

# Síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales y epilepsia. Primer caso nacional

DRES. GABRIELA GLAUSIUSS<sup>1</sup>, GRACIELA SEHABIAGUE<sup>2</sup>, LEOPOLDO PELUFFO<sup>3</sup>, CLARA JASINSKI<sup>4</sup>, CARMEN GUTIÉRREZ<sup>5</sup>

## Resumen

*EL síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales y epilepsia, es una rara complicación de la enfermedad celíaca.*

*La evolución típica incluye tres estadios que culminan en una encefalopatía severa.*

*La base patogénica es desconocida hasta ahora, planteándose como hipótesis una deficiencia crónica del ácido fólico o un mecanismo auto-inmune relacionado con el complejo HLA.*

*El tratamiento requiere un inicio temprano de una dieta sin gluten y de drogas antiepilépticas.*

*Se presenta el primer caso clínico descrito en el Uruguay de un síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales y epilepsia.*

## Resumo

*O síndrome de doença celíaca, calcificações cerebrais e epilepsia, é uma rara complicação.*

*A evolução típica inclui três estágios culminando numa encefalopatia severa.*

*A base patogênica é até agora desconhecida, tendo como possíveis hipóteses: uma deficiência crônica do ácido fólico ou um mecanismo autoimune relacionado com o complexo HLA.*

*O tratamento requer um início oportuno de uma dieta sem gluten e de drogas antiepilépticas.*

*Apresenta-se o primeiro caso clínico descrito no Uruguai de um síndrome de doença celíaca, calcificações encefálicas e epilepsia.*

**Palabras clave:** ENFERMEDAD CELIACA-complicaciones

**Palabras chave:** DOENÇA CELIACA-complicações

1. Asistente Clínica Pediátrica "C".

2. Ex Profesora Adjunta Clínica Pediátrica "C". Cordinadora del Departamento de Emergencia del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

3. Profesor Director Clínica Pediátrica "C".

4. Ex Profesora Adjunta Clínica Pediátrica "B". Policlínica Gastroenterología Centro Hospitalario Pereira Rossell

5. Jefa Departamento Anatomía Patológica Pediátrica Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Fecha recibido: 24/09/01

Fecha aprobado: 10/12/01

## Introducción

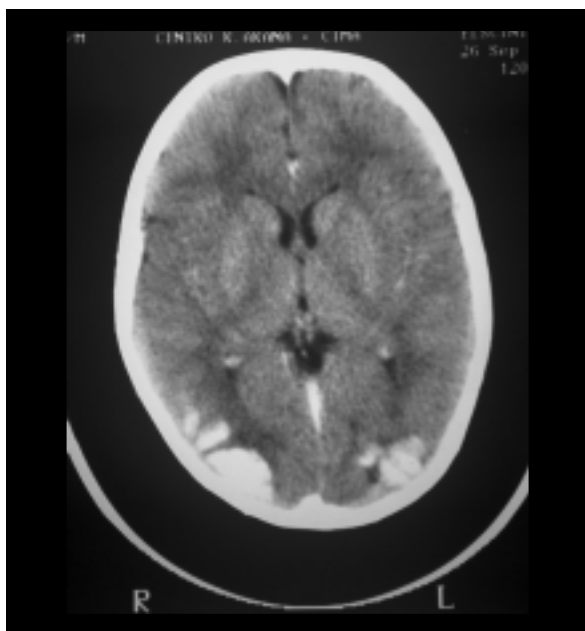
El síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales bilaterales y epilepsia fue descrito en 1985 por Sammaritano y colaboradores, siendo ésta una asociación rara con muy pocos casos descritos a nivel mundial, cuya causa y desórdenes asociados están en estudio <sup>(1,2)</sup>.

Los casos descritos a nivel internacional corresponden a pacientes mayoritariamente originarios de Italia, donde la incidencia de enfermedad celíaca es alta; Maggaldi y Gobbi describen dos importantes series con 20 y 43 pacientes respectivamente <sup>(3-5)</sup>.

En la literatura nacional existe un caso descrito de asociación de enfermedad celíaca, calcificaciones pericárdicas y encefálicas (plexos coroideos), no existiendo ningún caso hasta el momento actual del síndrome típico <sup>(6)</sup>.

