



# Encefalopatia

## Introduzione

L'esistenza di una associazione tra malattia celiaca (MC) e patologia neuro-psichiatrica è nota da tempo ed è stata descritta sia nei pazienti adulti che in età pediatrica<sup>(1-6)</sup>. Tale problematica non soltanto può accompagnarsi ad altri segni e/o sintomi tipici della MC, ma spesso rappresenta anche l'unica modalità di esordio della enteropatia da glutine<sup>(4,7,8)</sup>.

## Epidemiologia

La prevalenza della associazione tra MC e disturbi neuro-comportamentali è di difficile valutazione e piuttosto variabile. Le segnalazioni maggiori riguardano l'associazione tra celiachia ed atassia cerebellare<sup>(4,2,9,10)</sup>, neuropatia sensitivo-motoria ed autonoma<sup>(11)</sup>, epilessia<sup>(12-17)</sup>, demenza, cefalea, ansia, irritabilità e depressione<sup>(11,18-21)</sup>. In passato Cooke e Smith<sup>(22)</sup> presentarono per la prima volta un gruppo di 16 pazienti celiaci con andatura atassica e neuropatia periferica. In seguito un gruppo di neurologi inglesi, che già nel 1996<sup>(1)</sup> aveva posto attenzione sull'elevata prevalenza (57%) di malattia celiaca misconosciuta in soggetti con patologia neurologica, rappresentata nella maggior parte di loro da quadri atassici, ha definito, più di recente, tale condizione come "andatura atassica" (gait ataxia)<sup>(23)</sup>, spesso associata ad una neuropatia periferica con segni di atrofia cerebellare. Nei soggetti affetti da tale patologia si riscontrano sempre segni di risposta immunologica al glutine (AGA)<sup>(9,10,24-26)</sup>, con autoanticorpi diretti contro le cellule del Purkinje<sup>(6)</sup>, con positività per gli antigeni del sistema HLA specifici per la malattia celiaca<sup>(27)</sup>, ma solo nella metà dei casi si evidenziano le classiche lesioni istologiche a livello della mucosa intestinale. La durata dell'esposizione al glutine appare direttamente correlata alla gravità dell'atassia ed indirettamente all'efficacia di un trattamento con dieta priva di glutine per una regressione dei sintomi<sup>(7,28-30)</sup>. Risale, invece, al 1970<sup>(31)</sup> la prima evidente associazione tra malattia celiaca e calcificazioni endocraniche a sede occipitale ed epilessia, successivamente confermata da numerosi ulteriori studi<sup>(12-17)</sup>. Si tratta di calcificazioni di origine vascolare a struttura serpiginosa. Prima che la sindrome fosse definitivamente riconosciuta, alcuni casi venivano classificati come sindrome di Sturge-Weber atipica data la somiglianza, all'indagine tomografica, delle calcificazioni cerebrali con il reperto osservato nella vera malattia di Sturge-Weber, ma con assenza di angioma facciale e di ritardo mentale. Dal punto di vista clinico i soggetti si presentano con quadri di epilessia parziale occipitale, spesso resistente ai farmaci, senza chiari segni di malassorbimento. Anche per questa relazione è stata avanzata l'ipotesi autoimmune. C'è più di un'evidenza che una dieta povera di glutine determini un miglior controllo delle crisi ed una riduzione dell'uso dei farmaci antiepilettici, ma non comporti una completa risoluzione della crisi<sup>(32)</sup>.

Un recente studio israeliano<sup>(33)</sup>, poi, ha documentato che uno o più disordini neurologici comuni (quali ipotonia, il ritardo di sviluppo, i disturbi dell'apprendimento, il deficit di attenzione con iperattività, la cefalea, e la stessa atassia cerebellare) sono presenti nel 51.4% dei bambini celiaci, prevalenza significativamente superiore a quella riscontrata nella popolazione di controllo (19.9%). Lo studio mette chiaramente in evidenza l'efficacia della dieta priva di glutine almeno sull'ipotonia dei lattanti e sulla cefalea di tipo emicranico. Infine, in altri studi clinici, è emerso che i bambini affetti da autismo presentano delle alterazioni istologiche dell'intestino simili ai pazienti affetti da malattia celiaca, anche se una diretta associazione tra autismo e celiachia non è mai stata dimostrata. Contrastanti risultano essere, inoltre, i dati relativi ad un'efficacia di una dieta priva di glutine nei bambini autistici<sup>(6)</sup>. Le tabelle 1 e 2 riportano i dati principali relativi alla frequenza di tale problematica, sia in soggetti adulti che in età pediatrica.

