

Brotos recurrentes de aftosis oral y fasciculaciones benignas. ¿Posible relación con sensibilidad al gluten?

Association of relapsing oral ulcers and benign fasciculations. Can they be related to gluten sensitivity?

Menendez M^{1,2,3} and Milla A

1. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España
2. Departamento de Morfología y Biología Celular, Universidad de Oviedo, Oviedo, España
3. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Chile
4. Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Álvarez-Buylla, Mieres, España

Resumen

Se presenta el caso clínico de un varón que a los 32 años comenzó a presentar episodios recurrentes y concomitantes de aftas orales y fasciculaciones difusas. En las sucesivas exploraciones neurológicas y estudios electromiográficos realizados a lo largo de 7 años de seguimiento no se detectó ningún otro tipo de alteración neurológica distinta de las propias fasciculaciones, por lo que se concluye que se trata de fasciculaciones benignas. Los estudios de imagen y de laboratorio no muestran alteraciones reseñables, salvo la presencia de autoinmunes inespecíficos y alergias alimentarias múltiples, lo que sugiere un posible trasfondo inmunológico.

Se plantea la hipótesis de una posible relación con sensibilidad al gluten o dado que ha producido una clara mejoría con dieta libre de gluten, si bien esta posibilidad no ha sido demostrada con seguridad. Hasta donde sabemos, éste es el primer caso reportado de asociación episódica y recurrente de aftosis oral y fasciculaciones benignas.

Palabras clave: Fasciculaciones benignas; intolerancia al gluten; Enfermedad celiaca; Neuropatía; Aftas orales

Abstract

A 32-years-old male patient developed relapsing episodes presenting with oral ulcers and spread fasciculations. Neurological exams and electromyographic studies performed over 7 years follow-up did not reveal any abnormal sign other than diffuse fasciculations, concluding it is a case of benign fasciculations. Imaging and laboratory studies did not show any relevant abnormal findings apart from unespecific autoimmune parameters and food allergies, suggesting an immune-allergic background. Albeit clinical improvement was achieved after empiric gluten free diet, the hypothesis linking the clinical picture to gluten sensitivity has not been proven. Up to our knowledge, this is the first report of a case with relapsing oral ulcers and benign fasciculations.

Keywords: Benign fasciculations; Gluten sensitivity; Celiac disease; Neuropathy; Oral ulcers

Correspondencia:

Manuel Menéndez

 manuelmenendez@gmail.com

Fecha de recepción: Nov 13, 2016; **Fecha de aceptación:** Mar 19, 2016; **Fecha de publicación:** Mar 24, 2016

Antecedentes

Se trata de un varón de 32 años con antecedentes de, migraña clásica a tratamiento sintomático con AINES, asma bronquial a tratamiento con inhaladores de fluticasona y salmeterol y rinitis alérgica a tratamiento con antihistamínicos por temporadas.

Enfermedad actual

El cuadro debuta coincidiendo con brote de rinitis alérgica especialmente intenso que precisó tratamiento con dosis baja de Prednisona vía oral. Inicialmente presentó fasciculaciones difusas afectando a músculos de las cuatro extremidades. Además, presentaba episodios de “focalización” en los que las fasciculaciones se concentraban persistentemente en un mismo segmento muscular durante unas horas o días para posteriormente, al cabo de semanas pasar a afectar a cualquier otra región. Estas fasciculaciones tenían una frecuencia e intensidad altas, por lo que comenzamos a referirnos a estos brotes como “status de fasciculaciones”.

Durante los 7 años de seguimiento las fasciculaciones nunca llegaron a desaparecer por completo durante un periodo superior a unas horas o pocos días, permaneciendo en intensidad y frecuencia bajas con una distribución dispersa hasta que aparecía un nuevo brote focal, a estas fasciculaciones aisladas las denominamos “fasciculaciones de fondo”. Los brotes de “status de fasciculaciones” coincidieron invariablemente, con la aparición de aftas orales dolorosas, que podían preceder en 1 o 2 días los “status de fasciculaciones”. No presentaba clínica digestiva ni de otro tipo, salvo mínimas lesiones pruriginosas en forma de pequeños acúmulos de vesículas en los bordes laterales de los dedos de las manos, cuya aparición parecía coincidir también con las temporadas de empeoramiento.

