

## Artículo original

# **Prevalencia de Calcificaciones Encefálicas en pacientes celíacos adultos**

## **Prevalence of brain calcifications in adult celiac patients**

**Dra. Bettina Burgues**

Postgrado de Gastroenterología  
Clínica de Gastroenterología de la  
Facultad de Medicina  
Hospital de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dra. Carolina Olano**

Asistente de Clínica  
de Gastroenterología de la  
Facultad de Medicina  
Hospital de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dra. Isabel Rega**

Asistente de Neuroepidemiología  
Instituto de Neurología de la  
Facultad de Medicina.  
Hospital de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dr. Julio Tolve**

Internista. Asesoramiento estadístico

**Dr. Carlos Chouza †**

Profesor Director  
Instituto de Neurología de la  
Facultad de Medicina.  
Hospital de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dr. Elbio Juan Zeballos Zas †**

Profesor Director  
Clínica de Gastroenterología de la  
Facultad de Medicina  
Hospital de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**RESUMEN: Arch Med Interna 2007; XXIX (1): 03-07**

La asociación de calcificaciones cerebrales (CC), epilepsia y enfermedad celíaca (EC) se conoce con el nombre de CEBOC. La epilepsia precede en todas las descripciones al diagnóstico de EC que en general es oligo o asintomática. El origen de este síndrome no está claro y difícilmente se explique por la existencia de EC sola. Un factor etiopatogénico común debería poder explicar esta asociación, probablemente basado en una condición genética común sumado a la influencia de determinados elementos de la dieta o ser secundario a un desorden metabólico. La mayoría de los pacientes con CEBOC tienen muy difícil control de las crisis epilépticas, aplicándose múltiples terapias, pero se ha visto mejor control de las mismas, en pacientes con dieta sin gluten (DSG) por más de 6 meses. Para determinar la prevalencia de calcificaciones encefálicas en una población de pacientes portadores de EC se realizó un estudio observacional transversal en el que se incluyeron 30 pacientes celíacos adultos, 28 mujeres y 2 hombres que fueron evaluados con tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo. Fueron encontradas calcificaciones encefálicas en 3 pacientes, dos de ellos a nivel occipital y uno en los ganglios basales. Todos presentaban formas oligosintomáticas de EC. No se encontró relación entre la edad de diagnóstico y la presencia de CC ni tampoco entre la extensión de las mismas y el tiempo de evolución de la EC.

**Palabras claves:** Enfermedad Celíaca- Epilepsia- Calcificaciones occipitales encefálicas

**SUMMARY: Arch Med Interna 2007; XXIX (1): 03-07**

Association of occipital cerebral calcifications (CC), Epilepsy and Celiac disease is called CEBOC. Epilepsy clinically appears before Celiac Disease which presents with few symptoms or without them. The etiology of this syndrome is not very clear and it does not seem to be explained by the only presence of Celiac Disease. It is more probable that there could be a common etio-pathogenic factor related to genes that is influenced by diet or is due to a metabolic disorder. Most of the patients presenting CEBOC have very difficult clinical control, needing multiple therapies, but it has been described better management in patients consuming gluten free diet for more than six months. To determinate the prevalence of cerebral calcifications in a group of Celiac disease patients, a transversal study was performed including 30 adult celiac disease patients, 28 women and 2 men who were evaluate with cerebral Tomography. It was found CC in 3 patients, 2 of them in occipital localization and one at the basal ganglia. All of them had oligosymptomatic CD forms. Relation was found between neither age and CC, nor CC size and CD evolution.

**Key words:** Celiac disease - Epilepsy - Brain occipital calcifications.



## INTRODUCCIÓN

Desde 1966 muchos han sido los reportes de una asociación entre enfermedad celíaca (EC) y epilepsia.<sup>(1-5)</sup> Gobbi en 1992, demostró que la asociación de epilepsia, calcificaciones occipitales (CC) y EC no era casual y describió el síndrome de forma completa.<sup>(3)</sup> Este síndrome se conoce con el nombre de CEBOC y suele presentarse en las dos primeras décadas de la vida, pero también se describen casos en adultos mayores de 40 años.<sup>(3-5)</sup>