# Patologia neuro-psichiatrica e malattia celiaca

**Tabella 1. Prevalenza dei disturbi neuro-comportamentali in soggetti con MC.**

Autore	Pazienti celiaci (n)	Disturbi neurologici (%)	Disturbi comport. (%)
Luostarinen L et al. 1999 <sup>(4)</sup>	144	7	
Roche-Herrero MC et al. 2001 <sup>(34)</sup>	86	39.5	10
Cicarelli G et al. 2003 <sup>(11)</sup>	176	49	
Zeinik N et al. 2004 <sup>(8)</sup>	111	51.4	

**Tabella 2. Prevalenza della MC in soggetti con disturbi neuro-comportamentali.**

Autore	Pazienti con disturbi neuro-comportamentali (n)	Malattia Celiaca (%)
Luostarinen L et al., 1999 <sup>(4)</sup>	24	16.7
Pellecchia MT et al. 1999 <sup>(9)</sup>	24	12.5
Burk K et al., 2001 <sup>(10)</sup>	104	1.9
Bushara KO et al. 2001 <sup>(25)</sup>	50	24-37
Gabrielli M et al. 2003 <sup>(35)</sup>	90	4.4
Chin RL et al. 2003 <sup>(36)</sup>	20	8

## Aspetti clinici

La patologia neuro-comportamentale descritta nei pazienti con MC comprende quadri clinici piuttosto eterogenei, variabili in relazione al tipo di patologia ed all'età del paziente.

Nelle tabelle 3 e 4 sono riportati i disturbi neurologici e le modificazioni comportamentali più frequentemente osservati negli adulti e nei bambini con MC.

**Tabella 3. Disturbi neurologici nei soggetti con MC.**

Età adulta	Età pediatrica
Atassia <sup>(4,2,9,10)</sup>	Epilessia <sup>(14,37)</sup>
Neuropatia periferica <sup>(11)</sup>	Autismo <sup>(6)</sup>
Epilessia <sup>(15-17)</sup>	Emicrania <sup>(33)</sup>
Demenza presenile <sup>(6)</sup>	
Patologia cerebellare <sup>(37)</sup>	
Emicrania <sup>(35)</sup>	

**Tabella 4. Alterazioni della personalità e del comportamento nei soggetti con MC<sup>(11,20,21,33)</sup>.**

Età adulta	Età pediatrica
Depressione	Irritabilità
Ansietà	Apatia
Schizofrenia	

Per quanto riguarda le possibili complicanze psichiatriche, la depressione risulta essere quella più frequente<sup>(20,21)</sup>, in particolare negli adulti. In età pediatrica, gli studi effettuati a questo proposito non sono molti, dal momento che una valutazione standardizzata della capacità cognitivo-comportamentali del bambino risulta abbastanza complessa. Tuttavia, le segnalazioni più importanti riguardano soprattutto i disturbi del comportamento, quali irritabilità ed apatia<sup>(19)</sup>.

# Patologia neuro-psichiatrica e malattia celiaca

## Patogenesi

La natura dell'associazione tra malattia celiaca e manifestazioni neurologiche non è ancora chiaramente definita e differenti meccanismi possono essere coinvolti:

### Patologia del sistema nervoso periferico

Deficit di folati, di vitamina B12 e di piridossina, secondari al malassorbimento intestinale<sup>(38)</sup>.

### Patologia degenerativa a carico del SNC

Deficit di vitamina E da malassorbimento di lipidi<sup>(39)</sup>. I dati disponibili, tuttavia, sono abbastanza contraddittori, dal momento che sintomi relativi ad un coinvolgimento del tessuto cerebellare si riscontrano anche in soggetti con normali livelli sierici di vitamina E. Negli ultimi dieci anni, un numero sempre maggiore di autori ha avanzato l'ipotesi che, nella maggior parte dei pazienti, un costante processo infiammatorio immuno-mediato, l'infiltrazione linfocitaria, o una vascolite del sistema nervoso centrale possono essere causa di un danno irreversibile neuronale, gliale, o assonale<sup>(6)</sup>.

