



# TRABAJO DE DIPLOMA

**SANFILIPPO, Santiago L.**

**Universidad Maimónides**  
**Trabajo de diploma**

**Síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones  
cerebrales y epilepsia.**

**Alumno:**  
**Sanfilippo Santiago Luis**  
6to año Medicina  
Año 2008

**Hospital Dr. Cosme Argerich**  
**Servicio de Neurología**  
**Titular: Dr. Sanfilippo Santiago R.**

## ÍNDICE:

## **INTRODUCCIÓN:**

El síndrome que reúne la triada de enfermedad celíaca, epilepsia y calcificaciones cerebrales (CEC) es una rara condición clínica, descrita por primera vez en 1976 por Garwicz y Mortensson. Posteriormente en 1992 Giuseppe Gobbi demostró que dicha asociación no era casual y describió el síndrome en su forma completa.

Los pacientes son en su mayoría de origen Italiano, Español y Argentino, lo que sugiere una condición limitada étnico-geográficamente.

La enfermedad celíaca es una enteropatía grave auto inmune, caracterizada por malabsorción, esteatorrea y pérdida de peso, asociada a lesiones intestinales características (atrofia vellositaria severa, hiperplasia críptica, infiltrado inflamatorio de la lámina propia). Es desencadenada por la ingestión de cereales que contienen gluten (trigo, cebada y centeno), en individuos predispuestos a presentarla. La enfermedad es la causa más frecuente de malabsorción en los países desarrollados, con especial incidencia en la cuenca mediterránea y países escandinavos.

La base patogénica de la tríada (CEC) es desconocida hasta ahora. Los hallazgos histopatológicos orientan hacia una expresión de una malformación vascular calcificada, planteándose como una entidad de origen genético, tal como el síndrome de Sturge-Weber. Otra hipótesis orienta a un mecanismo auto-inmunitario relacionado con el complejo HLA o más aún a una deficiencia crónica del ácido fólico.

Clínicamente se caracteriza por crisis epilépticas fundamentalmente parciales occipitales con sintomatología visual. Pueden ser benignas o resistentes a medicamentos, pudiendo progresar hacia una encefalopatía epiléptica con deterioro mental. La dieta libre de gluten aparentemente mejora el control de la epilepsia.

Los hallazgos más importantes en neuroimágenes son la presencia de calcificaciones a nivel parieto-occipital, bilaterales, característicamente simétricas, córtico-subcorticales, con ausencia de refuerzo con contraste en TAC y ausencia de atrofia cerebral.

Los pacientes con calcificaciones cerebrales y enfermedad celíaca sin epilepsia son considerados como una forma incompleta del síndrome de Gobbi, en cambio aquellos pacientes con epilepsia y calcificaciones cerebrales sin enfermedad celíaca presentarían una forma silente o latente de la enfermedad.

El propósito de éste trabajo es describir en base a un caso clínico, una forma poco habitual de presentación de la enfermedad celíaca, y la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano.

