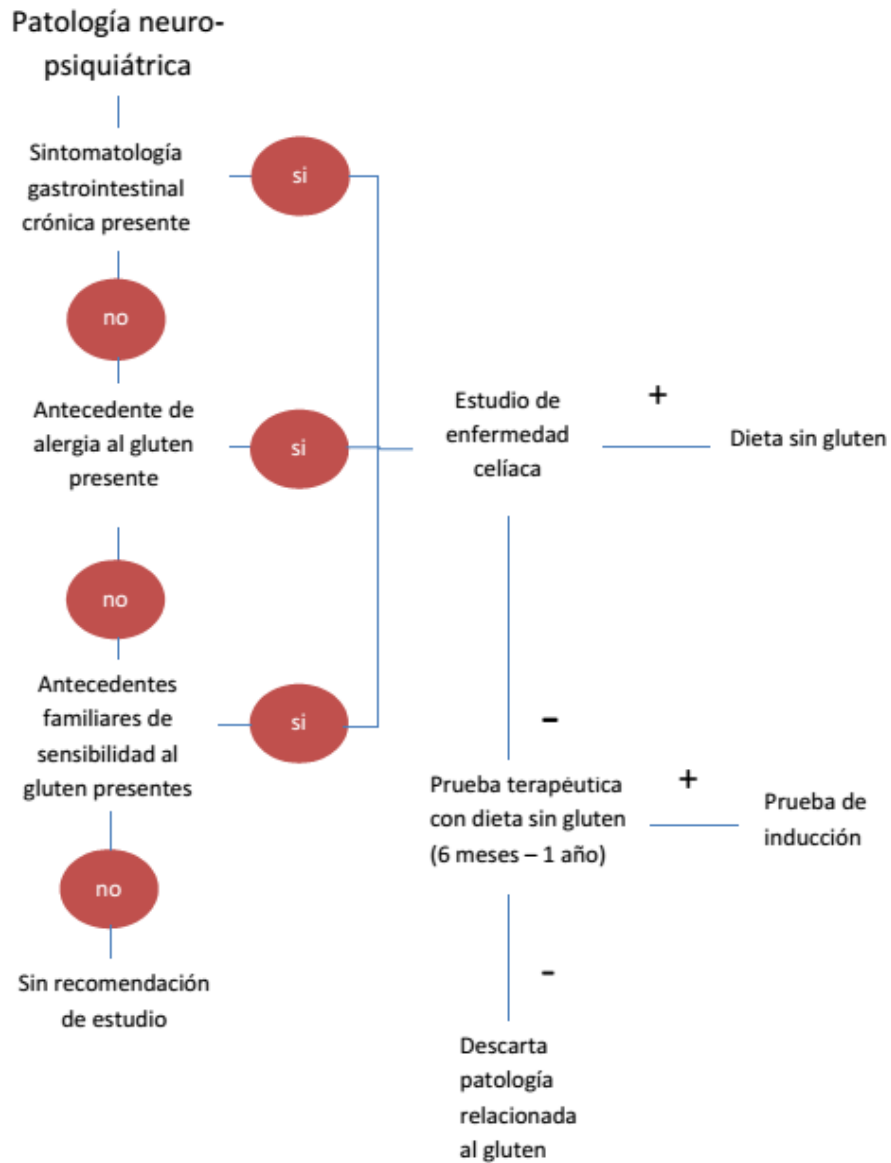


Figura 1. Algoritmo de estudio y manejo de pacientes con patología neuropsiquiátrica y sensibilidad al gluten.

Conclusiones

1-Existe la sospecha, basada principalmente en reporte de casos y estudios inmunológicos y fisiológicos, de que algunos pacientes podrían desarrollar trastornos neurológicos o psiquiátricos en relación a intolerancia al gluten.

2-Estos trastornos se presentan en forma variada, en ocasiones sin acompañarse de ninguna manifestación gastrointestinal, y pueden darse en el contexto de enfermedad celíaca o sensibilidad no celíaca al gluten, por medio de mecanismos aún inciertos. Existen, sin embargo, hipótesis inmunológicas, bioquímicas e infecciosas, aunque la evidencia hasta la fecha es limitada.

3-Entre los cuadros clínicos neuro-psiquiátricos relacionados al gluten encontramos la depresión (mono y bipolar), autismo, esquizofrenia, TDAH, ataxia cerebelosa, mielopatías, cefalea, encefalopatía vascular, neuropatía periférica, miopatía, migraña y epilepsia.

