

CARTAS AL EDITOR

Desnutrición en el anciano y encefalopatía de Wernicke



Malnutrition in the elderly and Wernicke encephalopathy

Sr. Editor:

La encefalopatía de Wernicke (EW) es la principal complicación neurológica provocada por el déficit de tiamina, cofactor de enzimas clave en el metabolismo energético, el magnesio también está implicado como cofactor de tiamina¹. Puede ser alcohólica o no alcohólica² (por desnutrición o incremento en la pérdida de vitaminas hidrosolubles, como en la diálisis renal). La prevalencia de lesiones de la EW en la autopsia fue del 12,5% en alcohólicos³ y del 30-60% de las muertes relacionadas con el alcohol^{4,5}. Es poco reconocida y subdiagnosticada. Aunque el varón supera el número de casos, el género femenino es más susceptible^{6,7}. El diagnóstico es clínico y el tratamiento precoz es fundamental para evitar el estado de coma y muerte.

Presentamos el caso de una mujer de 81 años, de 1,58 cm de altura y un peso de 58 kg (IMC: 23,2), previamente autónoma.

Entre los antecedentes destacamos, 10.º año de escolaridad, sin hábitos etílicos, hipertensa, una hernia de hiato esofágico hace 18 años, operada de reflujo gastroesofágico hace 15 años, colecistectomizada y una pancreatitis aguda biliar antigua. Medicada con pantoprazol, domperidona, ácido ursodesoxicólico, candesartán, mexazolam, mirtazapina y brotizolam.

Después de un proceso gripal se instala en 2-3 semanas un cuadro de anorexia, deshidratación, confusión mental, alteraciones del ciclo sueño-vigilia, de la visión y de la marcha.

Al examen físico presentaba somnolencia reactiva, orientada en el espacio, no en el tiempo, discurso incoherente, estrabismo, nistagmo inagotable horizonte-rotatorio en la mirada horizontal, disfagia a líquidos e hipotonía. Hemodinámicamente estable. ACP: normal y ECG: ritmo sinusal. Análisis: sin anemia, sin leucocitosis y PCR normal. Benzodiazepinas en orina 2 veces aumentado el valor normal. El resultado de la TAC craneal fue normal y 24 h después describe un dudoso infarto lacunar de la lámina cuadrigémina derecha (fig. 1A), para caracterizar mejor por RM cerebral. El ecocardiograma transtorácico no reveló fuente cardioembólica y la punción lumbar fue normal.

Inició tratamiento con tiamina en altas dosis con 500 mg iv/8h/2 días, 500 mg iv/24h/5 días y 100 mg iv/8h los

restantes días del ingreso en combinación con suero multivitamínico (vitaminas A, B, H y F —biotina—) y suplemento proteico-calórico.

Inicialmente fue ingresada en la unidad de ictus para excluir infarto del tronco cerebral. Se observa una mejoría clínica significativa con menor intensidad del nistagmo, una mejor expresión verbal y corrección del patrón de sueño. La RM cerebral (figs. 1 B-G) al 5.º día de evolución describe una hiperintensidad difusa de las siguientes estructuras: placa tectum del mesencéfalo, región periacueductal, tálamos mediales, cuerpos mamilares, regiones adyacentes del diencéfalo y del córtex de la convexidad con atrofia encefálica, imagen que traduce una EW.

Al 6.º día del ingreso se deriva la paciente al servicio de neurología. Se encontraba despierta, sin respuesta verbal espontánea, estrabismo —exotropía del ojo derecho—, pupilas isocóricas y reactivas (reflejo fotomotor y consensual conservados), nistagmo leve horizonte-rotatorio en la mirada horizontal. Sin déficits motores, sin colaboración en la restante exploración. Mantenía la sonda nasogástrica de alimentación con un peso de 39 kg (IMC: 15,6).

En la investigación realizada fueron detectados los siguientes déficits: hemoglobina 7,8 g/dl; hematocrito 24% (36-46); vitamina B₁ 27 ng/ml (28-85); vitamina B₁₂ 158 pg/ml (187-883); vitamina D 17 ng/ml (30-100); magnesio 1,37 mg/dl (1,6-2,6); sodio 135 mg/dl (136-145); proteínas 5,3 g/dl (6,4-8,3) y albúmina 2,9 g/dl (3,2-4,6). El resultado de otros análisis fue normal: VCM y HCM (glóbulos rojos); ácido fólico, amonio, función tiroidea y metabolismo fosfocálcico. El anticuerpo factor intrínseco y la serología de sífilis fueron negativas.