**CASO CLÍNICO:**

Apellido y Nombre: Baldo Dalila

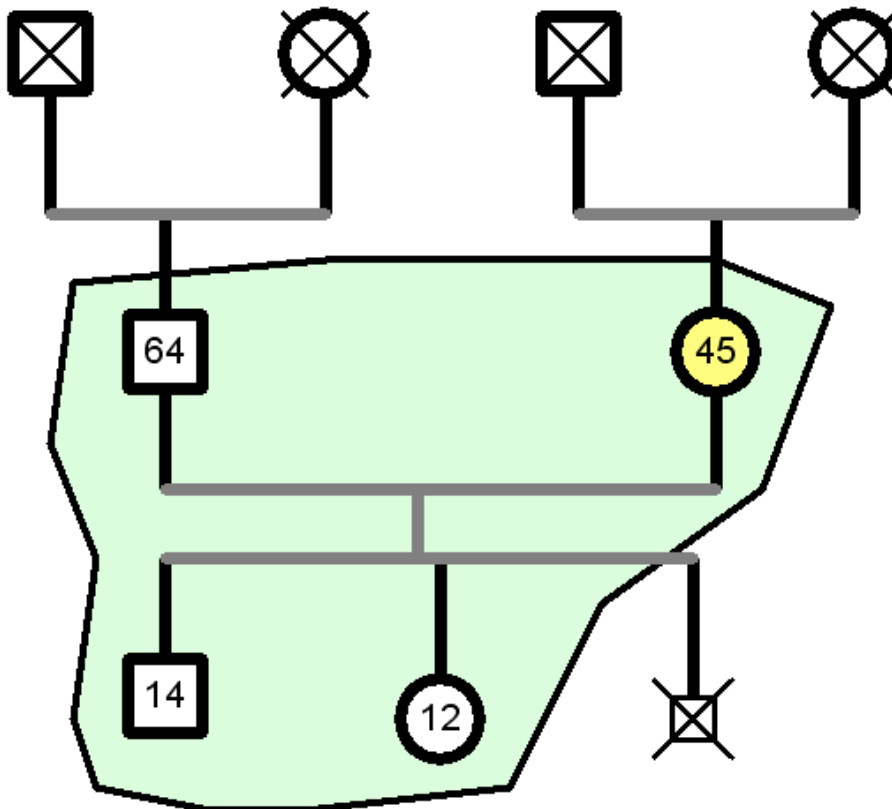
Fecha de Nacimiento: 27/03/1963 (45 años)

Lugar de Nacimiento: Entre Ríos- Argentina

Escolaridad: Secundario completo

Estado civil: Casada

OS: no posee



### **Motivo de Consulta:**

La paciente consulta por convulsiones de 13 años de evolución, las cuales no pueden ser controladas por su actual medicación anticomicial. Derivada por su médico de cabecera.

### **Antecedentes Personales:**

- FUM: 13/05/07      G3 A1 C3
- Síndrome de Malabsorción a los 18 meses
- Intolerancia a Lácteos
- Anemia recurrente
- Convulsiones (1995)
- Hábito tabaquista 30 p/y

### **Antecedentes Familiares:**

- Madre fallecida por Infarto Agudo de Miocardio.
- Padre Fallecido de cáncer de intestino + arritmia

### **Enfermedad Actual:**

Paciente sexo femenino de 45 años de edad que es derivada por su médico de cabecera por presentar crisis convulsivas de tipo ausencias de 15 años de evolución sin mejoría clínica con tratamiento actual (Difenilhidantoina 300 mg por día).

### **Estudios que trae la paciente:**

TAC de cerebro c/contraste (1984) que informa: calcificaciones bilaterales en ambos lóbulos occipitales que no refuerzan con contraste. (imág. 1,2)

EEG (1984):-"Trazado de mediano voltaje, con un ritmo de base de 9-14 c/seg. Durante el desarrollo del mismo se observan descargas de ondas agudas generalizadas".

TSH-T3-T4: normal

### **Examen físico:**

Paciente en buen estado general, piel sana, bien coloreada, sin lesiones. Examen neurológico y general normal. Personalidad explosiva.

Mini Mental:-28/30.

Test del reloj:-normal.

Se sospecha enfermedad de Sturge-Weber atípico (ausencia de angioma facial y/o carotídeo y glaucoma) vs. Síndrome de Gobbi.

Se decide modificar sustancialmente la medicación, reemplazando en una primera etapa la Fenitoina por el Acido Valproico ( 200 mg, cada 12 hs).

Se solicita EEG, Laboratorio completo, orina completa, anticuerpos anti gliadina (IgA).

### Resultados:

- EEG: trazado inestable en el reposo, con ligera desorganización en la hiperventilación, donde se registra actividad de ondas agudas y de ondas lentas generalizadas.
- Laboratorio: HTC 41.8% HG 13.3 g% GB 10.200 Glu 91mg% Uremia 39mg% BT 0.45 BD 0.08 BI 0.37 VSG 14mm colesterol 177mg% FAL 172 GOT 20 GPT 14 Prot. Totales 7.89 gr% albúmina 4.39g% globulinas 3.50 gr% amilasa 81 UA%
- Orina: S/P
- Anticuerpos anti gliadina (IgA): ⊕ 163 Ur/ml

Teniendo en cuenta el resultado sexológico se decide solicitar Colonoscopia + Endoscopia y biopsia duodenal.

