



Degeneración cerebelosa alcohólica

Continuación del artículo anterior: **Efectos del alcohol etílico sobre el sistema nervioso.**

Armando Martínez Martínez¹, Alberto Rábano Gutiérrez²

ESPAÑA

En alcohólicos crónicos se observa con frecuencia atrofia de la porción anterior del vermis superior y áreas adyacentes de los hemisferios cerebelosos (40). Su incidencia es muy elevada --casi el 27% de los alcohólicos y del 32 al 38,6% de los que presentan síndrome de Wernicke-Korsakoff (29,7)-- y puede aparecer de forma aislada o asociada a otros procesos relacionados con el alcoholismo. Se afectan más los hombres que las mujeres. El cuadro clínico se instaura lentamente, con inestabilidad troncal, ampliación de la base de sustentación y marcha atáxica.

Macroscópicamente, existe adelgazamiento de las laminillas cerebelosas y ensanchamiento de los surcos en el vermis rostral (fig. 4) y, en menor grado, en la cara superior de los hemisferios cerebelosos en zonas adyacentes al vermis. Microscópicamente, las lesiones son más intensas en las crestas de las laminillas que en la profundidad de los surcos, al contrario de lo que ocurre en las lesiones hipóxicas.

En las zonas afectadas existe pérdida de células de Purkinje (fig. 5) y pérdida parcheada variable de células granulares, atrofia de la capa molecular y gliosis de Bergmann (41,42); la pérdida de células de Purkinje es más marcada en alcohólicos con síndrome de Wernicke-Korsakoff (43). Con el método de Golgi se observa reducción de la arborización dendrítica y pérdida de espinas en las células de Purkinje restantes (44).

La atrofia cerebelosa que ocurre en el alcoholismo crónico posiblemente guarda relación con el déficit de tiamina más que con el efecto tóxico directo del alcohol.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami (EMB)

Se trata de un proceso raro caracterizado por desmielinización central del cuerpo caloso. Fue descrito originalmente en alcohólicos italianos adictos a vino tinto «peleón» y mal nutridos (45). Posteriormente se ha encontrado en mujeres, individuos de otras nacionalidades, en alcohólicos sin preferencias por un tipo determinado de bebidas (46) e incluso en no bebedores mal nutridos (47). Puede haber diferencias regionales, mostrando al parecer mayor incidencia en Francia que en otros países (23). Además de mostrar con frecuencia lesiones de esclerosis cortical laminar de Morel (36), la EMB se puede asociar a EW (46), a cambios morfológicos de tipo pelagroso en sistema nervioso central (23,25) e incluso a mielinitis pontina central (48,39). Antes se diagnosticaba sólo en autopsia, pero actualmente puede detectarse con tomografía computarizada y resonancia magnética (49), que ha aportado datos importantes sobre la evolución de este proceso (50) y la existencia de casos de evolución benigna (51,52).

Desde el punto de vista neuropatológico (36,53) se caracteriza macroscópicamente por la presencia de una zona de desmielinización, descolorida e incluso parcialmente quística o colapsada, en la zona central del cuerpo caloso, con afectación generalmente máxima en la rodilla y el cuerpo (fig. 6). De forma característica la lesión está muy bien delimitada de la sustancia blanca adyacente conservada, manteniéndose dos capas periféricas de fibras mielínicas a lo largo de las caras dorsal y ventral de esta comisura. La zona de desmielinización puede estar circunscrita en una zona más o

menos amplia del cuerpo caloso, pero puede extenderse ampliamente a la sustancia blanca hemisférica en forma de alas de mariposa (fig. 7). También se han encontrado lesiones desmielinizadas, en general bilaterales y simétricas, en quiasma, comisura anterior y pedúnculos cerebelosos medios, así como en la sustancia blanca hemisférica. Microscópicamente existe pérdida extensa de la mielina con preservación relativa de los axones, disminución del número de oligodendrocitos y abundantes macrófagos cargados de lípidos en las fases iniciales. Los astrocitos muestran en general escasos cambios reactivos, pero en las lesiones más destructivas puede haber gliosis y formación de quistes. Los vasos en y alrededor de la lesión suelen mostrar proliferación e hialinización parietal (fig. 8). En un estudio de correlación radiológico-neuropatológica se encontraron depósitos masivos de hemosiderina en macrófagos y astrocitos en la pared de una lesión quística del cuerpo caloso, que se relacionó con un aumento transitorio del contraste tomográfico en la fase subaguda, probablemente por hemorragia (54).

