

Historia de las enfermedades carenciales del sistema nervioso

M. Balcells

Servicio de Neurología. Hospital Universitari del Sagrat Cor, Barcelona, España.

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades carenciales del sistema nervioso son conocidas desde los primeros testimonios escritos y gráficos de la humanidad. Inicialmente la etiología de las enfermedades carenciales acontecía en los periodos de hambre y conflictos bélicos, y afectaba fundamentalmente a los prisioneros de guerra. A finales del siglo XIX y durante el siglo XX, a la dieta insuficiente se añadió como causa de manifestaciones neurológicas el consumo de bebidas alcohólicas. El objetivo de este trabajo es doble: por una parte, dar a conocer la primera descripción de los síndromes neurológicos carenciales y, por otra, mostrar la complejidad de algunos cuadros que requieren estudios interdisciplinares, como se comprueba en el caso del déficit de vitamina B₁₂.

Material y métodos. Para realizar el presente estudio hemos utilizado, en la mayoría de los casos, los artículos en los que se describe un síndrome o un cuadro clínico por vez primera, localizados en la biblioteca histórica de la Sociedad Española de Neurología. Esta bibliografía se ha ampliado utilizando las bases de datos Medline e Índice Médico Español.

Conclusiones. En ciertas entidades consideradas individualizadas, el estudio clínico de las mismas finaliza con su unificación en un único síndrome, como el de Wernicke-Korsakoff. Al mismo tiempo, en algunos enfermos coinciden manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de distintas entidades, como en el caso de la ambliopía nutricional, en los que se han encontrado lesiones propias de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff. En los cuadros descritos se confirma que es preciso un estudio interdisciplinar para el conocimiento completo de las distintas entidades.

PALABRAS CLAVE

Enfermedades carenciales del sistema nervioso, encefalopatía de Wernicke-Korsakoff, pelagra, beriberi, enfermedad de Marchiafava-Bignami, mielínolisis centropontina, degeneración cerebelosa cortical, ambliopía nutricional

Introducción

Desde la Antigüedad, la nutrición deficiente se ha reconocido como causa de diversas enfermedades neurológicas; otras veces el abuso del alcohol se ha considerado causa de cuadros análogos. De forma progresiva, el déficit nutritivo y el alcoholismo se han identificado como la causa de diversos síndromes neurológicos. Russell Brain, en el capítulo sobre la encefalopatía de Wernicke de su tratado de neurología, escribió:

El déficit de aneurina se atribuye a varias causas. En los prisioneros de guerra, la encefalopatía de Wernicke se atribuye a una dieta inadecuada y, en la vida civil, las causas son las mismas que originan el beriberi, es decir, una dieta inadecuada, alcoholismo crónico, trastornos gastrointestinales, espe-

cialmente carcinoma de estómago, y los vómitos incoercibles del embarazo^{1(p718)}.

Worrall y Rowland, en *Merritt's Neurology*, escriben: "El abuso de alcohol es la mayor causa de malnutrición y está asociado con numerosos síndromes neurológicos"^{2(p1092)}.

Estas consideraciones motivan que varios síndromes neurológicos se estudien en los capítulos referidos a las enfermedades carenciales o bien en el del alcoholismo.

El objetivo de este trabajo es doble: por una parte dar a conocer la primera descripción de los síndromes neurológicos carenciales y, por otra, dar a conocer la complejidad de algunos cuadros que requieren estudios interdisciplinares, como se comprueba en el caso del déficit de vitamina B₁₂.

Material y métodos

Para realizar el presente estudio hemos utilizado, en la mayoría de los casos, los artículos en los que se describe un síndrome o un cuadro clínico por vez primera, localizados en la biblioteca histórica de la Sociedad Española de Neurología. Se ha empleado la bibliografía considerada clásica sobre este tema; iniciándose con los trabajos originales de Casal en el siglo XVIII, comprendiendo las aportaciones clásicas de Wernicke y Korsakoff de finales del siglo XIX, y finalizando con la descripción de nuevas entidades como la encefalopatía de Marchiafava-Bignami y la mielinolisis centropontina, descrita en 1959 por Adams, Victor y Mancall (tabla 1). Esta bibliografía se ha ampliado utilizando la base de datos Medline.

Encefalopatía de Wernicke-Korsakoff

La encefalopatía de Wernicke (EW) se caracteriza por dificultad de concentración, estado confusional y alteraciones del sueño, que pueden evolucionar a estupor y coma. La exploración detecta nistagmus y oftalmoplejía. En algunos casos son llamativos los signos y síntomas de polineuropatía³.

Karl Wernicke (1848-1905) describió en 1881 la historia clínica de 3 enfermos, que consideró que sufrían una nueva entidad clínica. Uno de los enfermos había bebido ácido sulfúrico: presentó vómitos y anorexia, y falleció 12 días después. Los otros 2 eran alcohólicos crónicos que ingresaron por un cuadro de delirium tremens y fallecieron a los pocos días. El cuadro clínico comenzaba por vómitos, trastornos del sueño, estado confusional, oftalmoplejía y nistagmus, ataxia, alteraciones de la memoria reciente y, en casos de larga supervivencia, confabulación y polineuropatía. El estudio neuropatológico mostró microhemorragias alrededor de la sustancia gris del III y IV ventrículo y acueducto, así como inflamación de la papila óptica. Wernicke denominó al cuadro ‘polioencefalitis hemorrágica’, y comprobó la relación entre la clínica y la localización de las lesiones³.

Existen antecedentes de cuadros análogos como el de Dardel, que en 1868 describió en un alcohólico, con delirium tremens, la presencia de diplopía⁴. Gayet describió en 1875 un caso clínico con anatomía patológica parecido a los casos de Wernicke; pero las lesiones eran más extensas, afectaban la pineal, el tegmentum y la parte alta

Tabla 1. Principales cuadros neurológicos debidos a déficit nutritivo y alcoholismo crónico

Entidad	Primera descripción	Manifestaciones clínicas
Encefalopatía de Wernicke	1881; Karl Wernicke	Deterioro funciones superiores con letargia, amnesia, oftalmoplejía y ataxia
Síndrome de Korsakoff	1887; Sergei Korsakoff	Demencia con amnesia y confabulación
Pelagra	1735; Gaspar Casal	Dermatitis, diarrea, amnesia, alucinaciones y demencia
Beriberi	1642; Jacobus Bontius	Polineuropatía periférica con parestesias (<i>burning feet</i>), hipoestesia, paresia, amiotrofia de predominio en extremidades inferiores, edemas e insuficiencia cardíaca
Enfermedad de Marchiafava-Bignami	1903; Ettore Marchiafava y Amico Bignami	Labilidad emocional, delirio, temblor, afasia, ataxia, estupor y demencia
Mielinolisis centropontina	1959; Raymond D. Adams, Maurice Victor y Elliott L. Mancall	Trastornos del comportamiento, disartria, mutismo, oftalmoplejía, disfagia, paraplejía o tetraplejía, convulsiones y coma
Cuadros por déficit de Vitamina B12	1887; Ludwig Lichtheim 1900; J. S. Risien Russell, Frederick E. Batten y James Collier	Parestesias dolorosas (<i>burning feet</i>), pérdida de la sensibilidad vibratoria y artrocinética, Babinski, hiperreflexia o arreflexia si la neuropatía periférica es muy intensa. Con menor frecuencia alteración de funciones superiores y neuritis óptica. Lesión de los cordones medulares posteriores y haz corticoespinal, y paraplejía.
Degeneración cerebelosa	1959; Raymond D. Adams, Maurice Victor y Elliott L. Mancall	Ataxia con ausencia de disimetría en extremidades superiores y nistagmus ocasional
Ambliopía nutricional	1914; Heinrich Bickel 1944; Raymond D. Adams y Charles S. Kubik	Atrofia óptica, escotomas centrales y disminución de agudeza visual. Puede asociarse polineuropatía y síndrome de Wernicke-Korsakoff.
Demencia alcohólica	1939; F. Morel	Temblor intencional, estereotipias manuales, irritabilidad, insomnio, rigidez, espasticidad y demencia. Lesión selectiva de la III capa del córtex frontal.



