



CARTA AL EDITOR

Distonía mioclónica y ataxia cerebelosa en la autoinmunidad antiglutámico-decarboxilasa

Myoclonus-dystonia and cerebellar ataxia in association with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity

Sr. Editor:

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. La autoinmunidad contra el enzima glutámico-decarboxilasa (GAD), clave en la síntesis de GABA a partir de ácido glutámico, inhibe selectivamente la neurotransmisión GABAérgica, causando cuadros neurológicos como síndrome de la persona rígida, encefalitis progresiva con rigidez y mioclonías, epilepsia y ataxia cerebelosa, y puede asociarse a neoplasias, síndromes poliglandulares autoinmunes, diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis autoinmune¹⁻³. Se presenta un caso de distonía mioclónica con ataxia cerebelosa, asociado a autoinmunidad anti-GAD. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética, con el consentimiento informado del paciente.

Varón de 41 años, que hace 14 años presentó de forma aguda contractura en extensión de la extremidad superior derecha que duró varias semanas, y dejó como secuela movimientos involuntarios en la mano y postura en flexión de la muñeca, que se propagaron posteriormente a la extremidad superior izquierda. Se mantuvo estacionario hasta hace 2 años, cuando se produjo un empeoramiento progresivo a pesar de recibir tratamiento con baclofeno, tizanidina y oxcarbazepina, quedando incapacitado para escribir o manejar herramientas.

A la exploración, las extremidades superiores exhibían una postura en aducción de brazos, extensión de codos y flexión forzada de muñecas, con sacudidas musculares súbitas y asíncronas de predominio distal, tanto espontáneas como provocadas por movimientos voluntarios; la extremidad inferior izquierda mostraba una postura anormal en rotación externa. En las pruebas de índice-nariz y talón-rodilla se apreciaba dismetría, y en la estática y marcha había ampliación de base, con tándem imposible. Durante el ingreso el paciente se encontraba estable clínicamente.

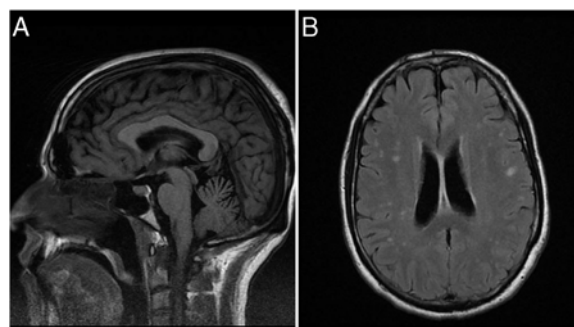


Figura 1 Resonancia magnética craneal: A) Atrofia vermis cerebeloso superior en T1. B) Imágenes hiperintensas en T2 FLAIR.

Una analítica sanguínea reveló anticuerpos anti-GAD65 con titulación $> 1:30.000$. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) de composición normal se detectó una banda positiva a anticuerpos anti-GAD65, siendo el resto de anticuerpos anti-neuronales negativos en suero y LCR.

Una RM craneal mostró atrofia del vermis superior del cerebelo en secuencias ponderadas en T1, con ensanchamiento de surcos y adelgazamiento de circunvoluciones e imágenes hiperintensas en los hemisferios cerebrales en secuencias T2-FLAIR (fig. 1). Una TAC toraco-abdominal fue normal. Un estudio electromiográfico objetivó descargas musculares involuntarias en tríceps derecho compatibles con mioclonías, y un electroencefalograma no reveló actividad epileptiforme.

Se administraron 2 ciclos de metilprednisolona IV, 1g/día durante 5 días, y uno de inmunoglobulinas por vía intravenosa, 0,4g/kg/día durante 5 días, sin mejoría. La administración de gabapentina, 2.400 mg/día, posibilitó la marcha en tándem, mejoró la postura de las extremidades, y disminuyó la amplitud y frecuencia de las mioclonías. La adición de tiagabina, 15 mg/día, permitió realizar tareas manuales nuevamente, como escribir y utilizar cubiertos.

La distonía mioclónica es un síndrome caracterizado por una postura distónica de las extremidades acompañada de sacudidas musculares, también conocido como distonía DYT11, de herencia dominante. Aparece en la primera o segunda década; es de localización corporal variable, intensidad fluctuante y mejora con ingesta etílica; la

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.004>

0213-4853/© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Isern de Val Í, Gazulla J. Distonía mioclónica y ataxia cerebelosa en la autoinmunidad antiglutámico-decarboxilasa. Neurología. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.05.004>

enfermedad presentada resultó similar a la hereditaria. El tratamiento consiste en agentes anticolinérgicos, pimozide y tetrabenazina⁴⁻⁶. La mejoría obtenida con los fármacos gabapentina, que aumenta la concentración de GABA en tejido nervioso en voluntarios sanos⁷, y tiagabina, inhibidor de la recaptación sináptica de GABA⁸, podría apuntar a un déficit tisular de GABA, ya que los ganglios basales son ricos en esta sustancia⁹.