No se conoce la etiopatogenia de la EMB, pero suele asociarse con alcoholismo y mal nutrición, aunque no todos los casos tienen historia de abuso de alcohol. Lesiones similares se pueden producir en la intoxicación crónica con cianuros. En estudios seriados en una mujer se vió resolución casi completa de las imágenes patológicas descubiertas con tomografía computarizada y de resonancia magnética tras tratamiento con complejo vitamínico B (50). Estudios radiológicos cuantitativos cuidadosos en alcohólicos crónicos sin EMB evidencian atrofia con adelgazamiento del cuerpo caloso, sobre todo en la rodilla y el cuerpo (55).

Mielinolisis Pontina Central

Fué descrita en 1959 en 4 enfermos con mal nutrición severa, tres de ellos alcohólicos crónicos (56). En casos publicados posteriormente se ha expandido el espectro de procesos subyacentes, habiéndose descrito en trastornos electrolíticos severos, enfermedades debilitantes crónicas, cirrosis hepática y trasplante hepático, uremia, leucemia, enfermedad pulmonar crónica, quemaduras graves, etc. Aunque es más frecuente en individuos de mediana edad, se ha descrito también en niños (57,58). A veces aparece junto con otros procesos asociados a alcoholismo crónico, sobre todo con encefalopatía de Wernicke, pero también con cambios pelagrosos e incluso con enfermedad de Marchiafava-Bignami (48,38). El diagnóstico clínico es difícil pero su sospecha puede corroborarse con técnicas de radiodiagnóstico (59,60), aunque las lesiones pueden pasar inadvertidas inicialmente (61). La tomografía computarizada y la resonancia magnética han permitido identificar las fases iniciales del proceso y casos con recuperación completa.

Neuropatológicamente, la lesión típica consiste en una zona triangular o romboidal descolorida en la porción central de la base de la protuberancia, desmielinizada y parcialmente necrótica (fig. 9), que puede incluso estar cavitada. Su tamaño varía de lesiones mínimas, detectables sólo en cortes histológicos (62), a lesiones extensas que afectan casi toda la superficie de corte transversal de la base del puente.

Generalmente, queda intacto al menos un fino ribete mielínico en los bordes laterales y anterior de la protuberancia. Ocasionalmente las lesiones son bífidas, en alas de mariposa, por afectación de las porciones laterales, preservando la línea media del puente. La desmielinización suele ser máxima en las porciones medial y rostral de la protuberancia, con extensión variable al tegmento y, raras veces, en sentido rostral hacia el mesencéfalo. Caudalmente la desmielinización suele detenerse en la unión bulbotuberancia. Sólo raras veces se afecta el bulbo raquídeo.

Microscópicamente (fig. 10), la lesión corresponde a una zona bien delimitada de desmielinización con preservación de los axones y de los cuerpos neuronales dentro del área afectada, lo que distingue este proceso de un infarto. En las fases iniciales hay numerosos macrófagos espumosos pero escaso o nulo infiltrado inflamatorio perivascular. Los oligodendrocitos están muy reducidos en número o incluso faltan. Ocasionalmente, en el centro de las lesiones más severas se produce necrosis y cavitación, pero incluso entonces, en la zona periférica se reconocen neuronas conservadas. Alrededor de las lesiones se pueden encontrar axones fragmentados y formación de hinchazones argirófilas procedentes de los mismos. Las fibras más afectadas son las pontocerebelosas transversas, seguidas de las vías largas rostrocaudales.

