

ENFERMEDAD DE MARCHIAFAVA-BIGNAMI: UNA CAUSA INFRECUENTE DEL ALCOHOLISMO CRÓNICO. IMPORTANCIA DE LA CORELACIÓN CLINICO-RADIOLÓGICA Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Dr. Mohamedfadel Bleila / Dra. Maria Luiza Fatahi Bandpey / Dra. Raquel Sánchez Oro / Dr. Pedro José Sánchez Santos / Dra. Queralt Grau Ortega / Dra. Ana Isabel García Valiente

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB) es una patología desmielinizante de etiología desconocida. Representa una de las complicaciones neuropsiquiátricas menos frecuentes del alcoholismo crónico. Su cuadro clínico es muy variado, que suele presentar en la fase aguda confusión mental, desorientación, déficits neurocognitivos, convulsiones. En la fase crónica se caracteriza principalmente por la demencia. La radiología juega un papel importante en el diagnóstico precoz, incluso en pacientes sin clara sospecha clínica, pudiendo mostrar en la tomografía computarizada (TC) alteraciones sutiles como hipodensidad focal o difusa del cuerpo callos, siendo la resonancia magnética (RM) la técnica de imagen más sensible para valorar la afectación callosa y extracallosa. En la RM el cuerpo calloso suele mostrar áreas de hipointensidad en secuencias potenciadas en T1 e hiperintensidad en secuencias T2 y de recuperación e inversión atenuada por fluido (FLAIR); en la fase aguda puede existir restricción en el estudio de difusión (DWI) y realce con el contraste, mientras que en la fase crónica el cuerpo calloso aparece atrófico y con aspecto quístico.

El diagnóstico diferencial se realiza principalmente con la encefalopatía de Wernicke y con enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple.

Suele tener un pronóstico desfavorable, que puede evolucionar al coma y muerte en poco tiempo, aunque con un diagnóstico y un tratamiento precoces algunos pacientes muestran una recuperación parcial o total. No existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad, aunque se suele usar el complejo vitamínico B por considerar que está relacionada con su déficit y corticoides en los casos con edema cerebral.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Marchiafava Bignami, alcoholismo crónico, cuerpo calloso, desmielinización, resonancia magnética, tiamina

Revisión Científica

ABSTRACT

Marchiafava–Bignami disease (MBD) is a progressive neurological demyelinating disease of unknown etiology; it is considered to be one of the less frequent neuropsychiatric complications of chronic alcoholism.

From the clinical point of view symptoms are varied: patients may present with mental confusion, lack of orientation, neurocognitive deficit and seizures during the acute phase, whilst the chronic phase is characterized mostly by dementia.

Radiological imaging plays an important role in early diagnosis, even in patients with no high clinical suspicion. Cerebral CT-scan may typically show subtle radiological findings such as focal or diffuse hypoattenuating regions in the corpus callosum, but MRI is the most sensitive radiological technique for the diagnosis of MBD nowadays, being able to detect callosal and/or extra-callosal involvement. Corpus callosum shows hypointense areas in T1 weighted sequences and hypointense foci in T2 weighted and Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) sequences. Diffusion restriction and contrast enhancement in the corpus callosum may be seen during the acute phase of the disease, whilst in the chronic phase subsequent atrophy and cystic aspect of the corpus callosum can be found.

Differential diagnosis includes Wernicke’s encephalopathy and demyelinating diseases such as multiple sclerosis.

MBD has an unfavorable prognosis, usually leading to coma and death in a short lapse of time, although some patients may partially or totally recuperate when an early diagnosis and treatment are established. No specific proven therapy for MBD is available. The most common treatments are vitamin B complex and corticosteroids in patients with cerebral edema are usually administered.

KEYWORDS

Marchiafava-Bignami disease, chronic alcoholism, corpus callosum, demyelination, MRI, thiamine

Revisión Científica

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB) es un trastorno muy raro que fue descubierto por primera vez en 1903 por dos patólogos italianos, Ettore Marchiafava y Amico Bignami, quienes describieron a tres pacientes con alcoholismo, que consumían grandes cantidades de vino tinto y presentaron un cuadro agudo de agitación psicomotriz, crisis convulsivas, deterioro de conciencia y finalmente la muerte^{1,2}. En el estudio neuropatológico de las autopsias se evidenció desmielinización y atrofia del cuerpo calloso^{1,7}. Posteriormente se demostró que la EMB no es una enfermedad exclusiva de pacientes bebedores de vino tinto, ya que se observó en pacientes consumidores de otros tipos de bebidas alcohólicas y raramente en pacientes no consumidores que presentan déficits nutricionales severos^{2,5}. También se apreció que afectaba a regiones extracallosas como (regiones subcorticales, sustancia blanca y ganglios basales)³.