Figura 1. Karl Wernicke (1848-1905)



Figura 2. Sergei Korsakoff (1853-1900)

del puente⁵. Los autores franceses desde entonces denominaron a casos parecidos '*encéphalopathie hémorragique de Gayet-Wernicke*'.

Posteriormente, en 1896, Gudden describió en 5 enfermos afectos de polineuropatía alcohólica con trastornos psíquicos que las lesiones afectaban a los cuerpos mamilares, las paredes del III ventrículo y el tronco cerebral. Sugirió, en base a la topografía lesional, la semejanza entre la EW y el síndrome de Korsakoff⁶.

Gamper estudió en 1928 la clínica y neuropatología de 16 casos de alcohólicos crónicos con clínica de psicosis de Korsakoff, afirmando la estrecha relación de la clínica con la encefalitis hemorrágica superior. En los 3 enfermos con más larga supervivencia comprobó la lesión de los cuerpos mamilares, que relacionó con los trastornos de la memoria. Igualmente comprobó lesiones de la sustancia gris diencefálica, pared del III ventrículo, núcleos de los pares III, IV, VI y dorsal del vago, tubérculos cuadrigéminos inferiores y comisura anterior. En varios casos observó la presencia de polineuropatía³.

En 1936, Neubürger describió casos clínicos de EW en 14 pacientes no alcohólicos. La mayoría sufrían carcinoma de estómago o de otra localización en el aparato digestivo⁷. Campell y Biggart⁸ relacionaron en 1939 la EW con déficit nutritivo, especialmente con un déficit de vitamina B₁.

Sergei Korsakoff (1853-1900) defendió en 1887 su tesis doctoral sobre las parálisis alcohólicas 6 años después de la aportación de Wernicke. Entre 1887 y 1891 publicó 6 artículos sobre enfermos alcohólicos. En uno de ellos describió la presencia de trastornos de la memoria, deterioro mental y polineuropatía. El autor denominó al cuadro '*psicosis polineurítica*'. En algunos casos observó la presencia de oftalmoplejía, disartria y nistagmus. El alcoholismo no era la única causa de este cuadro; también lo observó en procesos que cursaban con vómitos y diarreas duraderas, como fiebre puerperal y tifoidea. La hipótesis de una etiología tóxica motivó la denominación por Korsakoff de '*cerebropatía toxémica*'³.

Karl Bonhoeffer describió en 1901 casos en los que coincidían la psicosis de Korsakoff y la EW y viceversa, enfermos con EW que posteriormente presentaron psicosis de Korsakoff⁹. Muchos años después, en 1933, esta observación fue corroborada por Kant¹⁰. La hipótesis carencial de estos cuadros se reafirmó en el estudio de Ecker y Woltman, en el que se atribuyó la EW a un déficit nutricional¹¹.

En 1947, De Wardener y Lennox publicaron en *The Lancet* un estudio de 52 soldados prisioneros de guerra que desarrollaron EW relacionada con un déficit alimentario de tiamina¹². En 1953, Girard, Garde y Devic relacionaron la clínica, la neuropatología y la etiología de la encefalopatía de Gayet-Wernicke con la psicosis de Korsakoff y la enfermedad de Marchiafava-Bignami¹³. Años después, en 1956, Malamud y Skillicorn relacionaron de nuevo la EW con la psicosis de Korsakoff. Los autores, en 31 estudios anatomopatológicos de los 70 casos estudiados de esta entidad, encontraron que 24 tenían lesiones cerebelosas y gran pérdida de células de Purkinje, especialmente a nivel del vermis¹⁴.

En 1971, Victor, Adams y Collins estudiaron 245 casos de alcohólicos crónicos, con estudio anatómico de 82 de los mismos. Los autores demostraron las analogías clínico-anatómicas de los enfermos afectados del cuadro de Wernicke-Korsakoff, y comprobaron que el 90% de los casos de EW presentaban clínica mental y el 80% poli-neuropatía. Igualmente, al mejorar la clínica, los enfermos presentaban amnesia y fabulación, típica del cuadro de Korsakoff. Los autores concluyeron que se trataba de una misma entidad cuya clínica se entremezclaba en relación a la más larga supervivencia de los enfermos. Ambos cuadros constituyen un único síndrome que actualmente se denomina con el epónimo 'síndrome de Wernicke-Korsakoff'³.

Pelagra

La pelagra fue descrita por Gaspar Casal (1680-1759) en el siglo XVIII. La totalidad de sus observaciones se publicó en 1735 en la obra *Historia natural y médica del Principado de Asturias*¹⁵. Se la denominó enfermedad de la rosa, debido a la coloración cutánea producida por el eritema, signo característico de la enfermedad. Posteriormente fue denominada pelagra, nombre con el que se conoce actualmente. Este término fue acuñado por el médico italiano Frapolli en 1771, debido a la presencia de piel arrugada, del italiano *pelle* (piel) y *agra* (rugosa)¹⁶.

Clínicamente se caracteriza por glositis, gastroenteritis, diarrea y lesiones cutáneas con eritema que se localizan en las zonas expuestas a la luz. La dermatitis va seguida de descamación que adquiere un color oscuro, siendo patognomónica su localización alrededor del cuello, según Casal, lo que se denomina 'collar de Casal'. Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas son: poli-neuropatía, temblor, ataxia, signo de Babinski, expresión de lesiones medulares y de los nervios periféricos, así

como delirio y demencia, siempre de presentación tardía. La pelagra, hasta el primer cuarto del pasado siglo, era un cuadro endémico en determinadas áreas de América del Sur, áreas del medio oeste de los EE UU y en algunas regiones de Europa. Se registraron numerosos casos en los campos de prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial (1939-1945)¹⁷.

La etiología debida a un factor carencial ya fue argumentada por Casal: "El maíz o mijo de Indias es el principal alimento de casi todos los que están aquejados de esta afección (...) los que sufren esta enfermedad son labriegos pobres"^{15(p41)}.

La hipótesis carencial fue confirmada por Goldberger y Wheeler en 1915 y 1920, quienes estudiaron enfermos afectados a causa de dietas carenciales¹⁸, así como convictos que se presentaron voluntarios¹⁹. El primero de estos autores asoció la pelagra con la lengua negra, cuadro clínico que afecta a los perros y que tiene manifestaciones semejantes a dicha enfermedad.



Figura 3. Dos casos de pelagra. Imágenes por gentileza del Prof. Castells.

Las manifestaciones psiquiátricas fueron ampliamente estudiadas por Leigh, quien describió la forma clínica denominada 'formas psiconeuróticas'²⁰. La clínica fue minuciosamente estudiada en 1940 por Jolliffe, Bowman, Rosenblum y Fein. Estos autores describieron formas cerebrales difusas de presentación subaguda. En estos casos, los enfermos presentaban estupor, reflejo de succión y prehensión, sordera y neuritis retrobulbar. La mayoría de los casos eran ancianos con patología vascular y con signos evidentes de desnutrición²¹.

Las manifestaciones clínicas y psiquiátricas fueron nuevamente estudiadas y revisadas por Hardwick²² en 1943. Cabe destacar la monografía de Spillane sobre enfermedades carenciales²³. Las lesiones medulares fueron estudiadas por Greenfield y Holmes presentando en la exploración piramidismo, y alteraciones de la sensibilidad profunda y signos de disfunción cerebelosa. Los enfermos mejoraron espectacularmente con la administración de ácido nicotínico²⁴.

La pelagra obedece a un déficit de ácido nicotínico que se forma en el intestino por metabolización del triptófano²⁵. Manifestaciones clínicas de psicosis, cefaleas de índole, fotofobia y ataxia acompañadas de dermatitis semejante a la pelagra fueron descritas en 1955 por Rodnight y McIlwain²⁶. Igualmente en 1956 Baron et al. describieron cuadros familiares semejantes a la pelagra con aminoaciduria²⁷.