La asociación de CC, epilepsia y EC fue previamente etiquetado como Síndrome de Sturge-Weber atípico, pero a diferencia de éste en el CEBOC, las calcificaciones son generalmente bilaterales y no existe un déficit neurológico importante.<sup>(6-14)</sup> En la mayor serie estudiada se halló que 77% de los pacientes con CC y epilepsia tenían atrofia vellositaria y 42 % de los pacientes con EC y epilepsia tenían calcificaciones en la Tomografía Axial Computarizada (TAC).<sup>(7)</sup> Del total de los pacientes con EC, CC y epilepsia en 93 % las CC eran parietooccipitales. La epilepsia precedió al diagnóstico de la EC en casi todos los pacientes con este síndrome, la mayoría eran oligosintomáticos con síntomas extradigestivos (anemia, talla baja) o presentaban formas latentes.<sup>(3-9)</sup>

El diagnóstico de las calcificaciones se realiza por TAC. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) es generalmente normal o muestra la ausencia de la señal en la zona que corresponde a la calcificación.<sup>(5, 11)</sup>

El origen de este síndrome no está claro y difícilmente se explique por la existencia de EC sola, por lo tanto un factor etiopatogénico común debe tenerse en cuenta, posiblemente mediado por algún componente genético que puede estar influenciado por una cierta situación condicionada por la dieta o secundariamente a un desorden metabólico, entre los cuales los niveles de ácido fólico puedan tener un papel importante.<sup>(10-15)</sup> Otras especulaciones implican al silice (presente en el arroz, importante sustituto del trigo en los celíacos), sin embargo la aparición de CC generalmente precede al diagnóstico de EC.<sup>(11, 12)</sup> También se involucra a algún mecanismo autoinmune, siendo las calcificaciones consecuencia de alteración inflamatoria endotelial, aunque de esta forma las alteraciones deberían ser más difusas y no tan selectivas del lóbulo occipital.<sup>(3, 5, 19, 21, 30)</sup> Por último podría no haber ninguna correlación entre estas entidades siendo sólo una asociación genéticamente determinada compartiendo un mismo gen HLA (DQW2).<sup>(3, 5, 8, 11, 15 - 19)</sup>

Las crisis parciales occipitales son características de la epilepsia relacionada con EC independientemente de si presenta CC o no, por lo tanto a todo paciente con crisis de causa no aclarada se debe investigar EC.<sup>(20-23)</sup> Las CC sin epilepsia también se han observado y deben incluirse en el síndrome.

La mayoría de los pacientes con CEBOC tienen muy difícil control, aplicándose múltiples terapias, pero se ha visto mejor control de las crisis con dieta sin gluten (DSG) por más de 6 meses.<sup>(8, 13, 22)</sup> No se ha establecido como una DSG ayuda al control de las crisis, aunque está claro que la normalización del epitelio logra una mejor absorción de la droga antiepiléptica. Así otros factores pueden ayudar a controlar las crisis como, la corrección de anemia y/o sideremia, normalización de los niveles de ácido fólico y algún otro posible desorden metabólico.<sup>(8)</sup> La institución temprana de la DSG y la buena adhesión a ella puede ayudar a prevenir el desarrollo de la calcificación y más aun de la epilepsia.<sup>(3, 4)</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de CC en una población de pacientes portadores de EC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron los pacientes celíacos mayores de 14 años que concurren a la Policlínica de Celíacos del Hospital de Clínicas, Universidad de la República (UdelaR) en un período de 12 meses.

Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales el diagnóstico de EC se realizó como consecuencia del diagnóstico de epilepsia y de CC.

El diagnóstico de EC se realizó con biopsia de intestino delgado con los cambios característicos (según criterios de Marsh II-IV), con buena evolución clínica y/o histológica luego de la supresión del gluten de la dieta.

Se registraron los datos personales que incluían edad en años, sexo fenotípico, edad del diagnóstico de EC, tiempo de cumplimiento de dieta libre de gluten, síntomas al momento del diagnóstico de EC: diarrea, anemia, hipocrecimiento, adelgazamiento, amenorrea, infertilidad y diagnóstico de epilepsia previo. A todos los pacientes se les realizó una TAC de cráneo que fue analizada por un mismo equipo compuesto por un radiólogo y un neurólogo, buscando la presencia de CC.