Presenta un cuadro clínico muy variado e inespecífico⁴, que puede tener una evolución aguda, subaguda o crónica y que incluye una amplia variedad de síntomas neurológicos, como alteración del estado mental, demencia, espasticidad, disartria, mutismo, signos de desconexión y dificultades para caminar entre otras^{5,6}.

La forma aguda se caracteriza por un comienzo súbito y puede cursar con trastornos de la atención, confusión, delirio, crisis epilépticas, coma y fallecimiento en poco tiempo. La variante subaguda incluye frecuentemente una hipertonia de las extremidades, disartria, síndrome de desconexión interhemisférica, así como también demencia de evolución rápida. La forma crónica se caracteriza generalmente por un síndrome de desconexión, asociado a una extensa variedad de signos o síntomas neurológicos, como la demencia progresiva y puede coexistir en ocasiones con la demencia de Korsakoff^{5,7}. Algunos autores han sugerido que la rodilla y el esplenio del cuerpo calloso suelen estar implicados en la forma aguda, mientras que en la variedad crónica suele estar involucrada la parte central del cuerpo calloso⁵. La mayoría de los pacientes fallece pronto como consecuencia de complicaciones de carácter infeccioso (sobre

todo neumonías y sepsis), siendo éstas las principales causas de muerte⁵. Los pacientes pueden evolucionar al coma, a la muerte, sobrevivir varios años con un cuadro de demencia o incluso recuperarse parcial o completamente⁶.

ETIOPATOGENIA

La EMB es de etiología desconocida, aunque parecen estar implicadas la toxicidad directa del alcohol y sus constituyentes, así como también deficiencias nutricionales e hidroelectrolíticas que suelen acompañar a los estados de alcoholismo severo, principalmente el déficit de vitaminas del complejo B, ya que muchos pacientes se recuperan después del tratamiento con este complejo vitamínico^{1,7}. Se piensa que el daño fisiopatológico más importante es una degeneración del cuerpo calloso con diferentes grados de desmielinización, con preservación de los axones y necrosis, que producen lesiones quísticas con paredes formadas por células gliales y macrófagos espumosos, con infiltración de macrófagos cargados de lípidos distribuidos alrededor de los axones desnudados y de los vasos sanguíneos, que condicionan atrofia del cuerpo calloso por la pérdida axonal^{2,10}.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Dada la variabilidad del cuadro clínico las pruebas de imagen, especialmente la RM cerebral, tienen un papel importante en el diagnóstico precoz, sobre todo desde el avance tecnológico en las diferentes secuencias (T1, T2, FLAIR Difusión y T1 tras la administración de gadolinio)⁸. Dependiendo de la fase de la enfermedad, la RM suele mostrar las imágenes típicas de la afectación del cuerpo calloso y extracallosa^{1,8}.

La TC cerebral, aunque es menos sensible que la RM, puede mostrar hallazgos sutiles de la afectación del cuerpo calloso como una hipodensidad focal o difusa del mismo (probablemente por edema citotóxico), que sugieren la EMB como posible etiología entre otras causas, como el origen isquémico, encefalopatía de Wernicke, linfoma, esclerosis múltiple, etc.²

La RM cerebral es la técnica más sensible para la caracterización de las lesiones del cuerpo calloso y del resto del parénquima cerebral^{1,3}. Los hallazgos más típicos de la EMB en

Revisión Científica

la fase aguda/subaguda en la RM cerebral son áreas de hipointensidad difusas o focales confluyentes en el cuerpo calloso en imágenes potenciadas en T1 e hiperintensidad en secuencias potenciadas en T2 y FLAIR, que realzan de forma irregular tras la administración del gadolinio y muestran restricción en el estudio de difusión (DWI) e hiposeñal en los mapas del coeficiente de difusión aparente (ADC). En la fase crónica se aprecian en el cuerpo calloso atrofia con disminución de tamaño, menor componente de edema citotóxico y la presencia de cavidades quísticas de necrosis confluyentes, que muestran baja señal en las secuencias de T1 y FLAIR y alta señal en secuencias T2; estas cavidades no suelen restringir en el estudio de la DWI ni muestran realce tras la administración del gadolinio en esta fase^{8,9}.

