

Revisión

Manifestaciones neurológicas en la enfermedad celíaca

R. PALENCIA LUACES

Departamento de Pediatría. Neuropediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid

RESUMEN

Objetivos. Revisar el estado actual de los conocimientos sobre la patología neurológica asociada a la enfermedad celíaca.

Métodos. Revisión de las publicaciones relacionadas con el tema objeto de estudio.

Resultados. Si bien las manifestaciones digestivas han ocupado el lugar preminente en la clínica de la enfermedad celíaca desde su descripción en el pasado siglo, en los últimos años ha comenzado a destacarse la frecuente asociación de patología extradigestiva, en especial neurológica y psiquiátrica en estos pacientes. Entre las manifestaciones referidas se encuentran el síndrome de epilepsia y calcificaciones occipitales, degeneración espinocerebelosa, tumores cerebrales, mielopatía y neuropatía periférica, cefalea y migraña, impresión basilar, así como trastornos psiquiátricos, tales como depresión y esquizofrenia. La patogenia de estas manifestaciones no está totalmente aclarada en la actualidad, aunque se cree que influyen factores genéticos, inmunitarios, una posible absorción de toxinas y situaciones carenciales en relación con el síndrome malabsortivo característico de la enfermedad.

Conclusiones. En los pacientes con las manifestaciones neurológicas reseñadas se debe descartar la presencia de una enfermedad celíaca, aun en ausencia de manifestaciones digestivas destacadas, ya que con una dieta exenta de gluten y suplemento vitamínico, puede lograrse la mejoría de algunos síntomas.

Palabras clave: Epilepsia; Calcificaciones; Manifestaciones neurológicas en la enfermedad celíaca.

NEUROLOGIC MANIFESTATIONS IN CELIAC DISEASE

ABSTRACT

Objectives. To review the current knowledge of the neurologic manifestations associated with celiac disease.

Methods. Examination of the literature related to the topic studied.

Results. Since its first description in the last century, the gastrointestinal manifestations of celiac disease have been of paramount importance. However, in the last years a frequent association of other manifestations, particularly neurologic and psychiatric, have been reported. In the last decade, different neurologic manifestations, not explained by casual association, have been observed in the celiac disease patients. Among them, we have the epilepsy and occipital calcifications syndrome, spinocerebellar degeneration, brain tumors, myelopathy, peripheral neuropathy, headache and migraine, basilar skull impression, as well as psychiatric disorders such as depression and schizophrenia. Currently, the pathogenesis of these manifestations is not completely clear although genetic and immune factors and a possible absorption of toxins and deficiency states related to the malabsorption syndrome characteristic of this disease could play a role. **Conclusions.** In patients with the neurologic manifestations described above, the existence of celiac disease should be ruled out, even when other gastrointestinal manifestations are lacking, because a gluten-free diet and a vitamin therapy can achieve the improvement of some symptoms.

Correspondencia: R. Palencia. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Avda. Ramón y Cajal, 5. 47005 Valladolid
Recibido: Mayo 1999 Aceptado: Junio 1999

Key words: Calcifications; Celiac diseases; Epilepsy; Neurologic manifestations.

INTRODUCCIÓN

Si bien ya en la década de los 60 se habían descrito “ataques de pérdida de conciencia inexplicable” en enfermos celíacos⁽¹⁾ y unos años más tarde⁽²⁾ se destacaba la elevada prevalencia de la epilepsia en estos pacientes, no fue hasta 1988⁽³⁾ cuando se propuso la existencia de un síndrome neurológico específico en los afectos de esta enfermedad. En los últimos años se han realizado diversas aportaciones⁽⁴⁻⁷⁾, en especial por autores italianos, que han contribuido a un mejor conocimiento de esta asociación, cuyos principales aspectos revisamos a continuación.

ETIOPATOGENIA

En gran parte es desconocida, pudiendo estar implicados:

- *Herencia.* Es posible que un subgrupo de pacientes celíacos sea más propenso a desarrollar trastornos neurológicos por la presencia de un particular tipo de HLA, pero en la actualidad no hay evidencia de este supuesto papel de la herencia.