El carácter habitualmente asintomático de la enfermedad celíaca hace que esta entidad pueda ser confundida con el síndrome de Sturge-Weber "atípico", ausencia de angioma facial y/o coroideo y glaucoma <sup>(1,7)</sup>.

Se enfatiza en la literatura la importancia del inicio temprano de la dieta sin gluten, ya que de ello depende el pronóstico y la severidad del compromiso neurológico, el deterioro neuropsíquico progresivo, así como el control de las crisis convulsivas. Por lo que se sugiere la búsqueda sistemática de la enfermedad celíaca en todo paciente que se presente con epilepsia y calcificaciones cerebrales <sup>(1,2,8-10)</sup>.



**Figura 1.** TAC de cráneo. Calcificaciones cerebrales, córtico-subcorticales, topografiándose a nivel occipital, bilaterales y simétricas

## Objetivo

Describir, a propósito de un caso clínico, una forma poco frecuente de presentación de la enfermedad celíaca.

## Caso clínico

Escolar de 6 años, sexo masculino, procedente del departamento de Rivera.

Sin antecedentes familiares ni perinatales a destacar. Buen crecimiento y desarrollo.

Su enfermedad se inició 6 meses antes del ingreso al hospital, con un episodio de convulsión parcial de breve duración, en apirexia.

El electroencefalograma (EEG) fue normal, no recibiendo medicación antiepiléptica.

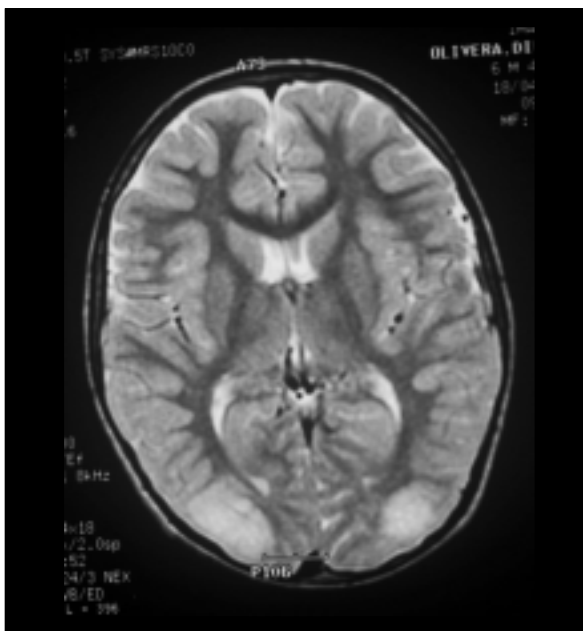
Reitera el episodio convulsivo, con similares características, por lo que ingresa; estando internado presenta en sala una convulsión parcial secundariamente generalizada.

Al examen físico buen estado general, hábito normal, peso: 18,5 kg (percentil 25) y talla 118 cm (percentil 75).

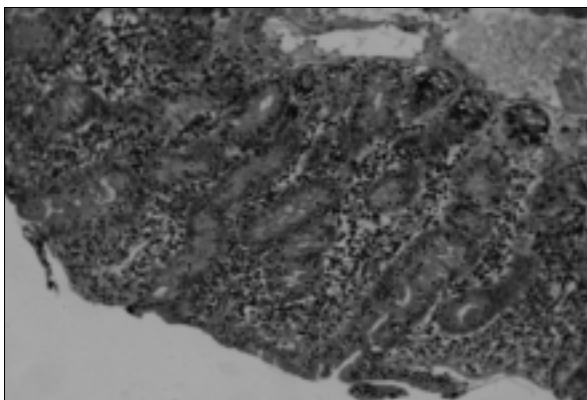
Piel sana, bien coloreada, sin lesiones. Examen neurológico y general normal.

## Exámenes paraclínicos

EEG: sufrimiento cerebral difuso con franco predominio ténporo-parieto-occipital derecho.



