

## CARTAS AL EDITOR

### Experiencia en el tratamiento con inmunoterapia en 3 pacientes con ataxia cerebelosa asociada a anticuerpos anticarboxilasa del ácido glutámico

### Experience with immunotherapy in 3 patients with cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies

*Sr. Editor:*

La asociación con niveles altos de anticuerpos contra la enzima carboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) es bien conocida en el síndrome de la persona rígida o Stiff person syndrome (SPS) y, más recientemente, también se han descrito en un subgrupo de pacientes con ataxia cerebelosa<sup>1,2</sup>. Sobre la base del probable origen autoinmune de estos síndromes se han ensayado distintas terapias inmunomoduladoras con resultados variables<sup>3–5</sup>, pero no hay estudios que describan cuál es la evolución a largo plazo de estos pacientes.

Se describen la respuesta clínica inicial y la evolución a largo plazo con terapia inmunomoduladora en 2 pacientes con ataxia cerebelosa con anticuerpos anti-GAD. Se presenta un tercer caso con SPS y ataxia cerebelosa asociada de larga evolución y se describe la diferente respuesta al tratamiento entre ambas manifestaciones clínicas.

#### Caso 1

Mujer de 75 años de edad con antecedentes de enfermedad de Graves y diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que a los 60 años comenzó con un cuadro progresivo de varios meses de evolución de inestabilidad, disartria y nistagmo. La RM cerebral mostró una atrofia cerebelosa leve. El título de anticuerpos anti-GAD en suero medido por radioinmunoanálisis fue de 39.500 U/ml y las BOC fueron positivas en LCR. La paciente recibió tratamiento con inmunoglobulinas humanas intravenosas (IGIV), a dosis de 0,4 g/kg/día durante 5 días, con una mejoría discreta de los síntomas. Posteriormente, se ha continuado el tratamiento con IGIV, cada 3-4 meses mante-

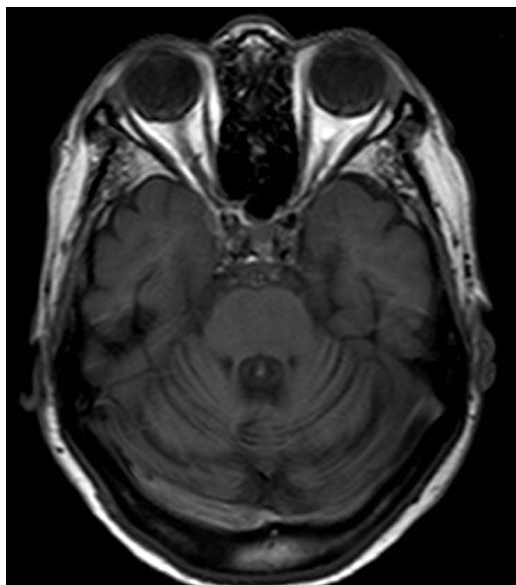


**Figura 1** Caso 2: RM cerebral, secuencia T1 sagital en la que se observa la atrofia del vermis.

niéndose la paciente estable hasta la fecha. Este caso se ha publicado previamente<sup>6</sup>.

#### Caso 2

Mujer de 55 años, sin antecedentes personales de interés, que a los 50 años desarrolló a lo largo de varios meses un síndrome pancerebeloso. Paralelamente, se le diagnosticó una DM. En la RM cerebral se objetivó una atrofia del vermis cerebeloso (fig. 1). El título de anticuerpos anti-GAD en suero por radioinmunoanálisis fue de 23.000 U/ml<sup>7</sup>. Recibió tratamiento con metilprednisolona (1000 mg/día, durante 5 días) con una leve mejoría de la clínica. Posteriormente, se ha continuado el tratamiento con prednisona (2,5 mg/día) y azatioprina (50 mg/día) y, desde entonces, la paciente no ha presentado progresión de los síntomas.



**Figura 2** Caso 3. RM cerebral, secuencia T1 axial en la que se observa la atrofia del vermis y de los hemisferios cerebelosos.