- *Infección.* Un defecto inmunológico en la enfermedad celíaca (EC) puede ser responsable de una forma particular de reaccionar frente a las infecciones, sugiriéndose que una proteína básica, quizá un subproducto de síntesis viral, puede llegar a ser un antígeno mielinotóxico.

- *Toxinas.* En la EC la mucosa intestinal es más permeable, lo que podría facilitar el paso de sustancias que sean tóxicas para el tejido nervioso.

- *Autoinmunidad.* La EC puede asociarse con patología inmunológica, implicada en la producción de las manifestaciones neurológicas, y los inmunosupresores se han mostrado eficaces en la prevención de estos cuadros.

- *Vasculitis.* Podría jugar papel en el desarrollo de los trastornos neurológicos, habiéndose demostrado su presencia en algunos pacientes.

- *Deficiencias:*

a) De ácido fólico y vitamina B₁₂. La deficiencia de ácido fólico es frecuente en la enfermedad celíaca y algunas mani-

festaciones neurológicas podrían relacionarse con este hecho. El mecanismo a través del que un déficit de cobalamina origina daño neurológico no está claro, pero es conocido que la metionina-sintetasa es una enzima dependiente de la cianocobalamina y cuando esta enzima falla se produce un fracaso de la síntesis de metionina a partir de la homocisteína y una deficiencia de S-adenosil-metionina, lo que repercute en la síntesis de mielina. En un porcentaje importante de pacientes con EC se detectan niveles bajos de cianocobalamina que son reversibles con dieta sin gluten.

b) Vitamina E. La forma activa de la vitamina E es el D- α -tocoferol que tiene funciones como antioxidante y puede ayudar a estabilizar las membranas biológicas, protegiendo los lípidos insaturados de la oxidación. Además, juega un importante papel para mantener la integridad del tejido nervioso y este hecho se apoya en la observación de manifestaciones de neuropatía atáxica y lesiones retinianas en los pacientes con α - β -lipoproteinemia, en los que la vitamina E es indetectable en plasma; manifestaciones similares se encuentran en pacientes, también adultos, afectos de EC con deficiencia asociada de vitamina E, mejorando tras el aporte de la vitamina.

c) Piridoxina. Es un cofactor que interviene en la conversión de 5-hidroxitriptófano en 5-hidroxitriptamina (serotonina); los niños y adultos con EC tienen una eliminación aumentada de ácido 5-hidroxi-indolacético (5HIAA) que se supone en relación con un aumento del paso de serotonina a 5HIAA.

Los cambios del humor observados podrían relacionarse con los trastornos del metabolismo del triptófano, y el suplemento de piridoxina puede revertir la depresión que presentan algunos.

d) Biopterina. Los compuestos de biopterina intervienen en diversas funciones metabólicas, en particular en la síntesis de neurotransmisores, con aparición de manifestaciones clínicas en caso de perturbación de este producto.

- *Papel del gluten.* No existe certeza de que el gluten dañe directamente el tejido nervioso, aunque la dieta sin gluten mejora la epilepsia de estos pacientes, sugiriéndose que sus péptidos podrían tener un importante papel en la etiología de los trastornos psiquiátricos; además, los anticuerpos antigliadina pueden ser directa o indirectamente neurotóxicos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Algunas de las lesiones encontradas en estos pacientes recuerdan las de ciertos estados carenciales. Así, la pérdida de los gránulos de Nissl en las células piramidales del córtex cerebral, especialmente en las células de Betz y en las neuronas de los ganglios basales y del tronco del encéfalo, es un hallazgo similar al descrito en la pelagra y en los prisioneros de guerra malnutridos; los cambios en el hipotálamo semejan a los que acontecen en la encefalopatía de Wernike y los hallazgos en la médula espinal son parecidos a los de la degeneración espinal subaguda. Puede presentarse una atrofia cortical o cerebelosa, incluso reconocible macoscópicamente y los nervios periféricos muestran alteraciones, tales como engrosamientos globulares de los axones terminales y fusión de las expansiones axónicas terminales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Epilepsia y calcificaciones cerebrales