El realce de las lesiones tras la administración del contraste paramagnético podría estar relacionado con el riesgo de desarrollar necrosis, por lo que ante la sospecha de la EMB se recomienda administrar siempre gadolinio⁸.

En los estudios de espectroscopia de RM se aprecia un aumento de la relación colina/creatinina y la reducción de la relación aspartato de N-acetilo/creatinina, que sugieren la destrucción de mielina y la pérdida neuronal secundaria respectivamente⁶.

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) muestra una reducción del metabolismo de la glucosa en la corteza cerebral, predominantemente en las áreas de asociación frontoparietales^{2,5}.

La tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) ha aportado datos fisiopatológicos de esta enfermedad; en un caso publicado por Ferracci en 1999, la SPECT mostró una reducción bilateral del flujo sanguíneo cerebral².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial basado en los hallazgos de la resonancia magnética, la presentación clínica y los antecedentes personales, se debe hacer sobre todo con la encefalopatía de Wernicke, ya que puede ocurrir simultáneamente con la EMB y está muy relacionada con el déficit de tiamina presente en pacientes con

alcoholismo crónico y en pacientes no alcohólicos con déficits nutricionales¹⁰. Los pacientes suelen presentar clínica clásica con oftalmoplejía y/o nistagmo, ataxia y confusión¹⁰. La RM cerebral suele mostrar los hallazgos típicos de la encefalopatía de Wernicke como áreas de hiperintensidad en secuencias T2-FLAIR que afectan a cuerpos mamilares, sustancia gris periacueductal, porción medial del mesencéfalo, zonas adyacentes al III ventrículo, hipotálamo y la región dorsomedial de los tálamos; dichas áreas pueden o no mostrar restricción en el estudio de DWI o realce con el gadolinio²⁻³.

Además hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple (EM); que además de los hallazgos clínicos sugestivos de esta enfermedad, en la RM cerebral destacan la morfología y distribución de las lesiones desmielinizantes típicas de la EM, con afectación sobre todo de la sustancia blanca supra e infratentorial con patrón de distribución perivascular, afectando a la región yuxtacortical, a las fibras en U y a la sustancia blanca periventricular, con una disposición perpendicular al eje mayor de los ventrículos laterales [8]. Otros diagnósticos diferenciales incluyen la mielolisis central pontina, la demencia y la encefalopatía hepática, entre otros¹⁻³.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico es variable, con un diagnóstico y tratamiento precoces los pacientes pueden recuperarse completamente, sobrevivir durante años con síntomas, llegar al estado comatoso y fallecimiento¹⁻³. Se piensa que las lesiones incompletas con menor afectación de las fibras superiores de la comisura se asocian con un mejor pronóstico en comparación con las lesiones que se extienden hacia la sustancia blanca¹. Algunos autores plantean como predictores de mal pronóstico las lesiones corticales, valores bajos de ADC, afectación completa del cuerpo calloso y alteraciones graves del estado de conciencia⁶. También hay autores que piensan que las lesiones extracallosas y el consumo excesivo de alcohol se asocian con un mal pronóstico y / o una demencia grave⁶.

No se conoce en la actualidad un tratamiento específico que cure la enfermedad, si

