

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD CELÍACA

Neurologic complications of Celiac Disease

Víctor Ruggieri

Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "J.P.Garrahan", Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune con base genética caracterizada por la inflamación crónica de la parte próxima del intestino delgado o yeyuno, con atrofia causada por la exposición a la gliadina, un componente del gluten, proteína vegetal presente esencialmente en el trigo, la cebada y el centeno. Se asocia a enfermedades inmunológicas y trastornos neurológicos o psiquiátricos. En este trabajo analizaré específicamente los trastornos o entidades neurológicas y psiquiátricas más frecuentes con las que se la ha asociado. La ataxia por gluten, la neuropatía asociada a enfermedad celíaca y el síndrome enfermedad celíaca, epilepsia y calcificaciones cerebrales son entidades, en mi opinión fundamentales, dado que en muchas oportunidades se presentan en formas silentes u oligosintomática de la enfermedad y su reconocimiento y abordaje terapéutico con dieta libre de gluten permiten la mejoría e incluso la curación del cuadro neurológico. La base fisiopatológica de estos cuadros probablemente se desencadene a través de mecanismos autoinmunes. También analizaré la cefalea en especial la asociación con migraña, para finalmente abordar la depresión y el autismo aunque en estos casos, la relación, en especial con autismo, es cuestionada y ameritará muchos más estudios en el futuro.

Palabras claves: *Ataxia, Enfermedad celíaca, Epilepsia, Migraña, Autismo.*

INTRODUCCIÓN

La historia de la enfermedad celíaca es realmente antigua, Aretaeus de Capodocia, médico helenístico-romano ya en el siglo I d. C. describía a personas desnutridas, con deposiciones abundantes y mal olientes que empeoraban cuando ingerían trigo, a quienes llamó koiliakós (del griego: los que sufren del intestino) justamente de allí viene la palabra "celíaco".¹

ETIOLOGÍA

La enfermedad celíaca (EC) es una enfermedad sistémica autoinmune con base genética caracterizada por la inflamación crónica de la parte próxima del intestino delgado o yeyuno, con atrofia causada por la exposición a la gliadina, un componente del gluten, proteína vegetal presente esencialmente en el trigo, la cebada y el centeno.² Esta condición está asociada con antígenos de histocompatibilidad HLA clase II gen HLA-DQ2 en el 90% de los casos de EC y en el 10% restante se ha relacionado al HLA-DQ8. La respuesta inmune de la gliadina incluye la activación específica de linfocitos T, con secreción agresiva de citocinas proinflamatorias (INF- γ , TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL6) los cuales están relacionados a la patología intestinal.³ En la EC se presentan dos tipos de respuesta inmunes humoral y celular, contra el tejido transglutaminasa (tTG), del cual el tTG6, se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso

central (SNC) en la amígdala, el hipocampo, el cerebelo y la corteza cerebral.³ Es probable que la respuesta inmune primaria focalizada por distintas isoenzimas permita explicar las diferentes manifestaciones de la EC.

TIPOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

El cuadro clínico difiere considerablemente en función de la edad de presentación, con un rango tan variable que va desde formas clínicas muy severas a formas totalmente asintomáticas.⁴ La clasificación de EC se define en base a aspectos clínicos, anatomopatológicos e inmunológicos, es así que podemos clasificarla en las siguientes formas.

Forma clásica: Trastornos gastrintestinales orientadores, diarreas, heces abundantes y mal olientes, distensión abdominal, etc., es más frecuente en menores de dos años que en adultos.

Forma monosintomática: Comienzo más tardío y formas poco orientadoras, en general los síntomas gastrointestinales son intermitentes o menos importantes.

Forma potencial: Aquellos que presentan alteraciones inmunitarias pero sin alteraciones en las vellosidades de su intestino con predisposición genética, familiares de primer orden afectados.

Forma silente: Sintomatología prácticamente nula con alteración de la mucosa yeyunal (atrofia en las vellosidades), marcadores serológicos positivos y HLA-DQ2/DQ8.

Forma latente: Personas sin síntomas, en general con predisposición genética. Pueden desarrollar la enfermedad de manera súbita y dado el antecedente genético son de fácil diagnóstico.