La autoinmunidad anti-GAD causa ataxia inhibiendo la neurotransmisión GABAérgica mediante pérdida de células de Purkinje^{1,2,10}, que utilizan GABA como neurotransmisor¹¹. Gabapentina se mostró capaz de mejorar la ataxia en la atrofia cerebelosa cortical tardía¹², en la que la pérdida de células de Purkinje causa una reducción selectiva de GABA en los núcleos dentados y LCR^{13,14}. A su vez, tiagabina mejoró la ataxia cerebelosa en un caso de gangliosidosis GM2 del adulto¹²; estos mismos fármacos mejoraron la ataxia asociada a autoinmunidad anti-GAD en este caso.

El tratamiento inicial de la autoinmunidad anti-GAD consiste en corticosteroides o inmunoglobulinas, seguidos de inmunosupresores como mantenimiento^{3,15}. Esta terapia inmunosupresora no fue eficaz, debido probablemente a no estar en fase de inflamación activa, hecho atestiguado por la ausencia de pleocitosis o hiperproteinorraquia en LCR, y/o de realce anormal en RM, y a la larga evolución y lenta progresividad del caso. No obstante, se obtuvo un beneficio sintomático considerable con gabapentina y tiagabina, que mejoraron la ataxia, la distonía y las mioclonias.

La asociación de autoinmunidad anti-GAD con distonía mioclónica no se ha comunicado anteriormente en la literatura, debiendo tenerse en cuenta en casos esporádicos de esta enfermedad. Es destacable la mejoría sintomática inducida por gabapentina y tiagabina en este caso, dada la resistencia al tratamiento inmunomodulador. Se precisan, por tanto, estudios más amplios para corroborar la eficacia de los fármacos GABAérgicos, en los diversos síndromes neurológicos causados por la autoinmunidad anti-GAD.

Bibliografía

1. Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. Reversibility of cerebellar GABAergic synapse impairment induced by anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J Neurol Sci.* 2008;271:186–90.
2. 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.

3. McKeon A, Tracy J. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve.* 2017;56:15–27.
4. Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: An update. *Mov Disord.* 2009;24:479–89.
5. Ritz K, Gerrits M, Foncke E, van Ruissen F, van der Linden C, Vergouwen M, et al. Myoclonus-dystonia: Clinical and genetic evaluation of a large cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;80:653–8.
6. Bhattacharyya KB, Roy A, Biswas A, Pal A. Sporadic and familial myoclonic dystonia: Report of three cases and review of the literature. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016;19:258–60.
7. Kuzniecky R, Ho S, Pan J, Martin R, Gilliam F, Faught E, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology.* 2002;58:368–72.
8. Ostergaard LH, Gram L, Dam M. Potential antiepileptic drugs. Tiagabine. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editores. *Antiepileptic Drugs.* New York: Raven Press Ltd; 1995. p. 1057–61.
9. Flórez J, Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana.* Barcelona: Masson S.A; 1997. p. 409–33.
10. 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 diabetes mellitus and polyendocrine autoimmunity. *Neurology.* 1997;49:1026–30.
11. Ottersen OP. Neurotransmitters in the cerebellum. *Rev Neurol (París).* 1993;11:629–36.
12. Gazulla J, Ruiz-Gazulla C, Tintoré M. GABAergic pharmacotherapy in the treatment of motor disorders of the central nervous system. *Curr Pharm Des.* 2015;21:4989–95.
13. Kanazawa I, Kwak S, Sasaki H, Mizusawa H, Muramoto O, Yoshizawa K, et al. Studies on neurotransmitter markers and neuronal cell density in the cerebellar system in olivopontocerebellar atrophy and cortical cerebellar atrophy. *J Neurol Sci.* 1985;71:193–208.
14. Ogawa N, Kuroda H, Ota Z, Yamamoto M, Otsuki S. Cerebrospinal fluid gamma-aminobutyric acid variations in cerebellar ataxia. *Lancet.* 1982;2:215.
15. Lauria G, Pareyson D, Pitzolu M, Bazzigaluppi E. Excellent response to steroid treatment in anti-GAD cerebellar ataxia. *Lancet Neurol.* 2003;2:634–5.

Í. Isern de Val^{a,*} y J. Gazulla^b

^a *Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España*

^b *Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inigoisern@gmail.com (Í. Isern de Val).