### Caso 3

Mujer de 65 años con antecedentes de un exoftalmos residual de una enfermedad de Graves previa, que a los 50 años comenzó con síntomas de rigidez y espasmos en las piernas. A los 52 años se describen, en una exploración realizada en otro centro, disartria escándida, una de extremidades, hiperreflexia generalizada y aumento del tono en las extremidades inferiores. A los 65 años es vista por primera vez en nuestro hospital y se objetiva una progresión de la clínica con incapacidad para mantenerse de pie sin ayuda. El título de anticuerpos anti-GAD en suero y LCR fue de 0,99 y 0,97, respectivamente, (en este caso se empleó otra técnica cuyo valor normal es  $< 0,027$ ) y las BOC fueron negativas. Paralelamente, se le diagnosticó una anemia perniciosa, corrigiéndose los niveles de vitamina B12 con suplementos intramusculares. La RM cerebral mostró una atrofia global cerebelosa (fig. 2). La paciente recibió tratamiento con IGIV (0,4g/kg/día, durante 5 días) mejorando notablemente los espasmos y la rigidez de las piernas, pero el síndrome cerebeloso permaneció sin cambios<sup>8</sup> (véase el vídeo disponible como material adicional en la web: Caso 3: Pretratamiento [de 0 a 45 segundos]: 1) se muestra la disimetría de las extremidades superiores, más severa en el lado derecho, y la disdiacocinesia; 2) se muestra la hiperreflexia generalizada y el aumento de tono en las piernas, especialmente en la pierna derecha, y 3) se muestra la marcada rigidez de las piernas y la gran dificultad para la marcha. Posttratamiento (de 46 a 90 s: 1) se muestran la disimetría y la disdiacocinesia, que permanece sin cambios; 2) se muestra una disminución del tono en las piernas y 3) se muestra una disminución de la rigidez de las piernas durante la marcha con mejoría de la capacidad para dar el paso, aunque la ataxia cerebelosa persiste sin cambios).

Otros autores, sin embargo, han obtenido una buena respuesta a la inmunoterapia<sup>9</sup>. Es razonable suponer que el tratamiento puede ser eficaz si se administra precozmente, antes de que se produzca una pérdida neuronal irreversible<sup>10</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoz en pacientes con ataxia cerebelosa con anticuerpos anti-GAD son fundamentales.

Aunque la respuesta a largo plazo es difícil de establecer por el curso espontáneo fluctuante de la enfermedad, el tratamiento inmunomodulador a largo plazo podría contribuir a estabilizar la misma. Son necesarios más estudios para establecer cuál es la estrategia de tratamiento, tanto inicial como a largo plazo, más adecuada.

### Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.06.018>.

### Bibliografía

- Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vicent A, Brieva L, de Andres C, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Arch Neurol*. 2001;58:225–30.
- Saiz A, Blanco Y, Sabater L, Gonzalez F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131:553–63.
- Lauria G, Pareyson D, Pitzolu MG, Bazzigaluppi E, Bazzigaluppi E. Excellent response to steroid treatment in anti-GAD cerebellar ataxia. *The Lancet Neurology*. 2003;2:634–5.
- Mc Farland NR, Login IS, Vernon S, Burns TM. Improvement with corticosteroids and azathioprine in GAD65-associated cerebellar ataxia. *Neurology*. 2006;67:1308–9.
- Bonnan M, Cabre P, Olindo S, Signate A, Saint-Vil M, Smadja D. Traitement des ataxies cérébelleuses à anticorps anti-GAD par cures séquentielles de corticoïdes. Steroid treatment in four cases of anti-GAD cerebellar ataxia. *Revue Neurologique*. 2008;164:427–33.
- Saiz A, Arpa J, Sagasta A, Casamitjana R, Zarranz JJ, Tolosa E, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity. *Neurology*. 1997;49:1026–30.
- Falorni A, Orqvist E, Persson B, Lernmark A. Radioimmunoassay for glutamic acid decarboxylase (GAD65) and GAD65 autoantibodies using 35S or 3H recombinant human ligands. *J Immunol Methods*. 1995;186:89–99.
- Rakocevic G, Raju R, Semino-Mora C, Dalakas M. Stiff person syndrome with cerebellar disease and high-titer anti-GAD antibodies. *Neurology*. 2006;67:1068–70.
- Kim JY, Chung EJ, Kim JH, Lee WY. Response to steroid treatment in anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia, stiff person syndrome and polyendocrinopathy. *Mov Disord*. 2006;121:2263–72.
- Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, et al. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78: 190–2.