Numerosas publicaciones refieren la mayor incidencia de epilepsia en pacientes con EC. En 1988⁽³⁾ se comunicó un tipo de epilepsia severa progresiva, con calcificaciones que recordaban a las encontradas en el síndrome de Sturge-Weber, pero sin angioma facial, confirmando un amplio estudio multicéntrico que esta asociación no es casual, aunque en nuestro medio es excepcional en la infancia⁽⁸⁾, si bien se han publicado casos aislados en adultos⁽⁹⁻¹²⁾. Pueden distinguirse tres grupos de pacientes: con EC, epilepsia y calcificaciones, con EC y epilepsia, sin calcificaciones (que obliga a descartar una enfermedad celíaca en pacientes con epilepsia occipital) y con epilepsia y calcificaciones sin EC; en este último grupo es discutible la posibilidad de que estos pacientes padezcan una EC latente.

La edad media del inicio de la epilepsia se sitúa hacia los 4,9 años (rango entre 1-16 años) y la mayoría (95%) tienen inicialmente crisis parciales (especialmente de origen occipital, con predominio de manifestaciones visuales, aunque también se han descrito con inicio en otras localizaciones -temporal, central-), con o sin generalización secundaria y más rara vez (5%) crisis tonicoclónicas generaliza-

das; el curso es tórpido y aunque al inicio parece una epilepsia benigna, tras un intervalo libre de crisis, se sigue de una encefalopatía epiléptica severa que recuerda al síndrome de Lennox-Gastaut. Una precoz dieta sin gluten se ha mostrado eficaz para el control de las crisis en algunos casos, correlacionándose el tiempo durante el cual ha tomado gluten con la persistencia de la epilepsia ("más tiempo con gluten mayor duración de la epilepsia"). El electroencefalograma es normal al inicio en algo más de la mitad de los casos y la exploración neurológica suele ser normal, aunque se han descrito casos con microcefalia, ceguera cortical y retraso.

Aunque podrían constituir una entidad determinada genéticamente, hay argumentos que apoyan la hipótesis según la cual una intolerancia al gluten puede ser responsable de la epilepsia y de las calcificaciones en pacientes predispuestos. La frecuencia de epilepsia en la EC oscila entre el 1,4 y el 5,5%^(2,13-15); si se excluyen los celíacos con calcificaciones, la prevalencia de la epilepsia en EC es similar a la encontrada en la población general.

La patogenia de las calcificaciones en la EC es muy controvertida. Podrían deberse a una deficiencia crónica de ácido fólico no diagnosticada, en relación con la EC o a una deficiencia de otras vitaminas y oligoelementos; así mismo, es hipotética la posibilidad de que las calcificaciones se relacionen con una inflamación del endotelio de tipo autoinmune o mediada por inmunocomplejos, ya que la EC puede asociarse con diversos procesos autoinmunes y/o autoanticuerpos (el que la afectación sea predominante en un territorio concreto, el lóbulo occipital, permanece inexplicable). La prevalencia de las calcificaciones occipitales en celíacos sin epilepsia no es diferente de la encontrada en el grupo control de la población general, pero la prevalencia de las calcificaciones en celíacos con epilepsia es más alta, lo que hace pensar que la presencia de calcificaciones da lugar a manifestaciones clínicas. Son calcificaciones confluentes que predominan en las capas corticales profundas y la mayoría de las venas corticales aparecen calcificadas, con estenosis u oclusión completa de la luz y pérdida neuronal difusa con gliosis reactiva⁽¹⁶⁾; contienen sílice que es tóxico y puede lesionar las neuronas. En algunos pacientes las calcificaciones están presentes ya al inicio de la epilepsia, pero en otros se desarrollan en los meses siguientes al comienzo de las crisis.

La encefalopatía que aparece en estos pacientes parece ser originada por las calcificaciones de las paredes de los vasos como sugieren los estudios de SPECT con Tc^{99m}-MPAO que demuestran una hipoperfusión de las áreas de las calcificaciones, con degeneración de la sustancia blanca.

