



Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica

Gervith Reyes Soto,* Carlos Castillo Rangel,** Alfredo Cabrera Rayo***

RESUMEN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami fue descrita por Marchiafava y Bignami en dos pacientes italianos alcohólicos con crisis convulsivas, coma y muerte. Las características clínicas son variadas; sin embargo, las más frecuentes son demencia, alteración de la atención, dificultad para la marcha y síndrome de desconexión interhemisférica ocasionados por desmielinización del cuerpo calloso. Informamos las características clínicas, radiológicas, histopatológicas y de inmunohistoquímica en tejido obtenido mediante biopsia por estereotaxia y craneotomía, de dos hombres con historia de alcoholismo crónico. El diagnóstico diferencial de las lesiones del cuerpo calloso debe incluir enfermedad de Marchiafava-Bignami, encefalomyelitis diseminada aguda, linfoma, glioblastoma multiforme y lesiones infecciosas. Esta es la primera comunicación de pacientes mexicanos con diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami documentado clínicamente, radiológicamente e histopatológicamente.

Palabras clave: enfermedad de Marchiafava-Bignami, cuerpo calloso, desmielinización, alcoholismo.

ABSTRACT

The Marchiafava-Bignami disease was described by Marchiafava and Bignami in two alcoholic Italian patients, they presented seizures, coma and death. The clinical characteristics are varied, but the most common are dementia, impaired attention, difficulty in gait and interhemispheric disconnection, this syndrome are caused by demyelination of the corpus callosum. We reported the clinical, radiologic and histologic features using tissue obtained by stereotaxy biopsy and craniotomy. Two patients were described with history of chronic alcoholism. The differential diagnosis of the lesions in the corpus callosum must include EMB, acute disseminated encephalomyelitis, lymphoma, multiform glioblastoma and infectious lesions. These are the firsts Mexican cases reports with EMB, documented by clinical radiological and histopathologically.

Keywords: Marchiafava-Bignami disease, corpus callosum, demyelination, demyelination, alcoholism.

La enfermedad de Marchiafava-Bignami asociada a ingesta de etanol fue descrita por Marchiafava y Bignami en un informe de tres pacientes italianos

alcohólicos con crisis convulsivas, coma y muerte, en cuyo estudio anatómico *post mortem* demostraron desmielinización focal predominantemente en rodilla del cuerpo calloso.¹ Aunque previamente se pensó exclusiva de la población italiana, se han descrito casos en todo el mundo asociados con ingesta crónica de bebidas alcohólicas y con mucho menor frecuencia en pacientes no alcohólicos.^{2,3} No existe informe previo alguno de enfermedad de Marchiafava-Bignami en pacientes mexicanos.

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es un padecimiento poco común de curso agudo, subagudo o crónico;^{4,5} el diagnóstico se establece actualmente mediante correlación clínico-radiológica: 1) la mayoría de los pacientes son hombres adultos con historia de alcoholismo, demencia progresiva, crisis convulsivas mixtas y síndrome de desconexión interhemisférica; 2) la imagen de resonancia magnética de cráneo muestra lesiones bien delimitadas y simétricas del cuerpo calloso, que son hiperintensas en

* Neurocirujano. Servicio de Neurocirugía. Hospital Juárez de México. SSA.

** Neurocirujano. Servicio de Neurocirugía. Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

*** Internista-intensivista, jefe de urgencias adultos. Hospital regional 1º de Octubre, ISSSTE. México, DF.

Correspondencia: Dr. Gervith Reyes Soto. Servicio de Neurocirugía. Hospital Juárez de México. Avenida Instituto Politécnico Nacional 5160, colonia Magdalena de Las Salinas, México, DF. Correo electrónico: gervith_rs@hotmail.com
Recibido: 10 abril, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Reyes-Soto G, Castillo-Rangel C, Cabrera-Ray A. Enfermedad de Marchiafava-Bignami en dos pacientes mexicanos: hallazgos histopatológicos y correlación clínico-radiológica. Med Int Mex 2010;26(6):619-624.