Inmunohistoquímicamente se ha descrito en las fases iniciales una disminución de tinción para proteína gliofibrilar ácida y en las lesiones antiguas se refiere una «**distrofia astroglial**» (63), sugiriendo que estos cambios pueden ser importantes en la patogénesis de la MPC. En la zona lesionada y a su alrededor hay astrocitosis reactiva y ocasionales astrocitos tipo II de Alzheimer. El

estudio ultraestructural está limitado por artefactos; se ha descrito dehiscencia intramielínica, con vacuolización y ruptura de las vainas (64,65), mecanismo diferente al de otras enfermedades desmielinizantes, como esclerosis múltiple, pero similar al que se ve en algunos procesos tóxicos y metabólicos (65).

En el 10% de los casos, sobre todo en los más severos, se encuentran focos de desmielinización extrapontinos a nivel del estriado, cápsulas interna y externa, tálamo, cuerpos geniculados laterales, comisura anterior, fórnix y sustancia blanca de las laminillas cerebelosas (57,58,59,66,67,39).

La patogenia de la mielinólisis pontina central no se conoce completamente. En base a datos clínicos y experimentales, parece que guarda relación con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y en particular con hiponatremia, sobre todo si es crónica y cuando se corrige de forma excesivamente rápida o en exceso (68,69,70,71). Otra teoría apunta a la hiperosmolaridad o hipertonicidad relativa o absoluta, más que a la alteración específica de los niveles de sodio (67,72,73). Pero hay casos recientes que cuestionan este mecanismo y se han propuesto otras hipótesis, como hipofosfatemia (74). No se conoce la base de la afectación preferentemente pontina de la desmielinización. Algunos lo atribuyen a edema en áreas donde se interpone sustancia gris entre bandas de fibras mielínicas longitudinales y transversales (68), en las que una mayor proporción de células oligodendrogiales se encuentra en estrecha proximidad a la sustancia gris más vascularizada (73). El edema ocurriría por aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica por lesión osmótica en el endotelio (72,75).

Neuropatía Alcohólica

Es una de las formas más frecuentes de polineuropatía. Estudios electromiográficos revelan anomalías en el 93% de los alcohólicos, aunque muchos de ellos estén asintomáticos, a pesar de mostrar signos clínicos de neuropatía. Usualmente ocurre en el contexto de alcoholismo crónico, en general severo; se desarrolla insidiosamente y cursa como una neuropatía sensitivo-motora distal y simétrica. A veces hay disfonía por afectación vagal, así como síntomas autonómicos, aunque éstos suelen ser raros, aparte de la anhidrosis distal en los pies.

Desde el punto de vista neuropatológico la primera lesión que se evidenció fué desmielinización segmentaria (76). Luego se encontró degeneración axonal (77), demostrándose que la desmielinización segmentaria era consecuencia de un proceso degenerativo axonal distal (78,79,80). La severidad de las lesiones (depleción de fibras mielínicas, degeneración activa) guarda relación directa con la cronicidad del proceso.

El parecido anatomoclínico de la neuropatía alcohólica con la que ocurre en el beriberi y la frecuente asociación de deficiencias nutritivas en el alcoholismo crónico ha hecho pensar que la neuropatía alcohólica es el resultado del déficit de tiamina y no del efecto tóxico directo del alcohol, aunque éste no está excluido (79), pero no hay una demostración clara ni un modelo experimental animal satisfactorio.

Existen pocos datos con respecto a la **neuropatía autónoma alcohólica**. Muestreos con tests para la detección de alteraciones funcionales vegetativos (simpáticas y parasimpáticas) evidencian una proporción variable de alteraciones (81,82), sobre todo en los grupos de más edad, en mujeres y cuando existe enfermedad hepática establecida (81), así como un aumento de la mortalidad en los pacientes con neuropatía vagal (82). Los estudios morfológicos en el vago en alcohólicos crónicos son escasos. Un estudio morfométrico (73) demuestra en todos los casos estudiados una disminución significativa de la densidad de fibras mielínicas en la parte distal del nervio y degeneración axonal compatible con neuropatía retrógrada, previamente descrita (69).

OTRAS LESIONES

Mielopatía alcohólica: La mayoría de los casos de mielopatía descrita en alcohólicos se ha relacionado con cirrosis severa y shunts portocava y de hecho han sido denominadas «*mielopatías por shunt*». Sin embargo, se han publicado 5 casos de mielopatía progresiva en pacientes alcohólicos bien nutridos y en los que la abstinencia detuvo la progresión del proceso, aunque sin mejoría (83). No existen estudios neuropatológicos sobre este cuadro.