4-Se ha planteado la dieta sin gluten como alternativa terapéutica para estos pacientes, sin embargo la evidencia en su mayoría es inconsistente o se fundamenta en reportes de casos, por lo que no es posible, a la fecha, hacer una recomendación general en este sentido. A pesar de que el nivel de evidencia actual tampoco apoya la conducta de realizar pruebas terapéuticas en todos estos pacientes, se puede plantear en aquellos pacientes con enfermedad celíaca demostrada o que presenten antecedentes personales o familiares directos de intolerancia al gluten en alguna de sus formas (ej. alergias, síntomas digestivos).

5-La recomendación del tiempo de prueba terapéutica varía entre distintos autores, con rangos entre los seis meses y un año. En caso de realizarse debe ser estricta para tener validez, lo cual se fundamenta en los mecanismos fisiopatológicos propuestos para la enfermedad.

6-Eventualmente podría plantearse la prueba terapéutica con dieta sin gluten en casos de ataxia cerebelosa, autismo o esquizofrenia aún en ausencia de otros antecedentes que sugieran sensibilidad al gluten, pero la evidencia para respaldar esta medida es débil.

Referencias:

Alaedini A, Okamoto H, Briani C, et al. Immune cross-reactivity in coeliac disease: antigliadin antibodies bind to neuronal synapsin I. *J Immunol* 2007; 178: 6590–95.

Alaedini A, Latov N. Transglutaminase-independent binding of gliadin to intestinal brush border membrane and GM1 ganglioside. *J Neuroimmunol* 2006; 177: 167–72.

Aretaeus. Liber IV. Celiac diathesis. In: *Corpus Medicorum Graecorum*. Berlin: Akademie-Verlag GmbH, 1956: 74.

Asperger VH, BelpBE. Die psychopathologie des coeliakiekrankenkindes, CoeliakieSymposium. *AnnPaediat*. 1961, 197:346–351, 1061

Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, Winfield SN, Rugg N, Kelsall A, Newrick L, Sanders DS. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J GastroenterolHepatol* 2014; 26: 33-39

Bhatia KP, Brown P, Gregory R, et al. Progressive myoclonic ataxia associated with celiac disease. *Brain* 1995; 118: 1087–93.

Bender L (1953) Childhood schizophrenia. *Psychiat Q* 27:663–681

Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-514; quiz 515

BrunettaPorcelli Valeria VerdinoLetiziaBossini Lucia Terzuoli Andrea Fagiolini; Celiac and non-celiac gluten sensitivity: a review on the association with schizophrenia and mood disorders; *Autoimmun Highlights* (2014) 5:55–61

Carroccio A, Rini G, Mansueto P. Non-celiac wheat sensitivity is a more appropriate label than non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2014; 146: 320-321

Carr, A.C. Depressed mood associated with gluten sensitivity—Resolution of symptoms with a gluten-free diet. *N. Z. Med. J.* 2012, 125, 81–82.

Cascella N, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, McEvoy JP, Fasano A, Eaton W (2011) Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull* 37:94–100

Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients* 2013; 5: 3839-3853

Ciacchi C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A (1998) Depressive symptoms in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 33:247–250

Daynes G. Bread and tears—naughtiness, depression and fits due to wheat sensitivity. *Proc Roy Soc Med.* 1956;49:391–394
Elder JH, Shankar M, Shuster J, et al. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Dis.* 2006;36:413–420.

D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* 1996; 85:1076–1079.

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Leister F, Yang S, Krivogorsky B, Alaedini A, Yolken R (2010) Markers of gluten sensitivity and celiac disease in recent-onset psychosis and multi-episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 68:100–104

Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Alaedini A, Yolken R (2011) Markers of gluten sensitivity and celiac disease in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 13:52–58

Dohan FC (1966) Wheat “consumption” and hospital admissions for schizophrenia during World War II. A preliminary report. *Am J Clin Nutr* 18:7–10

Fleckenstein B, Qiao SW, Larsen MR, Jung G, Roepstorff P, Sollid LM. Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides. *J Biol Chem* 2004; 279: 17607–16.

Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 252-258

Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Lancet* 1992; 340: 439–43

Hadjivassiliou M, Grünewald, RA, Davies-Jones GBA; Gluten sensitivity as a neurological illness; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:560–563.

Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002; 58: 1221–26.

Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB, Sanders DS, Grünewald RAG. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1221–24

Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK, et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. *Muscle Nerve* 2006; 34: 762–66.

Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1262–66.

Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognise a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008; 64: 332–43.

Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Antibodies against TG6 as the only serological marker of gluten ataxia. *Proceedings of the 13th International Coeliac Disease Symposium*. Amsterdam; April 6–8, 2009. 09.1.

Hadjivassilou M, Sanders D, Grunewald R, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D; Gluten sensitivity: from gut to brain; *Lancet Neurol* 2010; 9: 318-30.

Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognise a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 2008; 64: 332–43.

Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Antibodies against TG6 as the only serological marker of gluten ataxia. *Proceedings of the 13th International Coeliac Disease Symposium*. Amsterdam; April 6–8, 2009. 09.1.

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

Isasi C, Colmenero I, Casco F, et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *RheumatolInt* 2014; 34: 1607–12.

Jackson J, Eaton W, Cascella N, Fasano A, Warfel D, Feldman S, Richardson C, Vyas G, Linthicum J, Santora D, Warren KR (2012) A gluten-free diet in people with schizophrenia and antitissue transglutaminase or anti-gliadin antibodies. *Schizophr Res* 140:262–263

Lachance L, McKenzie K. (2014). Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Schizophreniaresearch* 152: 521-27. Korponay-Szabó IR, Vecsei Z, Király R, et al. Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. *J PediatrGastroenterolNutr* 2008; 46: 253–61.

Luca Elli, Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity, *World J Gastroenterol* 2015 June 21; 21(23): 7110-7119

Mauro A, Orsi L, Mortara P, Costa P, Schiff er D. Cerebellar syndrome in adult celiac disease with vitamin E deficiency. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 167–70.

Mavroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K. Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. *PediatrNeurol* 2005; 33: 292–95.

Molberg O, McAdam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *NatMed* 1998; 4: 713–17.

Niederhofer, H. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder and celiac disease: A brief report. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2011, 13, doi:10.4088/PCC.10br01104.

Niederhofer, H.; Pittschieler, K. A preliminary investigation of ADHD symptoms in persons with celiac disease. *J. Atten. Disord.* 2006, 10, 200–204.

Paltola M, Kaukinen K, Dastidar P, et al. Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2009; 80:626–30

Pellecchia MT, Scala R, Perretti A, et al. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet. *Neurology* 1999; 53: 1606–07

Porcelli B, Verdino V, Bossini L, Terzuoli L, Fagiolini A. (2014) Celiac and non-celiac gluten sensitivity: a review on the association with schizophrenia and mood disorders. *Autoimmun Highlights* 5:55-61 Severance, E.G., et al., 2012.

Prugh DG. A preliminary report on the role of emotional factors in idiopathic celiac disease. *Psychosom Med.* 1951;13:220–241.

Rao DG, Hadjivassiliou M. Sensory neuropathy due to gluten sensitivity. *Ann Indian AcadNeurol* 2007; 10 (suppl 2): 16.

Reichelt KL, Knivsberg AM, Lind G, Nodland M. Probable etiology and possible treatment of childhood autism. *Brain Dysfunction.* 1991;4:308–319.

Samaroo D, Dickerson F, Kasarda D, Green P, Briani C, Yolken RH, Alaedini A (2010) Novel immune response to gluten in individuals with Schizophrenia. *Schizophr Res* 118:248–255

Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *ClinGastroenterol; Hepatol* 2008; 6: 765-771

Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R et al (2005) Fatigue in adult coeliac disease. *Aliment PharmacolTher* 22:489–494

Volta U, De Giorgio R, Gluten sensitivity: an emerging issue behind neurological impairment? *Lancet Neurology* 2010; 9 (3); 233

Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J ClinGastroenterol* 2012; 46: 680-685

Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having nonceliac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12: 85.

Volta U, Bardella MT, Calabrò A, Troncone R, Corazza GR. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014; 12: 85

Walsh D (1973) Coeliac disease and Schizophrenia. *Br Med J* 2:242

Ward ME, Murphy JT, Greenberg GR. Celiac disease and spinocerebellar degeneration with normal vitamin E status. *Neurology* 1985; 35: 1199–201

Wilkinson ID, Hadjivassiliou M, Dickson JM, et al. Cerebellar abnormalities on proton MR spectroscopy in gluten ataxia. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1011–13.