Realizó una transfusión de 1 U de glóbulos rojos; mantuvo tiamina 100 mg iv/8h, fue retirado pantoprazol e inició ranitidina 150 mg al acostar, hizo tratamiento vía oral con vitamina B₁₂ con dosis de 5 mg/día, colecalciferol 667 UI/día, magnesio 10 ml/12 h, carbonato calcio 500 mg/12 h y suero salino al 0,9%.

En las 2 primeras semanas de la evolución presentó mejoría del discurso, emitía frases y el nistagmo aparecía únicamente en la mirada extrema, posteriormente fue detectada una ataxia de la marcha y comenzó rehabilitación.

Al 1.º mes de la evolución, se realizó un EEG (fig. 2) de vigilia que mostró una actividad de base lenta indicando alteración cerebral difusa (grados 2-3). Los niveles de vitamina B₁ fueron de 193 ng/ml. La paciente es trasladada a una institución para convalecencia con SNG de alimentación.

A partir del 2.º mes de la evolución siguiendo el protocolo terapéutico vigente, nuestra paciente presentaba un buen

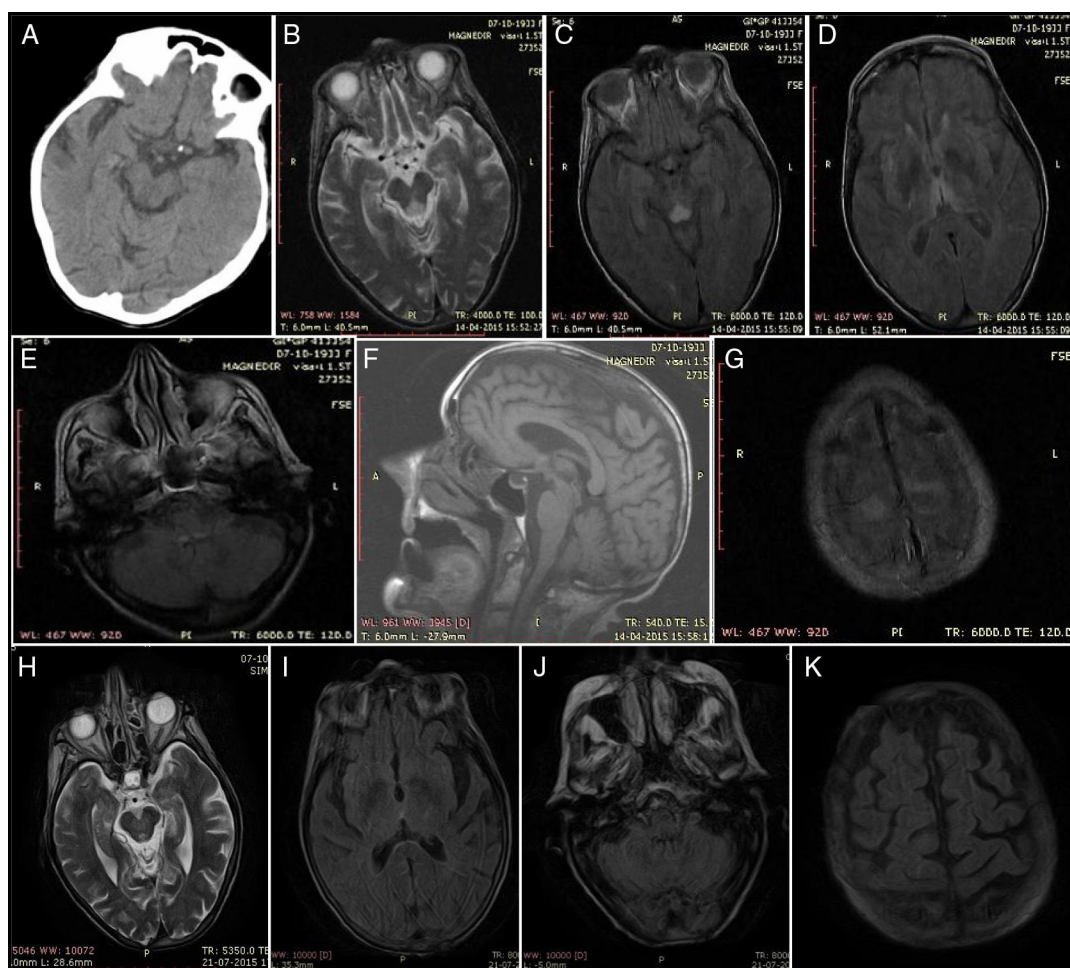


Figura 1 *Hallazgos iniciales:* A) TC craneal a las 24h: hipodensidad de la lámina cuadrigémina derecha. B) T2 axial. C) FLAIR axial: lesión en región periaqueductal mesencefálica. D) FLAIR axial: lesión talámica bilateral. E) FLAIR axial: lesión en el techo bulbar. F) T1 sagital: sin alteraciones. G) FLAIR axial: lesión cortico-pial frontal superior. *Hallazgos de resolución:* H) T2 axial: lesión periaqueductal en regresión. I) FLAIR axial: sin lesión talámica. J) FLAIR axial: sin lesión bulbar. K) FLAIR axial: sin lesión cortico-pial.

aspecto general, discurso fluido y coherente, el MMSE era de 23 (orientación 4, fijación 3, atención y cálculo 4, recuerdo diferido 3, lenguaje y construcción 9), tenía autocrítica, interaccionaba con la familia y la marcha era únicamente posible con apoyo. Necesitaba auxilio para la alimentación e higiene personal. Participaba en trabajos manuales y realizaba regularmente rehabilitación.