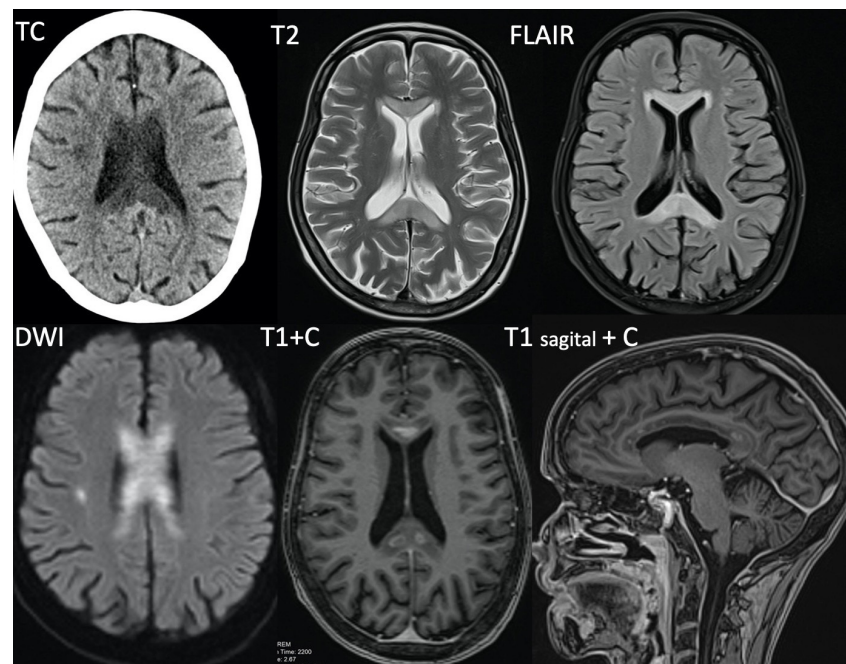


Fig. 1. TC craneal - hipodensidad homogénea, que se extiende por el cuerpo calloso de forma simétrica, entre los ventrículos laterales, sin colapso de los mismos. RM cerebral - cuerpo calloso con aumento de señal difusa y homogénea en secuencias de TR largo T2 y FLAIR, restricción de la difusión y focos de realce lineal con centro hipointenso en secuencia T1 postcontraste.

bien muchos autores resaltan los resultados favorables obtenidos con el empleo de complejo vitamínico B (sobre todo la tiamina y el ácido fólico) y de los corticoides en dosis altas^{1,4,6}. Los corticoides parece que pueden estabilizar la barrera hematoencefálica, disminuyendo el edema y la formación de leucocitos⁶.

CASO

Presentamos el caso de una mujer de 50 años con antecedentes patológicos de glaucoma y pérdida de agudeza visual, con hábitos tóxicos de consumo etílico severo, signos de hepatopatía alcohólica y fumadora de 20 cigarrillos/día desde hace más de 20 años. Acude por un cuadro progresivo de un mes de duración de trastorno del lenguaje (afasia, disartria y bloqueo), con inestabilidad de la marcha, confusión, conductas repetitivas, falta de ingesta de alimentos e hídricos, con empeoramiento en los últimos 7 días, en el contexto de un cuadro gastrointestinal con deposiciones diarreicas y vómitos e intolerancia a la ingesta y anorexia (con un peso actual de 45 Kg). La paciente acude en malas condiciones generales, con marcada caquexia y lesiones cutáneas. Se encuentra consciente, orientada en el espacio, difícil colaboración por afasia y disartria, con dudosa hemianopsia izquierda y con signos de desconexión interhemisférica. En analítica destacan valores bajos de la hemoglobina (9,4 g/dl), del hematocrito

(25 %) y de las proteínas totales (5,4 g/dl). Se le realiza TC cerebral (Fig. 1 a), que muestra hipodensidad difusa del cuerpo calloso de probable origen isquémico vs inflamatorio y se completa el estudio con RM cerebral (Fig. 1 b, c, d, e y f) que confirma los hallazgos y orienta al diagnóstico de la enfermedad de Marchiafava-Bignami como causante de la afectación en el contexto clínico del paciente. Posteriormente se le realiza una RM cerebral de control (Fig. 2) que muestra la evolución típica de esta enfermedad.

DISCUSIÓN

El consumo crónico de alcohol afecta a numerosas personas a nivel mundial. Las complicaciones neuropsiquiátricas del alcoholismo más frecuentes la polineuropatía, el síndrome de privación, la encefalopatía de Wernicke, la psicosis de Korsakoff y la enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB), esta última una de las menos frecuentes y conocidas. La EMB se caracteriza por una desmielinización y necrosis de la capa central del cuerpo calloso⁶. Es más frecuente en hombres en la edad media o tardía de la vida, con un pico de incidencia entre los 40-60 años y sin preferencia geográfica, étnica o racial conocida². Aunque es de causa desconocida se atribuye a la combinación de neurotoxicidad inducida por el alcohol y la deficiencia de las vitaminas del complejo B¹. Presenta un cuadro clínico muy variable. Debe sospecharse