fase T2 *weighted image* (WI).⁶ No es una práctica común la toma de biopsia del cuerpo calloso en pacientes con cuadro clínico e imagen de resonancia magnética sugestivas de enfermedad de Marchiafava-Bignami; ésta se realiza excepcionalmente para excluir otras patologías como encefalomiелitis diseminada aguda, linfoma, glioblastoma multiforme u otras lesiones inflamatorias.⁷⁻⁹

CASO CLÍNICO 1

Hombre de 69 años originario de Puebla con consumo crónico de alcohol desde los 18 años. Historia de 2 meses de evolución con confusión, desorientación, demencia progresiva y crisis convulsivas tónico-clónicas. A su ingreso presentó hipotensión leve, taquipnea, desorientación y estupor. La resonancia magnética de cráneo mostró una lesión hiperintensa en fase T1 WI, bien delimitada y simétrica en la rodilla del cuerpo calloso (Figura 1). Se realizó craneotomía frontal con toma de biopsia de dicha zona. En el examen microscópico se demostraron zonas ocupadas por denso infiltrado de macrófagos (MF) con citoplasma de aspecto espumoso y proliferación vascular que, mediante la tinción de mielina (Luxol Fast Blue – LFB-), correspondían en áreas desmielinizadas de bordes abruptos desprovistas de oligodendroglicitos (Figura 2); el citoplasma de los MF contenía material intracitoplasmático PAS+ y LFB+. No se identificó lesión a los axones mediante la tinción de Bielschowsky. Las reacciones de inmunohistoquímica (IHQ) realizadas mediante técnica de inmunoperoxidasa (IP), mostraron disposición perivascular de linfocitos B CD20+ en zonas adyacentes a la lesión desmielinizada, ésta última con importante infiltra-

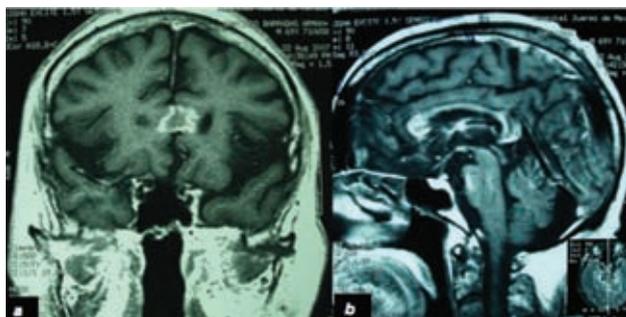


Figura 1. Paciente 1; a) RM coronal + gadolinio: T1WI donde se observa atrofia cortical y lesión en la rodilla del cuerpo calloso de 1 cm con hipointensidad central e hiperintensidad irregular periférica. b) RM sagital + gadolinio: T1WI se observa hiperintensidad en rodilla del cuerpo calloso y puente.

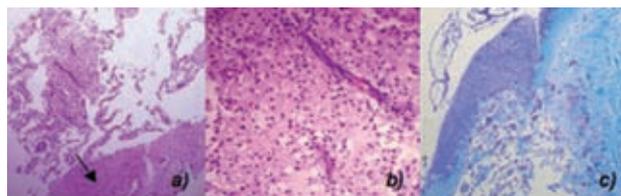


Figura 2. Paciente 1; Fotomicrografía de tejido obtenido por craneotomía frontal. a) Fibras del cuerpo calloso (flecha) adyacentes a zona con denso infiltrado de macrófagos y proliferación vascular (H&E; 50x). b) Los macrófagos de la lesión tienen citoplasma de aspecto espumoso (H&E; 200x). c) Zonas de desmielinización (LFB, 200x)

do de MF CD68+ y linfocitos T CD3+. La proteína glial fibrilar ácida (PGFA) demostró proliferación astrocítica leve en los bordes de las zonas desmielinizadas y casi total ausencia de astrocitos en los sitios infiltrados por MF (Figura 3).