Dirigir correspondencia a: Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "J.P.Garrahan", Combate de los Pozos 1881 CP: 1245; email: victorruggieri@gmail.com
Declaración de Conflicto de Interés: El autor no tiene conflicto de interés que declarar en relación a este artículo.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN LA EC

Si bien son muchos los reportes que asocian manifestaciones neurológicas a la EC y numerosas las revisiones en este sentido⁵⁻⁶ algunas alteraciones son consideradas como un signo de EC.⁷ La prevalencia de manifestaciones neurológicas en personas con EC se estima entre un 10 y 22.5% aunque debemos tener en cuenta muchos reportes de personas con enfermedades neurológicas en quienes se detectó una forma silente de EC a través de la identificación de anticuerpos antigliadina y/o biopsia intestinal.⁷ Por otra parte Zelnik et al. en una revisión de 111 pacientes con EC encontraron que el 51% tenía alguna anomalía neurológica contra el 20% de un grupo control.⁸ En este grupo las anomalías más frecuentes fueron hipotonía, retraso del desarrollo, trastorno de aprendizaje, TDAH, cefalea, ataxia y tics,⁸ también se han reportado polineuropatía, ataxia, miopatía, leucoencefalopatía, epilepsia con o sin calcificaciones cerebrales.⁹

En un principio muchas de estas se relacionaron a déficits vitamínicos (B₁₂, folato, D y E), no obstante estas deficiencias no podrían explicar las encefalopatías asociadas por lo cual mecanismos inmunológicos son propuestos como desencadenantes de estas manifestaciones neurológicas. Un argumento a favor de esta hipótesis inmunológica es la mejoría de los pacientes con ataxia por gluten con la dieta⁷ y al tratamiento con Inmunoglobulina IV.¹⁰ Por otra parte en un 80% de los pacientes con ataxia por gluten se encontraron bandas oligoclonales en el LCR.⁷ Si bien las manifestaciones neurológicas de la EC son variadas, en este trabajo me remitiré a aquellas que tienen mayor prevalencia o cuyo reconocimiento permitirá un adecuado manejo terapéutico. Por otra parte las dividiré en aquellas en las que la relación es altamente específica con manifestaciones neurológicas y aquellas en las que la asociación parece ser menos específicas y/o psiquiátricas, así: 1) Asociaciones altamente específicas neurológicas: Ataxia Cerebelosa, Neuropatía periférica, Síndrome de calcificaciones y epilepsia; 2) Asociaciones menos específicas y/o psiquiátricas: Cefalea, Depresión, Autismo.

ASOCIACIONES ESPECÍFICAS NEUROLÓGICAS

Ataxia cerebelosa: Desde que Cooke en 1966¹¹ reportó los primeros 16 casos de ataxia y neuropatía periférica asociada a EC esta asociación ha sido reconocida y su búsqueda es muchas veces importante en aquellos pacientes en los cuales la etiología de la ataxia no está reconocida. Es claro que frente a un cuadro de ataxia progresiva se deben descartar causas tumorales, heredo degenerativas e incluso todo el grupo de heredoataxias¹² no obstante no debe olvidarse la asociación de EC con ataxia.¹³ En general el comienzo de la ataxia relacionada a EC se produce entre 14 y 81 años, con una edad promedio de 48 años, siendo sus primeros síntomas habitualmente en miembros inferiores asociando compromiso de miembros superiores 75%,

nistagmus o sacudidas oculares 84% y disartria 66%. En la resonancia magnética cerebral hasta un 79% muestran atrofia cerebelosa.¹⁴ En un interesante trabajo Hadjivassiliou et al en 2003¹⁴ reportaron que hasta un 41% de personas con ataxia idiopática pueden tener títulos elevados de anticuerpos antigliadina no obstante estos pueden verse elevados también en enfermedades como la corea de Huntington o ataxias espinocerebelosas genéticamente determinadas. Estos hallazgos ponen en duda el valor etiopatogénico de los anticuerpos en la génesis de la ataxia.