Exploración física y pruebas complementarias

La exploración neurológica siempre fue rigurosamente normal, sin atrofia, debilidad, alteraciones sensitivas ni en los reflejos osteotendinosos, salvo la presencia de las fasciculaciones dispersas que también fueron confirmadas en sucesivos registros electromiográficos. Éstos datos se mantuvieron invariables durante las sucesivas revisiones y estudios EMG de control a lo largo de 7 años (Tabla 1).

En el estudio del caso se realizaron pruebas complementarias extensas de tipo analítico, de imagen, electrofisiológico y biopsias (Tabla 1). Como hallazgos más significativos citar elevación de IgE total, eosinofilia persistente, títulos elevados de anticuerpos IgG anticardiolipina, elevación de anticuerpos antitiroideos con función tiroidea normal y serología positiva para triquinosis.

Ante la positividad de ACs *Trichinella spiralis*: positivo título 1/64 se decidió pautar tratamiento con Albendazol 400 mg/d durante 13 días, que no produjo ninguna modificación del cuadro clínico.

El estudio de alergias alimentarias alimentarias mostró IgE específica muy elevada para gramíneas y otras plantas, trigo, cebada, avena, cacahuete, soja, avellana, lenteja y dermatophagoides. Estudio de tests cutáneos a batería de

alérgenos ambientales, látex y alimentarios: positivo a ácaros, polen de gramíneas, plántago y profilina, frutos secos, legumbres, cereales y crucíferas.

Se decidió solicitar biopsia de las lesiones cutáneas para descartar dermatitis herpetiforme, si bien los resultados solo mostraron lesiones compatibles con dermatitis eczematosa. También se obtuvo una biopsia muscular del músculo cuádriceps que resultó normal.

Evolución

A los 12 meses de evolución, además de la clínica descrita, comenzó a asociar episodios esporádicos de impactación alimentaria a nivel esofágico, que cursaban con dolor retroesternal, regurgitación y cortejo vegetativo. Generalmente eran autolimitados, con una duración variable de 5-30 minutos y resolución espontánea. Sin embargo, en una ocasión el episodio se prolongó durante más de 12 horas, por lo que se precisó gastroscopia para la extracción de bolo alimenticio, que se hallaba alojado a nivel del tercio inferior del esófago, situación que se aprovechó para la toma de biopsias esofágicas que revelaron una esofagitis eosinófila. Posteriormente, un estudio gastroduodenal demostró la existencia de anillo esofágico de Schatzki, que justificaba esta clínica.

A pesar de que el paciente no presentaba otra clínica digestiva, se le planteó la posibilidad de ensayar dieta libre de gluten, con lo que se obtuvo una mejoría parcial. El paciente apreció que las “fasciculaciones de fondo” se hicieron mucho más esporádicas y menos intensas, y los “status de fasciculaciones” también bajaron en frecuencia, si bien cuando aparecían lo hacían con una intensidad y duración similares a los que presentaba antes de haber iniciado la DLG. Se le recomendó realizar un diario dietético para tratar de buscar otras posibles asociaciones entre la ingesta de alimentos y los brotes de úlceras orales y “status de fasciculaciones”, sin que se haya podido establecer asociación clara con ningún alimento. No se llegó a realizar biopsia duodenal antes de iniciar la DLG.

Discusión

Existen tres tipos de alergia a las proteínas de la harina de cereales, conocidas como alergia a la harina (AH), sensibilidad al gluten (SG) y enfermedad celiaca (EC). De ellas, tan sólo la EC provoca reacciones de autoinmunidad con generación de autoanticuerpos y daño de la mucosa intestinal. La AH implica liberación de histamina a través de una reacción mediada por IgE [1,2]. La SG se considera un diagnóstico de exclusión, en la que las personas afectas mejoran sintomáticamente de una dieta libre de gluten (DLG), pero no presentan anticuerpos ni reactividad IgE [3,4].

La EC se ha asociado con neuropatía periférica desde hace muchos años. Ya en 1908 se relacionó “neuritis periférica” con EC [5]. De hecho es la segunda manifestación neurológica más frecuentes después de la ataxia, presentándose hasta en el 35% de los casos [6-8]. Y lo que es aún más sorprendente, varios estudios recientes han asociado la EC a esclerosis lateral amiotrófica (ELA) [9-13]. La mayor parte de los casos con neuropatía periférica, y algunos de los inicialmente diagnosticados de ELA, han mejorado con DLG. En

Tabla 1 Resumen de pruebas complementarias realizadas con sus resultados. En la columna de alteraciones se refleja entre paréntesis el rango de normalidad para las pruebas de laboratorio.