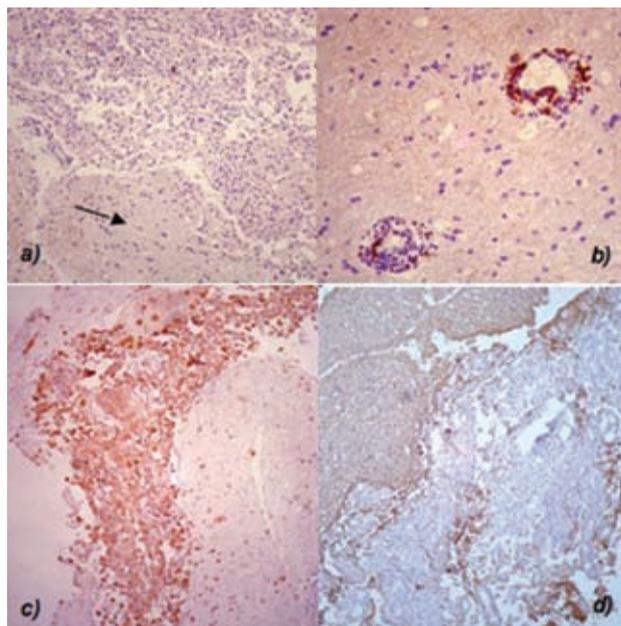


Figura 3: a) Fotomicrografía panorámica de sustancia blanca (flecha) limítrofe con la lesión (esquina superior derecha) que muestra muy escasos linfocitos B (IP, CD20; 100x). b) El infiltrado perivascular de linfocitos B es más acentuado en las zonas adyacentes a la lesión (IP CD20; 200x). c) Zona de infiltración por macrófagos CD 68+. A la derecha se observan fibras del cuerpo calloso (IP, 100x). d) cuerpo calloso (esquina superior izquierda) que muestra positividad acentuada para PGFA; la reacción es negativa en sitios de infiltrado por macrófagos (centro) (IP, 100x).

CASO CLÍNICO 2

Hombre de 53 años originario de Sonora, con antecedentes de ser bebedor de cerveza cada fin de semana (15 cervezas en promedio); fumador de tabaco (3 cajetillas diariamente durante 40 años). Hipertensión arterial sistémica de reciente diagnóstico. Inició 3 meses previos a su ingreso con pérdida de la fuerza de ambas extremidades inferiores. “*Mini-mental-test*” de 22 puntos, discalculia, apraxia ideomotor, disimetría, monoparesia en miembro inferior izquierdo, propiocepción alterada en hemicuerpo izquierdo, hipoestesia en dermatomo T12 y L1, con pérdida de control de esfínteres. Las IRM de cráneo mostraron, en fase T1WI, zonas de hipointensidad simétrica en la rodilla del cuerpo caloso; en fase T2 WI una lesión focal hiperintensa en misma localización; FLAIR con hiperintensidad focal que se extendía hacia el cuerno anterior frontal (Figura 4). Se realizó biopsia guiada por estereotaxia con tomas en abanico (marco estereotáctico ZD Leibinger-Fisher software STP versión 3.0). Los ha-

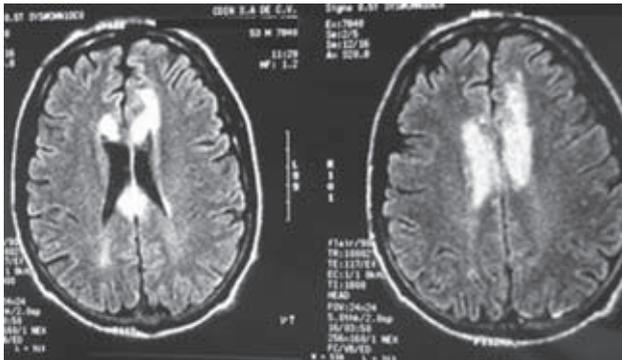


Figura 4. *Paciente 2.* RM FLAIR axial: se observa hiperintensidad en cuerno frontal bilateral y cuerpo caloso.

llazgos histopatológicos fueron zonas de desmielinización con ausencia de oligodendrocitos, infiltrado denso de MF CD68+, los cuales mostraban detritus intracitoplasmáticos PAS+ y LFB+ (Figura 5), algunos linfocitos T CD3+, proliferación astrocítica moderada en la sustancia blanca adyacente y manguitos perivasculares de linfocitos B CD20+; con menor proporción linfocitos T CD3+. Los axones se mostraron sin alteraciones mediante la tinción de Bielschowsky (Figura 5).

