

REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP Mesa Redonda: Neurología. Temas de hoy

Enfermedad celíaca. Alteraciones neurológicas y psiquiátricas

A. MARTÍNEZ BERMEJO

Jefe del Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía severa autoinmune, desencadenada por la ingestión de cereales que contienen gluten (trigo, cebada y centeno) en individuos predispuestos a presentarla. Produce un síndrome de malabsorción que provoca la atrofia total o subtotal de la vellosidades del intestino delgado. La eliminación del gluten de la dieta produce una mejoría prácticamente total de las mismas y su reintroducción es seguida de nuevo por su alteración histológica^(1,2). Aunque el síndrome de malabsorción no siempre está presente, la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, nunca antes de la ingesta de cereales, aunque su expresión clínica varía mucho con la edad de inicio. La enfermedad se asocia con los alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) DQA1*0501/DQB1*0201, y en presencia continuada de gluten, la enfermedad se auto-perpetúa⁽³⁾.

Clásicamente se considera que la EC suele presentar como síntomas más frecuentes: diarrea prolongada, detención del crecimiento ponderal, vómitos, falta de apetito, detención del crecimiento estatural y cambios de carácter. Como signos más frecuentes destacan: distensión abdominal, esteatorrea, aspecto triste e indiferente a los estímulos, irritabilidad, escaso panículo adiposo, masas musculares pobres y palidez de piel. Se observan claramente también como signos principales la presencia de alteraciones afectivas y de la conducta. Sin embargo, los únicos criterios

para la definición de la EC son los morfológicos de la mucosa del intestino delgado del paciente con y sin gluten en la dieta junto con la presencia de anticuerpos, de alta especificidad diagnóstica y sensibilidad para la EC, como son los anticuerpos IgA antiendomiso e IgA antigliadina^(4,5). El uso de los test de anticuerpos ha permitido que casos de EC que no habían sido reconocidos así como las formas silentes y atípicas de la enfermedad, sean ahora fácilmente diagnosticadas. Ejemplos de presentaciones atípicas incluyen las manifestaciones extraintestinales tales como talla baja, retraso puberal, anemia por deficiencia en hierro o ácido fólico, alteraciones del esmalte dental, osteoporosis, diátesis hemorrágica, etc.⁽⁴⁾.

Otra manifestación de EC silente es la asociación con otras enfermedades bien definidas que tengan una base inmunológica o no⁽⁶⁾. La EC ha sido asociada con diversos procesos, tanto generales como neurológicos. Al menos el 10% de los niños con EC presentan de forma asociada otras alteraciones entre las que destacan de forma especial la deficiencia en IgA, dermatitis herpetiforme, anomalías del esmalte dental y la diabetes mellitus tipo I⁽¹⁾. También se han descrito asociada con una alta prevalencia a enfermedades autoinmunes, síndrome de Down, neoplasias del tubo digestivo, hepatitis crónica, conectivopatías, glomerulonefritis IgA, osteomalacia, retraso puberal, anemia ferropénica, osteoporosis, infertilidad y diversas alteraciones neurológicas y psiquiátricas⁽⁴⁾. En la Tabla I quedan reflejadas las enfermedades asociadas más frecuentes.

Correspondencia: Dr. Antonio Martínez Bermejo. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana 261. 28046 Madrid

Correo electrónico: amartinez.hulp@salud.madrid.org

© 2009 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

TABLA I. ENFERMEDADES QUE SE ASOCIAN MAS FRECUENTEMENTE CON LA ENFERMEDAD CELÍACA.

Enfermedades inmunológicas	
Diabetes mellitus	Hepatitis crónica
Tiroiditis	Enfermedades reumáticas
Enfermedad de Addison	Síndrome de Sjögren
Fibrosis intersticial crónica	Enfermedad inflam. intestinal
Púrpura trombocitopénica	Anemia hemolítica autoinmune
Nefropatía por IgA	Cirrosis biliar primaria
Enteropatía inducida por leche de vaca	Vasculitis
Pericarditis recurrente	Sarcoidosis
Hipoesplenismo	Colangitis esclerosante
Trastornos neurológicos y psiquiátricos	
Encefalopatía progresiva	Leucoencefalopatía
Síndromes cerebelosos	Epilepsia con calcificaciones occipitales (síndrome de Gobbi)
Demencia con atrofia cerebral	Neuropatía periférica
Autismo	Ataxia mioclónica
Esquizofrenia	Epilepsia parcial
Depresión	
Otras asociaciones	
Fibrosis quística	Enfermedad de Hartnup
Síndrome de Down	Afecciones neoplásicas
Cistinuria	Hipoplasia esmalte dental
Talla baja	Anemia ferropénica
Osteoporosis	Osteomalacia
Retraso puberal	Infertilidad

ALTERACIONES NEUROLÓGICAS Y ENFERMEDAD CELÍACA

Desde hace mucho tiempo, varios autores han observado la relación existente entre la EC y diversas alteraciones neurológicas⁽⁵⁻⁹⁾. En los últimos años han sido numerosas las revisiones en este sentido⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Es por ello por lo que algunas alteraciones neurológicas se incluyen como un signo de EC^(16,17).

Una de las primeras series descritas es la de Cooke et al.⁽¹⁸⁾ que encuentran en 50 pacientes celíacos adultos 4 casos (8%) con alteraciones neurológicas. Posteriormente Cooke y Smith⁽¹⁹⁾ describen otros 16 casos de pacientes celíacos adultos con problemas neurológicos. Neuropatía periférica asociada a EC en pacientes adultos también ha sido descrita⁽²⁰⁻²⁴⁾. En una reciente revisión sobre 111 pacientes con EC se hallaron anomalías neurológicas en el 51% con-

tra el 20% del grupo control. Las anomalías más frecuentes fueron hipotonía, retraso del desarrollo, convulsiones, trastorno del aprendizaje y TDAH, cefalea, ataxia y tics⁽²⁵⁾. Recientemente son varios los autores que han encontrado anomalías neurológicas similares en enfermos celíacos⁽²⁶⁻³³⁾.

La naturaleza de esta relación era desconocida. En las series reportadas por Cooke y Smith^(18,19), algunos de los pacientes parecían responder a un tratamiento parenteral de piridoxina. Estos autores observaron la similitud entre las alteraciones neurológicas que presentaban sus pacientes celíacos y otros pacientes con afectación en el metabolismo de la piridoxina y sugirieron que ésta podría ser la causa de las anomalías neurológicas.

Morris et al.⁽²⁰⁾ estudian desde un punto de vista neurológico a 30 pacientes celíacos adultos. Observan 3 casos con trastorno depresivo severo que requería supervisión psiquiátrica. Dos casos presentaban crisis epilépticas (mioclónicas y parciales motoras). Nueve casos (30%) se quejaban de parestesias con velocidad de conducción nerviosa normal. Solo un paciente presentaba afectación del sistema nervioso periférico con hipotrofias musculares, alteraciones sensitivas, arreflexia y disminución de la velocidad de conducción. Estos hallazgos tratan de correlacionarlos con el nivel plasmático de piridoxina y con el nivel de cumplimiento de la dieta sin gluten, sin que observasen resultados concluyentes en ese sentido.

