

## Degeneración primaria del cuerpo calloso (Marchiafava-Bignami): 2 formas inusuales de presentación clínica

### Primary degeneration of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease): 2 unusual clinical presentations

*Sr. Editor:*

La enfermedad o síndrome de Marchiafava y Bignami fue descrita en 1903 por 2 neuropatólogos que observaron a 3 pacientes alcohólicos que presentaron un cuadro agudo de agitación psicomotriz, crisis convulsivas, deterioro de conciencia y muerte. El estudio neuropatológico de estos pacientes mostró desmielinización y atrofia del cuerpo calloso<sup>1</sup>. Desde entonces se han descrito series cortas que han aportado más información al respecto. Existe un cuadro de instauración aguda, como el descrito por Marchiafava y Bignami, y un cuadro crónico, caracterizado por presentar signos de desconexión interhemisférica cerebral, heminegligencia sensitiva, signos del miembro ajeno, frecuentemente asociados a deterioro cognitivo, coexistiendo en ocasiones con la demencia de Korsakoff, también frecuente en alcohólicos<sup>2-4</sup>.

La fisiopatología de la enfermedad ha sido atribuida a múltiples lesiones isquémicas y a la desmielinización del cuerpo calloso, bien de instauración aguda o progresivas frecuentemente asociado a déficit de vitaminas B<sub>12</sub> y ácido fólico, en pacientes alcohólicos, y en pacientes con hiporexia de cualquier otra etiología. Muchos de estos pacientes presentan un deterioro cognitivo cuya etiología es potencialmente reversible, de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz<sup>5-9</sup>. Describimos en este artículo 2 casos de presentación inusual, uno agudo y otro crónico, y hacemos una revisión de la literatura médica.

Mujer de 74 años, con antecedentes de hipertensión arterial leve, hipotiroidismo y dislipidemia controlados. No refiere historia de alcoholismo ni de desnutrición. Independiente para las actividades de la vida diaria y con un estado cognitivo previo aparentemente normal. La paciente acudió al Servicio de Urgencias por desorientación temporoespacial, anomia en la conversación espontánea, amnesia anterógrada y cefalea leve de 6 h de evolución.

Al ingreso destacaba presión arterial de 140/85 mmHg, buen estado general, afebril. En la exploración neurológica la paciente presentaba desorientación en tiempo y en espacio, sin signos meníngeos ni déficit motor. Los nervios craneales fueron normales y la sensibilidad superficial estaba conservada. Los reflejos cutáneos plantares eran flexores bilaterales, marcha y coordinación normal. Presentaba una heminegligencia sensitiva izquierda (extinción sensitiva).

Se realizó una TC craneal en Urgencias y se observó un hematoma del esplenio del cuerpo calloso (fig. 1); la RM craneal con angio-RM descartó lesiones expansivas y malformaciones arteriovenosas, y finalmente la arteriografía convencional descartó MAV y otras lesiones. El EEG mostró una actividad lenta theta temporal izquierda intermitente (TIRDA). La analítica inicialmente no mostró ninguna

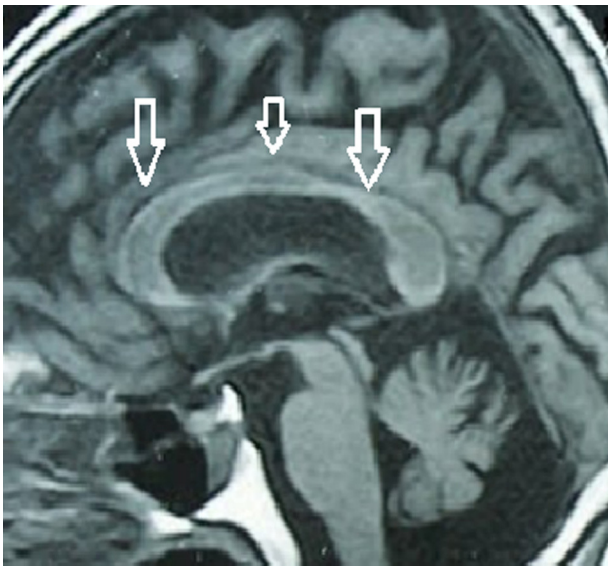
anomalía relevante, incluidos folatos y niveles de vitamina B<sub>12</sub>. La valoración neuropsicológica evidenció un deterioro cognitivo leve con un perfil disejecutivo.