La evolución de ambos pacientes fue favorable después de tratamiento médico mediante administración de metilprednisolona en esquemas similares a los utilizados en el tratamiento de la esclerosis múltiple, con mejoría en sus funciones mentales superiores (Mini mental test: 25 puntos); la fuerza muscular en el segundo caso mejoró hasta la normalidad después de 3 meses de tratamiento y suspensión de la ingesta de alcohol.

Ambos pacientes continúan con seguimiento clínico sin mostrar recurrencia.

DISCUSIÓN

Desde su descripción inicial la enfermedad de Marchiafava-Bignami se pensó exclusiva de población mediterránea con desnutrición y consumidora de vino tinto de baja calidad.^{9,10} Actualmente se conocen informes en otros sitios geográficos. Se han descrito así mismo algunos casos de enfermedad de Marchiafava-Bignami no asociada a la ingesta de bebidas alcohólicas.² Los pacientes aquí presentados fueron interrogados intencionadamente y se corroboró su origen y ascendencia mexicana, el antecedente de alcoholismo y las lesiones selectivas del cuerpo caloso demostrados con resonancia magnética nuclear son muy orientadores para enfermedad de Marchiafava-

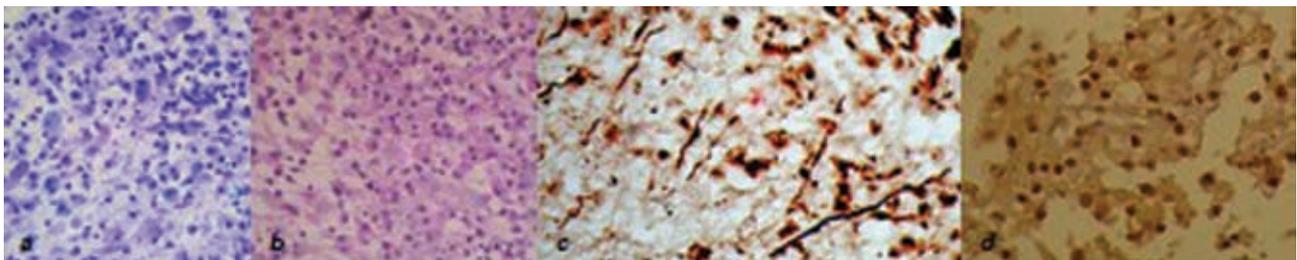


Figura 5. *a)* MF espumosos con productos de degradación de la mielina intracitoplasmáticos. (200X LFB), *b)* positivos para la tinción de PAS (200X). *c)* Axones preservados aunque separados entre sí por infiltrado inflamatorio, edema y restos celulares (200X, Bielschowsky). *d)* Linfocitos T en centro de la lesión (200X, IP, CD3).

Bignami. Las evidencias disponibles sugieren que ni las características étnicas ni el consumo crónico de etanol son factores etiológicos definitivos; se ha propuesto que alguna alteración metabólica o enzimática aún no definida podría predisponer a un subgrupo de alcohólicos al desarrollo de la enfermedad.^{11,4,12} Se ha propuesto una relación entre la enfermedad de Marchiafava-Bignami y la existencia de una deficiencia de vitamina B₁₂.¹³

La información obtenida mediante TC y especialmente, IRM, contribuirá indudablemente a identificar la lesión en tales pacientes. Las imágenes de RM muestran habitualmente una intensificación de la señal en T2 o zonas císticas con una disminución de la señal en T1 dentro del cuerpo calloso.¹⁴

Heinrich y col.⁶ definen dos subtipos clínico-radiológicos de la enfermedad con implicación pronóstica que se resume en el Cuadro 1. Los pacientes aquí presentados corresponden al subtipo B de la clasificación mencionada; el seguimiento clínico ha mostrado adecuada respuesta al tratamiento médico y a la disminución en el consumo de alcohol.