- Resultado: 4 fragmentos de biopsia de duodeno que presentan atrofia vellositaria con hiperplasia críptica vinculable con enfermedad celíaca, sin signos de atipia.

A partir de los resultados de laboratorio y de anatomía patológica se plantea el diagnóstico de enfermedad celíaca, y relacionando esta con las calcificaciones y la epilepsia se descarta Síndrome Sturge-Weber y se confirma Síndrome de Gobbí. Dado que aún persisten( aunque de menor frecuencia e intensidad) las crisis comiciales se agrega al Acido Valproico ( cuya dosis se incrementa a 600 mg/día), Carbamazepina en dosis de 200 mg/día, y se indica dieta libre de glúten.

Se vuelve a citar a la paciente a los 6 meses, la cual refiere mejoría clínica, con algunos episodios aislados de crisis convulsivas de tipo parciales de características occipito-temporal. Se aumenta nuevamente medicación(carbamazepina en 400 mg/día) y se insiste en dieta libre de glúten. Se decide iniciar tratamiento con nutricionista. Al año: Paciente sin episodios de tipo convulsivo, continúa con medicación habitual. En control.



## 1. ¿Qué es la enfermedad celíaca y que provoca en el SNC?

La enfermedad celíaca (enteropatía sensible al glúten) es un desorden auto inmunitario caracterizado por malabsorción, esteatorrea y pérdida de peso asociados a lesiones características de la mucosa intestinal, que mejoran luego de suspender el glúten de la dieta. La epilepsia ocurre en un 5% de los pacientes adultos con enfermedad celíaca (8), la mayoría presentan crisis parciales complejas. Sin embargo en un estudio basado en 2627 pacientes pediátricos con enfermedad celíaca, la prevalencia de epilepsia fue de 0.79%, que es similar a la encontrada en la población general pediátrica (1). En algunos casos las crisis epilépticas se estabilizan luego de iniciado la dieta libre de gluten y el suplemento de folatos. Sin embargo, a pesar de éstas medidas terapéuticas, algunos pacientes desarrollan epilepsia refractaria al tratamiento y un concomitante deterioro intelectual. (3)

**Las calcificaciones están presentes en la región cortico-subcortical de los lóbulos parieto-occipitales.**

Otras alteraciones que se pueden presentar son ataxia, mioclonias, oftalmoplejia internuclear, leucoencefalopatía multifocal y demencia. (5)

## 2. ¿Como sería el mecanismo por el cual se afecta el SNC ?

Es sabido que la enfermedad celíaca depende de una reacción inmunológica anormal mediada por linfocitos al gluten, una mezcla heterogénea de gluteinas y gliadina, en sujetos predispuestos. Los linfocitos T activados pueden iniciar una respuesta inmune en otros tejidos aparte del intestino delgado, por ejemplo, atravesando la barrera hemato-encefálica.

La respuesta inmune de la enfermedad celíaca ya sea humoral o celular, es regulada por la expresión de citocinas pro inflamatoria como por ejemplo IL-1 $\alpha$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . La circulación de TNF y IL-1b puede desregular la permeabilidad al calcio y activar las transglutamisas 1, 2 y 3, localizadas en el cuerpo caloso, amígdala, cerebelo y corteza cerebral, produciendo proteínas insolubles y péptidos. Además ha sido demostrado que las citoquinas circulantes poseen una acción pro-

convulsivante y de empeoramiento de las crisis epilépticas por diferentes mecanismos.

Las calcificaciones cerebrales podrían depender de depósitos de calcio debido a complejos inmunes crónicos relacionados con inflamación endotelial, y también podría deberse a una deficiencia crónica de ácido fólico relacionado a una enfermedad celíaca no reconocida. (1)

### 3. ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales?

Los diagnósticos diferenciales que se plantean son con cualquier enfermedad asociada a calcificaciones cerebrales posteriores, como por ejemplo, encefalitis, meningitis purulenta, meningoencefalitis osificante.