Una alteración frecuente en la médula espinal de los alcohólicos es la degeneración de los cordones posteriores, secundaria a neuropatía periférica.

Miopatía alcohólica: En el curso del alcoholismo crónico se puede desarrollar una miopatía aguda (84) caracterizada morfológicamente por mionecrosis, presencia de vacuolas lipídicas en las fibras tipo 1, infiltrado inflamatorio y fenómenos regenerativos. Con el paso del tiempo se observa fibrosis, desaparecen las vacuolas lipídicas y hay atrofia de fibras tipo 2B (85).

También puede asociarse miositis con cuerpos de inclusión al alcoholismo (84).

Al parecer relacionada con la hepatopatía crónica, en el curso del alcoholismo existe aumento de fenómenos de **distrofia neuroaxonal** (86,87,88), así como presencia de glía tipo II de Alzheimer tipo II, como consecuencia del desarrollo de encefalopatía hepática.

Aunque se ha descrito la aparición de **neuropatía óptica** en el alcoholismo, posiblemente sea debida a déficit de vitaminas B o a contaminación de las bebidas alcohólicas con metanol.

Síndrome Alcohólico Fetal (SAF)

El SAF comprende un amplio espectro de lesiones, neurológicas y somáticas, debidas al efecto del alcoholismo materno sobre el feto. Se ha estimado su incidencia en 0,33/1.000 nacidos vivos; sin embargo, como sus efectos son difíciles de reconocer en el neonato y la disfunción del SN central puede no ser evidente hasta varios años después, la incidencia verdadera del SAF puede ser mucho más alta. En la actualidad se considera que es la causa más frecuente de retardo mental y de otros defectos del nacimiento, por encima del síndrome de Down o la espina bífida. Además de la cantidad de alcohol ingerida existen otros factores que intervienen en la vulnerabilidad al desarrollo de SAF, como diferencias genéticas del metabolismo del alcohol en la madre, asociación de otras drogas y patrón de la ingesta. En este sentido, las borracheras parecen ser más nocivas que la misma o mayor cantidad de alcohol consumida de forma repartida. Ni siquiera se sabe con certeza si la causa de las múltiples manifestaciones del SAF es por efecto tóxico directo del alcohol, a causa de deficiencias nutricionales asociadas o si se debe a posibles trastornos de la perfusión sanguínea intrauterina.

Las manifestaciones del SAF se han agrupado en 4 categorías (89): **1) disfunción y malformaciones del SNC** (retardo mental, irritabilidad, temblor, convulsiones, hipotonía, síntomas cerebelosos), **2) retardo pre y postnatal del crecimiento**, **3) anomalías craneo-faciales** características (hipoplasia de la cara, fisuras parpebrales cortas, pliegues epicánticos, puente nasal bajo con nariz corta y labio superior hipoplásico) y **4) malformaciones** orgánicas y en las extremidades.

Pese a la alta incidencia del SAF, los estudios neuropatológicos detallados son relativamente escasos (90,91,92,93). Las lesiones más constantes son: malformaciones cerebrales y cerebelosas de gravedad variable (microcefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, porencefalia, arrinencefalia con agenesia del cuerpo calloso, siringomielia, malformación de Dandy-Walker, hidranencefalia), reducción de la sustancia blanca cerebral, heterotopias neurogliales periventriculares y leptomeníngeas. Son frecuentes las anomalías oculares. Estudios cuantitativos realizados en corteza cerebral con el método de Golgi revelan en las células piramidales hipoplasia dendrítica y disminución significativa del número de espinas con alteraciones de su morfología (92).

En animales de experimentación se ha demostrado el desarrollo de numerosas alteraciones que confirman el efecto nocivo del alcohol sobre el SN en desarrollo y que varían según la fase en que se aplica el tóxico. Así, se pueden producir malformaciones cerebrales, alteraciones de la emigración neuronal y heterotopias neurogliales, retardo de la maduración cerebelosa, trastornos de la gliogénesis, alteraciones oculares, etc. (84). También se ha encontrado disminución de la expansión dendrítica en neuronas corticales (94). Parece que algunos cambios revierten en el período postnatal (95).