Se han utilizado también como herramienta diagnóstica el *Single-photon emission CT* (SPECT), donde se describe hipoperfusión frontal izquierda en ganglios basales y en lóbulos parietales de forma bilateral, sin embargo, no ha superado la utilidad de la resonancia magnética.^{15,16} Mediante estudios de tractografía oblicua, se ha observado disminución de la densidad de fibras en rodilla, cuerpo y rodete de cuerpo calloso, con terminación temprana en la sustancia blanca hemisférica, puente, pedúnculos cerebelosos, putámen y columna posterior de médula espinal, los fascículos que pueden ser afectados son: la comisura anterior, comisura posterior y fascículo córtico-espinal.^{17,18,19} Se han informado algunos casos de enfermedad de

Marchiafava-Bignami, donde la manifestación inicial fue hemorragia del cuerpo calloso, que se corroboró mediante tomografía de cráneo¹⁶, por lo que se ha propuesto este evento como factor etiológico.²⁰ En nuestros pacientes el estudio inicial fue IRM y no se evidenciaron lesiones hemorrágicas previas.

Desde su descripción, se conocen las características histopatológicas de la enfermedad de Marchiafava-Bignami con base únicamente en estudios anatómicos *post mortem* y no conocemos algún informe previo con confirmación histológica *pre mortem*. Dichas características en los dos pacientes presentados se resumen en el Cuadro 2.

En ambos casos podemos destacar la participación de linfocitos B CD 20+ que predominan en los espacios perivasculares, infiltrado de linfocitos T CD3+ y MF CD 68+ con abundantes restos intracitoplasmáticos de material PAS+ y LFB+ y zonas amplias de desmielinización abrupta (LFB-), preservación axonal, gliosis periférica y ausencia de oligodendrocitos. Las observaciones son muy similares en los 2 casos presentados e idénticas a las descritas en las placas de desmielinización subaguda de la esclerosis múltiple.¹⁵ La diferencia con la esclerosis múltiple se establece mediante criterios no histológicos debido a que estos son idénticos en ambas entidades: la afectación del cuerpo calloso en la esclerosis múltiple es excepcional y el antecedente de alcoholismo crónico es muy significativo para el diagnóstico de enfermedad de Marchiafava-Bignami así como la mejoría clínica de los pacientes al suspender el consumo de alcohol. La preservación de los axones es un dato definitivo para justificar la presencia de una lesión desmielinizante, lo cual no ocurre en los infartos del cuerpo calloso, en donde los axones se destruyen por la lesión isquémica, además de presentar la mayoría de las

Cuadro 1. Clasificación clínico-radiológica pronóstica de enfermedad de Marchiafava-Bignami^{6,12}

Clasificación de Heinrich ^{6,12}	Características clínico-radiológicas.
Tipo A	Inicio agudo caracterizado por estupor, coma y alteración piramidal. RM son lesiones hiperintensas en fase T2WI, que afecta todo el cuerpo calloso, además en la TAC se observan lesiones bien definidas hipodensas. Pronóstico desfavorable, discapacidad y muerte.
Tipo B	Menor alteración del estado de conciencia, caracterizado por deterioro sub-agudo o crónico del estado cognitivo, disartria, alteración de la marcha y síndrome de desconexión interhemisférica. IRM son lesiones focales hiperintensas en fase T2 WI en la rodilla del cuerpo calloso, sin embargo puede ser afectado en su totalidad. Son características de buen pronóstico.