Hersov y Rodnight establecieron definitivamente la diferencia entre la pelagra y la enfermedad de Hartnup en 1960. El cuadro se denomina así porque fue descrito en varios miembros de una familia así apellidada. La enfermedad de Hartnup se debe a una mala absorción yeyunal de triptófano. Este es metabolizado por la flora del colon formando cuerpos indólicos que se eliminan por la orina, dando lugar a aminoaciduria. El triptófano, al no ser absorbido, no puede transformarse en ácido nicotínico, produciéndose déficit del mismo con la consiguiente clínica, que tiene rasgos pelagroides. La formación de un argentañoma ocasiona un aumento de la metabolización del triptófano y por ello un déficit de ácido nicotínico que determina la presentación de clínica pelagrosa²⁸.

Uno de los primeros estudios patológicos fue el de Adolf Meyer. Describió en 1901 lesiones degenerativas en el sistema nervioso central²⁹. Las lesiones citadas por Meyer fueron confirmadas por Leigh en 1952. Este autor describió lesiones en las células de Betz, núcleos

del puente, núcleo dorsal del vago, núcleo ambiguo, núcleos cuneatus (de Burdach) y gracilis (de Golgi), núcleo ambiguo y la parte más inferior del núcleo del trigémino, y núcleos de los oculomotores y vestibulares. En algunos casos observó lesiones en las células del asta anterior de la médula²⁰.

Las aportaciones neuropatológicas más importantes se deben a S.A.K. Wilson³⁰ en su comunicación a la Royal Society of Medicine en 1914. Unos años después aportó otro estudio muy completo sobre el mismo tema³¹.

Tanto Wilson³¹ como Greenfield y Holmes²⁴ describieron lesiones en los cordones posteriores y laterales de la médula que afectaban a los haces piramidales y espinocerebelosos, así como en las raíces anteriores y posteriores de la médula y los nervios periféricos. En los casos severos, se afectaban axones y mielina y en los menos evolucionados solo la mielina.

En los casos estudiados en prisioneros desnutridos durante la II Guerra Mundial²³ se comprobaron cuadros con clínica de pelagra asociados al déficit de otras vitaminas del grupo B.

Elvehjem, Madden, Strong y Woolley comprobaron en 1937 la curación de la 'lengua negra' del perro administrando ácido nicotínico; de esta manera afirmaron que la carencia del mismo era la causa de la pelagra³².

Hicks demostró en 1955 la existencia de lesiones en el núcleo de las neuronas del núcleo supraóptico y en las células piramidales del asta de Amón al administrar 3-acetilpiridina (una sustancia antagonista del ácido nicotínico) a animales de experimentación. Al mismo tiempo comprobó la ausencia de tales lesiones al administrar nicotinamida³³. En 1968, Truswell, Hansen y Wannenburg comprobaron el déficit de triptófano y otros aminoácidos en enfermos afectados de pelagra. Estos autores comprobaron que junto al déficit de ácido nicotínico, podía producirse la pelagra al eliminar la flora intestinal que metaboliza el triptófano. Otro factor que igualmente producía pelagra era una dieta exclusiva de maíz sin triptófano³⁴.

El factor carencial fue confirmado nuevamente en 1968 por Madhavan, Belavady y Gopalan. Estos autores estudiaron un gran número de casos de pelagra en Hyderabad, India, en una población cuyo alimento básico era el sorgo (*Sorghum vulgare*), pobre en ácido nicotínico y rico en leucina, antagonista de este ácido³⁵.

Beriberi

Una de las primeras descripciones conocidas en Europa sobre el beriberi se debe a Jacobus Bontius (1592-1631). Este autor recopiló su experiencia en Java sobre enfermedades tropicales en su obra *De Medicina Indorum* publicada 1642; que puede considerarse como el primer tratado de medicina tropical. El autor sufrió el beriberi y esbozó la clínica de la hoy denominada ambliopía tabacoalcohol³⁶.

El beriberi era conocido en los países del lejano oriente. El nombre proviene del cingalés y significa 'debilidad'; y beriberi 'gran debilidad'. Otra etimología derivada del indostaní sería 'hinchazón de las piernas' u 'ovejas pastando' dada la similitud de la marcha insegura de los enfermos. Después de la II Guerra Mundial se observaron muchos casos en internados en campos de prisioneros, tanto en Asia como en Europa³⁶.

Las primeras descripciones clínicas detalladas de esta enfermedad se deben a Malcolmson, quien en 1835 diagnosticó y trató enfermos de beriberi en Madrás. La clínica, de instauración progresiva, consiste en parestesias y dolor en las extremidades inferiores, dolores que en algunos casos simulan a los de la tabes (formas pseudo-tabéticas). Es muy frecuente la sensación de quemazón en los pies (*burning feet*). En casos avanzados afecta a las cuatro extremidades. Hay paresia distal con amiotrofia y marcha en *steppage*. Hay pérdida de reflejos y disminución o abolición de las sensibilidades³⁷.

En 1897, Christiaan Eijkman (1858-1930) fue destinado a Batavia, antigua colonia holandesa, hoy denominada Yakarta. Observó que las gallinas alimentadas con arroz descascarillado, como el que comían los nativos, sufrían una enfermedad que no padecían las gallinas alimentadas con arroz integral. Eijkman pensó que el arroz contenía algún tóxico que era anulado por la cascara del arroz integral. Lo cierto es que administrando arroz integral se prevenía y curaba el beriberi tanto en el hombre como en las gallinas³⁸.

El cuadro inicial fue enriqueciéndose con la experiencia clínica. La voz ronca es un signo menos frecuente. Wright describió un caso de beriberi con afonía, observando en la autopsia degeneración del nervio recurrente y en menor grado del tronco principal del X par³⁹. La atrofia del II par fue observada, como signo precoz, por autores japoneses, entre ellos Hori en 1888, Kono en 1896 y Kagawa en 1938⁴⁰. Aunque los primeros casos infantiles

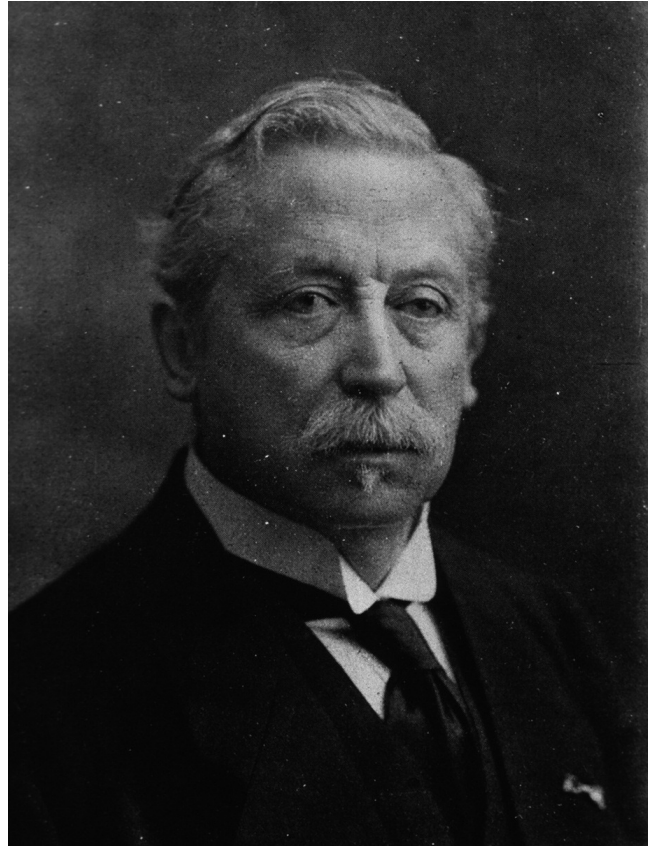


Figura 4. Christiaan Eijkman (1858-1930)

fueron descritos en 1897 por Hirota en Tokio³¹, Wright describió en 1903 casos de presentación aguda en niños que denominó 'beriberi pernicioso agudo'⁴¹. En 1958, Baron y Oliver describieron casos agudos en adultos que denominaron 'beriberi fulminante'⁴². En estos casos Platt comprobó un severo déficit proteico junto con el de la tiamina⁴³.