Al 3.º mes de la evolución se observa una mejoría significativa del estado de nutrición, camina con andador y la RM cerebral revela remisión completa de las lesiones cerebrales (figs. 1 H-K).

En la evaluación neuropsicológica la memoria autobiográfica estaba preservada. En la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS-III) solo se consiguieron aplicar 3 subtest: matrices, semejanzas y memoria de dígitos con la siguiente interpretación: nivel superior, nivel medio y nivel medio, respectivamente. No fueron identificadas áreas deficitarias.

La EW debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de todo paciente con delirio⁸ o ataxia aguda. Además, enfermedades estructurales en el tálamo medial, hipocampo o

región medial inferior del lóbulo temporal deberían ser consideradas por la sobreposición neuroanatómica con la EW. Estas incluyen ictus del top de la basilar, encefalopatía hipóxico-isquémica post-parada cardíaca, encefalitis del virus herpes simple y tumor del III ventrículo^{9,10}.

En nuestro caso la edad de presentación no es la habitual (8.ª década de la vida), cumple la tríada clásica (encefalopatía, disfunción oculomotora y ataxia), aunque no fue evidenciada a la admisión. El tipo clínico de EW fue severa y la causa un inadecuado aporte de nutrientes¹¹. Hubo una pérdida del 33% de peso con un IMC 15,6 (menor de 16, correspondiente a una delgadez III/severa según la OMS 1995, 2000).

La malnutrición proteico-calórica no siempre está presente, en una revisión de 625 casos descritos en la literatura, el ayuno o desnutrición como causa de EW fue del 10,2%¹².

La neuroimagen (RM encefálica) fue característica, aunque esta prueba es más sensible para detectar lesiones de EW en pacientes no alcohólicos que en alcohólicos¹³ y la evolución clínica fue espectacular con el régimen vitamínico.