Revisión Científica

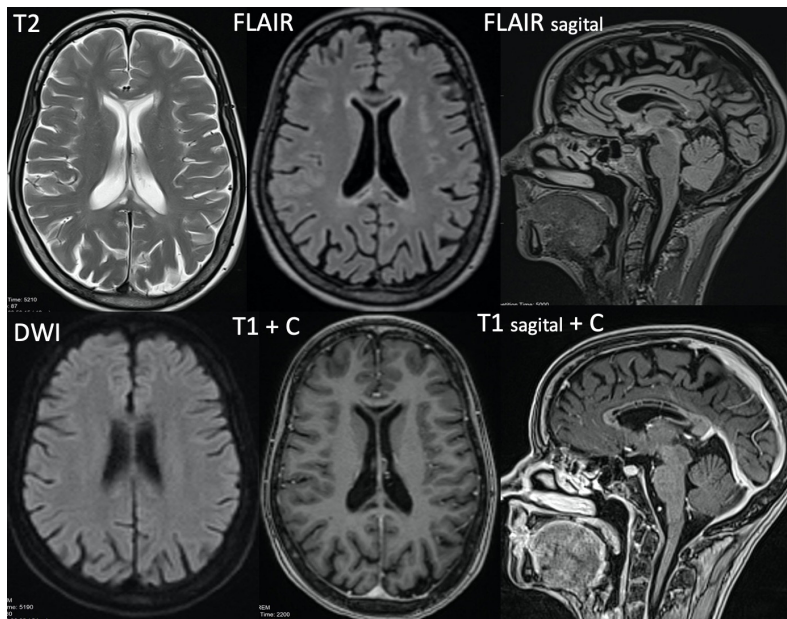


Fig. 2. RM cerebral de control a los 8 meses - importante disminución de la tumefacción y del edema del cuerpo caloso, con reducción de su tamaño respecto al control previo; asocia múltiples cavidades de aspecto quístico confluyentes unas con otras, hiperintensas en T2, hipointensas en FLAIR y en T1, que no restringen en el estudio de difusión DWI y no presentan realce tras la administración de contraste, hallazgos sugestivos de zonas de necrosis en el contexto evolutivo de la enfermedad de Marchiafava-Bignami.

ante la presencia de un paciente con una historia de alcoholismo crónico o desnutrición, que desarrolla ciertos síntomas neurológicos comunes asociados con demencia, en los que los síntomas remiten, debe sospecharse la EMB^{1,5}.

Se ha descrito una clasificación clínico-radiológica que la subdivide en dos tipos, A y B¹⁻⁴. El tipo A se caracteriza por la aparición aguda o subaguda de un estado de alteración del nivel de conciencia, deterioro cognitivo, deficiencias del lenguaje, hipertonia de las extremidades y signos del tracto piramidal, incluyendo hemiparesia o hemihipoestesia, edema de todo el cuerpo caloso en la RM, con frecuencia asocia lesiones extracallosas, lo que resulta en un pronóstico desfavorable.

El tipo B se caracteriza por un inicio y progresión clínicos insidiosos, con un nivel de conciencia normal o levemente alterado, alteración de la marcha, disartria, signos de desconexión interhemisférica y en RM lesiones de alta señal en las secuencias con tiempo de repetición largo (T2 y FLAIR) que afectan parcialmente el cuerpo caloso y con menor afectación extracallosa, con un pronóstico más favorable⁴.

No existe en la actualidad un mecanismo fisiopatológico claro, aunque se postulan múltiples causas, siendo la relación con el alcoholismo crónico la más destacada, aunque no determinante, ya que se ha descrito también en pacientes no alcohólicos con déficit nutricionales (como el complejo de vitaminas B) por otras

causas^{2,4}. La mayoría de los autores piensan que se debe a la presencia de lesiones isquémicas con edema citotóxico, desmielinización y necrosis del cuerpo caloso asociados a déficit de vitamina B y ácido fólico³⁻⁷. Otros plantean la posibilidad de que exista una predisposición genética⁴.

El reconocimiento de la EMB ha mejorado en los últimos años gracias al avance de las técnicas de imagen, sobre todo de la RM, aunque el diagnóstico se debe realizar siempre en combinación con los datos clínicos y el historial del paciente. Dado el desarrollo en las diferentes secuencias de la RM cerebral, actualmente ofrece mucha ayuda para un diagnóstico precoz, incluso en pacientes sin una clara sospecha clínica inicial, en los que se solicita una RM para descartar otras causas, como es el caso que presentamos.