A los 8 meses, clínicamente persistía la heminegligencia izquierda y las pruebas neuropsicológicas apenas había cambios. Se realizó una nueva RM craneal control que mostró múltiples lesiones isquémicas del esplenio del cuerpo calloso y un área de reabsorción del hematoma del esplenio. Un control analítico mostró déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Durante la anamnesis y exploración física se constata hiporexia y pérdida de peso de 8 kg en 6 meses. La familia comenta que la paciente ha presentado desde hace algunos años periodos de hiporexia de aparente origen psicógena y que estaba ya en estudio por psiquiatría.

Mujer de 62 años de edad que ingresa para convalecencia y recuperación funcional tras una intervención quirúrgica de una prótesis de rodilla. Entre sus antecedentes destacaba una cirugía bariátrica 5 años atrás, indicada por una obesidad mórbida, con posterior pérdida ponderal de 55 kg en los últimos 3 años. A pesar de la mejoría de la obesidad, la paciente presentó de forma progresiva retraimiento en domicilio, con abandono de actividades habituales, que atribuía a una artropatía degenerativa crónica (gonalgia derecha), de la que también estaba afectada. La paciente asociaba olvidos frecuentes y conversaciones repetitivas, dificultad para vestirse (apraxia), para utilizar los utensilios de cocina y finalmente era incapaz de cortar el pan («no sabe cómo hacerlo»). A la exploración física, se evidenció un movimiento involuntario en su brazo izquierdo, reptante, que no lo notaba la paciente; según familiares lo presentaba desde hace muchos meses. El movimiento recordaba al signo



**Figura 1** Tomografía computarizada que muestra un hematoma del esplenio del cuerpo calloso del paciente con un curso clínico agudo.



**Figura 2** Resonancia magnética craneal que muestra la atrofia de todo el cuerpo calloso en toda su extensión, como muestran las flechas blancas; corresponde al paciente con el curso clínico crónico.

del miembro ajeno (allien limb). Nervios craneales y fuerza muscular eran normales, así como la sensibilidad superficial y profunda eran normales aunque presentaba una clara heminegligencia izquierda.

La valoración cognitiva mostró un MMSE de 26/30 (2 fallos amnésicos y 2 ejecutivo). Realizamos una RM craneal donde objetivamos múltiples infartos confluentes en el esplenio del cuerpo calloso (fig. 2), un EEG mostró una actividad lenta theta rítmica intermitente temporal izquierda (TIRDA); la *analítica* muestra déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, por lo que se inicia tratamiento con B<sub>12</sub> intramuscular y ácido fólico. Durante el ingreso, la paciente presentó 3 crisis parciales simples motoras localizadas en el hemisferio derecho, con generalización secundaria motivo por el cual se inició tratamiento con fármacos anticonvulsivos (levetiracetam iv) con remisión completa del cuadro clínico.

A los 3 meses, la paciente mostró una clara mejoría de los problemas ejecutivos (podía vestirse sola y realizar ciertas actividades habituales que previamente no podía). Las dificultades en la ejecución de dibujos (test del reloj o los pentágonos) persistieron. El MMSE mostró 27/30. No se objetivó el movimiento involuntario en su brazo izquierdo, heminegligencias sensitivas ni agnosias. En la *analítica* de control los niveles de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> fueron normales.

La *analítica* de control muestra niveles normales de ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>. La enfermedad o síndrome de Marchiafava-Bignami es una degeneración primaria del cuerpo calloso asociado al consumo crónico de alcohol y otras situaciones carenciales alimentarias<sup>10</sup>. Es ampliamente aceptado que la enfermedad se debe a la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y folatos, ya que muchos pacientes mejoran tras su reposición. Presentamos 2 casos clínicos, uno de inicio agudo (primer caso) y otro de instauración crónica (segundo caso) ambos inusuales en su forma de presentación. El caso de instauración aguda comienza con un infarto