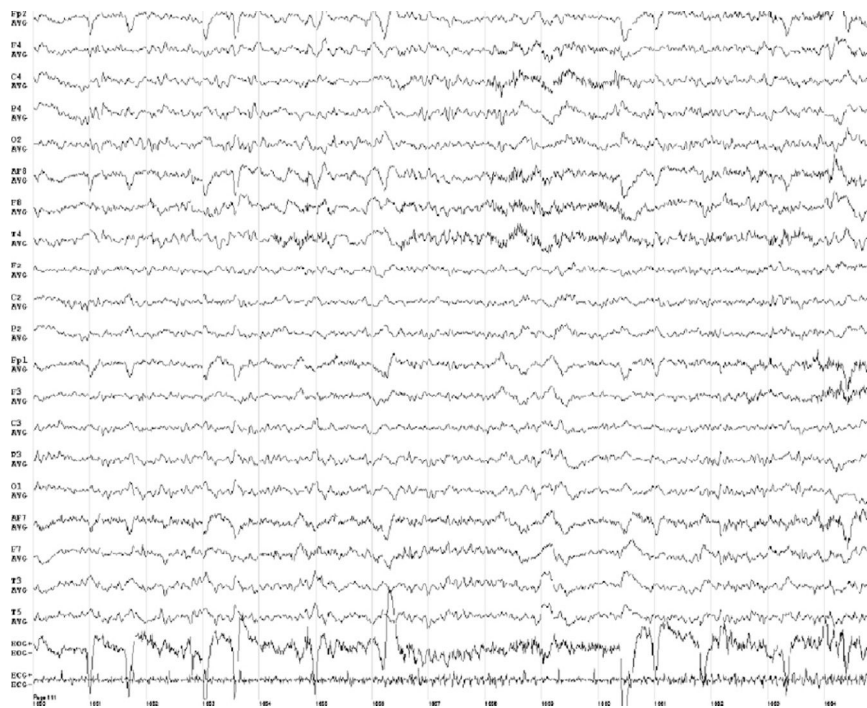


Figura 2 EEG en el que se observa una actividad de base lenta.

En relación con la fisiopatología de este cuadro, hubo extenuación de las reservas de tiamina en 2-3 semanas por restricción calórica, en ese momento la función de los sistemas enzimáticos dependientes de tiamina se deteriora así como la concentración de tiamina que circula en el torrente sanguíneo disminuye. Este daño es iniciado a los 4 días del déficit de tiamina y progresa conduciendo eventualmente a la muerte celular programada. A los 14 días del déficit vitamínico, las lesiones se desarrollan en el cerebro¹¹. Probablemente, algunas personas que genéticamente presentan una menor actividad transcetolasa tienen un requerimiento mayor de tiamina y por ello tienen mayor predisposición a tener EW en situaciones de mayor demanda o menor absorción¹³. El bajo nivel de magnesio (cofactor de tiamina) contribuyó en la génesis de esta entidad. Otros factores asociados fueron los déficits de vitamina B₁₂ (la toma crónica de pantoprazol, suprime la producción de ácido gástrico pudiendo conducir a una malabsorción de vitamina B₁₂¹⁴), vitamina D y albumina.

La originalidad de este caso es que siendo el perfil de nuestra paciente de varias semanas de evolución con alteración del estado mental, visión y marcha, la primera hipótesis diagnóstica fue un ictus vertebrobasilar, a su vez en un contexto de una desnutrición severa no alcohólica fue diagnosticada la EW con clínica y neuroimagen más típicas de un paciente alcohólico.

Proponemos que en los pacientes de edad avanzada con alteración de conciencia de causa desconocida, la EW debe ser tomada en consideración, incluso en los pacientes no alcohólicos, y la infusión de tiamina se debe comenzar de inmediato cuando se sospecha esta enfermedad, incluso cuando se carece de síntomas típicos.

Con este caso queremos alertar para la necesidad de reconocer esta entidad de alta mortalidad, prevenible y tratable.

Bibliografía

1. Mclean J, Manchip S. Wernicke's encephalopathy induced by magnesium depletion. *Lancet*. 1999;353:1768.
2. Lindboe CF, Løberg EM. Wernicke's encephalopathy in non-alcoholics. An autopsy study. *J Neurol Sci*. 1989;90:125-9.
3. Torvik A, Lindboe CF, Rogde S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci*. 1982;56:233-48.
4. Naidoo DP, Bramdev A, Cooper K. Autopsy prevalence of Wernicke's encephalopathy in alcohol-related disease. *S Afr Med J*. 1996;86:1110-2.
5. Skullerud K, Andersen SN, Lundevall J. Cerebral lesions and causes of death in male alcoholics. A forensic autopsy study. *Int J Legal Med*. 1991;104:209-13.
6. Victor M, Adams RA, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome and related disorders due to alcoholism and malnutrition. Philadelphia, PA: Fa Davis; 1989.
7. Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia-a neuropathological study of 131 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983;46:593-8.
8. O'Keeffe ST, Tormey WP, Glasgow R, Lavan JN. Thiamine deficiency in hospitalized elderly patients. *Gerontology*. 1994;40:18-24.
9. Yoneoka Y, Takeda N, Inoue A, Ibuchi Y, Kumagai T, Sugai T, et al. Acute Korsakoff syndrome following mammillothalamic tract infarction. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:964-8.
10. Renou P, Ducreux D, Batouche F, Denier C. Pure and acute Korsakoff syndrome due to a bilateral anterior fornix infarction: A diffusion tensor tractography study. *Arch Neurol*. 2008;65:1252.