I. Rouco<sup>a,\*</sup>, P. Hurtado<sup>a</sup>, L. Castaño<sup>b</sup> y J.J. Zarranz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Osakidetza, Baracaldo, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Grupo de investigación en Diabetes, Hospital Universitario de Cruces, Universidad del País Vasco- Euskal Herriko Unibertsitatea, Centro de Investigación Biomédica

En Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas asociadas, Baracaldo, Vizcaya, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [idoia.rouco@gmail.com](mailto:idoia.rouco@gmail.com)

(I. Rouco).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.j.nrl.2013.06.018>

## Aleteo diafragmático. Descripción de caso y revisión de la literatura

### Diaphragmatic flutter: A case report and literature review

Sr. Editor:

El aleteo diafragmático es una alteración infrecuente del movimiento que se caracteriza por la presencia de contracciones rítmicas, repetitivas e involuntarias del diafragma y de otros músculos respiratorios inervados por raíces cervicales. Se ha descrito en todas las edades y géneros, con una presentación clínica que es muy variable y que asociado a la rareza del cuadro clínico, lleva a diagnósticos tardíos e inicialmente a otros tratamientos no efectivos. Entre la sintomatología se puede encontrar dolor, que puede ser a nivel de tórax o abdomen, y movimientos discinéticos de la pared abdominal y el tórax. Su forma idiopática es la más común, pero se ha descrito asociado a otras entidades clínicas y quirúrgicas. El diagnóstico se basa en la alta sospecha clínica, asociado a visualización del movimiento por medio de fluoroscopia o por medio de estudios electrofisiológicos del diafragma. No existen estudios clínicos acerca del

mejor tratamiento, el cual se basa, en opinión de expertos y reportes de casos, en medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Se describe el caso de una mujer de 17 años que presentó un cuadro clínico de 45 días de evolución de dolor a nivel del flanco derecho y la fosa iliaca derecha de inicio súbito, con irradiación a la región lumbar, el cual se asoció a movimientos involuntarios del tronco. Ingresó al servicio de urgencias remitida por neurología debido a exacerbación del dolor, presencia de movimientos involuntarios rítmicos a nivel de tronco, con predominio en el lado derecho, náuseas, vómito y sensación urente en la región facial, braquial y del hemitórax derecho. Previamente, por consulta externa, había sido valorada por múltiples especialidades, entre las que se encontraban neurología, medicina interna, psiquiatría, psicología y fisioterapia; había recibido manejo con terapia neural y fisioterapia sin mejoría, y estudios con resonancia magnética simple y con contraste de columna dorsal y cervical los cuales se reportaron en límites normales (fig. 1). Manejada con fluoxetina 20 mg/día y clonazepam gotas; con este último presentó leve mejoría. Antecedentes patológicos: infecciones urinarias a repetición y trastorno mixto de ansiedad depresión, sin otros antecedentes. Ingresó a urgencias con mucosas hidratadas y rosadas, y los siguientes signos vitales: presión arterial:

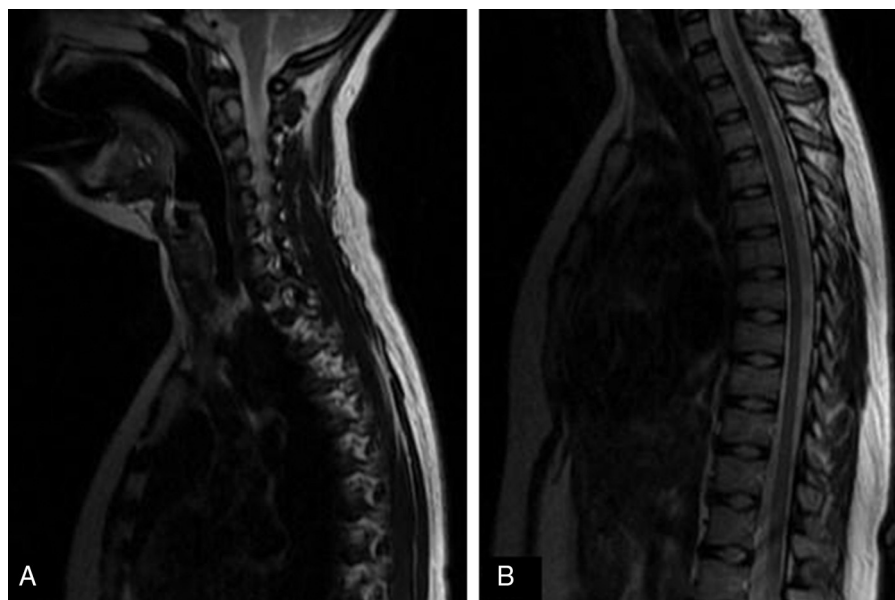


Figura 1 Resonancia magnética columna cervical (A) y dorsal (B): secuencia sagital T2 con gadolinio, en límites normales.