hemorrágico del esplenio de cuerpo calloso, con una evolución muy benigna a pesar de gran hematoma cerebral; el paciente presentó muy pocos síntomas como una heminegligencia y una anomia. El segundo caso clínico, de instauración crónica, comienza con un deterioro cognitivo lento y progresivo con claras apraxias y con déficit mnésicos. Destaca el signo de un miembro ajeno, que forma parte de la desconexión interhemisférica que ocurre en las lesiones del cuerpo calloso, como ha sido descrito en el pasado<sup>11</sup>. En cuanto a la etiología, en ambos casos no había antecedentes de alcoholismo aunque sí una situación carencial, en el caso agudo la paciente presentó pérdida de peso de hasta 10 kg en 3 meses, asociado a un cuadro depresivo y niveles muy bajos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. En el segundo caso, la paciente fue sometida a cirugía bariátrica por obesidad mórbida. Tras la resección quirúrgica presentó un deterioro cognitivo progresivo con fallos mnésico y apraxia; muchos pacientes con un déficit vitamínico y/o ácido fólico pueden presentar un deterioro cognitivo tipo demencia de Wernicke, frecuente en alcohólicos; sin embargo, las lesiones del cuerpo calloso vistas en la resonancia en ambos casos, así como la presencia de signos claros de desconexión interhemisférica establecen la diferencia entre ambos tipos de deterioro cognitivo (Wernicke y MB). De acuerdo con nuestro conocimiento, existen pocos casos descritos de pacientes con enfermedad de Marchiafava-Bignami secundarios a cirugía bariátrica. Desconocemos si el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico es frecuente en estos pacientes; no obstante, recomendamos la determinación de niveles plasmáticos de estos oligoelementos, así como la valoración neuropsicológica ante el mínimo indicio clínico. Nuestros pacientes mostraron una actividad theta rítmica intermitente asimétrica temporal. Uno de nuestros pacientes presentó crisis parciales con generalización secundaria que obligaron a iniciar tratamiento antiepiléptico. Las crisis epilépticas son ampliamente descritas en varios pacientes con MB; de hecho, los casos descritos por Marchiafava y Bignami en 1903 presentaron crisis epilépticas.

En relación con la fisiopatología, creemos que las lesiones que presentan estos pacientes son de carácter desmielinizante-isquémica; probablemente, la deficiencia de oligoelementos conllevaría a una necrosis de pequeño vaso, que a su vez podría causar una pérdida de sustancia blanca y a una atrofia del cuerpo calloso. No obstante, dicha desmielinización puede extenderse a otras áreas encefálicas<sup>12</sup>.

Finalmente, queremos concluir que la enfermedad descrita por Marchiafava y Bignami es un síndrome clínico que puede verse en pacientes no alcohólicos y donde el elemento más relevante es la malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, lo cual conlleva una desmielinización secundaria. Debemos observar detenidamente a los pacientes con hiporexias prolongadas y a los pacientes sometidos a gastroplastias de cualquier etiología por la posibilidad de ocasionar malabsorción de oligoelementos y lesiones desmielinizantes del cuerpo calloso.

## Bibliografía

1. Marchiafava E, Bignami A. Sopra un alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. Riv Patol Nerv. 1903;8:544.

2. Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol.* 2004;251:1050–9.
3. Gimeno MJ, Lasierra R, Pina JI. Marchiafava-Bignami disease. Four case reports. *Rev Neurol.* 2002;35:596–8.
4. Vázquez C, Salamano R, Legnani C, Cardinal P. Marchiafava-Bignami disease in Uruguay. *Neurologia.* 2008;23:322–8.
5. Rusche-Skolarus LE, Lucey BP, Vo KD, Snider BJ. Transient encephalopathy in a postoperative non-alcoholic female with Marchiafava-Bignami disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:713–5.
6. Tuntiyatorn L, Laothamatas J. Acute Marchiafava-Bignami disease with callosal, cortical, and white matter involvement. *Emerg Radiol.* 2008;15:137–40.
7. Celik Y, Temizoz O, Gencellac H, Cakir B, Asil T. A non-alcoholic patient with acute Marchiafava-Bignami disease associated with gynecologic malignancy: paraneoplastic Marchiafava-Bignami disease? *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:505–8.
8. Gimeno MJ, Lasierra R, Pina JI. Enfermedad de Marchiafava-BignamiA propósito de cuatro casos. *Rev Neurol.* 2002;35:596–8.
9. Navarro JF, Noriega S. Enfermedad de Marchiafava-Bignami. *Rev Neurol.* 1999;28:519–23.