En 1905, Dangerfield publicó una monografía completa sobre la clínica y tratamiento de la enfermedad. El sistema autonómico se altera con frecuencia comprobándose la presencia de hiperhidrosis, alteraciones pupilares e hipotensión. Cuando afecta al corazón se presenta disnea, taquicardia, palpitaciones y edemas; estas son las llamadas 'formas húmedas' de la enfermedad, siendo las de clínica principalmente neurológica las formas secas. En casos de instauración aguda es frecuente la muerte por fallo cardiaco. Si el enfermo recibe tratamiento precozmente la recuperación es prácticamente total; en caso contrario la recuperación se alcanza con secuelas sensitivas y motoras⁴⁴.



Figura 5. Casimir Funk (1884-1967)

El beriberi fue la enfermedad cuyo estudio dio origen al conocimiento de los llamados 'factores accesorios de la alimentación', término acuñado por Frederick Hopkins (1861-1947), bioquímico británico. Trabajó en Cambridge experimentando con ratas, y observó que no podían vivir con una dieta a base de leche artificial, precisando de otras sustancias para su normal desarrollo; a estas sustancias las denominó factores accesorios, sustancias que fueron denominadas 'vitaminas' por Casimir Funk (1884-1967). Este autor aisló de la cascara de arroz una sustancia activa que curaba el beriberi. Funk denominó a dicha sustancia activa vitamina, junto con otras similares, por creer que todas eran aminas, o compuestos derivados del amoníaco³⁸.

La denominación de vitamina antineurítica no es exacta. Su carencia no produce la enfermedad a menos que la proporción de hidratos de carbono sea excesiva y se produzca una desproporción entre la aneurina y los carbohidratos. El déficit total o relativo de aneurina ocasiona una metabolización anómala de los hidratos de carbono, concentrándose productos intermedios de su metabolización, en especial ácido pirúvico, que actúan nocivamente sobre el sistema nervioso.

En 1936, Williams y Cline sintetizaron la tiamina³⁸. Platt, en 1935, fue el primero en observar el aumento del ácido pirúvico en la sangre de los enfermos de beriberi, relacionándose el metabolismo de los hidratos de carbono con la enfermedad cuando se producía una desproporción entre ellos⁴³.

Los primeros estudios neuropatológicos del beriberi se deben a Bälz en 1882 y a Scheube en 1894, ambos muy precarios³⁸. Observaciones más detalladas las realizaron Chantemesse y Raymond en 1898. Estudiaron dos casos y describieron la degeneración de los nervios periféricos, así como vacuolas en las células del asta anterior de la médula⁴⁵. El estudio neuropatológico más completo lo realizó Greenfield. Este autor describe desmielinización distal y ocasionalmente segmentaria más proximal. Las mismas lesiones se encuentran en el sistema simpático. En casos evolucionados se observa cromatolisis en las células del asta anterior de la médula y las de los ganglios de las raíces posteriores, junto con degeneración de los axones de la columna posterior de la médula. Con menor frecuencia se observa atrofia distal del X par, en sus ramas destinadas a la laringe, y ocasionalmente se observa degeneración del nervio frénico. Greenfield describió lesiones en las raíces espinales y ganglio espinal posterior, cordones posteriores e incluso en las células del asta anterior, afirmando que estas lesiones son secundarias a la lesión del nervio periférico (*dying back*) salvo que obedezcan a carencia de otras vitaminas¹⁷.

En 1921, Buzzard y Greenfield observaron en casos de afección cardíaca dilatación de las cavidades derechas. Las fibras del miocardio estaban hinchadas y eran reemplazadas por tejido fibroso, y había edema o anasarca; de ahí la denominación de forma húmeda. Igualmente encontraron congestión hepática y del bazo⁴⁶.

Enfermedad de Marchiafava-Bignami

Esta enfermedad fue descrita por Marchiafava y Bignami en 1903 en un artículo denominado '*Sopra una alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcolisti*'. Inicialmente este cuadro se describió en italianos bebedores de un determinado vino tinto⁴⁷.

Las manifestaciones clínicas eran labilidad emocional, temblor, delirio, afasia, deterioro cognitivo, estupor, coma y muerte. Aunque la bibliografía sobre este tema era escasa, Bignami y Nazari observaron lesiones cerebrales idénticas en diversas topografías cerebrales en 40 enfermos necropsiados⁴⁸.

Posteriormente autores cubanos⁴⁹ y franceses¹³ han comunicado casos análogos en enfermos de ascendencia no italiana, pero la enfermedad es rara en los EE UU e Inglaterra.

Este cuadro clínico fue considerado como consecuencia del alcoholismo crónico por Marchiafava, Bignami y posteriormente por Mancall⁴⁹; no obstante Gruner⁵⁰ y autores japoneses⁵¹ han descrito casos en pacientes no alcohólicos. En 1961, Ironside, Bosanquety McMenemy en una revisión de la literatura recogieron 88 casos, reconsiderando la incidencia racial del cuadro. La mayoría de los enfermos presentan signos de desnutrición, considerándose cierta la relación con un déficit de vitamina B₁ y restantes del complejo B⁵².

La anatomía patológica descrita por Marchiafava se caracteriza por desmielinización de la porción media del cuerpo calloso. Los axones están relativamente conservados, no existiendo manifestaciones inflamatorias. La proliferación glial es más exuberante en los casos que alcanzan mayor supervivencia. En algunos casos las lesiones se extienden al quiasma, centros semioviales, pedúnculos cerebelosos medios y a las neuronas de la tercera capa de la corteza cerebral⁵³.

Se han descrito casos que asocian lesiones de esta enfermedad con mielinólisis centropontina y en ocasiones con lesiones propias de la EW^{54,55}.

Mielinólisis centropontina

Este cuadro fue descrito en 1959 por Adams, Victor y Mancall. Los autores escribieron textualmente:

En el curso de nuestros estudios en la neuropatología del alcoholismo (...) hemos observado tres, quizás cuatro, casos en los cuales la vaina de mielina de todas las fibras nerviosas de la parte central de la base del puente está destruida en una área amplia y simétrica. Las células nerviosas y los axones están intactos en su mayor parte (...) la enfermedad se presenta en casos de alcoholismo y desnutrición. El caso n° 1 era un alcohólico que ingresó por una neumonía y delirium tremens; al mejorar su estado se advirtió que sufría paraplejía flácida, parálisis facial y de la lengua con disfagia y dificultad para el habla. El paciente falleció a los 22 días de su ingreso⁵⁶.

En 1977, Cambier et al. apuntaron en un artículo que el cuadro era debido a hiponatremia ocasionada por la acción de diuréticos⁵⁷. Análoga observación sobre la hiponatremia la aportaron Burcar, Norenberg y Yarnell⁵⁸.

En 1980, Leslie, Robertson y Norenberg aportaron 12 casos de mielinólisis pontina provocados por el ascenso

rápido del sodio en el suero. Más que la hiponatremia, era la corrección rápida de la misma la que provocaba el cuadro⁵⁹. Los mismos autores realizaron una revisión de 80 casos de hiponatremia en la literatura; en 51 de ellos se realizó una corrección rápida de la hiponatremia, 22 de ellos presentaron clínica neurológica y de entre los mismos 14 fueron diagnosticados de mielinólisis centropontina.