**Figura 2.** RNM. Evidencia dos áreas en espejo de anomalía focal cortical ténporo-occipital. No se evidencian calcificaciones



**Figura 3.** Biopsia de intestino delgado. Patrón histológico característico: atrofia vellositaria severa, hiperplasia críptica, infiltración linfoplasmocitaria de la lámina propia, enteropatía severa grado III.

Tomografía axial computada (TAC) de cráneo donde se observan calcificaciones corticales en ambos lóbulos occipitales (figura 1).

Resonancia nuclear magnética (RNM) de cráneo: evidencia dos áreas en espejo de anomalía focal cortical tèmpero-occipital. No pudiendo evidenciarse las calcificaciones (figura 2).

Anticuerpos antigliadina y endomisio: positivos.

Biopsia de intestino delgado (BID): enteropatía severa grado III (figura 3).

Hemograma, glicemia, ionograma, función renal normales.

Fondo de ojo, potenciales evocados visuales y auditivos normales.

## Discusión

Como en el caso presentado, las principales manifestaciones clínicas corresponden a la esfera neurológica, donde la epilepsia es la protagonista, presentándose a una edad media de 6 años, siendo las crisis en general parciales, simples o complejas, con frecuente generalización secundaria. En cuanto a la duración son en general breves, aunque se describen estados de mal.

En ocasiones pueden presentarse crisis occipitales con amaurosis transitoria, sensaciones visuales o alucinaciones visuales complejas.

El EEG muestra en vigilia un ritmo de base normal con ondas espigas rítmicas localizadas en regiones occipitales<sup>(1,8,10-13)</sup>.

En cuanto a las calcificaciones cerebrales, son cortico-subcorticales, serpinginosas, en forma de guirnalda, con doble contorno, topografiándose a nivel parieto-occipital. Típicamente bilaterales y simétricas, electivamente visibles en la TAC de cráneo, tal lo evidencia-

do en nuestro paciente, no siendo realizadas por medio de contraste intravenoso<sup>(1,2,7,8)</sup>.

Como se observó en nuestro caso, la RNM de cráneo no logra ponerlas en evidencia, solamente muestra la desmielinización periférica a dichas calcificaciones<sup>(1,8)</sup>.

La edad media para la puesta en evidencia de estas lesiones encefálicas son aproximadamente los 10 años.

La enfermedad celíaca es asintomática u oligosintomática cuando se produce el debut de la epilepsia<sup>(1,14)</sup>, por lo tanto se debe investigar títulos de anticuerpos antiendomiso y antigliadina, confirmándose el diagnóstico con la BID con el patrón histológico característico de atrofia vellositaria severa, hiperplasia críptica, infiltración linfoplasmocitaria de la lámina propia, datos que estaban presentes en nuestro paciente.

Nunes y colaboradores describieron un caso de calcificaciones difusas fronto-occipitales, fallo de crecimiento, epilepsia y diabetes insípida como asociación lesional<sup>(2)</sup>.

Como diagnóstico diferencial, esencialmente debemos referirnos al síndrome de Sturge-Weber cuya forma típica asocia angioma cutáneo, rojo vinoso (mancha en vino Oporto), en territorio oftálmico del quinto par, angiomatosis del plexo coroideo homolateral, glaucoma, atrofia cerebral local o difusa y déficit neurológico focal progresivo<sup>(1,7)</sup>.

En ésta enfermedad el aspecto de las calcificaciones cerebrales son en riel, siguiendo a las circunvoluciones, mostrando realce con los medios de contraste intravenoso, siendo bilaterales sólo en el 17% de los casos.

Existen múltiples formas evolutivas, Gobbi y colaboradores<sup>(4)</sup> describen la forma típica en tres fases. La fase precoz corresponde al debut de la enfermedad con una edad promedio de 6 años, caracterizada por inicio de crisis convulsivas parciales con examen neurológico y desarrollo normales. El EEG muestra sobre un ritmo de base normal en vigilia se presenta descargas de espigas rítmicas, en regiones occipitales. La TAC de cráneo muestra las calcificaciones occipitales bilaterales que obliga a descartar la enfermedad celíaca asintomática. Nuestro paciente se encuentra en ésta etapa evolutiva.