Nuestro caso presenta el antecedente importante de un alcoholismo crónico con signos de desnutrición calórico-proteica grave, reflejados en el aspecto físico (bajo peso - 45 kg) y en la analítica (anemia e hipoproteïnemia). Acude con clínica en fase subaguda de más de un mes de evolución y en la RM cerebral presenta hallazgos radiológicos típicos de la fase aguda/subaguda (categoría A de la clasificación clínico-radiológica), apreciándose en el control radiológico mediante la RM a los 8 meses las imágenes típicas de la evolución a la fase crónica. Al ingreso se le administró tratamiento con

Revisión Científica

dieta rica en proteínas y alto valor biológico, fluidoterapia, tiamina 300 mg, entre otros y dos transfusiones de hemáties por la presencia de anemia probablemente secundaria a esofagitis erosiva y hemorroides internas visualizadas en endoscopia. No se llegaron a utilizar los corticoides en el tratamiento en nuestro caso. Después de dos semanas de tratamiento la paciente presentó una importante mejora progresiva, por lo que fue dada de alta con recomendaciones de abandono absoluto del hábito enólico y del tabaco, seguir con el tratamiento inicial y revisiones en las consultas de neuropsicología y rehabilitación. Actualmente continúa en abstinencia alcohólica y del tabaco, con persistencia de algunos síntomas residuales como algún

bloqueo en el lenguaje y al hacer algunas acciones, siendo autónoma desde el punto de vista funcional.

CONCLUSIONES

Se debe sospechar la EMB en todo paciente con antecedentes de alcoholismo crónico que presenta alteraciones mentales o signos de demencia. La etiología, aunque no del todo conocida, parece estar relacionada con el déficit de la tiamina, dada la mejoría clínica que han experimentado muchos pacientes con este tratamiento. Actualmente es posible realizar un diagnóstico precoz gracias al avance en las diferentes secuencias de la RM cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tian T Y, Liang J W. Marchiafava Bignami Disease. StatPearls. June 4 2019.
2. De Armas F, Salamano R, Martínez M, Telis O, Meerovich E. Enfermedad de Marchiafava-Bignami, a propósito de un caso clínico-imagenológico. Prensa Médica Latinoamericana. Arch Med Interna 2013; 35(3):105-108.
3. Dong X, Bai Ch, Nao J. Clinical and Radiological features of Marchiafava Bignami Disease. Medicine (Baltimore). 2018 Feb;97(5): e9626.
4. Franco Muccio C, De Lipsis L, Belmonte R, Cerase A. Reversible MR Findings in Marchiafava Bignami Disease. Case Rep Neurol Med. 2019 Feb 6; 2019:1951030.
5. Navarro J.F, Noriega S. Enfermedad de marchiafava Bignami. REV NEUROL 1999; 28: 512-9.
6. Yao-Yao S, Chen-Guang Z, Han N, Xin-Ming L, You-Qing D. Clinical and neuroradiological features of 15 patients diagnosed with Marchiafava Bignami disease. Chinese Medical Journal. August 5, 2019-volume-132 - Issue-15 - p 1887=1889.
7. Salazar G, Fragoso M, Español G, Cuadra L. Primary degeneration of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease): 2 unusual clinical presentations. Elsevier. páginas 587-589 (Noviembre - Diciembre 2013).
8. Wang z, Wang J, Yi F, Zhou L, Zhou Y. Gadolinium enhancement may indicate a condition at risk of developing necrosis in Marchiafava Bignami disease. A case report and literature review. Front. Hum. Neuroscience., 27 February 2019.
9. Haralur Y, Mechtler L. Neuroimaging of multiple sclerosis mimics. Neurologic clinics. Volume 38, issue 1, February 2020, Pages 149-170.
10. Reyes Soto G, Mendizábal Guerra R, Acosta Garcés R, Ayala Arcipreste A, Félix Espinoza I, Delgado Hernández C, Monroy Sosa A. Enfermedad de Marchiafava Bignami. Arch Neurocién (Mex). Vol. 13, No. 2: 138-142; 2008.