En 1983, Stern, Riggs y Schochet aportaron 8 casos afectos de hiponatremia. Dos casos, en los que la anomalía fue corregida rápidamente, presentaron patología neurológica. Los autores propusieron denominar a este cuadro 'síndrome de desmielinización osmótica'⁶⁰.

Patología neurológica por déficit de vitamina B₁₂

Las primeras descripciones de patología medular por vía metabólica las realizaron Hurst y Bell en 1922. Estos autores constataron un cuadro neurológico en casos de aquilia gástrica; con la ausencia de acidez gástrica se justificaban la permanencia de gérmenes, generalmente el estreptococo, en el tubo digestivo y desde allí podían actuar nocivamente sobre la médula ósea y el sistema nervioso⁶¹. Años antes, en 1887, Lichtheim describió lesiones medulares en los cordones posteriores, en enfermos de anemia perniciosa diferenciándolas de las de los enfermos tabéticos⁶². Cabe considerar que en 1917 George H. Whipple restableció la salud de unos perros con anemia alimentándolos con una dieta rica en hígado crudo⁶³.

Las primeras descripciones de mielopatía asociada a anemia las realizaron Russell, Batten y Collier en 1900. Estos autores denominaron al cuadro 'degeneración subaguda combinada de la médula espinal'. No obstante, no quedaron satisfechos con esta denominación y aparecieron nuevas tales como 'mielosis funicular' y 'esclerosis posterolateral'. Las primeras observaciones se relacionaron con la anemia existente; pero los autores pronto advirtieron diferentes casos de patología medular sin presencia de anemia⁶⁴.

Intrigados por el problema de la anemia, con o sin manifestaciones neurológicas, en 1925, Minot y Murphy, basándose en las observaciones de Whipple, trataron enfermos de anemia perniciosa con dietas ricas en hígado crudo, obteniendo resultados espectaculares. Ambos autores compartieron el premio Nobel de medicina en 1934⁶⁵.

Castle descubrió en 1929 la falta de un factor segregado por la mucosa del estómago en casos de anemia, al que

denominó 'factor intrínseco'. Este, al combinarse con un factor contenido en los alimentos, o 'factor extrínseco', producía una hematopoyesis normal y al mismo tiempo una nutrición correcta del sistema nervioso⁶³. El 'factor extrínseco' fue aislado por Smith⁶⁵ en 1948 y reafirmado por Rickes, Brink, Koniuszy, Wood y Folkers⁶⁶ en el mismo año.

Russell, Batten y Collier establecieron en 1900 la clínica neurológica con paraparesia, paraplejía, pérdida de sensibilidad en las extremidades inferiores y el tronco, incontinencia urinaria y no pocas veces trastornos tróficos. Sin embargo, estos autores encontraron casos en que el cuadro neurológico no se acompañaba de anemia macrocítica⁶⁴.

Richmond y Davidson comunicaron en 1958 que en la mayoría de los casos la anemia addisoniana era la causa de la polineuropatía, aunque en determinados casos la observaron en enfermos gastrectomizados, con tumor gástrico, casos de mala absorción de la vitamina por patología intestinal como ileítis y tuberculosis gástrica o por dietas restrictivas⁶⁷. No obstante, estos autores describieron 10 casos de patología medular que no presentaban anemia. Estos casos carecían de estudio anatómico. Posteriormente aportaron otros 3 casos estudiados patológicamente; por eso estos autores propusieron el término de 'neuropatía por déficit de vitamina B₁₂' al presentar cuadro neurológico¹⁷.

Además de la anemia perniciosa, otros autores como Olivarius y Roos describieron casos de mielopatía después de la práctica de gastrectomía parcial⁶⁸. Por su parte, Verjaal y Timmermans-van den Bos comunicaron casos de mielopatía en casos de pacientes sometidos a dieta carencial⁶⁹. Hay discordancia entre los autores de los trabajos que estudiaron sujetos vegetarianos. Estas dietas contienen niveles bajos de vitamina, comprobándose en el suero niveles pobres en vitamina B₁₂; no obstante, Wokes, Badenoch y Sinclair presentaron casos con anemia en los que clínicamente no se detectaron signos de neuropatía⁷⁰. Contrariamente, Badenoch⁷¹ encontró en 1954 signos de neuropatía en un joven vegetariano cuyo cuadro mejoró al administrarle vitamina B₁₂.

Junto a la clínica medular y polineurítica, algunos autores aportan casos de afección cerebral, así como del nervio óptico, hallazgos que aun después de más de 20 años de su descripción están sometidos a fuertes críticas.

Las alteraciones de la visión por déficit de vitamina B₁₂ fueron señaladas por primera vez por Bickel⁷² en 1914.

Benedict afirmaba en 1933 que el 6% de enfermos de anemia perniciosa sufrían neuritis retrobulbar⁷³. Al respecto, fue definitivo el artículo de Adams y Kubik. Los enfermos presentaban escotoma centrocecal, reducción periférica de la campimetría y palidez papilar⁷⁴. Según Benham⁷⁵, las alteraciones visuales pueden en ocasiones preceder a las manifestaciones de la médula y de los nervios periféricos producidos por déficit de vitamina B₁₂.

En relación con las manifestaciones psiquiátricas por déficit de vitamina B₁₂, continúan las discrepancias entre diversos autores. Desde las primeras estadísticas aportadas por Woltman⁷⁶ en 1924 y por Goldhammer⁷⁷ en 1934, se apreciaron estadísticas muy dispares: se extendían del 4% al 64% de manifestaciones psiquiátricas en enfermos con déficit de vitamina B₁₂. Años después, en 1960, Eilenberg realizó un estudio crítico del problema estableciendo unas premisas para considerar los trastornos psiquiátricos de origen carencial de la vitamina B₁₂: ausencia de antecedentes psiquiátricos y de personalidad premórbida, presencia en el enfermo de clínica psiquiátrica verdadera, presencia de anemia perniciosa y curación o mejoría del cuadro al ser tratado con vitamina B₁₂. Eilenberg comprobó que de 20 casos ingresados en un hospital psiquiátrico, solo 4 cumplían los requisitos señalados⁷⁸.

Adams y Kubik estudiaron los problemas psiquiátricos secundarios al déficit de vitamina B₁₂; el estudio neuropatológico mostró múltiples focos perivasculares de desmielinización en la sustancia blanca del cerebro con gliosis reactiva. Estos mismos autores comprobaron que las manifestaciones psiquiátricas en su mayoría se acompañan de lesiones medulares⁷⁴.

Para mayor valoración de la acción de la vitamina B₁₂ en estos problemas es de interés el estudio de Herman realizado en 1937. En su estadística encontró que el 40% de los enfermos afectos de anemia perniciosa con patología cerebral presentaba al mismo tiempo signos de patología medular⁷⁹.

En 1956, Holmes⁸⁰ estudió 14 casos de anemia perniciosa con clínica psiquiátrica. Todos los enfermos presentaban al mismo tiempo lesiones medulares discretas, y uno epilepsia; 12 de estos enfermos mejoraron muchísimo al ser tratados con vitamina B₁₂.

La anatomía patológica fue estudiada por Russell, Batten y Collier. Estos autores comunicaron que las lesiones se localizaban en la región torácica media de la médula. Se desmielinizaban los haces de las columnas posteriores y

laterales de la médula, y en la parte superior de la misma solo mostraban desmielinización las fibras de los cordones posteriores y los haces espinocerebelosos. Los haces piramidales excepcionalmente degeneraban a nivel bulbar. Los axones degeneraban más tardíamente. En fases avanzadas se observó ruptura de las vainas de mielina junto con la desaparición del axón, formándose espacios libres adoptando los haces un aspecto vacuolado. La degeneración walleriana de los haces espinales se apreciaba en especial en las zonas cervicales y lumbares de la médula. La sustancia gris medular, las meninges y las raíces nerviosas muestran lesiones mínimas⁶⁴.