La fase intermedia con una duración promedio de 18 meses, se caracteriza por crisis convulsivas controladas con fármacos antiepilepticos habituales, con examen neurológico y EEG incambiado. En la TAC de cráneo aparecen calcificaciones (si en la fase anterior no se encontraron).

Por último en la fase tardía, luego de dos años de evolución en promedio, aparece una encefalopatía epileptógena severa, con deterioro mental progresivo. La TAC de cráneo muestra aumento del volumen y/o número de las calcificaciones.

Según la mayoría de los autores se destaca que la evolución de las diferentes fases depende fundamentalmente de:

- 1) La presencia de calcificaciones estaría relacionada con la pobre eficacia de los fármacos antiepilépticos.
- 2) El régimen de exclusión del gluten disminuiría la frecuencia de crisis epilépticas y mejoraría el desarrollo cognitivo, siendo su eficacia máxima cuando su instauración es precoz, de allí la importancia del diagnóstico de éste síndrome<sup>(1-5,7,10-12)</sup>.

La fisiopatología de esta enfermedad todavía permanece incierta, planteándose diversas hipótesis, dentro de las cuales dos de ellas se presentan en la literatura con mayor énfasis<sup>(1,7,9,15)</sup>:

- a) En primer lugar se plantea que existiría una relación entre el déficit de ácido fólico secundario a la mala absorción y la formación de calcificaciones encefálicas. Vignolo y colaboradores publicaron el caso de una paciente celíaca que presentó, luego de un año de dieta sin gluten, crisis convulsivas y calcificaciones cerebrales, destacándose los niveles muy bajos de folatos y no habiendo recibido suplemento. Pero este hecho aún no se ha comprobado, dado que existen casos de este síndrome con calcificaciones sin déficit de folatos y sin mala absorción<sup>(4,15)</sup>.
- b) Una segunda hipótesis analiza la relación de esta entidad con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA); se sabe que el gen DQ2, que está localizado sobre cada uno de los haplotipos DR3/DR7 y DR5/DR7, es el más estrechamente asociado a la predisposición a la enfermedad celíaca (la mayoría de los pacientes de ascendencia italiana son DR3 o heterocigotos DR5/DR7). Además se ha encontrado que las dendritas y células macrofágicas del centro de las lesiones sobre la sustancia blanca son capaces de expresar el dímero HLA-DQ, lo cual explicaría la afectación del sistema nervioso. Teniendo en cuenta esta hipótesis, Dickey<sup>(7)</sup> sugirió que aquellos pacientes con epilepsia, calcificaciones cerebrales, biopsia de intestino delgado normal pero con genotipo típico para dicha enfermedad deberían ser rigurosamente seguidos y eventualmente considerar la exclusión del gluten de su dieta.

Otros autores plantean una teoría autoinmune en donde las calcificaciones cerebrales serían consecuencia de una alteración inflamatoria endotelial determinada por la formación de inmunocomplejos<sup>(6)</sup>.

## Tratamiento y evolución

El tratamiento se basa en dos pilares fundamentales:

- Instaurar tempranamente el régimen de exclusión del gluten para evitar el deterioro progresivo mental así como reducir el número e intensidad de las crisis convulsivas.
- Evitar la politerapia con fármacos antiepilépticos

En nuestro paciente, luego de un año de dieta sin gluten y recibiendo carbamacepina vía oral (400 mg diarios), la evolución ha sido satisfactoria. No presentó episodios convulsivos, ni deterioro neuropsíquico, con un buen rendimiento escolar. Tampoco ha presentado síntomas digestivos.

Se encuentra en etapa de estudio el tratamiento quirúrgico de la epilepsia intratable, basándose en la hipótesis de que las áreas cerebrales calcificadas serían el origen de la descarga epiléptica<sup>(16)</sup>.

## Conclusiones

- El síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales y epilepsia es una entidad bien definida, lo que implica que frente a toda **epilepsia**, más aún si se trata de una epilepsia parcial y con la presencia de **calcificaciones cerebrales** inexplicables en TAC de cráneo, se deba descartar una **enfermedad celíaca**.
- El principal diagnóstico diferencial es con el síndrome de Sturge-Weber atípico.
- En cuanto a su fisiopatología existen varias líneas de investigación que sugieren una susceptibilidad genética ligada al sistema de HLA, pero aún quedan varias preguntas por responderse.