En los últimos años se ha enfatizado la importancia del déficit de la vitamina E en la aparición de sintomatología neurológica. La vitamina E juega un papel importante como antioxidante, depurando y previniendo la agresión de los radicales libres sobre lípidos insaturados de estructuras celulares. También contribuye en el control de la permeabilidad y en la estabilidad de la membrana celular. A partir de los años ochenta se reconoce su déficit como responsable de los síntomas neurológicos acompañantes de síndromes de malabsorción⁽³⁴⁾. Los hallazgos clínicos neurológicos más comunes descritos en la deficiencia de vitamina E son hiporeflexia, debilidad muscular, ataxia cerebelosa, disminución de sensibilidad propioceptiva, disartria, oftalmoplejía, temblor intencional y retinopatía. Como responsables de la deficiencia de la vitamina E se incluyen todas aquellas enfermedades que cursan con malabsorción de grasas: abeta-lipoproteinemias, colestasis crónicas, insuficiencia pancreática exocrina y alteraciones de la mucosa intestinal como en la EC⁽³⁵⁾.

La ataxia en la marcha es uno de los problemas neurológicos que con mayor frecuencia también se describe en la EC⁽³⁶⁾. En casos de ataxia de origen desconocido y en ausen-

cia de signos clínicos de EC, se ha demostrado la presencia de atrofia intestinal, denominándose a esta entidad como ataxia por gluten⁽³⁷⁾.

La presencia de epilepsia en pacientes celíacos ha sido observada también desde hace muchos años^(19, 38-40). Daynes en 1956⁽⁴¹⁾ encontró que el 25% de sus niños con el síndrome pre-celíaco habían presentado crisis. Cooke y Smith⁽¹⁹⁾ mencionan a 5 pacientes con crisis inexplicadas de pérdida de conciencia en su grupo de 16 pacientes celíacos adultos con síntomas neurológicos. Morris et al.⁽²⁰⁾ en una serie de 30 pacientes celíacos adultos encuentran que 2 (6,6%) presentaban crisis epilépticas. Laidlow et al.⁽⁴²⁾, de 165 celíacos 9 presentaban crisis epilépticas (7 de ellas de tipo temporal), lo que representa una prevalencia del 5,45%. Si la incidencia de epilepsias en la población general es aproximadamente del 0,5%, las cifras anteriormente representadas son estadísticamente significativas. Ranua et al.⁽⁴³⁾ encuentran una elevación significativa de anticuerpos anti gliadina clase IgA en pacientes con epilepsia idiopática y Mavroudi et al.⁽⁴⁴⁾ encuentra mejora de las crisis con un tratamiento libre de gluten.

La descripción de calcificaciones occipitales, epilepsia y EC fue publicada por primera vez por Sammaritano et al. en 1988⁽⁴⁵⁾. Desde entonces han sido publicadas diferentes series de pacientes en los que la presencia de calcificaciones cerebrales, epilepsia y EC ha llevado a considerar la existencia de asociación o de que se trate de un nuevo síndrome con un posible origen genético común, sin poder descartar otras posibilidades etiopatogénicas como las relacionadas con el déficit de ácido fólico. También se han descrito esta entidad en pacientes con EC silente⁽⁴⁶⁾.

La mayoría de los estudios descritos hasta la actualidad de epilepsia, calcificaciones occipitales y EC proceden de Italia⁽⁴⁷⁾, siendo el resto de pacientes de origen argentino⁽⁴⁸⁾, iniciándose posteriormente la publicación de casos en España⁽⁴⁹⁾. Las descripciones en otras áreas geográficas son escasas y se limitan a pocos casos. Es importante el conocimiento y descripción de ésta asociación o síndrome, con fines diagnósticos y de terapéutica precoz, especialmente en aquellos pacientes con crisis epilépticas de difícil control y que aún sin datos clínicos de malabsorción cumplen criterios histopatológicos y analíticos de EC. Estudios recientes han demostrado la presencia de alteraciones en sustancia blanca cerebral, con preservación de hipocampos, a través de resonancia magnética en pacientes jóvenes con EC⁽⁵⁰⁾ en probable relación con lesiones isquémicas como resultado de vasculitis o de desmielinización postinflamatoria.

ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DE LA PERSONALIDAD EN LA ENFERMEDAD CELÍACA

Las alteraciones psiquiátricas y psicológicas observadas en la EC han sido publicadas desde hace varios años⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Cooke et al.⁽⁵⁴⁾ en su revisión de 100 pacientes con EC refieren dos casos con depresión. Benson et al.⁽²³⁾ describen un paciente con reacción psiconeurótica asociada a depresión en una revisión de 32 pacientes celíacos adultos. Daynes⁽⁴¹⁾ estuvo tan impresionado con los cambios en la personalidad de los niños celíacos que propuso el término de síndrome pre-celíaco. Los síntomas de este síndrome que incluía irritabilidad, indiferencia y conductas inadecuadas, respondían de forma espectacular a la eliminación del gluten de la dieta. Sheldon⁽⁵⁵⁾ observó que en su experiencia, los disturbios psicológicos caracterizados por depresión eran un hecho prominente en la EC infantil. En adultos, trastornos neuróticos y depresión son muy prevalentes y especialmente graves si el diagnóstico de EC se pospone^(56,57). También se han descritos otros casos de demencia asociada a la EC⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. En un reciente estudio británico se ha detectado que la depresión y ansiedad, junto con anemia y diarrea, fueron los síntomas por los que más consultaron los pacientes años antes de que fueran diagnosticados de EC⁽⁶¹⁾. Carta et al. también encuentran una asociación entre EC y trastorno de pánico y depresión, asociándose a un hipotiroidismo subclínico⁽⁶²⁾. Otros estudios sin embargo descartan la asociación entre EC y trastornos psiquiátricos⁽⁶³⁾.

Por otra parte, la mayoría de los adolescentes con EC viven con especial dificultad el seguimiento obligatorio de una dieta libre de gluten, presentando relaciones conflictivas en relación con la comida, sentimientos de envidia hacia los compañeros sanos y falta de independencia personal⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, casos de anorexia nerviosa en EC han sido escasamente referidos a pesar de su mayor incidencia en otras enfermedades crónicas. En dos adolescentes descritas por Ricca et al.⁽⁶⁵⁾, el diagnóstico de EC fue previo al inicio de la anorexia en una de ellas. En este caso, la dieta estricta sin gluten podría haber desencadenado el desorden alimenticio. En el otro caso, el comienzo de la EC podría haber exacerbado los síntomas clínicos de la anorexia. Anorexia y en menor medida bulimia han sido descritos en la EC⁽⁶⁶⁾. También existe una elevada incidencia de cirugía cosmética en pacientes celíacos previa al diagnóstico, probablemente en relación con afectación psicológica que incrementaría la demanda de este tipo de cirugía⁽⁶⁷⁾. Las familias de pacientes con EC tampoco se ven libres de problemas psicológicos, en base a problemas de aceptación de la patología crónica y sentimientos de culpa⁽⁶⁸⁾. A nivel expe-

rimental, ratas sometidas a dieta de gluten mostraron en los test de campo abierto un aumento de emocionalidad en comparación con el grupo control alimentado con albúmina sérica bobina no existiendo diferencias respecto a las pruebas de conducta⁽⁶⁹⁾.