El principal diagnóstico diferencial de éste síndrome es con el síndrome de Sturge-Weber (angiomatosis encefalotrigeminal), que consiste en anomalías vasculares cerebrales, cutáneas, oculares y calcificaciones corticales que resultan generalmente en ataques convulsivos. En ésta enfermedad el aspecto de las calcificaciones cerebrales son en riel, siguiendo a las circunvoluciones, mostrando realce con los medios de contraste intravenosos, siendo bilaterales sólo en el 17% de los casos (4).

Se pueden observar calcificaciones cerebrales después de radioterapia cerebral, tratamiento con metrotexato, fármacos antiepilépticos como la difenilhidantoína, déficit de ácido fólico y enfermedad de Cockayne. (6)

### 4. ¿Cómo sospechar de síndrome de Gobbi?

Todo paciente que presente crisis epilépticas parciales complejas, sobre todo de tipo occipital con sintomatología visual, refractarias al tratamiento y presenten una TAC con calcificaciones inexplicables debe ser estudiado para enfermedad celíaca, solicitándose anticuerpos y biopsia de intestino.

5. ¿Cuáles son las características de la tríada de éste síndrome?

En el síndrome típico de “calcificaciones cerebrales, epilepsia y enfermedad celíaca”, ésta última puede aparecer en cualquier momento de la vida y puede evolucionar en forma silente o paucisintomática. La edad promedio al diagnóstico según “the Italian Working Group” (IWG) es  $15.5 \pm 6.6$  años, donde la enfermedad celíaca se investigo solo por epilepsia y calcificaciones cerebrales. En algunos pacientes se pudieron encontrar síntomas inespecíficos gastrointestinales en la infancia, como por ejemplo: distensión abdominal, vómitos, diarrea, estomatitis recurrente, anemia ferropénica y talla baja.

La epilepsia es usualmente de tipo occipital, apareciendo en un rango entre 1 y 28 años según las series IWG. (1) La evolución de la epilepsia es en un 40 % benigna y en un 60% resistente a medicamentos.

Las imágenes de TAC consisten en calcificaciones cortico-subcorticales, bilaterales, generalmente simétricas, mayormente localizadas en lóbulos occipitales, que no refuerzan con contraste, y atrofia cerebral. Inicialmente algunos pacientes pueden no presentar calcificaciones, pero pueden desarrollarlas en el plazo de 1 año.

6. ¿Cuál es la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz?

Los criterios actuales para el diagnóstico de enfermedad celíaca de la ESPGHAN (European Society Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) se basan en la serología positiva, una biopsia intestinal que demuestre la enteropatía grave, y respuesta clínica y serológica favorable a una dieta libre de gluten.

Los anticuerpos antigliadina (AAG) se determinan mediante técnicas de ELISA que son técnicamente fáciles, baratas y reproducibles. Los AGA de clase IgG son sensibles, pero muy poco específicos, con un alto porcentaje (30-50%) de falsos positivos. Los de clase IgA son muy sensibles (superior al 90%) con una especificidad variable según la población a la que se le aplique. Los anticuerpos antiendomiso (AAE) se detectan por métodos de inmunofluorescencia, su presencia se relaciona más estrechamente con el daño de la mucosa, en los pacientes celíacos, que los AAG. La sensibilidad y especificidad es superior al 90%, la especificidad es discretamente inferior en adultos en comparación con los pacientes

pediátricos. Los anticuerpos antitransglutaminasa (anti-TGt) combinan la alta eficacia de los AAE-sensibilidad y especificidad >90%- con las ventajas metodológicas de los AAG (ELISA).

La lesión intestinal en la enfermedad celiaca está confinada a la mucosa, con mayor intensidad de afección en duodeno y yeyuno proximal. La mucosa se encuentra más lisa de lo normal, lo que traduce una mayor atrofia vellositaria.

Endoscópicamente puede evidenciarse una pérdida de pliegues en el duodeno.

Histológicamente se observa atrofia vellositaria pero con un grosor total conservado a expensas de la hiperplasia de las criptas. La lámina propia se encuentra ocupada por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, células cebadas y polimorfonucleares. La eliminación del gluten de la dieta permite una recuperación total de la mucosa, que puede requerir meses o años.