BIBLIOGRAFÍA

1.

Graham DI, Thomas A, Gennarelli A. Trauma. En: Greenfield's Neuropathology, ed por DI Graham y PL Lantos. London: Oxford University Press 1997, V.I: 197-262.

2. Kalimo H, Kaste M, Haltia M. Vascular diseases. En: Greenfield's Neuropathology, ed por DI Graham y PL Lantos. London: Oxford University Press 1997, V.I: 315-96.

3.

Cavanagh JB. Toxic and deficiency disorders. En: Symmer's Systemic Pathology, V.4: Nervous System, Muscle and Eyes, ed por RO Weller. Edinburgh: Churchill Linigstone, 1990: 244-308.

4.

Verity MA. Toxic disorders. En: Greenfield's Neuropathology, ed por DI Graham y PL Lantos. London: Oxford University Press 1997, V.I: 755-811.

5.

Cravioto H, Korein J, Silberman J. Wernicke's encephalopathy: A clinical and pathological study of 28 autopsied cases. Arch Neurol 1961; 4: 510-19.

6.

Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology Vol 28. Amsterdam: North-Holland Publishing Co 1976: 243-70.

7.

Harper C. The incidence of Wernicke's encephalopathy in Australia -A neuropathological study of 131 cases. J Neurol Neurosurg Psichiatry 1983; 46: 593-8.

8.

Torvik A. Topographic distribution and severity of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. Clin Neuropathol 1987; 6: 25-9.

9. Harper C, Butterworth R. Nutritional and metabolic disorders. In: Graham DI, Lantos PL, eds. Greenfield's Neuropathology. London: Edward Arnold 1997: 601-655.

10.

Charness ME, De La Paz RL. Mammillary body atrophy in Wernicke's encephalopathy: antemortem identification using magnetic resonance imaging. Ann Neurol 1987; 22: 595-600.

11.

Naidoo DP, Bramdev A, Cooper K. Autopsy prevalence of Wernicke's encephalopathy in alcohol-related disease. S Afr Med J 1996; 86: 1110-2.

12.

Pena CE. Wernicke's encephalopathy: report of seven cases with severe nerve cell changes in the mamillary bodies. Am J Clin Pathol 1969; 51: 603-9.

13.

Byrne C, Halliday G, Ellis J, Harper C. Thalamic vacuolation in acute Wernicke's encephalopathy. Metab Brain Dis 1993; 8: 107-13.

14.

Mair WGP, Warrington GK, Weiskrantz L. Memory disorder in Korsakoff's psychosis. *Brain* 1979; 102: 749-83.
15.

Mayes AR, Meudell PR, Mann D, Pickering A. Locations of the lesions in Korsakoff syndrome: neuropathological data on two patients. *Cortex* 1988; 24: 367-88.
16.

Halliday G, Cullen K, Harding A. Neuropathological correlates of memory dysfunction in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcoholism* 1994; 2(Suppl): 247-53.
17.

Torvik A. Two types of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1985; 11: 179-90.

18. Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt A. Loss of neurons in nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1983; 61: 101-8.
19.

Halliday G, Ellis J, Harper C. The locus coeruleus and memory: a study of chronic alcoholism with and without the memory impairment of Korsakoff's psychosis. *Brain Res* 1992; 598: 33-7.
20.

Halliday G, Ellis J, Heard R, Caine D, Harper C. Brainstem serotonergic neurons in chronic alcoholics with and without the memory impairment of Korsakoff's psychosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 567-79.

21. Ishii N, Nishihara Y. Pellagra among chronic alcoholics: Clinical and pathological study of 20 necropsy cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1981; 44: 209-15.
22.

Hauw JJ, De Baecque C, Hausser-Hauw C, Serdaru M. Chromatolysis in alcoholic encephalopathies. Pellagra-like changes in 22 cases. *Brain* 1988; 111: 843-57.
23.

Ishii N, Nishihara Y. Pellagra encephalopathy among tuberculous patients: its relation to isoniazid therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 628-34.
24.