En la EC, tanto en adultos^(20,55,70-72) como en niños^(41,54,73-78), se han descrito frecuentemente alteraciones psiquiátricas y de personalidad tales como esquizofrenia, depresión, neurosis obsesivas, irritabilidad, apatía, ansiedad e impulsividad. Muchos de estos trastornos son también comúnmente descritos en pacientes con migraña, especialmente la depresión⁽⁷⁸⁻⁸³⁾. También ha sido estudiada ampliamente la personalidad del migrañoso. Son definidos como inteligentes, perfeccionistas obsesivos, con tendencia a la ansiedad y tensión, rígidos e impulsivos⁽⁸⁴⁻⁸⁷⁾. Guitera et al.⁽⁸⁸⁾ en un estudio sobre la personalidad del enfermo con cefalea crónica diaria, los pacientes presentaban valores altos en las escalas que median tanto el componente neurótico como el psicótico, sin diferencias significativas entre aquellos con migraña o con cefalea de tensión crónica.

Podemos pensar, que la coincidencia entre las características de la personalidad y morbilidad psicopatológica de los enfermos celíacos y migrañosos no es casual. Los resultados de un estudio reciente sobre la elevada asociación entre EC y migraña apoyarían la idea de una base biológica común que bien podría ser debido a los bajos niveles de serotonina plasmática que se observan en ambas entidades⁽⁸⁹⁾. Otros estudios han confirmado estos hallazgos⁽⁹⁰⁾.

La serotonina está implicada en diversas patologías con manifestaciones psiquiátricas o psicológicas⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾. Sternbach et al.⁽⁹⁵⁾ llegan a la conclusión de que la disminución de serotonina en el Sistema Nervioso Central constituye un mecanismo común para la producción de cefalea migrañosa y depresión. En un reciente estudio sobre enfermos celíacos no hemos encontrado signos de depresión aunque no se aplicaron test específicos para la valoración de la personalidad y de las reacciones psicopatológicas de los probandos⁽⁶⁾. Por otra parte, es posible que otros factores no metabólicos participen en la fisiopatología de la cefalea del enfermo celíaco. Así Hadjivassiliou et al.⁽⁹⁶⁾ encuentran en la RNM craneal de pacientes con EC y migraña, anomalías de hiperseñal en sustancia blanca, con mejoría con la dieta libre de gluten. Posibles mecanismos inmunoalérgicos podrían ser los responsables. Una dieta sin gluten puede mejorar e incluso hacer desaparecer los síntomas psiquiátricos. Kozłowska⁽⁹⁷⁾ describe síntomas psiquiátricos en la mitad de su estudio de 41 niños celíacos y alteraciones en el EEG en el 70%, de los que el 22% estuvieron libres de sintomatología tras el tratamiento dietético.

TRASTORNOS COGNITIVOS Y ENFERMEDAD CELÍACA

La función cognitiva es la capacidad del cerebro humano de procesar la información externa e interna y programar de forma consecuente la conducta más apropiada. Esta capacidad incluye la habilidad para permanecer en contacto con el mundo externo (a través de la función de vigilancia), seleccionar y fijar la información (a través de la función de atención), y memorizar los datos obtenidos (a través de la función de la memoria). De este modo, la función cognitiva proporciona la oportunidad de estar informado y de resolver los problemas, es decir, la inteligencia. Una afectación de la función cognitiva puede ser vista como una reducción de la capacidad de aprendizaje en la edad infantil y como una demencia en población adulta. En el primer caso no se habla de retardo mental dado que existe un cociente intelectual normal.

El complicado sistema de desarrollo cognitivo puede verse afectado en cualquiera de sus fases y en muchas ocasiones ir asociado al trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (DSM IV 314.00-314.01), alteraciones de conducta y del humor (DSM IV 312.8) y de otros trastornos psicológicos como depresión, alteraciones distímicas y trastorno desafiante-oposicional. Las alteraciones del aprendizaje y de la conducta van frecuentemente asociadas tanto en niños como en adultos. También las alteraciones de la conducta y del humor pueden ser vistas como síntoma de una afectación cognitiva aunque también es cierto que pueden ser la expresión de una reducción en la capacidad de aprendizaje sin que exista necesariamente retardo mental.

En una revisión sobre enfermos celíacos⁽⁶⁾ encontramos que un 6,8% de los pacientes presentaban o habían presentado las características del TDAH⁽⁹⁸⁾, aún después de seguir dieta libre en gluten. Todos los casos habían iniciado los síntomas de hipercinesia al año de edad y todos ellos presentaban o habían presentado déficit de atención, hiperactividad, baja tolerancia a la frustración, impulsividad y labilidad emocional en mayor o menor grado. En un caso también se había asociado torpeza motora aunque ésta y la hiperactividad habían mejorado y prácticamente desaparecido en el momento que participó en el estudio.

El TDAH constituye uno de los motivos de consulta neuropsiquiátrica más frecuente y dado su alta asociación a trastornos específicos del aprendizaje (dislexia, disgrafia, discalculia) es motivo de fracaso escolar en una importante proporción de casos⁽⁹⁹⁾. En la etiopatogenia del TDAH están imbricados factores genéticos y biológicos. Son numero-

Los estudios que apoyan la patogenia de una alteración dopaminérgica (dopamina y noradrenalina) sin alteración del metabolismo de la serotonina^(100,101). Se han encontrado niveles bajos de ácido homovanílico en LCR de niños con TDAH⁽¹⁰¹⁾. Por otra parte, el uso de imipramina reduce la concentración de serotonina pero no tiene efecto sobre la hiperactividad de estos pacientes. Sin embargo el metilfenidato, un estimulante central, mejora la conducta sin actuar sobre los niveles de serotonina plaquetaria⁽¹⁰²⁾.

Tanto la dopamina como la norepinefrina son sintetizadas a partir de la tirosina. Este aminoácido se ha visto que está disminuido a nivel plasmático junto a otros aminoácidos como la citrulina, valina, isoleucina y leucina en pacientes celíacos infantiles, tanto tratados como no tratados, comparativamente con niños control⁽¹⁰³⁾. Este descenso de los niveles de aminoácidos como los descritos podrían explicar la normal relación plasmática de tirosina entre pacientes celíacos tratados y no tratados comparados con el grupo control. Sabemos que las concentraciones de tirosina en el cerebro dependen no solo de las concentraciones plasmáticas sino también de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos neutros grandes, competidores en el sistema de transporte^(104,105). Por todo ello, la tirosina, precursor de las catecolaminas, no está disminuida en los pacientes celíacos infantiles⁽¹⁰³⁾. En este sentido no debería existir relación entre la EC y el TDAH.