El diseño del estudio fue observacional de tipo transversal y para el análisis estadístico se utilizaron estadísticas descriptivas para evaluar las variables demográficas (edad, sexo). La prevalencia de la variable en estudio se expresó como frecuencia absoluta y relativa (%).

Se solicitó el consentimiento informado oral y escrito de todos los pacientes, quienes estuvieron en libertad de abandonar el estudio si así lo deseaban, recibiendo asistencia en forma habitual. Se le informó al paciente y/o tutor el objetivo del trabajo de investigación. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

## RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes celíacos, 28 mujeres y 2 hombres, con edades comprendidas entre 14 años y 62 años con una media de 33 años. (Tabla I)

El diagnóstico de EC se había realizado entre los 18 meses y 62 años de edad con una media de 26 años.

Veintidós de los pacientes estudiados cumplían DSG, con tiempo medio de cumplimiento de 26,6 meses (rango 3-180 meses), en contraposición con ocho pacientes que no cumplían la DSG o lo hacían irregularmente.

Al momento del diagnóstico de EC, 29 pacientes presentaban síntomas: 19 pacientes presentaban diarrea, 21 pacientes presentaba anemia, 22 pacientes adelgazamiento, 10 pacientes hipocrecimiento, 2 pacientes infertilidad y 1 paciente amenorrea.

Ninguno de los pacientes tenía diagnóstico clínico ni paraclínico de epilepsia.

En 3 pacientes mediante TAC fue posible hallar CC. Las localizaciones de las mismas fueron: occipital bilateral (Fig. 1), occipital derecha (Fig. 2) y ganglio basal bilateral.

Los síntomas al momento del diagnóstico de EC, de los tres pacientes con calcificaciones eran: 1. anemia y adelgazamiento, 2. hipocrecimiento, 3. diarrea, anemia y adelgazamiento respectivamente. El tiempo de cumplimiento de la DSG para estos pacientes fue de 4 meses, 1 mes y 48 meses respectivamente. (Tabla I)

Las edades de diagnóstico de la EC fueron, 52 años, 14 años y 40 años respectivamente.



Tabla I. Datos clínicos y paraclínicos de la población analizada

No	sexo	Edad (años)	Edad Dg (a)	clínica	DSG (meses)	TAC
1	F	32	31	Diarrea Anemia	12	
2	F	62	62	Anemia	3	
3	F	21	18	Diarrea Anemia Adelgazamiento Hipocrecim.	24	
4	F	34	33	Diarrea Anemia Adelgazamiento	12	
5	F	19	10	Adelgazamiento Hipocrecim	No	
6	F	32	2	Diarrea Anemia Adelgazamiento Hipocrecim	No	
7	F	28	28	Anemia	1	
8	F	19	18	No	12	
9	F	21	2	Diarrea Adelgazamiento Hipocrecim	180	
10	F	19	4	Diarrea Anemia Adelgazamiento	No	
11	F	33	24	Diarrea Anemia Adelgazamiento Hipocrecim	108	
12	F	19	2	Diarrea Hipocrecim	4	
13	F	52	52	<b>Anemia Adelgazamiento</b>	1	<b>Calc.Occ.Derecha.</b>
14	F	39	2	Diarrea Anemia Adelgazamiento Hipocrecim	No	
15	F	48	46	Diarrea Anemia Adelgazamiento Amenorrea	12	
16	F	45	37	Diarrea Anemia Adelgazamiento Hipocrecim	No	
17	F	30	28	Diarrea Anemia Adelgazamiento Infertilidad	24	
18	F	18	14	Diarrea Anemia Dist Abdom	48	
19	M	14	14	<b>Hipocrecim</b>	4	<b>Calc.Occ.Bilat.</b>
20	F	58	56	Anemia	24	
21	F	28	28	Anemia Adelgazamiento Hipocrecim	4	
22	F	19	19	Diarrea Anemia Adelgazamiento	No	
23	F	33	32	Diarrea Adelgazamiento	12	
24	F	31	26	Anemia Adelgazamiento Hipocrecim	No	
25	F	31	27	Diarrea Adelgazamiento	36	
26	F	40	1	Diarrea Anemia Adelgazamiento	No	
27	F	53	53	Adelgazamiento	6	
28	F	29	29	Adelgazamiento Infertilidad	3	
29	M	45	45	Diarrea Anemia Adelgazamiento	7	
30	F	44	40	Diarrea Anemia Adelgazamiento	48	Calc. ganglio basal bilateral