	Resultado	Alteraciones
Analíticas en sangre		
Hemograma y coagulación	Normal, salvo	1217 eosinófilos (<500), cifras similares en controles posteriores
Bioquímica general	Normal, incluyendo entre otros parámetros ceruloplasmina, magnesio, cobre, calcio, ácido fólico, Vitamina B12, niveles de Plomo, ADA, salvo	Homocisteína 13 (0-12)
Hormonas	Normal, incluyendo cortisol AM, PTH intacta, salvo	TSH: 6,03 (0,35-4,94) con hormonas tiroideas libres normales
Proteinograma	Normal, salvo	Leve descenso de alfa2-microglobulina 7,8%.
Cuantificación Inmunoglobulinas	Normal, salvo	IgE total: 1236 (0-100) IgE específica muy elevada para gramíneas y otras plantas, trigo, cebada, avena, cacahuete, soja, avellana, lenteja y dermatofagoides. Precipitinas: positivo débil para <i>Asperfillus fumigatus</i>
Autoinmunidad	Autoanticuerpos negativos, incluyendo ANA, AntiDNA, ANCA, anticardiolipina IgM, anticoagulante lúpico, ACs anticentrómero, ACs antisaccharomyces cerevisiae, ACs antitransglutaminasa IgA, ACs antineuronales, ACs anticanales calcio, ACs antireceptor acetilcolina, ACs anticanales de potasio voltaje dependiente, crioglobulinas	IgG anticardiolipina positivo: 77 GPL/ml (positivo>10) Inmunocomplejos circulantes IgG-c1q: 17,50 (positivo >4), IgG-c1q 30,63 (positivo>15). Anticuerpos antitiroideos positivos: antitiroglobulina 132 (0-4), antiperoxidasa 368 (0-5). Más elevados en controles posteriores. Anticuerpos TSI: negativos
Serologías	hepatitis, fasciola hepática, Lyme, Lues, Hepatitis B y C, VIH, varicela-zoster: negativos	ACs <i>Trichinella spiralis</i> : positivo título 1/64. Control postratamiento: positivo.
Estudio HLA por genética molecular	HLADQA1*0501 -, HLAB27 -, HLA-CW6 -	HLADQB1*0201 +
Parásitos en heces	Negativos	
Analíticas en orina		
Bioquímica	Normal	
Proteinograma	Normal, incluyendo beta2microglobulina, Bence-Jones negativa	
Radiología		
Radiografía de tórax	Normal, salvo	signos de hiperinsuflación
Espirometría	Alterado	Compatible con restricción leve y obstrucción moderada
Ecocardiograma	Normal	
Ecografía tiroidea	Alterado	Nódulo tiroideo de 1,2cm en lóbulo tiroideo
Estudio gastroduodenal baritado	Alterado	Presencia de anillo de Schatzki
TC tórax	Normal	
RM cráneo-cervical	Normal	
Estudios neurofisiológicos		
Electroneurografía	Normal	
Electromiografía	Normal, salvo	Fibrilaciones en músculo extensor digitorum communis y primer interóseo dorsal derechos con fasciculaciones de frecuencia lenta difusas. No se detectaron dupletas ni tripletas
Electromiografías de control		Sin cambios
Biopsias		
Biopsia muscular	Normal	
Biopsia cutánea	Normal	
Biopsia esofágica	Alterado	Esofagitis eosinófila

cualquier caso, nuestro paciente no presenta ningún signo clínico ni electroneurográfico de neuropatía, tan sólo las fasciculaciones.

Recientemente, Anderson y Pitsinger han reportado el primer caso de fasciculaciones benignas (FB) en probable relación a SG [14]. Este paciente estaba previamente diagnosticado de AH y también presentaba alergia a múltiples alimentos. Padece fasciculaciones difusas que fluctuaban paralelamente a la clínica digestiva. Se indicó DLG con lo que mejoraron tanto los síntomas como las fasciculaciones, que llegaron a resolverse por completo, concluyéndose que podría tratarse de un caso de "neuropatía por gluten". Tampoco llegó a realizarse biopsia duodenal antes de iniciar DLG. Por tanto, el caso que aquí comunicamos guarda importantes similitudes con el descrito por Anderson y Pitsinger, si bien en este último no se reportó coexistencia de aftas orales.