En nuestra serie de pacientes celíacos solo un 6,8% lo presentaban, cifra discretamente elevada respecto a la prevalencia en la población española. Tampoco observamos diferencias significativas con respecto al grupo control. La mayor parte de los estudios o estimaciones señala que entre el 5 y el 15% de la población escolar tiene TDAH, expresada ya sea como conducta hiperkinética o trastorno en el aprendizaje, con una relación varón : mujer de 3-4:1, similar a la nuestra, y una mayor prevalencia entre los 6 y los 9 años⁽¹⁰⁶⁾ (Tabla II).

Se han llevado a cabo estudios neuropsicológicos en pacientes celíacos con y sin epilepsia. En el primer grupo, el patrón de afectación cognitiva mostraba evidencia de afectación de áreas cerebrales occipitales (test de reconocimiento facial, orientación de líneas, reconocimiento espacial, figura compleja de Rey) siendo normales otros test (Raven, test atencional, test de Token, repetición de dígitos, Wisconsin, fluencia verbal, recuerdo de historias cortas). El grupo control de pacientes celíacos sin epilepsia no mostraron alteraciones significativas en las mismas pruebas. Ello implicaría una cierta vulnerabilidad de las áreas cerebrales posteriores en la EC con epilepsia⁽¹⁰⁷⁾. Pavone et al.⁽¹⁰⁸⁾ evalúan los aspectos cognitivos de 120 pacientes con EC menores de 16 años,

TABLA II. TASAS DE PREVALENCIA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD EN ESTUDIOS COMUNITARIOS

Autor y año	Nº pacientes	Edad	Porcentaje
Anderson et al., 1987	782	11	6,7
Offord et al., 1987	2.679	4-16	6,2
Kashani et al., 1987	150	14-16	2,7
Bird et al., 1989	777	4-16	10,1
Vélez et al., 1989	776	11-20	4,3
Costello et al., 1989	789	7-11	2,2
Cardo E et al., 2007	1509	6-11	4,6
Martínez Bermejo, 1997	114*	4-20	6,8

*pacientes celíacos

la mitad con buen cumplimiento de la dieta y el resto con cumplimiento incompleto así como un grupo control sano, no encontrando diferencias significativas entre los 3 grupos. El test de Rey mostraba afectación por debajo del percentil 25 en 4 pacientes del grupo A y en 7 del B (seguían dieta de forma no estricta), siendo estadísticamente significativo la alteración en la habilidad de memoria en la discriminación visual. Por otra parte, en pacientes adultos con EC se ha confirmado afectación cognitiva subaguda tras exacerbaciones de la sintomatología digestiva, especialmente amnesia, acalculia, confusión y cambios en la personalidad⁽¹⁰⁹⁾.

En un estudio llevado a cabo por nuestro equipo sobre desarrollo psicomotor en pacientes con EC, se observó que existía un retardo significativo en el desarrollo motor en la primera infancia en pacientes celíacos con respecto al grupo control, especialmente evidente en el logro de la marcha liberada, aunque el desarrollo posterior fue normal⁽¹¹⁰⁾.

AUTISMO Y ENFERMEDAD CELÍACA

El autismo es uno de los trastornos de conducta más importantes que afectan a pacientes en la edad pediátrica menores de 5 años, especialmente antes de los 18 meses de edad y que puede ser causado por diferentes agresiones al cerebro. La asociación de autismo y EC ha sido referida en diversas publicaciones y existe cierta controversia sobre la exacta relación de ambas entidades⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾. La edad de inicio del cuadro autista es básica para poder relacionar la enfermedad con la ingesta de gluten en la dieta. En ocasiones se describe mejoría del patrón de conducta con la dieta libre de gluten^(112,115) y empeoramiento de los síntomas conductuales con la reintroducción de la misma⁽¹¹⁶⁾.

En un estudio llevado a cabo en 18 niños autistas, ninguno presentaba signos clínicos de enteropatía aunque en la mitad se observaron bajos niveles de a-1 globulina y de a-1 antitripsina⁽¹¹⁷⁾. Pavone et al.⁽¹¹⁸⁾ no encuentran, en un grupo de 120 pacientes celíacos, signos de autismo según los criterios del DSM-III-R. El mismo equipo realiza estudios de anticuerpos IgA antiendomiso e IgA antigliadina en 11 pacientes autistas que estuvieron ligeramente elevados en 2 de ellos, aunque la biopsia intestinal fue normal en ambos. Sin duda son necesarios más estudios para establecer la verdadera relación. En estos, la realización de una biopsia yeyunal es una técnica compleja en este tipo de pacientes por su nula colaboración. Por ello y tal como se lleva a cabo en nuestro departamento, es aconsejable la práctica de estudios serológicos de anticuerpos antigliadina y antiendomiso de forma sistemática en niños con un trastorno generalizado de desarrollo.

El papel de la EC en la patogenia del autismo se podría explicar probablemente por una disfunción de los sistemas catecolaminérgicos y de norepinefrina, responsables en la producción, y su vez en el tratamiento, de ciertos signos del autismo como hiperactividad, autoestimulación, estereotipias y reacciones anómalas ante estímulos ambientales, todo ello a través de alteración del sistema del estriado y del sistema límbico^(119,120). Tampoco se descarta que la serotonina pueda ejercer otro papel importante⁽¹²¹⁾. Como ya vimos anteriormente, la bioquímica de estos neurotransmisores está alterada en la EC.

ESQUIZOFRENIA Y ENFERMEDAD CELÍACA

Una de las primeras descripciones de la relación entre EC y esquizofrenia fue realizada por Bender en 1953⁽¹²²⁾ en que sobre 2000 pacientes esquizofrénicos encontró a 20 con EC. Graff y Handford⁽¹²³⁾ encontraron a 4 celíacos sobre un total de 37 pacientes psicóticos. Numerosos trabajos posteriores postularon la susceptibilidad para padecer ambos procesos⁽¹²⁴⁻¹³⁰⁾ e incluso en varios miembros de una misma familia^(74,131). Así mismo, la esquizofrenia es poco frecuente en sociedades con bajo consumo de gluten. Por todo ello existe la hipótesis de que la EC podría constituir un factor etiológico de la esquizofrenia y de otros trastornos psiquiátricos⁽¹³¹⁾. Otros autores sin embargo no han podido demostrar dicha asociación⁽¹³²⁾.

Una anomalía en la absorción intestinal ha sido sugerida como un factor etiológico en la esquizofrenia. Un grupo de pacientes con esta enfermedad psiquiátrica crónica fueron sometidos a estudios sobre permeabilidad intestinal

mostrando en una elevada proporción alteraciones en la misma la cual podría facilitar la absorción exagerada de ciertos péptidos tóxicos para el sistema nervioso central⁽¹³³⁾. También se ha demostrado la elevación de péptidos urinarios en pacientes esquizofrénicos y autistas⁽¹³⁴⁾. La elevación de péptidos sanguíneos, incluidos ciertos opioides, podría ser debido a una excesiva absorción de exorfinas a nivel intestinal. El incremento de opioides, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica, podrían inhibir la normal maduración del sistema nervioso central a nivel sináptico desde etapas precoces creando disfunciones posteriores. Los mismos opioides podrían inducir aislamiento social, característico tanto del autismo como de la esquizofrenia. Por otra parte, se ha descrito en pacientes esquizofrénicos mejoría clínica con dieta libre de gluten y exacerbación de los síntomas tras su ingesta⁽¹³⁵⁻¹³⁷⁾.