Se discute si el síndrome de EC con calcificaciones y epilepsia se relaciona con el origen étnico italiano de la mayoría de los casos comunicados, o si el predominio en esta población se debe a las características de la dieta italiana, especialmente rica en gluten (aunque se han descrito casos en pacientes de origen no italiano).

En la neurorradiología, los hallazgos más típicos son⁽¹⁷⁾: calcificaciones occipitales subcorticales bilaterales, más o menos simétricas o asimétricas, ausencia de atrofia cerebral, hipodensidad de la sustancia blanca alrededor de las calcificaciones que no se realiza con la inyección de contraste (en la enfermedad de Sturge-Weber no aparecen esas áreas hipodensas). En ocasiones las calcificaciones pueden encontrarse en la región frontal y, en casos aislados, son occipitales unilaterales; su tamaño es muy variable y no se correlaciona con la severidad de la enfermedad (a veces pequeñas calcificaciones puntiformes se asocian con epilepsia rebelde y, al contrario, grandes calcificaciones cursan con epilepsia de curso más favorable). La resonancia magnética (RM) es menos útil para su diagnóstico, ya que pueden pasar desapercibidas, incluso después de la inyección de contraste (a veces sí se han detectado con RM como lesiones hipointensas en T₂). Los estudios de flujo sanguíneo cerebral con SPECT⁽¹⁸⁾ muestran anomalías en la perfusión cerebral regional, con hipoperfusión en las áreas cerebrales correspondientes a las calcificaciones.

En pacientes con EC, epilepsia y calcificaciones occipitales, se ha encontrado una asociación positiva con el antígeno de clase II DQ2 o, alternativamente, alelos DR4. El análisis del DNA sobre el locus HLA-DQ revela que la asociación más sólida con epilepsia, calcificaciones y EC es el heterodímero α/β codificado por los genes DQA1*0501 y DQB1*0201. En el 60% de los pacientes con estas manifestaciones clínicas estas moléculas DQ son codificadas en posición cis (los que llevan el haplotipo DR3-DQ2); en el 25% el heterodímero se codifica en posición trans (los DR11, DR7-DQ7, DQ2 heterocigotos)⁽¹⁹⁾. El alelo HLA-DQ2 y el heterodímero DQ están presentes en el 90% de los pacientes con epilepsia, celíaca y calcificaciones. El alelo DQ2 y el hetero-

dímero DQ α *0501/ β *0201 son conocidos por su relación con una predisposición a la EC clásica.

Trastornos psiquiátricos

a) Depresión, destacada por algunos⁽²⁰⁻²²⁾, que refieren la posibilidad de tratarla con piridoxina; el estudio con el test MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) muestra puntuaciones correspondientes a la escala de depresión. La enfermedad celíaca no se asocia con signos de demencia, al menos en adultos en la edad media de la vida⁽²³⁾.

El mecanismo de la depresión en estos pacientes no está claro; los trastornos en la relación madre-hijo y la tendencia a un retraso en el crecimiento son susceptibles de crear un sentimiento de inferioridad, y podrían estar en el origen de la depresión. Los trastornos nutritivos también parecen jugar un papel importante, habiéndose encontrado, en celíacos no tratados, una correlación entre la puntuación en el test MMPI y la esteatorrea; también se ha destacado la mejoría del metabolismo de las monoaminas cuando se retira el gluten de la dieta. Es sabido que los celíacos no tratados tienen niveles bajos de triptófano en el plasma y la relación entre el triptófano y el total de aminoácidos que compiten para entrar en el cerebro determina la disponibilidad de triptófano por el cerebro. La vitamina B₆ juega un papel en el metabolismo de las monoaminas y esta vitamina es malabsorbida en la EC; la administración de piridoxina (80 mg/día) durante 6 meses mejora las puntuaciones en el test MMPI.

b) Autismo. No hay evidencia de que el autismo se asocie con EC, aunque en la literatura se ha descrito esta asociación en algunos pacientes⁽²⁴⁾.

c) Esquizofrenia. Se ha relacionado a la EC con la esquizofrenia⁽²⁵⁾, con mejoría del cuadro psiquiátrico tras dieta sin gluten, aunque la relación entre ambos procesos no siempre ha podido confirmarse⁽²⁶⁾.

d) Trastornos cognitivos. Los trastornos del comportamiento, como irritabilidad, apatía, se observan con frecuencia al inicio del cuadro en la infancia (mientras que otras manifestaciones como la esquizofrenia o la depresión, se describen en adultos)⁽²⁷⁾. Los niños con trastornos del comportamiento suelen presentar concentraciones plasmáticas de triptófano más bajas que los que no tienen tales trastornos⁽²⁸⁾.