Desde el punto de vista terapéutico la dieta libre de gluten ha demostrado resultados variables y se han reportado efectos beneficiosos en pacientes tratados con gammaglobulinas intravenosa.¹⁴ Si bien desde el punto de vista fisiopatológico el mecanismo no es claro, se han propuesto déficits vitamínicos relacionados a la malabsorción (ej. deficiencia de vitamina E)¹⁵ aunque como refería previamente fenómenos autoinmunes sobre las células de Purkinje son los más aceptados actualmente.¹⁴ Desde el punto de vista inmunológico se han identificado anticuerpos específicos contra isoenzimas de transglutaminasa TG6.¹⁶

La transglutaminasa es una enzima calcio-dependiente que se encuentra en los vasos y el cerebro, encargada de catalizar la modificación post-traslacional de residuos de glutamina a través de ligamiento con isopeptidos, deamidación o esterificación. Su rol es reparación de tejidos, respuesta de fase aguda, y mantener la permeabilidad vascular. Hallazgos de material de necropsia han demostrado pérdida sectorial de células de Purkinje, infiltración linfocitaria perivascular y depósito de anti-TG6 IgA.¹⁶ Incluso en modelos animales se desencadenó ataxia al inyectarle suero o anticuerpos aislados de transglutaminasa de pacientes con ataxia por gluten o enfermedad celíaca.¹⁷ En la EC la transglutaminasa 2 está involucrada en la deamidación de los péptidos del gluten esencial para el desarrollo de la respuesta de las células T al gluten. No obstante anticuerpos TG6 parecen ser más específicos que TG2 en relación al desarrollo de enfermedades neurológicas y los mismos se encuentran más elevados que los TG2 en pacientes con EC y manifestaciones neurológicas.¹⁸

Neuropatía periférica (NP): La NP en general se manifiesta en adultos y está presente hasta en un 49% de los pacientes con EC, desde el punto de vista clínico se manifiesta por una neuropatía crónica, bilateral, simétrica y distal. En general es de tipo sensitivo aunque se han reportado formas sensitivo-motoras o incluso autonómicas. Estudios en poblaciones de pacientes con NP idiopática pusieron en evidencia la presencia de anticuerpos antigliadina hasta en un 40% de los casos,¹⁹ no obstante debe tenerse en consideración que solo un 2.5% con serología positiva para enfermedad silente (con anticuerpos positivos y biopsia negativa) tiene neuropatía. Por otra parte no debe olvidarse la deficiencia de vitamina E eventualmente asociada a EC la cual podría ser elemento causal de NP y en este caso el tratamiento no solo será la dieta sino el aporte de dicha

vitamina. De cualquier manera al igual que en la ataxia por gluten la base inmunológica y su relación con anticuerpos anti TG6 es actualmente reconocida.²⁰

Epilepsia, calcificaciones cerebrales y EC: Es reconocida la mayor prevalencia de epilepsia en EC que en la población general, variando según los trabajos entre 3.5 y 7.2%, por otra parte análisis de la población epiléptica ha permitido detectar que entre el 0.8 y 2.5% padece EC a diferencia del 0.4 de la población normal.²¹No obstante existe un raro síndrome, caracterizado por asociar epilepsia de difícil control, calcificaciones cerebrales (en general occipitales) y EC (tipo silente)^{3,22}. Originalmente descrito en Italia donde se han detectado el mayor número de casos posteriormente se detectó una amplia serie en Argentina, siendo la más grande fuera de Italia.²²Hoy este síndrome es reconocido en diversos países aunque su prevalencia no es clara. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por el debut a una edad media de 6 años^{22,23} con crisis epilépticas, en general de tipo parciales, de origen occipital lo cual lleva a realizar imágenes, que ponen en evidencia calcificaciones occipitales córtico-subcorticales, que pueden incluso llegar a regiones parietales.

En algunos casos se han descrito áreas hipointensaspericalcificaciones (que podrían relacionarse a edema o desmielinización) las cuales desaparecían con la dieta libre de gluten.²² En general los niños no tienen manifestaciones gastroenterológicas al momento del debut de esta enfermedad, no obstante en nuestra casuística²² todos nuestros pacientes padecieron diarrea crónica durante el primer año de vida. La presunción diagnóstica frente a este síndrome debe llevar a realizar estudios para detectar EC (tipo silente o asintomática)²³ a través de la detección de anticuerpos antigliadina, antiendomiso, biopsia intestinal e incluso autoanticuerpos TG6.²³ La aparición de las calcificaciones en general se produce luego de 1 año de la aparición de las crisis²³ por lo cual todo niño con crisis occipitales, en especial si las mismas no son fácilmente controlables, no cumplen claramente con síndrome de Panayotopoulos no tienen otra explicación estructural desencadenante debe ser estudiado para enfermedad celiaca y por otra parte repetir luego de un año las imágenes.