DEPRESIÓN Y ENFERMEDAD CELÍACA

Uno de los primeros trabajos sobre la clara asociación de depresión severa y EC fue realizado en 1970 por Morris et al. en pacientes adultos⁽¹³⁸⁾ aunque casos aislados habían sido ya referidos previamente^(23,54,55). Otros autores dudan de la verdadera incidencia de trastorno de depresión en la EC. Watts⁽¹³⁹⁾ estima que el 15% de la población tiene trastornos depresivos de los que solo un 0,2 % solicita consulta psiquiátrica. Por ello, una incidencia aproximada de un 10% de alteraciones psiquiátricas en un grupo de pacientes que acuden a un hospital por cualquier otra patología no es sorprendente. Golberg⁽¹⁴⁰⁾ observó en celíacos adultos tratados con dieta una alta prevalencia de rasgos depresivos sin relación con el estado nutricional ni con los niveles de ácido fólico séricos relacionándolo con factores genéticos. Cree además que los pacientes con depresión acuden con mayor frecuencia al médico que otros grupos de enfermos, por lo cual es posible un sobrediagnóstico de cualquier otra patología asociada⁽¹⁴¹⁾. Alta prevalencia de síntomas depresivos también es referida en otras series⁽⁵⁶⁾, especialmente en el grupo de pacientes que llevaban muchos años sin ser diagnosticados de EC y en aquellos que encontraban dificultades en seguir la dieta⁽¹⁴²⁾. Otros casos de depresión severa en pacientes con EC no tratada han sido descritos⁽¹⁴³⁻¹⁴⁵⁾.

Ciacci et al.⁽¹⁴⁶⁾ encuentran asimismo signos depresivos en pacientes celíacos respecto a grupos control utilizando el *Zung Self-Rating Scale*. Ellos no encuentran correlación entre la depresión con la edad de diagnóstico, duración y cumplimiento de la dieta en el grupo de EC. Sostienen que la depresión es un síntoma de la EC tanto infantil como del

adulto. Corvaglia et al.⁽¹⁴⁷⁾ sospechan y llegan a diagnosticar de EC a 3 padres de 3 niños con EC controlados por ellos por presentar depresión sin ningún síntoma gastrointestinal.

En otro estudio, utilizando la *State and Trait Anxiety Inventory* y la *Ipat Depression Scale Questionnaire*, se valora si la depresión y la ansiedad podrían estar en relación en el cumplimiento de la dieta libre de gluten tratando además de distinguir en ambos casos si se trata de un rasgo o un estado y los compara con un grupo control sano y con otro afecto de enfermedad inflamatoria intestinal. Las conclusiones son que el síndrome depresivo era estadísticamente significativo en la EC. La ansiedad como rasgo estaba presente en los 3 grupos y como estado era evidente tanto en EC como en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁽¹⁴⁸⁾. El mismo grupo analizan, siguiendo similar metodología, la evolución tras un año de dieta libre de gluten. Encuentran que en pacientes con EC la ansiedad está presente predominantemente en su forma reactiva y que disminuye después de la dieta. La depresión está presente en un alto porcentaje de EC sin que encuentren mejoría tras la dieta. Los autores piensan que pueda ser debido a la reducción de la calidad de vida que supone una dieta tan estricta, sin entrar a valorar otros factores etiológicos, aconsejando en estos casos un apoyo psicológico⁽¹⁴⁹⁾. El tratamiento con dieta libre en gluten no suele producir mejoría en la depresión a pesar de la normalización de la atrofia de las vellosidades intestinales. La suplementación con piridoxina (vitamina B₆) durante 3 años permitió a un grupo de EC mejorar de forma significativa la escala de depresión del Minnesota Multiphasic Personality Inventory. Ello indicaría una relación entre la EC y un trastorno del metabolismo en la que la piridoxina estaría imbricada en los mecanismos cerebrales que regulan el humor. En un reciente estudio, Pynnonen et al. muestran una mayor prevalencia de trastorno depresivo y de conducta disruptiva entre adolescentes antes de ser diagnosticados de EC⁽¹⁵⁰⁾. El mismo grupo demuestra que una dieta libre de gluten mejora los síntomas así como los niveles de prolactina y de hormona tiroidea, sospechando un trastorno en la función serotoninérgica debido a un descenso del triptófano como responsable de los síntomas psiquiátricos en adolescentes no tratados⁽¹⁵¹⁾.

La depresión debe ser examinada como un signo de EC silente o potencial. La falta de un diagnóstico temprano puede complicar el curso clínico de ambas. Por ello es recomendado que en pacientes adultos con depresión se realice un screening de EC^(152,153) o cuando la misma no responda a la terapia antidepressiva habitual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polanco I. Diagnóstico. En Rodés J, Chantar C, eds. *Enfermedad Celíaca. Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: JR Prous; 1996. p.51-7.
2. Weijers HA, Lindquist B, Anderson CM, Rey J, Shermerling DH, Visakorpi JK et al. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59:461-3.
3. Visakorpi JK. European Society for Paediatric Gastroenterology. An international inquiry concerning the diagnostic criteria of coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 463-4
4. Polanco I. Heterogeneidad clínica. En Rodés J, Chantar C, eds. *Enfermedad Celíaca. Actualidades en Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: JR Prous; 1996. p.39-44.
5. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1996; 412: 68-75.
6. Martínez Bermejo A. Estudio de las alteraciones sobre el sistema nervioso de la enfermedad celíaca en el niño. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1998.
7. Martínez Bermejo A, Polanco I. Alteraciones neurológicas y enfermedad celíaca. *Pediatrics* 1999; 19: 109-18.
8. Palencia R. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad celíaca. *Bol Pediatr* 1999; 39: 222-228.
9. Martínez Bermejo A, Polanco I, López Martín, Pascual-Castroviejo I. Neurological disorders in Spanish children with coeliac disease. En Gobbi G et al. eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p.337-8.
10. Salur L, Uibo O, Talvik HI, Justus HI, Metskula K, Talvik T et al. The high frequency of coeliac disease among children with neurological disorders. *Eur J Neurol* 2000; 7: 707-11.
11. King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2000; 16: 102-6.
12. Lahat E, Brodie E, Leshem M, Evans S, Scapa E. Prevalence of coeliac antibodies in children with neurological disorders. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 393-6.
13. Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, Shanahan F, Abuzakouk M, Ryder DQ et al. *Quart J Med* 1998; 91: 303-8.
14. Loustarien L, Pirttila T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol* 1999; 42: 132-35.
15. Collin P, Maki M. Celiac disease. Even a neurological disorder. *J Pediatr Gastr Nutr* 1997; 24: 116-7.
16. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?. *Lancet* 1996; 347: 369-71.
17. Bathia KP, Brown P, Gregory R, Lennox GG, Manji U. Progressive myoclonic ataxia associated with coeliac disease. The myoclonic is a cortical origin, but the pathology is in the cerebellum. *Brain* 1995; 118: 1087-93.
18. Cooke WT, Fone DJ, Cox EV, Meynell MJ, Gaddie R. Adult coeliac disease. *Gut* 1963; 4: 279-291.
19. Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain* 1966;89:683-722.