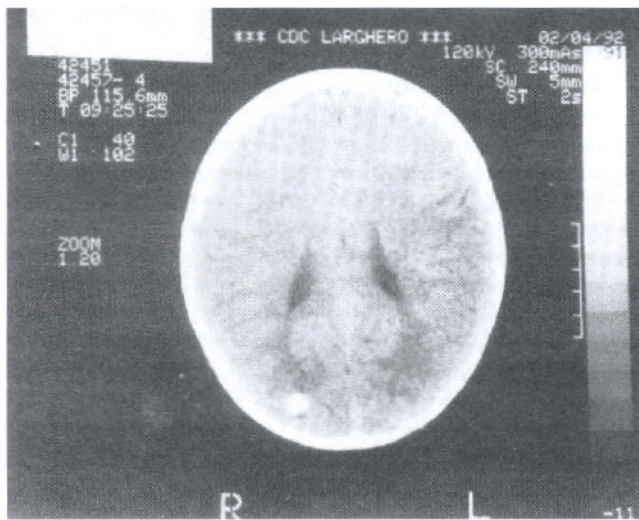


Fig. 1

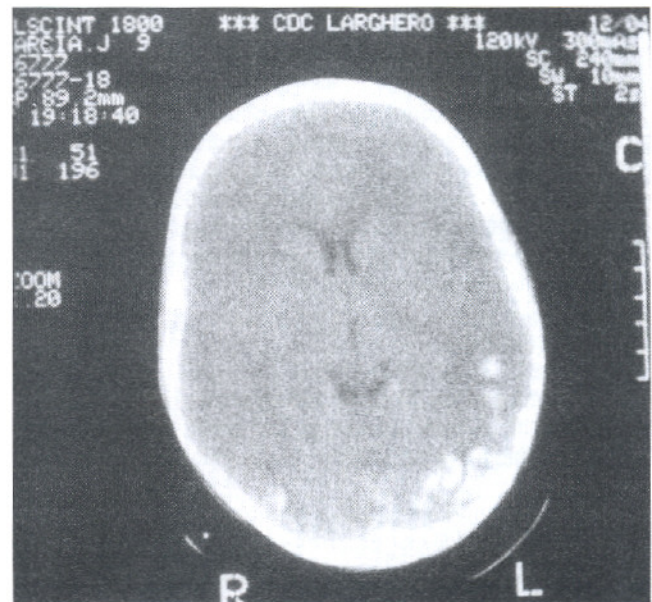


Fig. 2

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

En la literatura se encuentran sólo 10 casos publicados de pacientes celíacos con calcificaciones cerebrales sin epilepsia.<sup>(12)</sup> Estos se incluyen en el mismo síndrome de EC, CC y epilepsia, con 171 casos del mismo publicados hasta la fecha.<sup>(12)</sup>

La alta prevalencia de este síndrome en pacientes de origen italiano hace posible sospechar un origen genético al que podrían asociarse factores ambientales dado que se ha descrito solamente un caso familiar. La distribución de los casos españoles, fundamentalmente en Canarias y la costa mediterránea, apoyaría esta hipótesis así como el hecho de que comparten el mismo HLA.<sup>(5, 12)</sup> También apo-



varía esta hipótesis la baja prevalencia de este síndrome en otros países con alta incidencia de EC (Finlandia, Suecia, Gran Bretaña).<sup>(12)</sup>

Los resultados de esta investigación confirman la presencia del CEBOC en nuestro medio, seguramente debido a la descendencia de países del Mediterráneo. A pesar de tratarse de una muestra pequeña, la prevalencia de la misma en estos pacientes es alta (6,6%).

Al igual que otros autores, las CC fueron halladas en pacientes sin síntomas digestivos al momento del diagnóstico de EC como son la anemia, adelgazamiento e hipocrecimiento.<sup>(1, 23)</sup>

Las edades de diagnóstico tan dispares (52 y 14 años) de los 2 pacientes con calcificaciones occipitales aleja el planteo de que los años de evolución de dieta con gluten tenga relación en su desarrollo en estos casos.