En el sistema nervioso central ya se habían descrito los focos de desmielinización perivascular, detallados por Adams y Kubik⁷⁴. En relación con las lesiones del sistema nervioso periférico, una de las primeras comunicaciones fue la de Russell, Batten y Collier; en su estudio encontraron escasas lesiones en el sistema nervioso periférico, pero en los casos de larga evolución observaron degeneración de las fibras nerviosas distales, en especial dentro de la masa muscular. Greenfield y Carmichael estudiaron los nervios periféricos de menor tamaño en la región cutánea, en especial a nivel del tibial anterior, observando una gran disminución del número de las vainas de mielina⁸¹.

En relación con la patogenia de las manifestaciones neurológicas del déficit de B₁₂ existe gran controversia. Destaca el trabajo de Cox y White⁸², que sugiere que la mielopatía es debida a la acción tóxica del acúmulo de ácido metilmalónico, que es eliminado por la orina en cantidades excesivas y se acumula en los nervios periféricos cuando existe déficit de vitamina B₁₂. Otros autores, como Wilson y Lagman establecen una relación entre el metabolismo y detoxicación del cianuro y la vitamina B₁₂, admitiendo en determinados casos, como en el tabaquismo, que el déficit de vitamina B₁₂ facilita la acción tóxica del cianuro sobre el sistema nervioso⁸³.

Degeneración cerebelosa cortical

El estudio más completo de este tema es el realizado por Victor, Adams y Mancall⁸⁴ en 1959. Los autores describieron 50 casos de alcohólicos crónicos con síndrome cerebeloso, 7 de ellos con estudio neuropatológico. Los enfermos presentaban ataxia a la marcha, alteración de la posición bípeda y dismetría en la prueba talón-rodilla. La función de las extremidades superiores y la articulación de la palabra y de la motricidad ocular estaban muy levemente alteradas, y el nistagmus estaba ausente en la mayoría de

los casos. En relación con la historia natural de la enfermedad los enfermos fueron distribuidos en 3 grupos. El primero se caracterizaba por la instauración de una clínica en semanas o meses y posteriormente permanecía estacionaria durante años. El segundo grupo se caracterizaba por un cuadro de progreso lento durante varios años con estabilización posterior. El tercer grupo, el menos numeroso, presentaba un cuadro estable con exacerbaciones periódicas, casi siempre coincidiendo con procesos intercurrentes, recuperándose parcialmente a posteriori.

La anatomía patológica mostraba una degeneración de las neuronas de la corteza cerebelosa, particularmente de las células de Purkinje. Las lesiones se localizaban selectivamente en las partes anteriores de los hemisferios cerebelosos y vermis. Se estudiaron las células de Purkinje en 4 cerebros testigo de 70 años de edad, y se mostró comparativamente pérdida de dichas células, pero en grado mucho más moderado. La oliva bulbar se mostraba casi siempre afectada y lo estaban en menor intensidad los núcleos fastigio, globoso y emboliforme y el núcleo vestibular. Los haces espino-cerebelosos, la sustancia blanca de los hemisferios y la de los pedúnculos estaba intacta. Junto a las lesiones cerebelosas se observó presencia de polineuropatía en 5 enfermos, lesiones propias de la EW en 4, y 6 casos presentaron encefalopatía hepática.

Los autores señalan la exacta relación clínico-patológica en función de los recientes hallazgos relacionados con la somatotopía del cerebelo. En cuanto a la etiología de la enfermedad se valoraron diferentes factores, sobresaliendo en especial el alcoholismo y el déficit nutritivo. Pero se observaron situaciones complejas; por ejemplo, 6 enfermos que habían abandonado el hábito alcohólico presentaron manifestaciones clínicas semanas después de abandonada la ingesta de alcohol. La desnutrición fue observada en 16 de los enfermos cuando fueron visitados por primera vez; otros llevaban años con nutrición deficiente antes del comienzo de la enfermedad neurológica y un tercer grupo presentó manifestaciones clínicas después de abandonado el hábito y mejorada su alimentación.

Los autores, al valorar el factor de alcoholismo crónico y la lenta evolución del cuadro clínico, consideraron que estos enfermos representaban una entidad clínico-patológica; no obstante apostaron más por el déficit carencial que por el etilismo y no descartaron una acción directa del alcohol sobre la atrofia cerebelosa.

Finalmente, los autores realizaron un estudio bibliográfico de los procesos cerebelosos en los cuales la degeneración neuronal quedaba restringida o predominaba en

dicha formación anatómica. Además de los casos considerados, citaron las degeneraciones cerebelosas paraneoplásicas descritas por Brain y Henson⁸⁵ en 1958, casos de degeneración cerebelosa heredofamiliar descritos por Mathieu y Bertrand⁸⁶ en 1929, y casos de atrofia sin antecedentes familiares, como los descritos por A. Thomas⁸⁷ en 1905 y J. Lhermitte⁸⁸ en 1922.

Existen precedentes de atrofia cerebelosa en enfermos no alcohólicos. Cabe citar el caso afecto de disentería crónica descrito en 1930 por Houssiau⁸⁹. El papel de la nutrición en la atrofia cerebelosa es destacado por Mancall y McEntee. En su artículo refieren el caso de un varón de 18 años, sin antecedentes de alcoholismo, que sufrió un cuadro de desnutrición por un vólvulo intestinal congénito. El enfermo presentaba signos clínicos y neuropatológicos propios de la EW. La anatomía patológica mostró igualmente degeneración del córtex cerebeloso⁹⁰.

Ambliopía nutricional

Históricamente se ha considerado el alcoholismo como una causa de alteración visual. Una de las primeras aportaciones se debe a Bickel, que describió afección del II par junto con mielitis y polineuropatía⁷². En 1934, Benedict y Wagener encontraron neuritis óptica en el 6% de los enfermos de anemia perniciosa⁹¹. Este cuadro fue definitivamente estudiado por Adams y Kubik en 1944, adjudicando la etiología a un déficit de vitamina B₁₂ y añadiendo tabaquismo al proceso⁷⁴.

El cuadro se caracteriza por visión turbia y dificultad para distinguir los colores rojo y verde. Se presenta disminución de la agudeza visual y escotoma bilateral sin reducción del campo visual. La papila está pálida en especial en el borde temporal. La anatomía patológica muestra pérdida de mielina en los axones con reacción gliótica a nivel del II par y del quiasma. En el cuerpo geniculado lateral puede observarse pérdida de neuronas. En algunos casos se ha descrito degeneración de las células en la región macular y, en otros, lesiones propias de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff y polineuropatía.

En 1958, Heaton, McCormick y Freeman describieron que algunos casos de ambliopía presentaban déficit de vitamina B₁₂ y riboflavina⁹². Posteriormente, en 1961, Freeman y Heaton apostaron por que la neuritis óptica adjunta a la anemia perniciosa era debida al tabaquismo, por la cantidad de cianuro que este aporta. Estos autores comprobaron gran mejoría de la ambliopía con la administración de vitaminas del complejo B, aun en pacientes que seguían fumando y bebiendo alcohol, factores que

pasan a un segundo plano en la etiología del proceso⁹³. Esta aportación 'rehabilita' el artículo de Carroll publicado en 1936 sobre la etiología de este cuadro⁹⁴.

En una revisión reciente, Mancall aboga por el origen nutricional de la ambliopía tabaco-alcohol, que responde a un déficit polivitamínico⁴⁹.

Demencia alcohólica

Dentro de las encefalopatías secundarias al alcoholismo, debe diferenciarse el cuadro clínico de demencia alcohólica sin relación con otras encefalopatías del mismo origen, como el síndrome WK, la encefalopatía del beriberi, la pelagra y la enfermedad de Marchiafava-Bignami.

Los primeros trabajos se deben a F. Morel⁹⁵ en 1939, que describió la clínica y la anatomía patológica de 4 casos cuyas manifestaciones clínicas eran: temblor intencional, estereotipias manuales, lenguaje farfullante, trastornos de la escritura, depresión, irritabilidad, insomnio, onirismo, desorientación tempo-espacial, pérdida de peso, anorexia, disminución de la fuerza y flexibilidad muscular con rigidez o espasticidad, reflejos aquileos abolidos o exaltados, episodios de intoxicación alcohólica aguda y cuadros de delirium tremens leve.