20. Morris JS, Ajdukiewick AB, Read AE. Neurological disorders and adult coeliac disease. *Gut* 1970;11:549-554.
21. Farmer RG, Richards NG. Malabsorption syndromes and peripheral neuropathy. *Cleveland Clin Quart* 1964;31: 163-168.
22. Binder HJ, Solitare GB, Spiro HM. Neuromuscular disease in patients with steathorrhoea. *Gut* 1967;8:605-611.
23. Benson GD, Kowlessar OD, Sleisenger MH. Adult celiac disease with emphasis upon response to the gluten-free diet. *Medicine (Baltimore)* 1964;43;1-40.
24. Green PA, Wollaeger EE. The clinical behaviour of sprue in the United States. *Gastroenterology* 1960;38: 399-418.
25. Zelnik N, Pacht A, Obeid R et al. Range of neurological Disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2004; 113: 1672-6.
26. Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. *J Neurol* 2004; 251(11): 1393-7.
27. Volta U, DeGiorgio R, Petrolini N, Stanghelini V, Barbara G et al. Clinical findings and anti-neural antibodies in coeliac disease with neurobiological disorders. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(11); 1276-81.
28. Wills AJ, Unsworth DJ. The neurology of gluten sensitivity: separating the wheat from the chaff. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 519-23.
29. Tengha D, Wills AJ, Holmes GKT. Neurological complications of coeliac disease. *Postgraduat Med J* 2002; 78 (921): 393-8.
30. Loustarinen L, Himanen SL, Loustarinen M, Collin P, Pirttila T. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2003; 74: 490-4.
31. Cicarelli G, DellaRocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sciences* 2003; 24: 311-17.
32. Rosenberg NR, Vermeulen M. Should coeliac disease be considered in the work-up of patients with chronic neuropathy?. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2005; 76: 1415-19.
33. Pereira AC, Edwards MJ, Buttery PC, Hawkes CH, Quinn NP et al. *Mov Disord* 2004; 19: 478-82.
34. Muller DPR, Lloyd JK, Wolf OH. Vitamin E and neurological function. *Lancet* 1983;1:225-228.
35. Ayuso T, Martín Martínez J, Figueras P, Velilla J, Monzón MJ. Poli-neuropatía crónica secundaria a deficiencia de vitamina E. *Neurología* 1994;9:300-302.
36. Luostarinen LK, Collin P, Peraaho MJ, Maki MJ, Pirttila TA. Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin. *Ann Med* 2001; 33: 445-9.
37. Hadjivassiliou M, Grunewald R, Chattopadhyay AK, Davies Jones GAB, Gibson A, Jarratt JA et al. Clinical, radiological neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352(9140): 1582-5.
38. Chapman RWG, Laidlow JM, Colin-Jones D, Eade OE, Smith CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Br Med J* 1978;2:250-251.
39. Loustarinen L, Dastidar P, Collin P, Peraaho M, Maki M, Erila T et al. Association between coeliac disease, epilepsy and brain atrophy. *Eur Neurol* 2001; 46: 187-91.
40. Martínez Bermejo A, Polanco I, López Martín V, Arcas J, Royo A, Tendero A et al. Epilepsia en la enfermedad celíaca. *Rev Neurol* 1999; 28(162): 326.
41. Daynes G. Bread and tears- Naughtiness, depression and fits due to wheat sensitivity. *Pro Roy Soc Med* 1956; 49:391-394.
42. Laidlow JM, Chapman RG, Colin-Jones DG, Eade O, Smith CL. Increased prevalence of epilepsy in coeliac disease. *Gut*, 1977;18:940-90.
43. Ranua J, Luoma K, Auvinen A, Mäki M, Haapala AM et al. Celiac disease-related antibodies in an Epilepsy cohort and matched reference population. *Epilepsy Behavior* 2005; 6: 388-92.
44. Mavroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglu K. Successful treatment of epilepsy and celiac disease with a gluten-free diet. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 292-5.
45. Sammaritano M, Andermann F, Melanson D, Guberman A, Tinu- per P, Gastaut H. The syndrome of intractable epilepsy, bilateral occipital calcifications, and folic acid deficiency. *Neurology* 1988;38(Suppl.1):239.
46. Labate A, Gambardella A, Messina D, Tammaro S, Le Piane E, Pirri- tano D et al. Silent celiac disease in patients with childhood loca- lization-related epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42: 1153-5.
47. Gobbi G, Bouquet F, Greco L, Lambertini A, Tassinari CA, Ven- tura A, Zaniboni MG. Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. *Lancet* 1992b;340:439-443.
48. Arroyo HA, De Rosa S, Fejerman N. Epilepsy, cerebral calcifications and coeliac disease: Argentine multicentre experience. En Gobbi G et al. eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac dise- ase*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p.93-101.
49. Martínez Bermejo A, Polanco I, Royo A, López Martín V, Arcas J, Tendero A et al. Estudio del síndrome de Gobbi en la población española. *Rev Neurol* 1999; 29:105-10.
50. Kieslich M, Errazuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zane- lla F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a pros- pective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics* 2001; 108: 7- 10.
51. Hallert C. Psychiatric illness, gluten, and celiac disease. *Biol Psy- chiatry* 1982; 17:959-61.
52. Cinquetti M, Micelli S, Zoppi G. Adolescents and celiac disease: psychological aspects. *Pediatr Med Chir* 1997; 19: 397-9.
53. DeRosa A, Troncone A, Vacca M, Ciacci C. Characteristics and qua- lity of illness behavior in celiac disease. *Psychosomatics* 2004; 45(4): 336-42.
54. Cooke WT, Peeney AL, Hawkins CF. Symptoms, signs and diag- nostic features of idiopathic steathorrhoea. *Quart J Med* 1953;22:59- 77.
55. Sheldon W. Celiac disease. *Pediatrics* 1959;23:132-145.
56. Hallert C, Derefeldt T. Psychic disturbances in adult coeliac dise- ase. I. Clinical observations- *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 17-9.
57. Potocki P, Hozyask K. Psychiatri symptoms and celiac disease. *Psychiatr Pol* 2002; 36: 567-78.
58. Kinney HC, Burger PC, Hurwitz BJ, Hijmans JC, Grant JP. Dege- neration of the central nervous system associated with celiac dise- ase. *J Neurol Sci* 1982; 53:9-22.