La extensión de las calcificaciones encontradas tampoco parece relacionarse con los años de evolución de la enfermedad ya que el paciente de 14 años presentó calcificaciones occipitales bilaterales y la paciente de 52 años presentó calcificación unilateral (occipital derecha). Esto está de acuerdo con la literatura, en que existiría algo más que la dieta en su formación. De los 30 pacientes analizados, en 5 se realizó diagnóstico de EC luego de los 40 años, lo que implica que antes de esa fecha no cumplían DSG y sin embargo no desarrollaron las calcificaciones ni epilepsia.<sup>(24, 25)</sup>

Diversos autores han postulado otras etiologías que explicarían las alteraciones neurológicas en pacientes celíacos, entre ellas: infecciosa (por respuesta linfocítica), tóxica (por aumento de la permeabilidad intestinal), vasculitis cerebral (de origen diverso), inmunológica (a nivel vascular mediado por anticuerpos o a nivel parenquimatoso directamente por células T), deficiencias nutricionales (ácido fólico, vitamina B12, vitamina E), factores metabólicos.<sup>(27-30)</sup> Martínez Bermejo concluye que probablemente la etiología es multifactorial dándole especial importancia a lo genético.<sup>(2, 26)</sup>

En el caso del paciente con calcificaciones gangliobasales no parece corresponder al síndrome, siendo un hallazgo frecuente en pacientes sin EC ni epilepsia, pero igualmente debería controlarse su evolución ya que podría llegar a desarrollar calcificaciones en otras localizaciones.<sup>(5, 31, 32, 33)</sup> Las descripciones de esta tríada generalmente son con calcificaciones occipitales bilaterales.<sup>(2, 3, 5)</sup>

## CONCLUSIONES

En la muestra de 30 pacientes se encontraron 2 pacientes con calcificaciones occipitales. Los datos de la bibliografía son escasos y actualmente no permiten conclusiones definitivas.

Sería importante hacer un diagnóstico temprano de la EC y comenzar en forma precoz la DSG, de ese modo podría evitarse la formación de las calcificaciones y la aparición de epilepsia.

## Agradecimientos

Al Profesor Dr Henry Cohen, Profesor Director de la Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina, por su invaluable colaboración en la corrección de este trabajo y su estímulo permanente en la elaboración de trabajos científicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V, et al. Epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celíaca. Arch Arg Pediatr 1995; 93: 310-6.
2. Martínez-Bermejo A, and Polanco Allué I. Alteraciones neurológicas y enfermedad celíaca. Pediatría 1999; 19(3): 109-18.
3. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. Lancet 1992; 340: 439-43.
4. Muller A, Donnelly M, Smith C, et al. Neurological Complications of Celiac Disease: A Rare but Continuing Problem. Am J Gastroenterol 1996; 91 (7): 1430-1435.
5. Arroyo H. Epilepsy, Cerebral Calcifications, and Celiac Disease: Argentine Multicenter Experience. Epilepsia 1997; 38, suppl.7: 1-41.
6. Sammaritano M, Andermann F, Melanson D, et al. The syndrome of intractable epilepsy, bilateral occipital calcifications, and folic acid deficiency. Neurology 1988; 38 (suppl 1): 239.
7. Sammaritano M, Andermann F, Melanson D, et al. The syndrome of epilepsy and bilateral occipital cortical calcifications. Epilepsia 1985; 26(5): 532.
8. Hernandez M, Colina G, Ortigosa L. Epilepsy, cerebral calcifications and clinical or subclinical celiac disease. Course and follow up with gluten-free diet. Seizure 1998; 7(1): 49-54.
9. Dickey W. Epilepsy, cerebral calcifications, and celiac disease. Lancet 1994; 344(8937): 1585- 1586.
10. Bernasconi A, Bernasconi N, Andermann F, et al. Celiac Disease, Bilateral Occipital Calcifications and Intractable Epilepsy: Mechanisms of Seizure Origin. Epilepsia 1998; 39 (3): 300-306.
11. Toti P, Balestri M, Cano M, et al. Celiac disease with cerebral calcium and silica deposits. Neurology 1996; 46: 1088-1092.
12. Martínez-Bermejo A, Polanco I, Royo A, et al. Estudio del Síndrome de Gobbi en la población española. Rev Neurol 1999; 29(2): 105-110.
13. Cuvellier JC, Vallée L, Nuyts JP. Le syndrome maladie coeliaque, calcifications cérébrales et épilepsie. Arch Pédiatr 1996; 3: 1013-1019.
14. Gómez J, Muñoz D, Andrade C, et al. Calcificaciones Cortico-subcorticales epilepsia. Neurología 1994; 9 (10):438
15. Ventura A, Bouquet F, Sartorelli C, et al. Celiac Disease, Folic Acid Deficiency and Epilepsy with Cerebral Calcifications. Acta Paediatr Scand 1991; 80(5): 559- 562.
16. Molteni N, Bardella M, Baldassarri A, et al. Celiac Disease Associated with Epilepsy and Intracranial Calcifications: Report of Two Patients. Am J Gastroenterol 1988; 83 (9): 992-994.
17. Tiacci C, D'Alessandro P, Cantisani T, et al. Epilepsy with Bilateral Occipital Calcifications: Sturge-Weber Variant or a Different Encephalopathy? Epilepsia 1993; 34 (3): 528-539.
18. Delgado M, Rodríguez A, Martínez J, et al. Síndrome de epilepsia, calcificaciones occipitales y enfermedad celíaca. Presentación de un caso. Rev Neurol 1998; 26(150): 266-293.
19. Jasinski C, Tanzi MN and Maggi R. Enfermedad celíaca y calcificaciones parenquimatosas: a propósito de un caso. Pediatría 1996; 16(1): 19-22.
20. Del Giudice E, Pelosi L, Romano A, et al. Unexplained Bilateral Occipital Calcification and Reduced Vision. Neuropediatrics 1984; 15: 218-219.