El estudio anatomopatológico macroscópico mostraba engrosamiento de las meninges y dilatación del sistema ventricular. Ya en 1910, Mott había descrito el engrosamiento meníngeo y la ventriculomegalia⁹⁶. El estudio microscópico mostraba zonas dispersas de pérdida neuronal e hiperplasia de la glía, que Morel describió como esclerosis cortical laminar localizada en la III capa del córtex, especialmente en el lóbulo frontal.

En 1989 Charness, Simon y Greenberg observaron pérdida neuronal en el núcleo de Meynert en esta patología, observación que no fue corroborada en otras investigaciones⁹⁷. En la actualidad, se discute la etiología o etiologías de las lesiones anatómicas encontradas en esta entidad clínica.

Conclusiones

En ciertas entidades consideradas individualizadas, el estudio clínico de las mismas finaliza con su unificación en un único síndrome, como el de Wernicke-Korsakoff.

Al mismo tiempo, en algunos enfermos coinciden manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de distintas entidades, como en el caso de la ambliopía nutricional, en la que se han encontrado lesiones propias de la encefalopatía de Wernicke-Korsakoff.

En los cuadros descritos se confirma que es preciso un estudio interdisciplinar para el conocimiento completo de las distintas entidades.

Bibliografía

- Brain R. Diseases of the nervous system. 3 ed. Londres: Oxford University Press; 1947.
- Worrall BB, Rowland LP. Merritt's Neurology. 11 ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1971.
- Dardel. Alcoholism with delirium tremens complicated by transient diplopia. Mémoires de la Société de Sciences et Médecine de Lyon. 1868;7:392-6.
- Gayet M. Affection encéphalique (encéphalite diffuse probable.) Localisée aux étages supérieurs des pédoncules cérébraux et aux couches optiques, ainsi qu'au plancher du quatrième ventricule et aux parois latérales du troisième. Observation recueillie. Arch Int Physiol. 1875;7:341-51.
- Gudden H. Klinische und anatomische Beiträge zur Kenntnis der multiplen Alkoholneuritis nebst Bemerkungen über die Regenerationsvorgänge im peripheren Nervensystem. Arch Psychiatr Nervenkr. 1896;28:643-741.
- Neubürger K. Über die nichtalkoholische Wernicke'sche Krankheit, insbesondere über ihr Vorkommen beim Krebsleiden. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1936;298:68-86.
- Campbell ACP, Biggart JH. Wernicke's encephalopathy (polioencephalitis hæmorrhagica superior): its alcoholic and non-alcoholic incidence. J Pathol Bacteriol. 1939;48(2):245-62.
- Bonhoeffer K. Die akuten Geisteskrankheiten der Gewohnheitstrinker. Eine klinische Studie. Jena: Gustav Fischer; 1901.
- Kant F. Die Pseudoencephalitis Wernicke der Alkoholiker (Polioencephalitis hæmorrhagica superior acuta). Arch Psychiatr Nervenkr. 1933;98(1):702-768.
- Ecker AD, Woltman HW. Is nutritional deficiency the basis of Wernicke's disease? Report of case. JAMA. 1939;112(18):1794-6.
- De Wardener HE, Lennox B. Cerebral beriberi (Wernicke's Encephalopathy): review of 52 cases in a Singapore prisoner-of-war hospital. Lancet. 1947;1(6436):11-7.
- Girard PF, Garde A, Devic M. Considérations terminologiques, étiologiques, anatomiques et cliniques concernant l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke; ses rapports avec le syndrome de Marchiafava-Bignami et la psychose de Korsakow. Rev Neurol (Paris). 1953;88:236-48.
- Malamud N, Skillicorn SA. Relationship between the Wernicke and the Korsakoff syndrome: a clinicopathologic study of seventy cases. AMA Arch Neurol Psychiatry. 1956;76(6):585-96.
- Casal G. Mal de la rosa: su historia, causa, casos, curación. Masnou: Laboratorios del Norte de España; 1959.
- Bruyn GW, Poser CM. The history of tropical neurology: nutritional disorders. Canton, MA: Science History Publications; 2003.
- Blackwood W, Corsellis JAN, editores. Greenfield's Neuro-pathology. 3 ed. Londres: Edward Arnold; 1976.
- Goldberger J, Wheeler GA. Experimental pellagra in the human subject brought about by a restricted diet. Public Health Rep. 1915;30(46):3336-9.
- Goldberger J, Wheeler GA. Experimental pellagra in white male convicts. Arch Intern Med (Chic). 1920;25(5):451-71.
- Leigh D. Pellagra and the nutritional neuropathies: a neuropathological review. J Ment Sci. 1952;98(410):130-42.
- Jolliffe N, Bowman KM, Rosenblum LA, Fein HD. Nicotinic acid deficiency encephalopathy. JAMA. 1940;114(4):307-12.
- Hardwick SW. Pellagra in psychiatric patients: twelve recent cases. Lancet. 1943;2:43-5.
- Spillane JD. Nutritional diseases of the nervous system. Baltimore: Williams and Wilkins; 1947.
- Greenfield JG, Holmes JM. A case of pellagra. Pathological changes in the spinal cord. Br Med J. 1939;1:815-9.
- García-Valdecasas F. Farmacología experimental y terapéutica general. 6 ed. Barcelona: Salvat; 1972.
- Rodnight R, McIlwain H. Indicanuria and the psychosis of a pellagrin. J Ment Sci. 1955;101(425):884-9.
- Baron DN, Dent CE, Harris H, Hart EW, Jepson JB. Hereditary pellagra-like skin rash with temporary cerebellar ataxia, constant renal amino-aciduria, and other bizarre biochemical features. Lancet. 1956;271(6940):421-8.
- Hersov LA, Rodnight R. Hartnup disease in psychiatric practice: clinical and biochemical features of three cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960;23(1):40-5.
- Meyer A. On parenchymatous systemic degenerations mainly in the central nervous system. Brain. 1901;24(1):47-115.
- Wilson SAK. The pathology of pellagra. Proc R Soc Med. 1914;7(Neurol Sect):31-41.
- Wilson SAK. Neurology. Londres: Edward Arnold; 1940.
- Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM, Woolley DW. Relation of nicotinic acid and nicotinic acid amide to canine black tongue. J Am Chem Soc. 1937;59(9):1767-8.
- Hicks SP. Pathologic effects of antimetabolites. Am J Pathol. 1955;31(1):189-99.
- Truswell AS, Hansen JDL, Wannenburg P. Plasma tryptophan and other amino acids in pellagra. Am J Clin Nutr. 1968;21(11):1314-20.
- Madhavan TV, Belavady B, Gopalan C. Pathology of canine black tongue. J Pathol Bacteriol. 1968;95(1):259-63.
- Spillane JD, editor. Tropical neurology. Londres: Oxford University Press; 1973.
- Malcolmson JG. A practical essay on the history and treatment of beriberi. Madras: Vepery Mission Press; 1835.
- Sutcliffe J, Duin N. Historia de la medicina: desde la prehistoria hasta el año 2020. Barcelona: Blume; 1993.
- Wright H. Changes in the neuronal centres in beri-beric neuritis. Br Med J. 1901;1(2113):1610-6.
- Semba RD. Handbook of nutrition and ophthalmology. Totowa: Humana Press; 2007.
- Wright H. On the classification and pathology of beri-beri. Londres: John Bale, Sons & Danielsson; 1903.
- Baron JH, Oliver LC. Fulminating beriberi. Lancet. 1958;1(7016):354-6.