Serdaru M, Hausser-Hauw C, Laplane D et al. The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. A retrospective analysis of 22 cases studied pathologically. *Brain* 1988; 111: 829-42.
25.

Leigh D. Pellagra and the nutritional neuropathies: a neuropathological review. *J Ment. Sci* 1952; 98:130-142.
26.

Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321: 442-54.
27.

Kril JJ., Halliday GM, Svoboda MD, Cartwright H. The cerebral cortex is damaged in chronic alcoholics. *Neuroscience* 1997; 79: 983-98.
28.

Harper CG, Blumberg PC. Brain weights in alcoholics. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1982; 45: 838-40.
29.

Torvik A, Lindboe CF, Rodge S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982; 56: 233-48.
30.

Harper C, Kril JJ. Brain atrophy in chronic alcoholic patients: a quantitative pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 211-7.
31.

De La Monte SM Disproportionate atrophy of cerebral white matter in chronic alcoholics. *Arch Neurol* 1988; 45: 990-2.
32.

Jernigan TL, Schafer K, Butters N, Cermak LS. Magnetic resonance imaging of alcoholic Korsakoff's patients. *Neuropsychopharmacol* 1991; 4: 175-86.
33.

Kril JJ, Harper CG. Neuronal counts from four cortical regions of alcoholic brains. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989; 79: 200-4.
34.

Jensen GB, Pakkenberg B. Do alcoholics drink their neurons away? *Lancet* 1993; 342: 1201-4.
35.

Löken AC. Ethyl Alcohol. En: *Pathology of the Nervous System, V.2*, ed. por J Minckler. New York, McGraw-Hill, 1971: 1671-8.
36.

Castaigne P, Buge A, Cambier J, Escourolle R, Rancurel G. La maladie de Marchiafava-Bignami: Étude anatomoclinique de dix observations. *Rev Neurol (Paris)* 1971; 125: 179-96.
37.

Naeije R, Franken L, Jacobovitz D, Flament-Durand J. Morel's laminar sclerosis. *Eur Neurol* 1978; 17: 155-9.

38.

Regadera JF, Enriquez R, Morales M, Gutierrez M, de Lorenzo A, Cambronero JA. Asociación de enfermedad de Marchiafava-Bignami con mielínolisis pontina central y esclerosis laminar de Morel: presentación de un caso. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 117-20.

39. Okeda R, Kitano M, Sawabe M, Yamada I, Yamada M. Distribution of demyelinating lesions in pontine and extrapontine myelinolysis--three autopsy cases including one case devoid of central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1986; 69: 259-66.

40.

Victor M, Adams RD, Mancall EL. A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. *Arch Neurol* 1959; 71: 579-688.

41.

Torvik A, Torp S. The prevalence of alcoholic cerebellar atrophy. A morphometric and histological study of autopsy material. *J Neurol Sci* 1986; 75: 43-51.

42.

Phillips SC, Harper CG, Kril JJ. A quantitative histological study of the cerebellar vermis in alcoholic patients. *Brain* 1987; 110: 301-14.

43. Phillips SC, Harper CG, Kril JJ. The contribution of Wernicke's encephalopathy to alcohol-related cerebellar damage. *Drug Alcohol Rev* 1990; 9: 53-60.

44.

Ferrer I, Fábregues I, Pineda M, Gracia I, Ribalta T. A Golgi study of cerebellar atrophy in human chronic alcoholism. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1984; 10: 245-53.

45.

Marchiafava E, Bignami A. Sopra un alterazione del corpo callosa osservata in sogetti alcoolista. *Riv Patol Nerv Ment* 1903; 8: 544-9.

46.

Koeppen AH, Barron KD. Marchiafava-Bignami disease. *Neurology* 1978; 28: 290-4.

47.

Leong ASV. Marchiafava-Bignami disease in a non-alcoholic Indian male. *Pathology* 1979; 11: 241-9.

48.

Ghatak NR, Hadfield MG, Rosenblum WI. Association of central pontine myelinolysis and Marchiafava-Bignami disease. *Neurology* 1978; 28: 1295-8.

49.

