

## ENFERMEDAD CELÍACA, EPILEPSIA Y CALCIFICACIONES CEREBRALES

FLORENCIA BARRIL<sup>1</sup>, IGNACIO LAGGER<sup>2</sup>, LEANDRO CARBALLO<sup>3</sup>, DOLORES EZQUIAGA<sup>4</sup>, OSCAR MARTINEZ<sup>4</sup><sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, <sup>3</sup>Imaxe, Centro de Diagnóstico por Imágenes,<sup>4</sup>Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Varón de 33 años con antecedentes de convulsiones febriles y discapacidad intelectual moderada grave, inició a los 2 años convulsiones tanto focales como generalizadas atónicas diarias, que ocasionaron traumas faciales. Debido a la farmacoresistencia se implantó un estimulador del nervio vago, con respuesta parcial al mismo. Durante su seguimiento, se hizo diagnóstico de enfermedad celíaca. Al realizar una tomografía de encéfalo se evidenciaron calcificaciones piriformes occipitales bilaterales, estableciéndose el diagnóstico de enfermedad celíaca, epilepsia y calcificaciones cerebrales. Se le indicó dieta libre de gluten y continuar el tratamiento farmacológico, logrando de esta manera una reducción de las crisis.

**Palabras clave:** epilepsia, convulsión, enfermedad celíaca, calcificaciones occipitales, farmacoresistencia

**Abstract** *Celiac disease, epilepsy and cerebral calcifications.* A 33-year-old man with a history of febrile seizures and moderate-severe intellectual disability began, at 2 years, both focal and generalized daily atonic seizures, which caused facial trauma. Due to drug resistance, a vagus nerve stimulator was implanted, with partial response to it. During his follow-up, he was diagnosed with celiac disease. When performing a brain tomography, bilateral occipital pyriform calcifications were evidenced, establishing the diagnosis of celiac disease, epilepsy and cerebral calcifications. A gluten-free diet was indicated and pharmacological treatment continued, thus achieving a reduction in seizures.

**Key words:** epilepsy, celiac disease, seizure, occipital calcifications, pharmaco-resistance

La enfermedad celíaca (EC) constituye una afección sistémica y autoinmune, con base genética, caracterizada por la inflamación crónica del yeyuno. Esta condición está asociada con antígenos de gen HLA-DQ2 en el 90% de los casos y HLA-DQ8<sup>1</sup> en 10% restante.

En la EC se presentan dos tipos de respuesta inmune, humoral y celular, contra la enzima transglutaminasa tisular (tTG). Ampliamente distribuida en el sistema nervioso central se encuentra una variante (tTG6), presente en la amígdala, el hipocampo, el cerebelo y la corteza cerebral<sup>2</sup>.

Múltiples estudios han demostrado que el 22% de los pacientes con celiaquía<sup>3</sup> sufren de trastornos psiquiátricos y/o neurológicos (migraña, ataxia, epilepsia, neuropatías, autismo, entre otras). Por otra parte, el 57% de las personas con alguno de estos trastornos son positivos para anticuerpos antigliadina<sup>4</sup>, y muchas otras con síntomas neurológicos de origen indeterminado son sensibles al gluten<sup>5</sup>.

En los pacientes con EC se ha demostrado una mayor prevalencia de epilepsia, variando entre 3.5 y 7.2%<sup>6</sup>. Así, un trabajo realizado en Italia<sup>7</sup>, mostró que los niños con EC tienen un riesgo 2.1 veces mayor de desarrollar epilepsia que la población general, y los niños con epilepsia tienen un riesgo 1.7 veces mayor de desarrollar EC con respecto a los niños sanos.

Ha sido bien descrito un infrecuente síndrome caracterizado por asociar epilepsia farmacoresistente, calcificaciones cerebrales (en general occipitales) y EC (tipo silente)<sup>2</sup> descrito por primera vez en Italia<sup>8</sup> y posteriormente un mayor número de casos en Argentina<sup>7</sup>.

La epilepsia suele iniciarse a una edad media de 6 años, siendo las crisis leves, en general focales, con mayor frecuencia occipitales (presentándose como amaurosis transitoria, sensaciones visuales o alucinaciones visuales complejas), con o sin extensión bilateral<sup>9</sup>. Así, los pacientes pueden cursar epilepsias focales con crisis aisladas o bien iniciar con epilepsia focal y progresar rápidamente a medida en el tiempo. Este segundo grupo puede sufrir de crisis focales con posterior extensión bilateral, crisis atónicas y/o ausencias atípicas. Además es frecuente que los pacientes cuyas crisis evolucionan presenten compromiso intelectual.

Recibido: 11-V-2020

Aceptado: 2-VII-2020

**Dirección postal:** Florencia Barril, Instituto CEMIC, Elcano 2855 13 E, 1426 Buenos Aires, Argentina

e-mail: florbarri190@hotmail.com

Respecto a la farmacoresistencia, esta suele ser mas frecuente en el segundo tipo de epilepsia<sup>9, 10</sup>.