En ambos casos se concluyó que se trataba de fasciculaciones benignas dado que durante el periodo de seguimiento la exploración neurológica y estudios electromiográficos no mostraron más alteraciones neurológicas que las propias fasciculaciones; excluyéndose así enfermedad de motoneurona o neuropatía. En nuestro caso, el estudio etiológico mostró un trasfondo autoinmune y atópico, sin cumplir criterios de ninguna enfermedad autoinmune o alérgica definida más allá del asma bronquial y rinitis alérgica ya conocidas. También se encontró una serología positiva para triquinosis, sin presentar clínica sugestiva de la enfermedad ni alteraciones en las pruebas de imagen o en la biopsia muscular, aunque sí eosinofilia sostenida. Se pautó tratamiento antiparasitario sin obtenerse cambio alguno en el cuadro clínico ni en la serología. Es sabido que en los estudios serológicos para triquinosis no son infrecuentes los falsos positivos [15-18], por lo que cabe considerar esta posibilidad. Otro hallazgo en nuestro caso es la presencia de anticuerpos antitiroideos a título elevado. Las enfermedades tiroideas autoinmunes pueden causar neuropatía motora [19-20], pero de nuevo en este caso no existen datos clínicos ni electroneurográficos de neuropatía como tal.

Es bien conocido que las FB pueden mantenerse como tales durante muchos años o toda la vida, sin asociar ningún otro signo de afectación de neurona motora [21]. No obstante, también se han reportado casos inicialmente etiquetados de fasciculaciones benignas que al cabo de 4-10 años han desarrollado enfermedad de motoneurona tipo ELA, especialmente cuando se asocian

a calambres musculares [22-25]. Numerosos factores se han relacionado con las fasciculaciones benignas, desde ciertos fármacos como los anticolinérgicos y los opiáceos, a intoxicaciones con organofosforados, así como a sustancias excitantes como cafeína o teína, o situaciones de estrés o ejercicio físico intenso [26]. Como se ha explicado, los pacientes con fasciculaciones benignas no suelen presentar más alteraciones electromiográficas que las propias fasciculaciones; sin ningún otro signo de neuropatía, miopatía o segunda motoneurona. Sin embargo, se ha demostrado que muchos pacientes con fasciculaciones benignas sí presentan afectación neuropática de fibra fina [27,28], para cuyo diagnóstico es necesario realizar un estudio de densidad de fibras epidérmicas por biopsia cutánea. Lamentablemente esta prueba no fue realizada en nuestro caso.

Las búsquedas bibliográficas de asociación entre fasciculaciones y úlceras orales arrojan escasos resultados, encontrándose éstos restringidos a enfermedades sistémicas como la poliarteritis nodosa o el síndrome de Reiter, cuyos criterios diagnósticos no cumple nuestro paciente.

El vínculo entre FB con AH, SG y EC dista aún de estar bien establecido, al igual que el de la enfermedad de motoneurona con EC. Sin embargo, cada vez existen más indicios en este sentido; por lo que merece la pena prestar atención a esta posibilidad. Con este reporte pretendemos aportar un posible caso más de asociación entre FB y AH o SG a la vez que alertar de la conveniencia de indagar sobre la presencia de úlceras orales recurrentes en estos pacientes. La interpretación de las bases fisiopatológicas subyacentes en estos casos requerirá estudios mucho más amplios.

Conclusiones

Se comunica el primer caso de asociación de aftosis oral y fasciculaciones benignas y se describe su presentación en forma de brotes recurrentes y concomitantes de ambas manifestaciones.

Se discuten las posibles etiologías a la luz de los resultados de las pruebas complementarias realizadas y la evolución clínica. Ante la mejoría con DLG se hipotetiza la posible asociación con SG o AH, si bien esta posibilidad aún no puede ser afirmada con seguridad.