## Epilessia e calcificazioni cerebrali

Deficit di acido folico da malassorbimento intestinale<sup>(40)</sup>, con conseguente alterazione del metabolismo delle lecitine, costituenti fondamentali della mielina, e mielinizzazione microangiopatica dei vasi della corteccia cerebrale e dei nuclei della base, con depositi calcifici nella matrice organica alterata. Tale ipotesi è quanto mai suggestiva e consentirebbe pertanto di spiegare il nesso causale tra malassorbimento e formazione delle calcificazioni cerebrali. Tuttavia, epilessia e calcificazioni cerebrali si possono osservare anche in soggetti senza celiachia e con livelli sierici di acido folico normali<sup>(41)</sup>.

- Ipotesi immunologica<sup>(42)</sup>. Dal momento che la MC si può associare a diversi disordini autoimmuni, non è possibile escludere che le calcificazioni cerebrali dipendano da un processo autoimmunitario o da un processo infiammatorio correlato alla presenza di complessi immuni. Un meccanismo patogenetico di tipo immunitario è stato preso in considerazione anche nella interpretazione di disturbi neurologici più complessi, quali la demenza e l'atrofia cerebrale.
- L'associazione MC, epilessia e calcificazioni cerebrali potrebbe far parte di una sindrome geneticamente determinata<sup>(27)</sup>.

## Disturbi comportamentali

Alterata concentrazione degli aminoacidi. Studi recenti, infatti, hanno osservato che i bambini con MC, sia trattati che non, presentano, rispetto ai controlli, ridotte concentrazioni plasmatiche di tirosina e di triptofano<sup>(6)</sup>.

## Conclusioni

L'associazione tra patologia neuro-psichiatrica e MC molto probabilmente è più comune di quanto pensato e, spesso, i disturbi neuro-comportamentali rappresentano l'unico sintomo/segno di un malassorbimento intestinale. Nei pazienti con quadri clinici evocativi per una patologia a carico del sistema nervoso centrale e/o periferico ed in quelli con disturbi comportamentali, è necessario effettuare una indagine anamnestica accurata allo scopo di rilevare eventuali elementi clinici e/o biumorali evocativi per una enteropatia da glutine. Una attenzione particolare, inoltre, dovrebbe essere posta a quei soggetti con episodi critici (epilessia) scarsamente responsivi alla terapia anticomiciale.

Sebbene i soggetti con MC e disturbi neuro-comportamentali presentino spesso un quadro clinico sfumato, viene loro comunque suggerito il trattamento con dieta priva di glutine. Nella maggior parte dei pazienti con epilessia, infatti, questo intervento terapeutico è in grado di influenzare positivamente l'evoluzione del problema neurologico, dal momento che al ripristino della funzione assorbitiva intestinale segue una migliore risposta alla terapia farmacologica e, quindi, una riduzione nella frequenza e nella intensità delle crisi.