Informamos el caso de un paciente epiléptico, farmacoresistente y sin respuesta a la colocación de un estimulador del nervio vago (VNS), con diagnóstico retrospectivo de enfermedad celíaca y hallazgo de calcificaciones cerebrales por neuroimagen.

## Caso clínico

Varón de 33 años con antecedente de convulsiones febriles y discapacidad intelectual moderada-grave de causa no aclarada, que comenzó con crisis convulsivas a los 2 años de edad, tanto focales secundariamente generalizadas como generalizadas atónicas diarias, con aproximadamente 7 a 10 episodios al día. Esto ocasionó múltiples traumas faciales, requiriendo intervención quirúrgica.

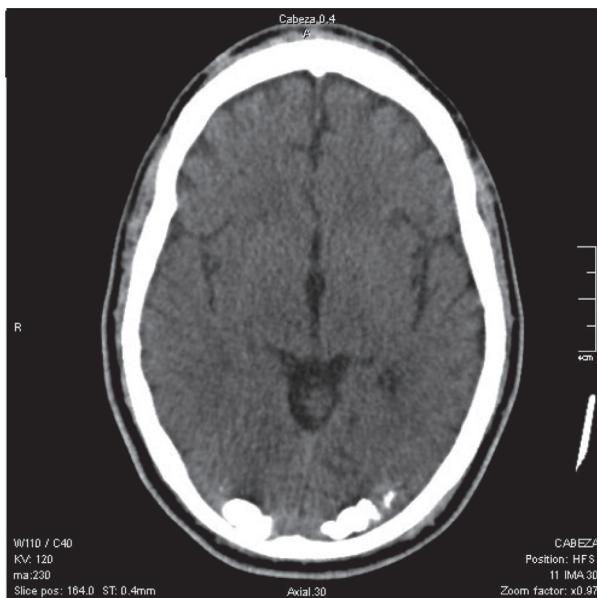
Recibió múltiples drogas, estableciéndose farmacoresistencia (tratamiento con fenobarbital, levetiracetam, carbamazepina, ácido valproico y diazepam). La resonancia magnética nuclear (RMN) no revelaba lesiones estructurales significativas y el electroencefalograma (EEG) no evidenciaba foco epileptógeno. Se colocó estimulador del nervio vago (VNS) con respuesta parcial al mismo.

Durante su seguimiento, en contexto de dolor abdominal y diarrea a los 10 años de edad, se solicitó dosaje de anticuerpos antiendomiso y antigliadina, los cuales resultaron positivos. La videoendoscopia con toma de biopsia duodenal estableció el diagnóstico de enfermedad celíaca ante el hallazgo de atrofia vellositaria e hiperplasia críptica, con infiltración linfocitaria (enteropatía grave).

Se realizó tomografía computarizada (TC) de encéfalo donde se evidenciaron calcificaciones piriformes occipitales bilaterales (Fig. 1), estableciéndose el diagnóstico de enfermedad celíaca, epilepsia y calcificaciones cerebrales.

Se indicó dieta libre de gluten, continuando su tratamiento con fármacos antiepilépticos. Se logró de esta manera disminuir el número de crisis diarias (1 a 3 episodios habituales), con evolución estable a través de los años.

Fig. 1.- Calcificaciones piriformes occipitales bilaterales



## Discusión

Se han descrito múltiples formas evolutivas de este síndrome. La forma típica se presenta en tres fases<sup>11</sup>.

La primera fase comienza generalmente en la infancia (edad promedio de 6 años) con crisis convulsivas focales en niños sin antecedentes de enfermedades neurológicas. En esta fase, en el EEG se suelen evidenciar descargas de espigas rítmicas en regiones occipitales, e imágenes hiperdensas compatibles con calcificaciones occipitales bilaterales córtico-subcorticales en la TC de encéfalo (60% de la totalidad de pacientes al momento del diagnóstico). La RMN permite observar edema periférico circundante a las mismas. Se destaca la ausencia de síntomas gastrointestinales.

En la segunda fase o fase intermedia, el paciente presenta crisis convulsivas que responden al tratamiento antiepiléptico habitual (epilepsia fármaco-sensible). En la TC de encéfalo se evidencian ya en el 100% de los pacientes las calcificaciones cerebrales descritas: córtico-subcorticales, serpinginosas, topografiándose a nivel parieto-occipital. No se observan cambios en el patrón del EEG.

Por último, en la tercera fase o fase tardía el paciente sufre de encefalopatía epiléptica grave, caracterizado por crisis tanto focales como generalizadas que suelen ser farmacoresistentes y deterioro cognitivo progresivo. Se observa en la TC de encéfalo aumento del volumen y/o número de las calcificaciones. Se describe que alrededor del 15% de los pacientes alcanzan esta etapa, variando en las cohortes según la celeridad de inicio de dieta adecuada<sup>8,9</sup>.