La evolución de estos casos es variable podría depender del tiempo transcurrido entre el debut de la epilepsia, la detección del síndrome y el comienzo de la dieta. Aunque hay un porcentaje de casos que aun realizando la dieta y recibiendo drogas antiepilépticas desarrollan una encefalopatía epiléptica no controlable. La restricción de gluten en la dieta va en general asociada al control de la epilepsia incluso con mejoría dramática^{22,23} pudiendo con el tiempo suprimir la medicación anticonvulsiva. Respecto de las calcificaciones no parece haber relación entre el tamaño de las mismas y la severidad de la epilepsia.²³ Incluso hay casos reportados de epilepsia occipital y EC sin calcificaciones que mejoraron de su epilepsia con dieta libre de gluten.²³ Recientemente Johnson y colaboradores reportaron la asociación de esta

entidad con la presencia de autoanticuerpos TG6 hallazgo similar al observado en el síndrome de ataxia por gluten lo que fortalece la hipótesis de que se trata de un fenómeno autoinmune relacionado a la EC.²³

ASOCIACIONES MENOS ESPECÍFICAS Y/O PSIQUIÁTRICAS

Cefaleas: Si bien la cefalea es un síntoma inespecífico, se ha reportado una mayor incidencia de cefaleas en pacientes con EC. Los pacientes migrañosos tienen mayor prevalencia de enfermedad EC que la población sana siendo la misma de 4,4 % en comparación con el 0.4% de la población general.²⁴ La elevada asociación entre EC y migraña podría explicarse a través de una base biológica común que podría relacionarse a los bajos niveles de serotonina plasmática observable en ambas entidades.²⁴ Es probable que la fisiopatología de esta asociación este más relacionada a fenómenos inmunológicos. Un hallazgo interesante fue el reportado por Hadjivassiliou et al.²⁵ quienes detectaron hiperintensidades en la sustancia blanca en pacientes con migraña y EC las cuales mejoraban con la dieta.

Depresión: Si bien ya en 1970 Morris y colaboradores señalaban la asociación entre depresión severa y EC en pacientes adultos,²⁶ otros autores como Goldberg et al.²⁷ estiman que en realidad dicha asociación es producto de un sobregistro relacionado a la mayor cantidad de consultas realizadas por los pacientes con EC. Hallert²⁸ ha reportado alta prevalencia de síntomas depresivos en pacientes con EC en especial en aquellos con dificultades en seguir la dieta. Si bien es difícil categorizar esta asociación, estudios realizados en pacientes celiacos con escalas para medir depresión como la Zung Self-Rating Scale pusieron en evidencia mayor incidencia de signos depresivos en relación a grupo control, por otra parte la misma no tuvo que ver con la edad de diagnóstico, duración y cumplimiento de la dieta.²⁹ Incluso se ha reportado mayor prevalencia de síntomas depresivos y conductas disruptivas en adolescentes con EC los cuales mejoraron con dieta libre de gluten.²⁴ En realidad es importante considerar que toda persona con depresión sin causa clara o que no mejora con tratamiento adecuado pueda padecer una forma silente o potencial de EC y realizar un tamizaje para EC en estos casos podría estar indicado.

Autismo: El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica de etiología no aclarada en el cual bases genéticas o epigenéticas son aceptadas.³⁰ Se caracteriza por presentar trastornos en la integración social, problemas de comunicación, intereses restringidos, conductas estereotipadas, problemas sensoriales asociados dificultades del lenguaje.^{30,31} Un alto porcentaje presenta retardo mental y comorbilidades como trastornos de atención, depresión, bipolaridad, epilepsia, tics, etc. Su incidencia es estimada en 1 de cada 88 niños con un claro predominio en varones 4/1. La asociación entre autismo y EC es motivo

de controversia y en realidad no hay trabajos que permitan confirmar esta asociación. La edad de comienzo o reconocimiento de los síntomas (18 meses) coincidente con la inclusión de gluten en la dieta, la mejoría de algunos niños con dieta libre de gluten y empeoramiento de la conducta al reintroducir el mismo en la dieta ha llevado a gran confusión.