10. Hund E. Neurologic sequelae of chronic alcoholism. *Anaesthesiol Reanim.* 2003;28:4–7.
11. Rosa A, Demiaty M, Cartz L, Mizon JP. Marchiafava-Bignami disease, syndrome of interhemispheric disconnection, and right-handed agraphia in a left-hander. *Arch Neurol.* 1991;48:986–8.
12. Tuntiyatorn L, Laothamatas J. Acute Marchiafava-Bignami disease with callosal, cortical, and white matter involvement. *Emerg Radiol.* 2008;15:137–40.

G. Salazar<sup>a,\*</sup>, M. Frago<sup>a</sup>, G. Español<sup>b</sup> y L. Cuadra<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Servei de Neurologia, Hospital Terrassa, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Servei de Psiquiatria, Hospital Terrassa, Barcelona, España*

<sup>c</sup> *Servei de Geriatria, Hospital Terrassa, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gsalaz64@gmail.com](mailto:gsalaz64@gmail.com) (G. Salazar).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.018>

## Bostezos como efecto secundario dependiente de la dosis del tratamiento con escitalopram

### Yawning as a dose-dependent side effect of treatment with escitalopram

Sr. Editor:

Los procesos neurobiológicos implicados en el bostezo son complejos. El bostezo, está controlado por los sistemas dopaminérgico<sup>1</sup> y oxitocinérgico<sup>2</sup> que activan al sistema colinérgico<sup>1,2</sup>, que también puede ser activado por el sistema serotoninérgico<sup>2</sup>. Neuroanatómicamente, los centros motores del tronco del encéfalo (V, VII, IX, X, XI

y XII) y de la médula espinal, bajo el control de los núcleos paraventriculares del hipotálamo, estarían involucrados en su producción<sup>1,2</sup>. En la zona parvocelular de los núcleos paraventriculares, existe un grupo de neuronas oxitocínicas, que proyectan hacia el hipocampo y que ejercen el control sobre el bostezo, junto con el locus coeruleus y la médula espinal<sup>1,2</sup>. La estimulación de estas neuronas con dopamina o agonistas dopaminérgicos, histamina y oxitocina, desencadena el bostezo<sup>1</sup>, mientras que los opioides y el ácido  $\gamma$ -aminobutírico lo inhiben<sup>1,2</sup>. El sistema serotoninérgico también ha sido implicado como facilitador del bostezo<sup>1</sup>. La activación serotoninérgica y la inhibición dopaminérgica pueden actuar concomitantemente en la expresión de bostezar<sup>1,2</sup>. Además, el sistema serotoninérgico también interacciona con el sistema colinérgico ya que el inhibidor de la recaptación

**Tabla 1** Casos clínicos descritos de bostezos tras el tratamiento con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina

Fármaco	Inhibición de la recaptación	N/sexo	Autores
Imipramina	De NA y 5HT	1 M	
Clomipramina	De NA y 5HT	4:2 M/2F 2:1 M/1 F	McLean et al. <sup>8</sup> , 1983
Fluoxetina	Selectiva de 5HT	1 M 1 2 M 2 F 1 M	Cohen et al. <sup>7</sup> , 1983 Beale et al. <sup>9</sup> , 2000 Klein et al. <sup>10</sup> , 1989
Sertralina	Selectiva de 5HT Débil de NA y DA	1 M	Beale et al. <sup>9</sup> , 2000
Citalopram	Selectiva de 5HT	1 M	Pal et al. <sup>12</sup> , 2009
Venlafaxina	De 5HT y NA A dosis altas de DA	1 M	Chen et al. <sup>11</sup> , 2009
Duloxetina	De 5HT y de NA Débil sobre DA	2:1 M/1 F	De las Cuevas et al. <sup>13</sup> , 2007
Escitalopram	Selectiva de 5HTDébil sobre NA y DA	2 F	Gutierrez-Alvarez <sup>14</sup> , 2007

NA: noradrenalina; 5HT: serotonina; DA: dopamina; M: masculino; F: femenino.