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. Si el diagnóstico y el inicio de la dieta libre de gluten comienzan en fases avanzadas de la enfermedad, la epilepsia se torna severa incluso pudiendo llegar a una encefalopatía epiléptica, de allí la importancia del diagnóstico de éste síndrome. (4, 6)

7. ¿Cuál fue la línea de pensamiento para arribar al diagnóstico con ésta paciente?

## CONCLUSIÓN

ANEXOS:

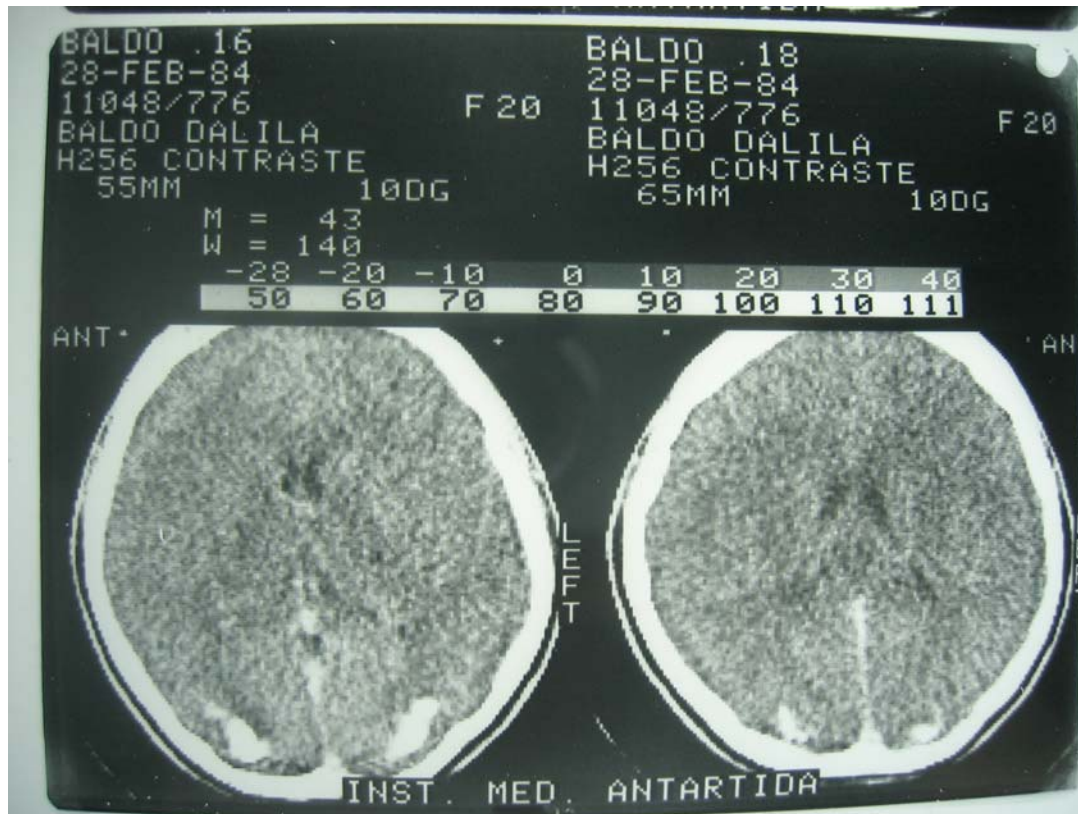


IMAGEN 1

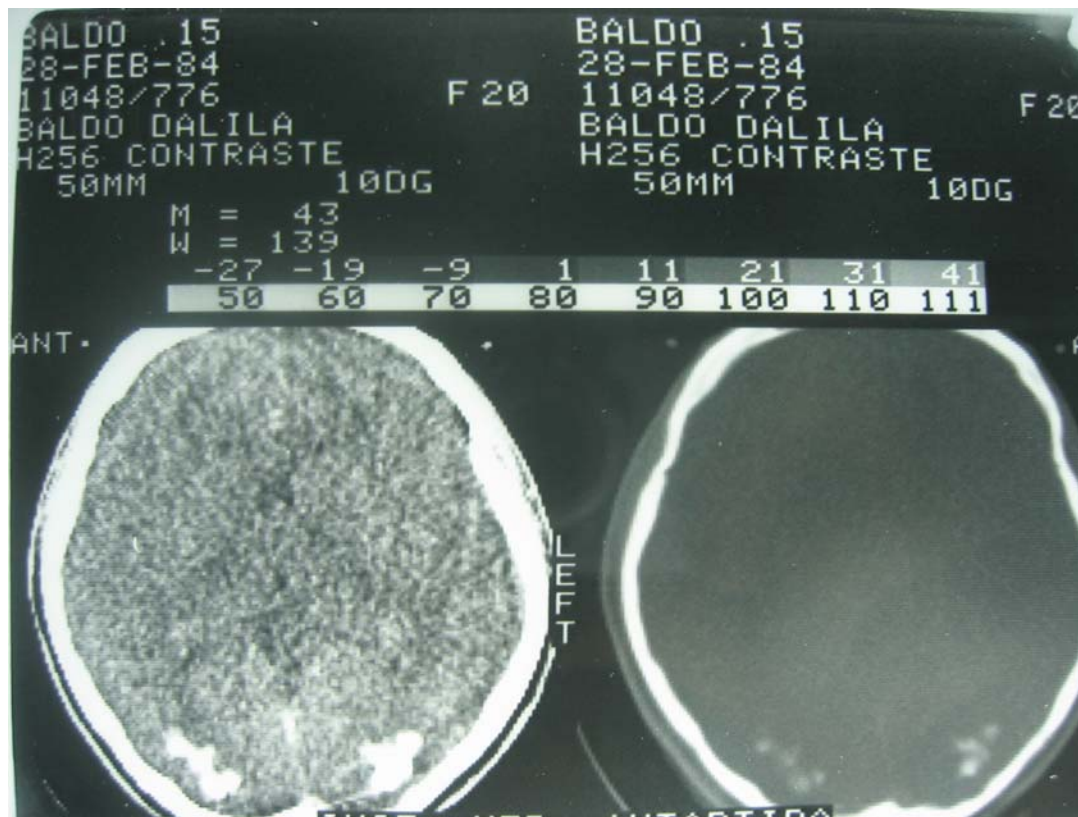


IMAGEN 2

## BILIOGRAFÍA:

1. Gobbi G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain Dev* 2005; 189-200
2. Martínez-Bermejo A, Polanco I, Royo A. Estudio del síndrome de Gobbi en la población española. *Rev Neurol* 1999; 29(2):105-110
3. Martínez-Bermejo A, Planco I. Alteraciones neuropsicológicas en la enfermedad celíaca. *Rev Neurol* 2002;34(1):S24-S33
4. Glausiuss G, Sehabiague G, Peluffo L, Jasinski C, Gutiérrez C. Síndrome de enfermedad celíaca, calcificaciones cerebrales y epilepsia. Primer caso nacional. *Arch Pediatr Urug* 2002;73(2):10-14
5. Wills A. The neurology and neuropathology of coeliac disease. *Neuropathology and Applied neurobiology* 2000;26:493-496
6. Díaz R, González-Rabelino G, Delfino A. epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celíaca. Importancia del diagnóstico precoz. *Rev Neurol* 2005;40(7)417-420
7. Taylor I, Scheffer I, Berkovic S. Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes. *Brain* 2003;126:753-769
8. Chapman RW, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smith CL. Increased prevalence of epilepsy in celiac disease. *Br Med J* 1978; 2:250-251
9. Micheli F, Nogués M, Asconapé J, Fernandez Pardal M, Biller J. Tratado de Neurología Clínica 2002. Sección XVI-Epilepsia. 778-887
10. Micheli F, Nogués M, Asconapé J, Fernandez Pardal M, Biller J. Tratado de Neurología Clínica 2002. Sección XXIV. Cap.98. Complicaciones neurológicas de las enfermedades sistémicas. 1362-1401
- 11.