11. Hutcheon DA. Malnutrition-induced Wernicke's encephalopathy following a water-only fasting diet. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:92–9.
12. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*. 2010;17:1408–18.
13. Gascón-Bayarri J, Campdelacreu J, García-Carreira MC, Estela J, Martínez-Yélamos S, Palasí A, et al. Encefalopatía de Wernicke en pacientes no alcohólicos: una serie de 8 casos. *Neurología*. 2011;26:540–7.
14. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B₁₂ deficiency. *JAMA*. 2013;310:2435–42.

F.J. Ros Forteza^{a,b,*}, H. Cabrera^{b,c} y M. Bousende^d

^a *Serviço de Neurologia, Unidade Local de Saúde da Guarda, EPE, Guarda, Portugal*

^b *Departamento de Ciências Médicas, Faculdade de Ciências da Saúde (UBI, Covilhã, Portugal*

^c *Serviço de Medicina Interna, ULS-Guarda, EPE, Guarda, Portugal*

^d *Serviço de Neurorradiologia, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javierros40@hotmail.com

(F.J. Ros Forteza).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.002>

0213-4853/

© 2017 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nueva mutación genética en un caso de enfermedad de Charcot-Marie-Tooth[☆]



New mutation in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es un tipo de polineuropatía sensitivo-motora hereditaria; existe una enorme variedad en las alteraciones genéticas que la provocan¹ y a día de hoy siguen apareciendo algunas nuevas.

Varón de 39 años diagnosticado en la infancia de enfermedad de CMT tipo 1. Su madre padece la misma enfermedad, con afectación clínica leve.

En la exploración destaca la amiotrofia distal con debilidad, marcha en *steppage* y arreflexia. Los estudios neurofisiológicos siempre han evidenciado disminución de las velocidades de conducción y de las amplitudes de los potenciales motores con imposibilidad para evocar los sensitivos. El paciente en el momento actual busca tener descendencia.

En 2015 se decidió realizar un estudio genético. Procediendo de manera escalonada, en primer lugar se llevó a cabo un genotipado por reacción en cadena de la polimerasa y extensión oligo-alelo-específica de una batería de polimorfismos distribuidos a lo largo de la región CMT1/HNPP (17p11.2), sin encontrarse evidencias de duplicación ni de delección. Posteriormente se realizó una secuenciación masiva de 7 genes del panel asociado a enfermedad de CMT tipo 1 autosómico dominante, sin encontrarse ninguna variante claramente patogénica asociada a la enfermedad. Ante este resultado se amplió el estudio a 42 genes,

apareciendo una mutación en heterocigosis para el gen SBF1 (c577C>T [pArg193Trp]) y otra en hemicigosis para el gen GJB1 (c.476.481del [pGly159_Tyr160del]); al no ser variantes patogénicas claramente asociadas a enfermedad de CMT se efectuó un estudio de confirmación mediante metodología Sanger y otro cosegregación en la madre.

Se confirmó la presencia de la mutación (c.476.481del [pGly159_Tyr160del]) y la madre resultó ser portadora en heterocigosis.

Se describe una nueva mutación en el gen GJB1, localizado en el Xq13.1 y que codifica para la proteína beta 1 de uniones gap llamada conexina 32², en un caso de enfermedad de CMT de tipo desmielinizante con un patrón de herencia dominante ligado a X. La afectación de este gen es la segunda alteración genética más frecuente, por detrás de la duplicación en cromosoma 17p11.2-p12 en el gen PMP22^{2,3}.

Como curiosidad, en estas formas de herencia ligada a X, las velocidades de conducción motora no son homogéneas en los diferentes nervios ni están tan disminuidas como en las formas autosómico dominantes^{3,4}. Por otra parte, en ocasiones asocian trastornos por afectación del sistema nervioso central⁵, motivo por el que en nuestro paciente se solicitó una resonancia magnética nuclear cerebral, con resultado normal.

En definitiva, consideramos que es importante la caracterización y comunicación de estas alteraciones, tanto por el consejo genético (nuestro paciente es un buen ejemplo de ello) como por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que todo esto puede tener a largo plazo a raíz de investigaciones futuras.

Bibliografía

1. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:654–67.
2. Ouvrier R, Geevasingha N, Ryan MM. Autosomal-recessive and X-linked forms of hereditary motor and sensory neuropathy in childhood. *Muscle Nerve*. 2007;36:131–43.

[☆] Este trabajo ha sido presentado en la LXVIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología, el 17 de noviembre de 2016 en Valencia.