Kawamura M, Shiota J, Yagishita T, Hirayama K. Marchiafava-Bignami disease: computed

tomographic scan and magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1985; 18: 103-4.
50.

Tobita M, Mochizuki H, Takahashi S, Onodera H, Itoyama Y, Iwasaki Y. A case of Marchiafava-Bignami disease with complete recovery: sequential imaging documenting improvement of callosal lesions. *Tohoku J Exp Med*, 1997; 182: 175-9.
51.

Izquierdo G, Quesada MA, Chacon J, Martel J. Neuroradiologic abnormalities in Marchiafava-Bignami disease of benign evolution. *Eur J Radiol*, 1992; 15: 71-4.

52. Canaple S, Rosa A, Mizon JP. Maladie de Marchiafava-Bignami: disconnexion interhemispherique, evolution favorable. *Aspect neuroradiologique. Rev Neurol (Paris)* 1992; 4: 638-40.

53.

Ironside R, Bosanquet FD, McMenemey WH. Central demyelination of the corpus callosum (Marchiafava-Bignami disease) with report of a second case in Great Britain. *Brain* 1961; 84: 212-30.

54.

Shiota JI, Nakano I, Kawamura M, Hirayama K. An autopsy case of Marchiafava-Bignami disease with peculiar chronological CT changes in the corpus callosum: neuroradiopathological correlations. *J Neurol Sci* 1996; 136: 90-3.

55. Pfefferbaum A, Lim KO, Desmond JE, Sullivan EV. Thinning of the corpus callosum in older alcoholic men: a magnetic resonance imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20: 752-7.

56.

Adams RA, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: A hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 154-72.
57.

Wright DG, Lauren R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979; 102: 361-385.
58.

Estol CJ, Faris AA, Martínez J, Ahdab-Barmada M. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology* 1989; 39: 493-8.

59.

Thompson DS, Hutton JT, Stears JC, Sung JH, Norenberg MD. Computed tomography in the diagnosis of central and extrapontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1981; 38: 243-6.

60.

Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, Elias SB. Central pontine myelinolysis after rapid correction of hyponatremia: A magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 1988; 23: 389-91.

61. Clifford DB, Gado MH, Levy BK. Osmotic demyelination syndrome: lack of pathologic and radiologic imaging correlation. *Arch Neurol* 1989; 46: 343-7.

62.

Goebel HH, Zue PH. Central pontine myelinolysis. A clinical and pathological study of 10 cases. *Brain* 1972; 95: 495-504.
63.

Gocht A, Lohler J. Changes in glial cell markers in recent and old demyelinated lesions in central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990; 80: 46-58.
64.

Forno LS, Rivera L. Central pontine myelinolysis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1975; 34: 77.
65.

Powers JM, McKeever PE. Central pontine myelinolysis. An ultrastructural and elemental study. *J Neurol Sci* 1976; 29: 65-81.
66.

Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987; 6: 262-70.
67.

McComb RD, Peiffer RF, Casey JH, Wolcott G, Till DJ. Lateral pontine and extrapontine myelinolysis associated with hypernatremia and hypoglycemia. *Clin Neuropathol* 1989; 8: 284-8.
68.

Messert B, Orrison WM, Quagliari CE. Central pontine myelinolysis: consideration on etiology, diagnosis, and treatment. *Neurology* 1979; 29: 2-60.
69.

Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS. Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 1982; 11: 128-35.
70.

Laureno R. Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 1983; 13: 232-42.
71.

Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-42.
72.

McKee AC, Winkleman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients. Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988; 38: 1211-7.
73.

Riggs JE, Schochet SS. Osmotic stress, osmotic myelinolysis, and oligodendrocyte topography. Arch Pathol Lab. Med 1989; 113: 1386-8.

74.

Peeters A, Van de Wyngaert F, Van Lierde M, Sindic CJ, Laterre EC. Wernicke's encephalopathy and central pontine myelinolysis induced by hyperemesis gravidarum. Acta Neurol Belg 1993; 93: 276-82.

75.

Norenberg MD. A hypothesis of osmotic endothelial injury: a pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. Arch Neurol 1983; 40: 66-9.

76.