Cuadro 2. Observaciones histopatológicas en pacientes con enfermedad de Marchiafava-Bignami

<i>Histopatología</i>	<i>Paciente 1</i>	<i>Paciente 2</i>
Zona desmielinización abrupta (LFB negativo)	+++	+++
Preservación axonal	Presente	Presente.
Hemosiderófagos.	-	-
Infiltrado de MF (CD68)	++	+++
Infiltrado linfocitos B (CD20)	Perilesional +++. Centro de lesión-.	Perilesional ++. Centro de lesión-.
Infiltrado de linfocitos T (CD3)	Perilesional +. Centro de la lesión +.	Perilesional +. Centro de la lesión ++.
Gliosis periférica	+	+++
Oligodendrocitos	-	-

+: *Leve*, ++: *moderado*, +++: *acentuado*, -: *ausente*.

veces numerosos hemosiderófagos como signo histológico de hemorragia antigua, dato que no corroboramos en nuestros casos, aunque se han informado casos de enfermedad de Marchiafava-Bignami con infiltrado periférico de hemosiderófagos.²⁰ La histopatología de la enfermedad de Marchiafava-Bignami es similar a la mielínolisis pontina, lo cual pudiera explicar algunos de sus mecanismos fisiopatológicos, sin embargo es raro encontrar las dos lesiones en el mismo paciente.²¹ Los mecanismos fisiopatológicos no están claramente establecidos.²² La participación de linfocitos B y T comentada en la literatura se puede evidenciar claramente en los dos casos presentados, en las zonas de desmielinización y en el tejido adyacente. Los linfocitos T participan como reguladores de respuesta inmune siendo las células presentadoras de antígenos las que inician la respuesta inflamatoria.²³ Se ha comentado la función de los astrocitos como reguladores de HLA B7 que pudieran participar en la desmielinización del sistema nervioso central, en modelos experimentales similares a la esclerosis múltiple.^{24,25}

Nuestros hallazgos muestran la pérdida selectiva de oligodendrocitos y astrocitos en zonas de desmielinización. En ninguno de los dos casos presentados realizamos IHQ para proteína básica de mielina, característica que sería muy importante definir en la enfermedad de Marchiafava-Bignami.

Hasta el momento no existe ningún consenso en el tratamiento de la enfermedad de Marchiafava-Bignami; sin embargo, se han utilizado esquemas similares a la esclerosis múltiple como esteroides y mianserina. Nuestros casos mostraron una respuesta favorable a los esteroides, lo cual demuestra que comparten fisiopatologías similares.^{21,26,27,28}

Las formas de lesión que mayor índice de supervivencia presentan son aquellas en donde únicamente existe desmielinización focal,^{29,30} como se presentaron en ambos casos.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Marchiafava-Bignami es una enfermedad poco frecuente, asociada con la ingesta crónica de alcohol y no restringida a la población mediterránea. Sus manifestaciones clínicas se deben a lesiones desmielinizantes del cuerpo caloso, con pérdida de oligodendrocitos, infiltrado de MF y linfocitos T y en cuya periferia hay proliferación astrogliar y manguitos perivasculares de linfocitos B. La confirmación histológica de la enfermedad mediante toma de biopsia permite descartar enfermedades neoplásicas de mal pronóstico como linfoma y GBM. Conocer la historia clínica y la topografía de las lesiones es indispensable para diferenciarla de la esclerosis múltiple ya que ambas tienen características histológicas idénticas.

REFERENCIAS

1. Marchiafava E, Bignami A. Sopra un alterazione del corpo caloso osservata in soggetti alcoolisti. Riv Patol Nerv 1903; 8:544-547.
2. Kosaka K, Aoki M, Kawasaki N, Adachi Y, Konuma I, Iizuka R. A non-alcoholic japanese patient with Wernicke's encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease. Clin Neuropathol 1984; 3:231-6.
3. Leong AS. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic indian male. Pathology. 1979; 11:241-9.
4. Canaple S, Rosa A, Mizon JP Marchiafava-Bignami disease. Interhemispheric disconnection, favourable outcome, neurological aspect. Rev Neurol 1992; 148:638-640.