Trastornos neurológicos

Se han comunicado trastornos neurológicos en el 10% de los pacientes con EC⁽²⁹⁾, aunque en muchos casos no se sabe si la asociación es puramente casual. Los principales son:

a) Degeneración espinocerebelosa y enfermedad cerebelosa (ataxia mioclónica progresiva). El hallazgo más característico entre las manifestaciones neurológicas del adulto con EC es un síndrome cerebeloso con ataxia, afectación importante del lenguaje (asociado a veces con pérdida de la memoria, mioclonus, fibrilación e hipoarreflexia⁽³⁰⁾); también se han comunicado casos con síndrome de Ramsey-Hunt que mostraban una ataxia cerebelosa progresiva, convulsiones y mioclonus severo, siendo muy característico el mioclonus palatino y la asociación de ataxia mioclónica progresiva y EC parece constituir una entidad definida, aunque su bases fisiopatológicas no están todavía aclaradas⁽³¹⁾. En los estudios neuropatológicos los cambios más típicos se encuentran en el cerebelo, sustancia gris profunda, núcleos del tronco y médula espinal; se observa una pérdida de las células de Purkinje con gliosis asociada y disminución de las células de la granulosa. No hay tratamiento adecuado para estas manifestaciones, aunque en algún paciente se ha logrado una mejoría con suplementos de vitamina E.

b) Tumores cerebrales. Es bien conocida la predisposición a neoplasias en la EC, en especial con linfomas (50%) y otros tumores gastrointestinales (25%), aunque también pueden presentarse en otras localizaciones (25%), habiéndose descrito pacientes infantiles con ependimoma de tronco y astrocitoma frontal refiriendo los mismos autores⁽³²⁾, que la deficiencia en selenio encontrada en la EC y que persiste incluso después del tratamiento dietético, puede constituir el factor de riesgo más importante de la patología neoplásica; el selenio podría realizar su actividad anticancerosa por mecanismos todavía desconocidos, entre los que pueden encontrarse la capacidad de proteger las membranas, modificando el metabolismo de los carcinógenos y estimulando el sistema inmune⁽³³⁾.

c) Mielopatía. Los trastornos medulares se ven en ocasiones y semejan a una degeneración subaguda, sin que exista un tratamiento adecuado.

d) Neuropatía periférica. Se ha comunicado la asociación de EC y neuropatía periférica, con mejoría de algunos pacientes al administrar dieta sin gluten⁽³⁴⁾; la mayoría de los casos

descritos son varones de edad media que presentan parestesias, entumecimiento, hiporreflexia, ataxia, con grados diversos de debilidad y aunque puede lograrse mejoría con dieta sin gluten, a veces incluso empeoran con ella⁽³⁵⁾.

e) Impresión basilar. En algunos pacientes con EC se ha descrito la presencia de impresión basilar, responsable, a veces, de lesiones de las columnas posteriores y vía piramidal, con las consiguientes manifestaciones neurológicas. Se considera relacionada con un reblandecimiento óseo secundario a la malabsorción en épocas precoces de la vida.

f) Cefalea y migraña. La migraña se refiere como una manifestación frecuentemente asociada a la EC, con o sin calcificaciones intracraneales y epilepsia. La patogenia es desconocida, en especial en los casos sin calcificaciones, aunque se sospecha su relación con vasculitis o alteraciones en el flujo cerebral local.

g) Isquemia cerebral aguda. En la EC se han encontrado anomalías vasculares corticales con angiomatosis pial, fibrosis venosa y microcalcificaciones⁽³⁶⁾. En la exploración radiológica se evidencia una vasculopatía cerebral difusa con lesiones isquémicas localizadas, sobre todo en áreas frontales y parietales. El cuadro clínico se traduce por cefalea, disartria, paresia transitoria, evolucionando en fases que alternan períodos de mejoría con recaídas.