59. Cooke WT, Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications. In: Cooke WT, Holmes GKT, eds. Coeliac disease. London: Churchill Livingstone.1984. p. 196-213.
60. Collin P, Pirttila T, Nurmikko T, Somer H, Eriola T, Kevrilanen O. Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology* 1991;41:372-375.
61. Cannings JR, Butler CC, Prout H, Owen D, Williams D et al. A case-control study of presentations in general practice before diagnosis of coeliac disease. *Br J Gen Pract* 2007; 57 (541): 636-42.
62. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiello B et al. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease. A possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosomatic Res* 2002; 53:789-93.
63. Pynnönen P, Isometsä E, Aalberg V, Verkasalo M, Savilahti E. Is coeliac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? *Acta Paediatr* 2002; 91:657-9.
64. Cinquetti M, Trabucchi C, Menegazzi N, Comucci A, Bressan F, Zoppi G. Psychological problems connected to the dietary restrictions in the adolescent with coeliac disease. *Pediatr Med Chir* 1999; 21: 279-83.
65. Ricca V, Mannucci E, Calabro A, Bernardo MD, Cabras PL, Rotella CM. Anorexia nervosa and coeliac disease: two case report. *Int J Eat Disord* 2000; 27: 119-22.
66. Bottaro G, Spina M, Rotolo N, Cocuzza M, Franzo A, Bianchini R. Neuropsychiatric complaints in the clinical pattern of coeliac disease. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p.353-5.
67. Ciacci C, Caravallo R, Romano R, Galletta DS, Labanca F, Marino M et al. Increased risk of surgery in undiagnosed celiac disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2206-8.
68. Di Cagno L, Bonassi E. Psychological problems of children with celiac disease and their families. *Minerva Pediatr* 1977; 29: 2207-20.
69. Castany MA, Stepankova R, Tlaskalova H, Turner LF, Liu Z, Bures J. Study of behavior of rats with gluten-induced enteropathy. *Int J Neurosci* 1995; 83: 7-15.
70. Dohan FC. Coeliac disease and schizophrenia. *Lancet* 1970;ii:897-898.
71. Hallert C, Aström J. Psychological disturbances in adult coeliac disease. II. Psychological findings. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:21-24.
72. Gasbarrini G, Addolorato G. Anxiety and depression in subjects with coeliac disease. A personality trait or a reactive condition. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company LTD.1997. p.350-353.
73. Cooke WT. Neurologic manifestations of malabsorption. En *Handbook of Clinical Neurology*, vol 28 (metabolic and deficiency diseases of the nervous system, part II). Amsterdam: North-Holland Publishing Company. 1976. p. 225-241.
74. Perisic VN, Lopovic Z, Kokai G. Celiac disease and schizophrenia: family occurrence. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1990;11:279.
75. Cheliout W. Une depression trompeuse. *Encephale* 1994;20(5):531-534.
76. Rebaudengo N, Pignata P, Bo E, Liboni W, Sategna C, Bruno M, Grosso S. Epilepsy and neurological findings in adult coeliac patients. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997.p. 339-341.
77. Bottaro G, Failla P, Rotolo N, Sanfilippo G, Azzaro G et al. Changes in coeliac disease behaviour over the years. *Acta Paediatr* 1993;82:566-568.
78. Bottaro G, Spina M, Rotolo N, Cocuzza M, Franzo A, Bianchini R. Neuropsychiatric complaints in the clinical pattern of coeliac disease. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997.p. 353-355.
79. Brandt J, Celentano DD, Stewart WF et al. Personality and emotional disorder in a community sample of migraine headache sufferers. *Am J Psychiatry* 1990; 147:303-308.
80. Menkes MM. Personality characteristics and family roles of children with migraine. *Pediatrics* 1974;53 (4):560-564.
81. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:849-853.
82. Breslau N, Davis GC. Migraine, major depression and panic disorder: a prospective epidemiologic study of young adults. *Cephalalgia* 1991;12:85-90.
83. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. Comorbidity of migraine and major affective disorders. *Neurology* 1994;44(Suppl.7):S17-S27.
84. Henryk-Gutt R, Rees WL. Psychological aspects of migraine. *J Psychosom Res* 1973; 17:141-153.
85. Passchier J, Vanderhelm-Hylkema H, Orlebeke JF. Personality and headache type: a controlled study. *Headache* 1984;24:140-146.
86. Harrison RH. Psychological testing in headache: a review. *Headache* 1975;13:117-185.
87. Galiano L, Matías-Guiu J, Vioque J. Factors associated with migraine. A sex and age matched case control study. En Olesen J ed. *Headache Classification and Epidemiology*. New York: Raven Press Ltd; 1994. p. 321-325.
88. Guitera V, Gutiérrez E, Muñoz P, Castillo J, Pascual J. Alteraciones de la personalidad en la cefalea crónica diaria: un estudio en la población general. *Neurología* 2001; 16: 11-16.
89. Martínez Bermejo A, Arcas J, López Martín V, Roche C, Polanco I, Tendero A et al. Prevalencia de cefalea en una población de enfermos celíacos. *Rev Neurol* 2001; 32: 301-9.
90. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G, Addolorato G, Padalino C et al. Association between migraine and coeliac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterology* 2003; 98: 625-9.
91. van Praag HM. Neurotransmitters and CNS disease. Depression. *Lancet* 1982; ii: 1259 -1264.
92. Koyama T, Melzter HY. A biochemical and neuroendocrine study of the serotonergic system in depression. En Hippus H, Klerman GL, Matussek N eds. *New results in depression research*. New York: Springer-Verlag.1986. p.164-188.