5. Kohler CG, Ances BM, Coleman AR, Ragland JD, Lazarev M, Gur RC Marchiafava-Bignami disease: literature review and case report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13:67-76.
6. Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease. *J Neurol* 2004; 251:1050-9.
7. Friese SA, Bitzer M, Freudenstein D. Classification of acquired lesions of the corpus callosum with MRI. *Neuroradiology* 2000; 42:795-802.
8. Kuhlmann T, Schröter A, Dechent P. Diagnosis of multifocal B cell lymphoma with preceding demyelinating CNS lesions by single-voxel proton MR spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:259-262.
9. Navarro JF, Noriega S. Enfermedad de Marchiafava-Bignami. *Rev-Neurol.* 1999; 28:519-23.
10. Kosaka K, Aoki M, Kawasaki N. A non-alcoholic Japanese patient with Wernicke's encephalopathy and Marchiafava-Bignami disease. *Clin Neuropathol* 1984; 3:1-236.
11. Leong ASY. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic Indian male. *Pathology* 1979; 11:241-249.
12. Marjama J, Yoshino MT, Reese Ch. MarchiafavaBignami disease: premortem diagnosis of an acute case utilizing magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging* 1994;4:1069.
13. Heepe P, Nemeth L, Brune F, et al. MarchiafavaBignami disease: a correlative computed tomography and morphological study. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988;237:749.
14. Kawamura M, Shiota J, Yagishita T, Hirayama K. Marchiafava-Bignami disease: computed tomographic scan and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1985;18:1034.
15. Yahya C, Meryem Kaya , Semra S. Marchiafava-Bignami disease: cranial MRI and SPECT findings. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2002; 104:339-341.
16. Chang KH, Cha SH, Han MH. Marchiafava-Bignami disease: serial changes in corpus callosum on MRI. *Neuroradiology* 1992;34:480-482.
17. Haris I, Sair, Feroze B, Mohamed, Sunil Patel. Diffusion Tensor Imaging and Fiber-Tracking in Marchiafava-Bignami Disease. *Journal of Neuroimaging* 2006; 16:281-285.
18. Kamaki M, Kawamura M, Moriya H, Hirayama K. Callosal bleeding in a case of MarchiafavaBignami disease. *J Neurol Sci* 1996;136:869-872.
19. Ruiz-Martinez J, Martinez Perez-Balsa A, Ruibal M, et al. Marchiafava- Bignami disease with widespread extracallosal lesions and favourable course. *Neuroradiology* 1999; 41:40-43.
20. Shiota J, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of MarchiafavaBignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996; 136:903-905.
21. Kuhlmann T, Lassmann H, Brück W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2008; 115:275-287.
22. Mix E, Olsson T, Correale J, Baig S, Kostulas V, Olsson O, Link H: B cells expressing CD5 are increased in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1990; 79:21-27.
23. Kevin C. O'connor. The Neuroimmunology of Multiple Sclerosis: Possible Roles of T and B Lymphocytes in Immunopathogenesis. *J Clin Immunol* 2001; 21:81-93.
24. Correale J, Mix E, Olsson T, Kostulas V, Fredrikson S, Hojberg B, Link H: CD51 B cells and CD4-82 T cells in neuroimmunological diseases. *J Neuroimmunol* 1991; 32:123-132.
25. Antonio Iglesias, Jan Bauer. T-and b-cell responses to myelin Oligodendrocyte glycoprotein in Experimental autoimmune Encephalomyelitis and Multiple sclerosis. *Glia* 2001; 36:220-234.
26. Annegrit Gerlach, Eckard Oehm, Jens Wattochow. Use of high-dose cortisone in a patient with Marchiafava- Bignami disease. *J Neurol* 2003;250:758-760.
27. Jun Fukumoto, Takeo Suzuki. Marchiafava-Bignami disease treated by mianserin hydrochloride in short-term evaluated by neuropsychological analysis. *Psychogeriatrics* 2007;7:25-32.
28. Falangola MF, De Queiroz A. Necrose primaria do corpo caloso (Doença de Marchiafava-Bignami). *Arq Neuropsiquiatr* 1992;50:507-12.
29. Delangre T, Hannequin D, Clavier E, Denis P, Mihout B, Samson M. Maladie de Marchiafava-Bignami d'évolution favorable. *Rev Neurol* 1986;142:933-936.
30. Martínez Fernández R, Manzano L, Cabrera F, Arranz A. Enfermedad de Marchiafava-Bignami de evolución clínica favorable. *Rev Clin Esp* 1992; 190:431-443.