Otras manifestaciones neurológicas descritas en pacientes con EC, sin que esté aclarado el significado de su asociación, que puede ser casual, incluyen: cuadriparesia aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, atrofia óptica, degeneración macular.

Miopatía

Se relaciona con una osteomalacia y responde a la vitamina D; se ha descrito una paciente con miopatía ocular aislada que fue reversible con dieta sin gluten y vitaminas⁽³⁷⁾; también podría relacionarse con una deficiencia calórico-proteica o de carnitina. No se ve en pacientes con dieta sin gluten⁽³⁸⁾.

Síndrome de Down

La asociación de síndrome de Down con EC ha sido descrita en diversas publicaciones⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

TRATAMIENTO

Si bien algunos pacientes con neuropatía periférica o epilepsia pueden mejorar con dieta sin gluten y un suplemento vitamínico, no existe un tratamiento satisfactorio y desde luego no lo hay para la neuropatía severa de la EC que afecta al sistema nervioso central. Una dieta exenta de gluten debe administrarse siempre para mejorar el estado general y puede prevenir las complicaciones neurológicas al regenerar la mucosa intestinal y evitar la absorción de sustancias potencialmente neurotóxicas, o disminuir la respuesta inmune que podría originarse en la mucosa y que sería dañina para el tejido nervioso; una mucosa que se normaliza absorberá mejor y se evitarán las deficiencias de nutrientes, existiendo datos que evidencian una menor frecuencia de las manifestaciones neurológicas cuando se hace el diagnóstico (y consecuente tratamiento) de forma precoz. En caso de deficiencias de vitaminas o de hierro se dará el correspondiente suplemento. No existen, en la actualidad, datos concluyentes sobre los beneficios de los corticoides y aunque pueden administrarse inmunosupresores, no hay evidencia de su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;**89**:683-722.
- Chapman RWG, Laidlow JM, Colin Jones D, Eade OE, Smith C. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Brit Med J* 1978;**2**:250-251.
- Sammaritano M, Andermann F, Melanson D, Guberman A, Tinupe P, Gastaut H. The syndrome of intractable epilepsy, bilateral occipital calcification and folic acid deficiency. *Neurology* 1988;**38**(suppl 1):239.
- Gobbi G, Bouquet F, Greco L, et al. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992;**340**:439-443.
- Fois A, Vascotto, Di Bartolo MR, Di Marco V. Coeliac disease and epilepsy in pediatric patients. *Child's Nerv Syst* 1994;**10**:450-454.
- Magaudda A, Dalla Bernardina B, De Marco P, Sfaello ZM, Longo M, Colamaria V, et al. Bilateral occipital calcifications, epilepsy and coeliac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;**56**:885-889.
- Crosato F, Senter S. Cerebral occipital calcifications in coeliac disease. *Neuropediatrics* 1992;**23**:214-217.
- Martínez Bermejo A, Polanco I, López Martín V, Pascual Castro-viejo I. Neurological disorders in Spanish children with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;337-338.
- Baquero M, Domínguez F, García Fernández M, Perla M, Martínez Lozano MD. Síndrome de calcificaciones occipitales -epilepsia-celiaca: dos casos tardíos. *Neurología* 1994;**9**:438.
- Baquero M, Vilchez JJ, Domínguez FJ, García Fernández M. Bioccipital calcifications and coeliac disease with late-onset. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;330-331.
- Hernández MA, de la Colina G, Ortigosa JM, Togores J, Flores J, Urriza J. Epilepsia, calcificaciones bioccipitales y anticuerpos antienodosis. *Rev Neurol* 1994;**22**:727.
- Pinilla Moraza J, Gil Pujades A, Labarga Echeverría P, Astiazarán F. Epilepsia, calcificaciones cerebrales y enfermedad celiaca. Un nuevo caso. *Neurología* 1995;**10**:214-215.
- Magaudda A, Dalla Bernardina B, Magazzú G, Longo M, Meduri M, Di Perri R, et al. Bilateral occipital calcifications, epilepsy and coeliac disease: report of 22 cases and prevalence study of calcifications and epilepsy in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;121-132.
- Guerrini R, Battini R, Ughi C, Chiaravallotti G, Belmonte A, Canapicchi R, Taddeucci G. Prevalence of epilepsy and seizure types in coeliac disease, and unrecognized coeliac disease in children with neurologic and psychiatric disorders. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;111-120.
- Vascotto M, Fois A. Frequency of epilepsy in coeliac disease and viceversa: a collaborative study. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;105-110.
- Tinuper P. Pathological findings in coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;181-184.
- Triulzi F. Neuroradiological findings in coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;187-194.
- Messa C, d'Amico A, Lucignani G, Fazio F. Cerebral blood flow in patients with coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications: a SPECT study. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;195-199.