93. Folk JR, Long JP. Serotonin as a neurotransmitter: a review. *Comp Biochem Physiol* 1988;91:251-257.
94. Meltzer H. Serotonergic dysfunction in depression. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (Suppl.8):25-31.
95. Sternbach RA, Janowsky DS, Huey L. Effects of altering brain serotonin activity on human chronic pain. En Bonica JJ, ed. *Advances in pain research and therapy*. Vol 1. New York: Raven Press.1976.
96. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Lawden M, Davies-Jones GAB, Powell T, Smith CML. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity. *Neurology* 2001; 56: 385-88.
97. Kozłowska ZE. Evaluation of mental status of children with malabsorption syndrome after long-term treatment with gluten-free diet (preliminary report). *Psychiatr Pol* 1991; 25: 130-4.
98. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. 4th ed. Washington: APA; 1994.
99. Rosenberg PB. Attention deficit. *Pediatr Neurol* 1991; 7(6):397-405.
100. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 1978;92: 179-187.
101. Rashin L, Shaywitz SE, Shaywitz BA. Neurochemical correlates of attention deficit disorder. En: Shaywitz y cols. eds. *Learning disorders*. Pediatric Clinic North America:WB Saunders. Philadelphia, 1984;31: 387-396.
102. Rapoport JL, Ferguson HB. Biological validation of the hyperkinetic syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1981;23: 667-682.
103. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991;32:1478-1481.
104. Fernstrom JD, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem* 1978;30:1531-1538.
105. Hallert C, Mörtensson J, Allgén LG. Brain availability of monoamine precursors in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:87-89.
106. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Ontario child health study: Prevalence of attention deficit disorder with hyperactivity. *J Child Psychol Psychiatr* 1989;30:219-230.
107. DeMaria G, Gorno ML, Cappa SF, Guarneri B, Antonini L. Neuropsychological evaluation of posterior areas function in coeliac patients with or without epilepsy. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997.p. 344-5.
108. Pavone L, Mazzone D, Incorpora G, Drago F, Bottaro G. Cognitive disturbances in children with coeliac disease. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in coeliac disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997.p. 291-3.
109. Hu WT, Murray JA, Greenway MC, Parisi JE, Keith AJ. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 1440-6.
110. Martínez Bermejo A, Polanco I, Prieto G, Molina M, Sarriá J. Early motor development in patients with coeliac disease. Abstracts of the Coeliac Conference. The Finnish Coeliac Society. *Changing Features of Coeliac Disease*. Tampere, Finland, July 1998.
111. Ashkenazi A, Levin S, Krasliwsky D. Gluten and autism. *Lancet* 1980;1 (8160): 157.
112. McCarthy DM, Coleman M. Response of intestinal mucosa to gluten challenge in autistic subjects. *Lancet* 1979; 2(8148): 877-8.
113. Walker-Smith J, Andrews J. Alpha-1-antitrypsin, autism, and coeliac disease. *Lancet* 1972; 2(7782): 883-4.
114. Coleman M. Autism and coeliac disease. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G, eds. *Epilepsy and other neurological disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey & Company; 1997. p. 219-21.
115. Goodwin MS, Goodwin TC. In a dark mirror. *Mental Hygiene* 1969; 53: 550.
116. Goodwin MS, Cowen MA, Goodwin TC. Malabsorption and cerebellar dysfunction: a multivariate and comparative study of autistic children. *J Autism Child Schizophr* 1991; 1: 48.
117. Walker-Smith J. Gastrointestinal disease and autism. The results of a survey. *Symposium on Autism*. Sydney:Abbott Laboratoires; 1979.
118. Pavone L, Finnara A, Bottaro G, Mazzone D, Coleman M. Autism and celiac disease: failure to validate the hipótesis that a link might exist. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 72-5.
119. Lanzi G, Zambrino CA, Balottin U, Bettaglio E, Manfredi P. Neurotransmitters in autistic children. En Gobbi G, Andermann F, Naccarato S, Banchini G, eds. *Epilepsy and other neurological disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey & Company Ltd ;1997. p. 223-26.
120. Martineau J, Héroult J, Petit E, Guérin P, Hameury L, Perrot A et al. Catecolaminergic metabolism and autism. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 688-97.
121. Martineau J, Barthélémy C, Jouve J, Muh JP, Lelord G. Monoamines(serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 593-603.
122. Bender L. Childhood schizophrenia. *Psych Quart* 1953; 27:3-81.
123. Graaf H, Handford A. Celiac syndrome in the case history of five schizophrenics. *Psych Quart* 1961; 35: 306-13.
124. Dohan FC. Is celiac disease a clue to the pathogenesis of schizophrenia. *Ment Hyg* 1969; 53: 525-9.
125. Dohan FC. Celiac disease and schizophrenia. *N Engl J Med* 1980; 302: 1262.
126. Dohan FC. Schizophrenia, celiac disease, gluten antibodies, and the importance of beta. *Biol Psychiatry* 1981; 16: 1115-7.
127. Walsh D. Coeliac disease and schizophrenia. *Br Med J* 1973; 2: 242.
128. Pfeiffer CC. Schizophrenia and wheat gluten enteropathy. *Biol Psychiatry* 1984; 19: 279-80.
129. Anónimo. Gluten in schizophrenia. Editorial. *Lancet* 1983; 1(8327): 744-5.
130. McGuffin P, Gardiner P, Swinburne LM. Schizophrenia, celiac disease, and antibodies to food. *Biol Psychiatry* 1981; 16: 281-5.
131. Bersani G, de Palma F, Sandri G, Mazzetti M. Coeliac disease and schizophrenia: hypotheses of a possible association. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p. 245-8.
132. Marson C, Michetti R, Volterra V. Coeliac disease and schizophrenia. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders*

- ders in Coeliac Disease. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p. 239-43.
133. Wood NC, Hamilton I, Axon AT, Khan SA, Quirke P, Mindham RH et al. Abnormal intestinal permeability. An aetiological factor in chronic psychiatric disorders?. *Br J Psychiat* 1987; 150: 853-6.
 134. Reichelt WH, Reichelt KL. The possible role of peptides derived from food proteins in diseases of the nervous system. En Gobbi G et al.eds. *Epilepsy and other neurological disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p. 227-37.
 135. Dohan FC. Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk and cereal free diet. *Br J Psychiat* 1969; 115: 595-6.
 136. Singh MM, Kay SR. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science* 1976; 191: 401-2.
 137. De Santis A, Addolorato G, Romito A, Caputo S, Giordano A, Gambassi G et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med* 1997; 242: 421-3.
 138. Morris JS, Ajdukiewicz AB, Read AE. Neurological disorders and adult coeliac disease. *Gut* 1970; 11: 549-54.
 139. Watts CA. *Depressive Disorders in the Community*. Bristol: John Wright & Sons; 1966.
 140. Goldberg D. A psychiatric study of patients with diseases of the small intestine. *Gut* 1970; 11: 459-65.
 141. Goldberg BP. A one year survey of the prevalence of psychiatric illness in patients with disease of the small intestine. *Gut* 1968; 9: 725-7.
 142. Vaitl D, Stuthamer-Geisel F. Coeliac disease. Psychosomatic evaluation. *Münch Med Wschr* 1992; 134: 370-5.
 143. Pellegrino M, Dáltilia MR, Germano M. Untreated coeliac disease and attempted suicide. *Letter. Lancet* 1995; 346(8979): 915.
 144. Cheliout W. A misleading depression. *Encephale* 1994; 20: 531-4.
 145. Lupattelli G, Fuscaldo G, Castellucci G, Ciuffetti G, Pelli MA, Mannarino E. Severe osteomalacia due to gluten-sensitive enteropathy. *Ann Ital Med Int* 1994; 9: 40-3.
 146. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 247-50.
 147. Corvaglia L, Catamo R, Pepe G, Lazzari R, Corvaglia E. Depression in adult untreated celiac subjects: diagnosis by the pediatrician. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 839-43.
 148. Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, Caputo F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality "trait" or a reactive illness?. *HepatoGastroenterology* 1996; 43: 1513-7.
 149. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Masciana R, Ancona C, Gasbarrini G. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 502-6.
 150. Pynnönen PA, Isometsä ET, Aronen ET, Verkasalo MA, Savilahti E et al. Mental Disorders in adolescents with coeliac disease. *Psychosomatics* 2004; 45: 325-35.
 151. Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, Kähkönen SA, Sipilä I et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005; 5: 14-9.
 152. Hallert C, Astrom J, Walan A. Reversal of psychopathology in adult coeliac disease with the aid of pyridoxine (vitamin B6). *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 299-304.
 153. Hallert C. Depression in coeliac disease. En Gobbi G et al. eds. *Epilepsy and other neurological disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey & Company Ltd; 1997. p. 211-7.