En un estudio realizado por Pavone et al en 120 pacientes celíacos no se diagnosticó autismo en ninguno de ellos.³² Valicenti-McDermott et al. en 2008³³ reportaron que niños con autismo con regresión del lenguaje tienen más antecedentes de trastornos inmunológicos familiares y de heces anormales a diferencia de los autistas sin regresión del lenguaje. Recientemente en un estudio nacional, en Suecia, Ludvigsson et al.³⁴ no encontraron asociación entre EC o inflamación intestinal y autismo, aunque si observaron un marcado aumento de riesgo de padecer autismo en aquellas personas con test serológicos positivos aunque con mucosa normal. Por otra parte Lau et al.³⁵ encontraron valores elevados de anticuerpos antigliadina en niños autistas con síntomas gastrointestinales aunque los anticuerpos antideamidación de la gliadina y TG2 no mostraban diferencias con los controles normales, tampoco se encontró asociación con la presencia de HLA-DQ2 y/o DQ8, lo que podría hacer presumir que este aumento parece tener un mecanismo fisiopatológico distinto al de la EC, aunque no descarta un fenómeno autoinmune involucrado.

No existen elementos suficientes con base científica que permitan confirmar la asociación entre autismo y EC por lo cual no está justificado comenzar con una dieta li-

bre de gluten en todo niño con autismo.³⁶ No obstante debe realizarse un interrogatorio minucioso respecto de posible enteropatía asociada y eventualmente realizar los estudios en búsqueda de anticuerpos específicos dado que ante un diagnóstico positivo la dieta será fundamental y probablemente mejorará alguno de los síntomas.

CONCLUSIONES

Hasta aquí he analizado algunas entidades y trastornos asociados a EC, evidentemente se trata de una enfermedad compleja que por activar sistemas inmunes puede llevar a una multiplicidad de síntomas asociados algunos claramente relacionados y otros no. Existen otras asociaciones como la miopatía por gluten (miositis, polimiositis, dermatomiositis e incluso neuromiotonía) probablemente mediados por fenómenos inmunológicos. También se ha reportado asociación con trastorno por déficit de atención con o sin hiperkinesia aunque estudios en pacientes con EC no mostraron mayor incidencia que en la población general y con esquizofrenia,³⁷ aunque estos no han sido confirmados.³⁷ Es probable que en los próximos años podamos comprender mejor el mecanismo fisiopatológico de la EC y de las asociaciones reportadas para de esa manera tener un mejor abordaje terapéutico. Por el momento es importante pensar en EC frente a algunas entidades o trastornos neurológicos sin causa clara y por otra parte también controlar los aspectos neurológicos, cognitivos y psiquiátricos de los niños con EC.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams F. The extant works of aretaeus, The Cappadocian. London: Sydenham Societ; 1856.
- 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.
- Gobbi G. Gluten and occipital calcification. *Epilepsia* 2011;52 (Supl 3):14-15.
- España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Salur L, Uibo O, Talvik I, Justus I, Metsküla K, Talvik T, et al. The high frequency of celiac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol* 2000; 7(6):707-11.
- Lahat E, Broide E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of celiac antibodies in children with neurologic disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22(5):393-6.
- Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS. Gluten-related neurologic dysfunction. *Handb Clin Neurol* 2014; 120:607-19.
- Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113(6):1672-6.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from guttobrain. *Lancet Neurol* 2010; 9(3):318-30.
- Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PH, Kokoszka A, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol* 2008; 15(12):1300-3.
- Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult celiac disease. *Brain* 1966; 89(4): 683-722
- Ruggieri VL, Arberas CL. Ataxia's hereditarias. *Rev Neurol* 2000; 31:288-296.
- Luostarinen LK, Collin PO, Peräaho MJ, Mäki MJ, Pirttilä TA. Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin. *Ann Med* 2001; 33(6):445-9.
- Hadjivassiliou M, Grüne Wald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126(Pt 3):685-91.
- Ayuso Blanco T, Martín Martínez J, Figueras P, Velilla J, Monzón MJ. Chronic polyneuropathy due to vitamin E deficiency. *Neurología* 1994; 9(7):300-2.
- Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald RA, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology* 2013; 80(19):1740-5.
- Boscolo S, Lorenzon A, Sblattero D, Florian F, Stebel M, Marzari R, et al. Antitrans glutamina sean tibodies cause ataxia in mice. *PLoS One* 2010; 5(3):e9698.
- Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum* 2008; 7(3):494-8.
- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, Chattopadhyay AK, Jarratt JA, Sanders DS, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(11):1262-6.
- Wang JL, Yang X, Xia K, Hu ZM, Weng L, Jin X, Jiang H, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain* 2010; 133(Pt 12):3510-8.
- Luostarinen L, Dastidar P, Collin P, Peräaho M, Mäki M, Eirilä T, et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol* 2001; 46(4):187-91.
- 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(11):800-6.

23. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications: association with TG6 auto antibodies. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55(1):90-3.
24. Martínez Bermejo A. Enfermedad celíaca: alteraciones neurológicas y psiquiátricas. *Bol Pediatr* 2009; 49:146-56.
25. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Lawden M, Davies-Jones GA, Powell T, Smith CM. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001; 56(3):385-8.
26. Morris JS, Ajdukiewicz AB, Read AE. Neurological disorder and adult coeliac disease. *Gut* 1970; 11(7):549-54.
27. Goldberg BP. A one-year survey of the prevalence of psychiatric illness in patients with disease of the small intestine. *Gut* 1968; 9(6):725-7.
28. Hallert C. Depression in celiac disease. En Gobbi G., Andermann F., Naccarato S., Banchini G. *Epilepsy and other disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company; 1997. P 211-7.
29. Ciacci C, Lavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(3):247-50.
30. Arberas C, Ruggieri V. Autismo y epigenética: un modelo de explicación para la comprensión de la génesis de los trastornos del espectro autista. *Medicina (B Aires)* 2013; 73(Supl 1):20-9.
31. Ruggieri V, Arberas C. Trastornos generalizados del desarrollo: aspectos clínicos y genéticos. *Medicina (B Aires)* 2007; 67(6 Supl. 1):569-85.
32. Pavone L, Fiumara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hypothesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997; 42(1):72-5.
33. Valicenti-McDermott MD, McVicar K, Cohen HJ, Wershil BK, Shinnar S. Gastrointestinal symptoms in children with an autism spectrum disorder and language regression. *Pediatr Neurol* 2008; 39(6):392-8.
34. Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman CM, Murray JA. A nationwide study of the association between celiac disease and the risk of autistic spectrum disorders. *JAMA Psychiatry* 2013; (11):1224-30.
35. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, et al. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One* 2013; 8(6):e66155.
36. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clin Ther* 2013; 35(5):578-83.
37. Marson C, Michetti R, Volterra V. Celiac disease and schizophrenia. En: Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G. *Epilepsy and other disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey & Company. 1997; 239-43.

ABSTRACT. Celiac disease is an autoimmune disease with genetic background characterized by chronic inflammation of the proximal portion of the small intestine, or jejunum, with atrophy caused by exposure to gliadin, a component of gluten, vegetable protein found mainly in wheat, barley and rye. It is associated with autoimmune diseases and neurological or psychiatric disorders. In this paper we specifically discuss the most common neurological and psychiatric disorders or entities with which it has been associated. Gluten ataxia, neuropathy associated with celiac disease syndrome and celiac disease, epilepsy and cerebral calcifications are entities in my fundamental view, given that many opportunities present in silent forms or oligosymptomatic disease and its recognition and therapeutic approach gluten-free diet allows the improvement and even cure neurological symptoms. The pathophysiological basis of these pictures probably is triggered by autoimmune mechanisms. Also analyze the association headache especially migraine, to finally address depression and autism although in these cases, the relationship, especially with autism is questioned and will merit much more study in the future.

Keywords: *Ataxia, Autism, Celiac disease, Epilepsy, Migraine.*