Referencias

- 1 Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, Keil T, Niggemann B, et al. (2008) Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 38: 493-500.
- 2 Vierk KA, Koehler KM, Fein SB, Street DA (2007) Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels. *J Allergy Clin Immunol* 119: 1504-1510.
- 3 Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, et al. (2012) Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 10: 13.
- 4 Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, et al. (2011) Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 9: 23.
- 5 Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, et al. (2006) Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1262-1266.
- 6 Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA (2002) Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 560-563.
- 7 Cicarelli G, Rocca GD, Amboni C, Ciacci C, Mazzacca G, et al. (2003) Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 24: 311-317.
- 8 Hernandez-Lahoz C, Mauri-Capdevila G, Vega-Villar J, Rodrigo L (2011) [Neurological disorders associated with gluten sensitivity]. *Rev Neurol* 53: 287-300.
- 9 Gadoth A, Nefussy B, Bleiberg M, Klein T, Artman I, et al. (2015) Transglutaminase 6 Antibodies in the Serum of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 72: 676-681.
- 10 Turner MR, Chohan G, Quaghebeur G, Greenhall RC, Hadjivassiliou M, et al. (2007) A case of celiac disease mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 581-584.
- 11 Brown KJ, Jewells V, Herfarth H, Castillo M (2010) White matter lesions suggestive of amyotrophic lateral sclerosis attributed to celiac disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 880-881.
- 12 Rigamonti A, Magi S, Venturini E, Morandi L, Ciano C, et al. (2007) Celiac disease presenting with motor neuropathy: effect of gluten free-diet. *Muscle Nerve* 35: 675-677.
- 13 Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, Green PH, Hays AP, et al. (2003) Celiac neuropathy. *Neurology* 60: 1581-1585.
- 14 Anderson B, Pitsinger A (2014) Improvement in Chronic Muscle Fasciculations With Dietary Change: A Suspected Case of Gluten Neuropathy. *J Chiropr Med* 13: 188-191.
- 15 Pozio E (2007) Taxonomy, biology, and epidemiology of *Trichinella* parasites. In: Dupouy-Camet J, Murrell KD (eds.) *FAO/WHO/OIE Guidelines for the surveillance, management, prevention and control of trichinellosis*. Paris: World Organisation for Animal Health (OIE) pp: 1-35.
- 16 Barlasina MS, Pedevilla C, Kade P, Costantino SN, Taus MR, et al. (2009) Trichinellosis serology in blood-donors from a non-endemic area of Argentina. *Medicina (B Aires)* 69: 297-301.
- 17 Dupouy-Camet J, Kociecka W, Bruschi F, Bolas-Fernandez F, Pozio E (2002) Opinion on the diagnosis and treatment of human trichinellosis. *Expert Opin Pharmacother* 3: 1117-1130.
- 18 Harms G, Binz P, Feldmeier H, Zwingenberger K, Schleeauf D, et al. (1993) Trichinosis: a prospective controlled study of patients ten years after acute infection. *Clin Infect Dis* 17: 637-643.
- 19 Toscano A, Rodolico C, Benvenga S, Girlanda P, Laurà M, et al. (2012) Multifocal motor neuropathy and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: first report of an association. *Neuromuscul Disord* 12: 566-568.
- 20 Reisin RC, Zurrú C, Buso C, Marchesoni C, Pardal AM, et al. (2005) Multifocal motor neuropathy, type 1 diabetes and asymptomatic Hashimoto's thyroiditis: an unusual association. *Neuromuscul Disord* 15: 358-360.
- 21 Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR (1994) Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol* 35: 375-376.
- 22 Fleet WS, Watson RT (1986) From benign fasciculations and cramps to motor neuron disease. *Neurology* 36: 997-998.
- 23 Singh V, Gibson J, McLean B, Boggild M, Silver N, et al. (2011) Fasciculations and cramps: how benign? Report of four cases progressing to ALS. *J Neurol* 258: 573-578.
- 24 de Carvalho M, Swash M (2011) Fasciculation-cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82: 459-461.
- 25 Okuda B, Kodama N, Tachibana H, Sugita M (1997) Motor neuron disease following generalized fasciculations and cramps. *J Neurol Sci* 150: 129-131.
- 26 Lapeira JMT (2015) Fasciculaciones. *AMF* 11: 220-226.
- 27 Tzatha E, Langsdorf J, Carey B, Chin R (2013) Benign Fasciculation Syndrome as a Manifestation of Small Fiber Neuropathy. *Neurology* 80: P01.139.
- 28 Tzatha E, Chin RL (2014) Small fiber abnormalities in skin biopsies of patients with benign fasciculations. *J Clin Neuromuscul Dis* 16: 12-14.