Denny-Brown D. The neurological aspects of thiamine deficiency. Fed Proc 1958; 17 (Suppl 2): 35-9.

77.

Bischoff A. Die alkoholische Polyneuropathie: klinische, ultrastrukturelle und pathogenetische Aspekte. Dtsch Med Wochenschr 1971; 96: 317-22.

78.

Walsh JC, McLeod JG. Alcoholic neuropathy. An electrophysiological and histological study. J Neurol Sci 1970; 18: 459-69.

79.

Behse F, Buchtal F. Alcoholic neuropathy: clinical, electrophysiological, and biopsy findings. Ann Neurol 1977; 2: 95-110.

80.

Said G, Landrieu P. Etude quantitative des fibres nerveuses isolées dans les polynévrites alcooliques. J Neurol Sci 1978; 35: 317-30.

81. Barter F, Tanner AR. Autonomic neuropathy in an alcoholic population. Postgrad Med J 1987; 63: 1033-36.

82.

Johnson RH, Bobinson BJ. Mortality in alcoholics with autonomic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiat 1988; 51: 476-80.

83.

Sage JI, Van Uitert RL, Lepore FE. Alcoholic myelopathy without substantial liver disease. A syndrome of progressive dorsal and lateral column dysfunction. Arch Neurol 1984; 41: 999-1001.

84.

Weller RO, Cumming WJK, Mahon M. Diseases of muscle. En: Greenfield's Neuropathology, ed por DI Graham y PL Lantos. London: Oxford University Press 1997, V.2: 489-581.

85. Thomas PK, Landon DN, King RHM. Pathology of muscle diseases. En: Symmer's Systemic

Pathology, V.4: Nervous System, Muscle and Eyes, ed por RO Weller. Edinburgh: Churchill Linigstone, 1990: 604-65.
86.

Seitelberger F. Neuropathological conditions related to neuroaxonal dystrophy. Acta Neuropathol (Berlin) 1871; (Suppl V): 17-29.
87.

Yagishita S. Morphological investigation of axonal swellings and spheroids in various human diseases. Virchows Arch Path Anat 1978; 378: 181-97.
88.

Jellinger K. Neuroaxonal dystrophy: Its natural history and related diseases. Progr Neuropathol 1973; 2: 129-80.
89.

Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome: A review of the world literature. New Eng J Med 1978; 298: 1063-7.
90.

Peiffer J, Majewski F, Fischbach H, Bierch JR, Volk B. Alcohol embryo- and fetopathy: neuropathology of 3 children and 3 fetus. J Neurol Sci 1979; 41: 125-37.
91.

Wisniewski K, Dambaska W, Sher JH, Qazi Q. A clinical neuropathology study of the fetal alcohol syndrome. Neuropadiatrics 1983; 14: 197-201.
92.

Ferrer I, Galofre E. Dendritic spine abnormalities in fetal alcohol syndrome. Neuropediatrics 1987; 18: 161-3.
93.

Coulter CL, Leech RW, Schaefer GB, Scheithauer BW, Brumback RA. Midline cerebral dysgenesis, dysfunction of the hypothalamic-pituitary axis, and fetal alcohol effects. Arch Neurol 1993; 50: 771-5.
94.

Fábregues I, Ferrer I, Gairi JM, Cahuana A, Giner P. Effects of prenatal exposure to ethanol on the maturation of the pyramidal neurons in the cerebral cortex of the guinea pig: A quantitative Golgi study. Neuropathol Appl Neurobiol 1985; 11: 291-8.
95.

López-Tejero D, Ferrer I, Llobera M, Herrera E. Effects of prenatal ethanol exposure on physical growth, sensory reflex maturation and brain development on the rat. Neuropathol Appl Neurobiol 1986; 12: 251-60.

¹ *Departamento de Anatomía Patológica, Sección de Neuropatología, Hospital Clínico de San Carlos, Madrid.* ² *Laboratorio de Neuropatología, Fundación Hospital Alcorcón, Madrid.*

FUENTE: *Revista Española de Patología*, Vol. 35, No. 1, 2002.
<http://www.pgmacline.es/revpatologia/volumen35/vol35-num1/vol35-06.htm>