19. Mantovani V, Zaniboni MG, Collina E, Bragliani M. HLA in coeliac disease and epilepsy. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;143-146.
20. Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey company Ltd 1997;251-264.
21. Hallert C. Depression in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;211-217.
22. Hallert C, Derfeldt T. Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations, *Scand J Gastroenterol* 1982;17:17-19.
23. Hallert C, Aström J. Psychic disturbances in adult coeliac disease. II. Psychological findings. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:21-24.
24. Coleman M. Autism and coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;219-221.
25. Bersani G, De Palma F, Sandri G, Mazzetti di Pietralata M. Coeliac disease and schizophrenia: hypotheses of a possible association. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;105-110.
26. Marson Ch, Michetti R, Volterra V. Coeliac disease and schizophrenia. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;239-243.
27. Pavone L, Mazzone D, Incorpora G, Drago F, Bottaro G. Cognitive disturbances in children with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;291-293.
28. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor aminoacids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991;32:1478-1481.
29. Finelli PF, McEntee WJ, Ambler M, Kenstenbaum D. Adult coeliac disease presenting as cerebellar syndrome. *Neurology* 1980;30:245-249.
30. Federico A, Battisti C, Dotti M^aT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease: clinical and pathogenic aspects. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;265-270.
31. Bhatia KP, Marsden CD. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;271-274.
32. Piattella L, Zamponi N, Cardinali C, Caramia G, Gagliardini R, Rossi R. Neurological complications associated with coeliac disease: a personal study. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;275-284.
33. Gregori G, Minoila C, De Angelis GL, Bianchini G. Carencia di selenio in corso di mattia celiaca: un problema potenziale. *Riv Ital Ped* 1988;14:303-306.
34. Farmer RG, Richard NG. Malabsorption syndrome and peripheral neuropathy. *Clev Clin Q* 1964;31:163-168.
35. Battistella PA, Guariso G, Simonati A, Nichetti C, Rizzuto N. Peripheral neuropathies associated with coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;295-300.
36. Bye AME, Andermann F, Robitaille Y, Bohane T, Oliver M, Andermann E. Cortical vascular abnormalities in the syndrome of coeliac disease, bilateral calcifications and folate deficiency. *Ann Neurol* 1993;34:399-403.
37. Sandyk R, Brennan MJW. Isolated ocular myopathy and coeliac disease in childhood. *Neurology* 1983;33:792.
38. Pini A, Zanacca C, Banchini G, Bertani G, Gobbi G. Muscular disorders in coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;105-110.
39. Failla P, Ragusa A, Ruberto C, pagano MC, Lombardo M, Colabucci F, Romano C. Coeliac disease in Down's syndrome: EEG, brain CT-scan and HLA findings. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G edit. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London. John Libbey Company Ltd 1997;355-356.
40. Zubillaga P, Vitoria JC, Arrieta A, Echaniz P, Garci-Masdeuall MD. Down's syndrome and coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol* 1993;16:168-171.
41. Simila S, Kokkonen J. Coexistence of coeliac disease and Down's syndrome. *Am J Ment Ret* 1990;95:120-122.