21. Zaniboni M, Ambrosetto P, Lambertini A et al. Epilepsia, calcificazioni endocraniche, malattia celiaca. Un' associazione forse non più casuale. *Minerva Pediatr* 1991; 43: 215-218.
22. Gobbi G. Celiac disease, epilepsy and cerebral calcifications. *Brain and Development* 2005; 27: 189-200.
23. Ambrosetto G, Antonini L, Tassinari A. Occipital Lobe Seizures Related to Clinically Asymptomatic Celiac Disease in Adulthood. *Epilepsia* 1992; 33 (3): 476-481.
24. Nunes M, Costa da Costa J, and Severini M. Early Onset bilateral Calcifications and Epilepsy. *Pediatric Neurology* 1995; 13: 80-82.
25. Baquero M, Domínguez F, Fernández M, et al. Síndrome calcificaciones occipitales-epilepsia-celiaquia: dos casos tardíos. *Neurología* 1994; 9 (10): 438.
26. Tortorella G, Magaudda A, Mercuri E, et al. Familial Unilateral and Bilateral occipital Calcifications and Epilepsy. *Neuropediatric*, 1993; 24: 341- 342.
27. Reynolds E. Anticonvulsants, Folic Acid, and Epilepsy. *Lancet* 1973; 1 (7816): 1376-1378.
28. Fois A, Balestri P, Vascotto M, et al. Epilepsy, progressive cerebral calcifications, and coeliac disease. *Lancet* 1992; 340 (8827): 1095.
29. Chapman R, Laidlow J, Colin-Jones D, et al. Increased prevalence of epilepsy in celiac disease. *BMJ*, 1978;ii: 250-251.
30. Baiges J, Giné J, Viedma O, et al. Epilepsia, Calcificaciones Cerebrales y Celiaquia. *Neurología* 1994; 9 (10): 485.
31. Harrington m, Macpherson P, McIntosh W, et al. The significance of the incidental finding of basal ganglia calcification on computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44(12): 1168-1170.
32. Sachs C, Ericson K, Erasmie U, et al. Incidence of basal ganglia calcifications on computed tomography. *J Comput Assit Tomogr* 1979; 3(3): 339-344.
33. Adams A. Basal ganglia calcification. Characteristics of CT scans and clinical findings. *Neurosurg Rev* 1980; 3(3): 201-203.