Se han postulado múltiples mecanismos respecto a la fisiopatogenia de este síndrome, incluyendo déficit metabólicos<sup>10</sup>, malformaciones vasculares<sup>12</sup>, mecanismos autoinmunes, entre otros. Entre los déficit metabólicos, se ha descrito el de folato como posible etiología debido a su carencia en la malabsorción de la enfermedad celíaca y su asociación con síntomas neurológicos. Sin embargo, son pocos los pacientes con EC, epilepsia y calcificaciones cerebrales que sufren de déficit de ácido fólico<sup>10</sup>. El mecanismo autoinmune<sup>3</sup> es actualmente el más aceptado. Logra explicar no solo la epilepsia, sino también el resto de los síndromes neurológicos asociados a la enfermedad celíaca. Son múltiples los estudios que demuestran que los niveles de inmunoglobulinas dirigidas contra la TG6 se encuentran elevados en plasma, así como también se han descrito anomalías vasculares corticales<sup>9, 13</sup>. La presencia en sí misma de las calcificaciones cerebrales no justifica la existencia de las crisis convulsivas, dado que éstas pueden comenzar meses o incluso años antes de la formación de las calcificaciones.

La presunción diagnóstica de este síndrome debe llevar a realizar estudios para detectar EC (tipo silente o asintomática) a través de la detección de anticuerpos anti-

transglutaminasa IgA, IgA total, anti-endomisio, e incluso autoanticuerpos TG6<sup>1-14</sup>, con eventual biopsia intestinal. La aparición de las calcificaciones en las neuroimágenes en general se produce luego de un año del comienzo de las crisis<sup>8</sup>, por lo que todo niño con crisis focales occipitales, en especial si las mismas son farmacorresistentes o no tienen otra explicación estructural, debe ser estudiado para enfermedad celíaca.

Como principal diagnóstico diferencial, debe descartarse el síndrome de Sturge-Weber (SW)<sup>15</sup>. Clínicamente, se distinguen por la presencia característica en esta enfermedad de signos cutáneos de facomatosis (ausentes en la modalidad atípica) y la presencia de déficit neurológico. Además, suele presentarse con glaucoma. En los estudios por imágenes, el SW suele presentar atrofia lobular o hemisférica en relación con el sitio y el tamaño del angioma. Las calcificaciones más frecuentemente son corticales y únicamente en el 15-19% de los casos son bilaterales.

Para finalizar, al momento del tratamiento es importante destacar que la dieta libre de gluten constituye el pilar fundamental. El retraso en el inicio de la misma se relaciona de forma significativa con peor control de crisis epilépticas y mayor gravedad del compromiso neurológico<sup>2,4,8,9</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud de la Nación. Guía práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en el primer nivel de atención. Argentina, Ministerio de Salud de la Nación, 2011. En: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000634cnt-guia\\_enfermedad\\_celiaca\\_2016\\_WEB.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000634cnt-guia_enfermedad_celiaca_2016_WEB.pdf); consultado abril 2020.
2. Ruggieri, V. Complicaciones neurológicas de la enfermedad celíaca. *Rev Med Hondur* 2014; 82 (Supl. No. 2): 1-108.
3. Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: A prospective study. *J Neuroimmunol* 2008; 195: 171-5.
4. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352: 1582-5.
5. Siqueira Neto JI, Costa AC, Magalhães FG, et al. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 969-72.
6. Luostarinen L, Dastidar P, Collin P, et al. Association between celiac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol* 2001; 46: 187-91.
7. Ribaldone DG, Saracco GM, Pellicano R. Pediatric epilepsy and psychiatric comorbidity: could celiac disease diagnosis improve the outcome? *Minerva Pediatr* 2018; 70: 634-5.
8. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* 1992; 340: 439-43.
9. Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, de Dávila MT, Fejerman N. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol* 2002; 17: 800-6.
10. Lea ME, Harbord M., Sage MR: Bilateral occipital calcification associated with celiac disease, folate deficiency, and epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1498-500.
11. Glausius G, Sehabiague G, Peluffo L et al. Síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales y epilepsia: Primer caso nacional. *Arch Pediatr Urug* 2002; 73: 10-4.
12. Bye AME, Andermann F, Robitaille Y, et al. Cortical vascular abnormalities in the syndrome of celiac disease, epilepsy, bilateral occipital calcifications, and folate deficiency. *Ann Neurol* 1993; 34: 399-403.
13. Julian T, Hadjivassiliou M, Zis P. Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. *J Neurol* 2019; 266: 1557-65.
14. Johnson A, Dale R, Wienholt L, et al. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications: Association with TG6 antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 90-3
15. Taly AB, Nagaraja D, Das S, et al. Sturge-Weber-Dimitri disease without facial nevus. *Neurology* 1987; 37: 1063-4.