# Patologia neuro-psichiatrica e malattia celiaca

## Bibliografia

1. M Hadjivassiliou, A Gibson, GAB Davies-Jones, AJ Lobo, TJ Stephenson, A Milford-Ward. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-71.
2. GKT Holmes. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: G Gobbi, F Andermann, S Naccarto, G Banchini, editors. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: J Libbey 1997;251-64.
3. L Luorostainen, T Pirttila, P Collin. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurobiol* 1999;42:132-5.
4. AJ Wills. The neurology and neuropathology of celiac disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000;26:493-6.
5. U Volta, R De Giorgio, N Petrolini, V Stanghellini, et al. Clinical findings and anti-neuronal antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1276-81.
6. KO Bushara. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128:S92-S97.
7. MT Pellecchia, R Scala, A Perretti, et al. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet. *Neurology* 1999;53:1606-8.
8. N Zeinik, A Pacht, R Obeid, A Lerner. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-76.
9. MT Pellecchia, R Scala, A Filla, G De Michele, et al. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:32-35.
10. K Burk, S Bosch, CA Muller, A Melms, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001;124:1013-19.
11. G Cicarelli, G Della Rocca, M Amboni, C Ciacci, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003;24:311-17.
12. RW Chapman, JM Laidlow, D Collin-Jones, OE Eade, CL Smith. Increased prevalence of epilepsy in celiac disease. *BMJ* 1978;2:250-1.
13. GK Holmes. Non malignant complications of celiac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:68-75.
14. A A Pois, M Vascotto, RM Di Bartolo, V Di Marco. Celiac disease and epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1994; 10: 450-4.
15. CC Cronin, LM Jackson, C Feighery, et al. Coeliac disease and epilepsy. *QJM* 1998;91:303-8.
16. L Luostarinen, P Dastidar, P Collin, M Peraaho, M Maki, et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol* 2001;46:187-91.
17. R Pratesi, L Gandolfi, RC Martins, et al. Is the prevalence of celiac disease increased among epileptic patients? *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:330-4.
18. D Goldberg. A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine. *Gut* 1970;11:459-65.
19. A Hernanz, I Polanco. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with celiac disease. *Gut* 1991;32:1478-81.
20. C Ciacci, A Iavarone, G Mazzacca, A De Rosa. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:247-50.
21. MG Carta, MC Hardoy, MF Boi, S Mariotti, et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possibile role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002;53:789-93.
22. WT Cooke, WT Smith. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:683-722.
23. M Hadjivassiliou, R Grunewald, B Sharrack, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-91.
24. O Combarros, J Infante, M Lopez-Hoyos, MJ Bartolome, et al. Celiac disease and idiopathic cerebellar ataxia. *Neurology* 2000;54:2346.
25. KO Bushara, SU Goebel, H Shill, et al. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 2001;49:540-3.
26. M Hadjivassiliou, RA Grunewald, GA Davies-Jones. Causes of cerebellar degeneration: gluten ataxia in perspective. *J Neurol Sci* 2001;187:S520.
27. W Mantovani. HLA in celiac disease and epilepsy. In: G Gobbi, F Andermann, S Naccarto, et al. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd 1997:143-6.
28. PF Chinnery, PJ Reading, D Milne, et al. CSF antigliadin antibodies and the Ramsay Hunt syndrome. *Neurology* 1997;49:1131-33.
29. KO Bushara, H Shill, M Hallett. Open-label trial of gluten-free diet in sporadic and hereditary cerebellar ataxia with gluten sensitivity. *Mov Disord* 2002;17:S325.
30. M Hadjivassiliou, GA Davies-Jones, DS Sanders, RA Grunewald. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1221-24.
31. J Visakorpi, P Kuitunen, P Pelkonen. Intestinal malabsorption: a clinical study of 22 children over 2 years of age. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:273-80.
32. R Pratesi, IC Modelli, RC Martins, et al. Celiac disease and epilepsy: favourable outcome in a child with difficult to control seizures. *Acta Neurol Scand* 2003;108:290-3.
33. N Zeinik, A Pacht, R Obeid, A Lerner. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-76.
34. MC Roche-Herrero, J Arcas Martinez, A Martinez-Bermejo, et al. The prevalence of headache in a population of patients with celiac disease. *Rev Neurol* 2001;32:301-9.
35. M Gabrielli, F Cremonini, G Fiore, et al. Association between migraine and celiac disease: results from preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:625-29.
36. RL Chin, HW Sander, TH Brannagan, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-85.
37. HA Arroyo, S De Rosa, V Ruggieri, et al. Epilepsy, occipital calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood. *J Child Neurol* 2002;17:800-6.
38. A Dafele, S Ghosh. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:745-50.
39. A Mauro, L Orsi, P Mortasa, et al. Cerebellar syndrome in adult celiac disease with vitamin E deficiency. *Acta Neurol Scand* 1991;84:167-70.
40. M Calvani, P Parisi, C Guaitolini, et al. Latent coeliac disease in a child with epilepsy, cerebral calcifications, drug-induced systemic lupus erythematosus and intestinal folic acid malabsorption associated with impairment of folic acid transport across the blood-brain barrier. *Eur J Pediatr* 2001;15:519-23.
41. A Labate, A Gambardella, D Messina, et al. Silent celiac disease in patients with childhood localization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001;42:1153-5.
42. U Volta, R De Giorgio, A Granito, et al. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig Liv Dis* 2006;38:183-7.