## Summary

The syndrome of coeliac disease, cerebral calcifications and epilepsy, is a rare complication of the coeliac disease.

The typical course includes three stages leading to a severe encephalopathy. The pathogenetic process is until the unknown; main clues involve a chronic folic acid deficiency or HLA-related autoimmune disorder.

Treatment requires early gluten-free diet and antiepileptic drugs.

We report on the first patient in Uruguay with manifestations of syndrome coeliac disease, cerebral calcifications and epilepsy.

**Key words:** COELIAC DISEASE-complications

## Bibliografía

1. **Cuvellier JC, Vallee L, Nuyts JP.** Le syndrome maladie coeliaque, les calcification cerebrales et epilepsie. Arch Pediatr 1996; 3(10): 1013-9.
2. **Nunes ML, Da Costa JC, Severini MH.** Early onset bilateral calcifications and epilepsy. Pediatr Neurol 1995; 13(1): 80-2.
3. **Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, Shanahan F, Abuzakouk M, Ryder DQ, et al.** Coeliac disease and epilepsy. QJM 1998 Apr; 91(4): 303-8.
4. **Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ventura A, et al.** Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. Lancet 1992; 340 (8817): 439-43.
5. **Magaudda A, Dalla Bernardina B, De Marco P, Sfaello Z, Longo M, Colamaria V, et al.** Bilateral occipital calcification, epilepsy and coeliac disease : clinical and neuroimaging features of a new syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56(8): 885-9.
6. **Jasinski C, Tanzi MN, Ayala C, Piñeyrua C, Gutiérrez C, Estevan M, et al.** Enfermedad celíaca y calcificaciones parénquimatosas en el niño. Arch Pediatr Urug 1995; 66(1): 31-3.
7. **Dickey W.** Epilepsy, cerebral calcifications, and coeliac disease. Lancet 1994; 344 (8937): 1585-6.
8. **Hernandez MA, Colina G, Ortigosa L.** Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or subclinical coeliac disease. Course and follow up with gluten-free diet. Seizure 1998; 7(1): 49-54.
9. **Gobbi G, Ambrosetto P, Lambertini A, Ambrosioni G, Tassinari CA.** Celiac disease, posterior cerebral calcifications and epilepsy. Brain Dev 1992; 14(1): 23-9.
10. **Ferroir JP, Fenelon G, Billy C, Huon R, Herry JP.** Epilepsy, cerebral calcifications and celiac disease. Rev Neurol (Paris) 1997; 153(5): 354-6.
11. **Della Cella G, Beluschi C, Cipollina F.** Intracranial calcifications, seizures, celiac disease: a case presentation. Pediatr Med Chir 1991; 13(4): 427-30.
12. **Fois A, Vascotto M, Di Bartolo RM, Di Marco V.** Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. Child's Nerv Syst 1994; 10(7): 450-4.
13. **Cerniboni A, Gobbi G.** Partial seizures, cerebral calcification and coeliac disease. Ital J Neurol Sci 1995; 16(3): 187-91.
14. **Troncone R, Auricchio S.** Celiac disease. Pediatric Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis and management. 2ed. 1999; 25: 306-14.
15. **Vignolo M, Taddei L, Garzia P, Naselli A, Veneselli E, Aicardi G.** Occipital cerebral calcifications and celiac disease: An additional case. J Pediatr Gastroent Nutr 1996; 23(2): 194-6.
16. **Bernasconi A, Bernasconi N, Andermann F, Dubeau F, Guberman A, Gobbi G, Olivier A.** Celiac disease, bilateral occipital calcifications and intractable epilepsy: mechanisms of seizures origin. Epilepsia 1998; 39(3): 300-6.

**Correspondencia:** Dra. Gabriela Glausius.  
 Coronel Mora 587 bis/801. Montevideo  
 E-mail: gabriela@chasque.apc.org

## De interés para los autores

Respetando las normas de publicación de Archivos de Pediatría del Uruguay, se recuerda que se deben limitar las referencias bibliográficas a un número no mayor de 30.