43. Platt BS. Clinical features of endemic beriberi. *Federation Proceedings*. 1958;17(S2):8-18.
44. Dangerfield HV. *Le bérubéri*. Paris: A. Maloine; 1905.
45. Chantemesse, Raymond. Une épidémie de paralysie ascendante chez les aliénés rappelant le beri-beri. *Ann Inst Pasteur (Paris)*. 1898;12:574.
46. Buzzard EF, Greenfield JG. *Pathology of the nervous system*. Londres: Constable; 1921.
47. Marchiafava E, Bignami A. Sopra una alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcolisti. *Riv Pat Nerv Ment* 1903;8:544-9.
48. Bignami A, Nazari A. Sulla degenerazione delle commissure encefaliche e degli emisferi nell'alcoolismo cronico. *Riv Sper Frenia*. 1915;41:81.
49. Mancall EL. Some unusual neurologic diseases complicating chronic alcoholism. *Am J Clin Nutr*. 1961;9(4):404-13.
50. Gruner JE. Sur la pathologie des encéphalopathies alcooliques. *Rev Neurol (Paris)*. 1956;94(5):682-9.
51. 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(6):231-6.
52. 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.
53. Marchiafava E. The degeneration of the brain in chronic alcoholism. *Proc R Soc Med*. 1933;26(9):1151-8.
54. Ghatak NR, Hadfield MG, Rosenblum WI. Association of central pontine myelinolysis and Marchiafava-Bignami disease. *Neurology*. 1978;28(12):1295-8.
55. Delay J, Boudin G, Brion S, Barbizet J. Étude anatomoclinique de huit encéphalopathies alcooliques: encéphalopathie de Gayet-Wernicke et syndromes voisins. *Rev Neurol (Paris)*. 1956;94:596-601.
56. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81(2):154-72.
57. Cambier J, Masson M, Dairou R, Gray F, Henin D, Laurent D. Myélinolyse centropontine associée à des lésions plus diffuses de la substance blanche, troubles hydroélectrolytiques en relation avec un traitement diurétique. *Rev Neurol (Paris)*. 1977;133: 88-99.
58. Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PE. Hyponatremia and central pontine myelinolysis. *Neurology*. 1977;27(3):223-6.
59. Leslie KO, Robertson AS, Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: an osmotic gradient pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1980;39:370.
60. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314(24):1535-42.
61. Hurst AF, Bell JR. The pathogenesis of subacute combined degeneration of the spinal cord, with special reference to its connection with Addison's (pernicious) anaemia, achlorhydria, and intestinal infection. *Brain*. 1922;45:266-81.
62. Lichtheim L. Zur Kenntniss der perniciosen Anämie. *Verh Dtsch Ges Inn Med*. 1887;6:84-99.
63. García-Valdecasas F. *Farmacología experimental y terapéutica general*. 6 ed. Barcelona: Salvat; 1972.
64. Russell JSR, Batten FE, Collier J. Subacute combined degeneration of the spinal cord. *Brain*. 1900;23:39-110.
65. Smith EL. Purification of anti-pernicious anaemia factors from liver. *Nature*. 1948;161(4095):638.
66. Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, Wood TR, Folkers K. Vitamin B12, a cobalt complex. *Science*. 1948;108(2797):134.
67. Richmond J, Davidson S. Subacute combined degeneration of the spinal cord in non-Addisonian megaloblastic anaemia. *Q J Med*. 1958;27(108):517-31.
68. Olivarius BF, Roos D. Myelopathy following partial gastrectomy. *Acta Neurol Scand*. 1968;44(3):347-62.
69. Verjaal A, Timmermans-van den Bos AHCC. Combined degeneration of the spinal cord due to deficiency of alimentary vitamin B12. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967;30(5): 464-7.
70. Wokes F, Badenoch J, Sinclair HM. Human dietary deficiency of vitamin B12. *Am J Clin Nutr*. 1955;3(5):375-82.
71. Badenoch J. The use of labelled vitamin B12 and gastric biopsy in the investigation of anaemia. *Proc R Soc Med*. 1954;47(6):426-7.
72. Bickel H. Funikuläre Myelitis mit bulbären und polyneuritischen Symptomen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1914;53(3):1106-17.
73. Benedict WL. Retrobulbar neuritis and diseases of the nasal accessory sinuses. *Arch of Ophth*. 1933;9:893-906.
74. Adams RD, Kubik CS: Subacute degeneration of the brain in pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1944;231:1-9.
75. Benham GHH. The visual field defects in subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1951;14(1):40-6.
76. Woltman HW. The mental changes associated with pernicious anemia. *Am J Psychiat*. 1924;80:435-49.
77. Goldhamer SM, Bethell FH, Isaacs R, Sturgis CC. The occurrence and treatment of neurologic changes in pernicious anemia. *JAMA*. 1934;103(22):1663-7.
78. Eilenberg MD. Psychiatric illness and pernicious anaemia. A clinical re-evaluation. *Br J Psychiatry*. 1960;106:1539-48.
79. Herman M, Most H, Jolliffe N. Psychoses associated with pernicious anemia. *Arch Neurol Psych*. 1937;38(2):348-61.
80. Holmes JM. Cerebral manifestations of vitamin-B12 deficiency. *Br Med J*. 1956;2(5006):1394-8.
81. Greenfield JG, Carmichael EA The peripheral nerves in cases of subacute combined degeneration of the cord. *Brain*. 1935;58:483-91.
82. Cox EV, White AM. Methylmalonic acid excretion: an index of vitamin-B12 deficiency. *Lancet*. 1962;2(7261):853-6.
83. Wilson J, Langman MJ. Relation of sub-acute combined degeneration of the cord to vitamin B 12 deficiency. *Nature*. 1966;212(5064):787-9.
84. Victor M, Adams RD, Mancall EL. A restricted form of cerebellar cortical degeneration occurring in alcoholic patients. *AMA Arch Neurol*. 1959;1(6):579-688.
85. Brain R, Henson RA. Neurological syndromes associated with carcinoma: the carcinomatous neuromyopathies. *Lancet*. 1958;2(7054):971-5.

86. Mathieu P, Bertrand I. Études anatomo-cliniques sur les-atrophies cérébelleuses. *Rev Neurol (Paris)*. 1929;1:721-65.
87. Thomas A. Atrophie lamellaire des cellules de Purkinje. *Rev Neurol (Paris)*. 1905;13:917-24.
88. Lhermitte J. L'astasia-abasie cérébelleuse par atrophie vermienne chez le vieillard. *Rev Neurol (Paris)* 1922;38:313-6.
89. Houssiau F. Troubles des faisceaux cérébelleux et du cervelet. Conséquence d'une ancienne dysenterie amibienne. Un cas de dysenterie datant de près de 10 ans. *Ann Soc Belg Med Trop (1920)*. 1930;10:177-9.
90. Mancall EL, McEntee WJ. Alterations of the cerebellar cortex in nutritional encephalopathy. *Neurology*. 1965;15:303-13.
91. Benedict WL, Wagener HP. Nutritional diseases and the eye. The rôle of vitamin B. *Am J M Sc*. 1936;192(2):296-300.
92. Heaton JM, McCormick AJ, Freeman AG. Tobacco amblyopia: a clinical manifestation of vitamin-B12 deficiency. *Lancet*. 1958;2(7041):286-90.
93. Freeman AG, Heaton JM. The aetiology of retrobulbar neuritis in Addisonian pernicious anaemia. *Lancet*. 1961;1(7183):908-11.
94. Carroll FD. "Alcohol" amblyopia, pellagra, polyneuritis: report of ten cases. *Arch Ophthalmol*. 1936;16(6):919-26.
95. Morel F. Une forme anatomo-clinique particulière de l'alcoolisme chronique: sclérose corticale laminaire alcoolique. *Rev Neurol (Paris)*. 1939;71:280-8.
96. Mott FW. The nervous system in chronic alcoholism. *Br Med J*. 1910;2:1403-8.
97. Charness ME, Simon RP, Greenberg DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med*. 1989;321(7):442-54.