

Paulo Eduardo Mestrinelli Carrilho¹, Marcius Benigno Marques dos Santos², Larisa Piasecki³, Amaury Cezar Jorge^{3,4}

Doença de Marchiafava-Bignami: uma rara entidade com prognóstico sombrio

Marchiafava-Bignami disease: a rare entity with a poor outcome

1. Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste/Cascavel - Cascavel (PR), Brasil.
2. Disciplina de Internato em Pronto-Socorro, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste/Cascavel - Cascavel (PR), Brasil.
3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Universitário, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste/Cascavel - Cascavel (PR), Brasil.
4. Disciplina de Clínica Médica, Curso de Medicina, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste/Cascavel - Cascavel (PR), Brasil.

RESUMO

A doença de Marchiafava-Bignami é uma entidade rara, caracterizada por uma degeneração primária do corpo caloso, associada com o consumo crônico do etanol. A doença pode, ocasionalmente, ocorrer em pacientes não etilistas cronicamente desnutridos. Uma deficiência de vitaminas do complexo B é considerada como a hipótese etiopatogênica principal, uma vez que muitos pacientes obtiveram uma melhora após a administração desses compostos. Algumas vezes, entretanto, tal resposta terapêutica não foi observada. O diagnóstico definitivo da doença de Marchiafava-Bignami pode ser problemático e depende das características de estudos de neuroimagem, especialmente a ressonância magnética. Seu tratamento, dessa forma, é ainda controverso, com resultados variáveis. Como estão implicados fatores nutricionais, analogamente à encefalopatia de Wernicke, alguns autores recomendam a reposição de vitaminas do

complexo B, particularmente da B1. O presente artigo relata a forma aguda da doença de Marchiafava-Bignami em um paciente masculino dependente do álcool, que apresentou discreta melhora após a administração parenteral das vitaminas do complexo B. Como consequência de suas más condições neurológicas e imunológicas, ele desenvolveu infecções pulmonares múltiplas e permaneceu, por longo tempo, na unidade de terapia intensiva. Seu óbito ocorreu por sepse causada por um fungo raro, o *Rhodotorula mucilaginosa*. O artigo é um relato clínico da evolução desse paciente, com a apresentação de seus dados de neuroimagem, acompanhada por uma revisão sobre doença de Marchiafava-Bignami e sobre as infecções por *Rhodotorula* dentro da perspectiva da unidade de cuidado intensivo.

Descritores: Encefalopatias; Doença de Marchiafava-Bignami/diagnóstico; Alcoolismo/complicações; Infecção; Imagem por ressonância magnética; Relatos de casos

Estudo realizado no Hospital Universitário, Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste/Cascavel - Cascavel (PR), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 5 de dezembro de 2012
Aceito em 21 de fevereiro de 2013

Autor correspondente:

Paulo Eduardo Mestrinelli Carrilho
Neurologia - Unioeste
Rua Santa Catarina, 925
CEP: 85813410 - Cascavel (PR), Brasil
E-mail: pemcarrilho@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Marchiafava-Bignami (DMB) se caracteriza por uma degeneração primária do corpo caloso associada à ingestão crônica de álcool.⁽¹⁾ Entretanto, ocasionalmente essa doença pode ocorrer em pacientes não etilistas.^(2,3) A principal hipótese etiopatogênica é de que a doença ocorra primariamente por uma deficiência de vitaminas do complexo B e, embora muitos pacientes possam obter uma melhora com a administração desses compostos, outros não demonstram o mesmo tipo de evolução. A morbidade e a mortalidade, nesses casos, parecem ser relativamente elevadas:⁽⁴⁾ em 2004, entre cerca de 250 casos conhecidos, 200 faleceram, 30 tiveram demência grave e apenas 20 tiveram desenvolvimento favorável. Parece que, na presença de alcoolismo, o prognóstico é ainda mais sombrio.

Essa doença foi originalmente descrita em 1093, na região central da Itália, tendo sido relacionada ao consumo de grandes quantidades de vinho tinto Chianti barato.⁽¹⁾ Sabe-se hoje que a DMB é observada amplamente e que todas as bebidas alcoólicas podem estar relacionadas à sua etiologia. Em sua maioria, os pacientes são do gênero masculino, com idades entre 40 e 60 anos, e frequentemente têm um histórico de alcoolismo e desnutrição.⁽¹⁻⁶⁾ Seu diagnóstico de certeza é difícil no paciente vivo e depende de fenômenos de neuroimagem, especialmente de ressonância nuclear magnética (RNM).⁽⁵⁻⁸⁾ Seu tratamento é ainda controverso, com resultados variáveis. Como há fatores nutricionais implicados, de forma análoga à encefalopatia de Wernicke, advoga-se que a reposição de vitaminas do complexo B pode proporcionar benefícios. Por outro lado, dada a incerteza da resposta com esse tipo de tratamento, alguns autores propuseram o uso de corticosteroides e amantadina.⁽⁹⁻¹¹⁾

RELATO DO CASO

Este artigo descreve o caso de um paciente branco, do gênero masculino, com 51 anos de idade, que tinha um histórico de alcoolismo grave com elevado consumo diário de álcool por mais de 30 anos. Sua família relatava o uso de rum, conhaque e vinhos. Ele sempre recusou submeter-se ao tratamento do vício. Há 1 ano sua família percebeu deterioração da memória de eventos recentes e ele se queixava de parestesias nos membros superiores e inferiores. Após ingestão de grandes quantidades de álcool, apresentou sonolência excessiva, que evoluiu rapidamente para torpor e, então, coma. Nessa ocasião, foi removido para o Hospital Universitário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), em Cascavel (PR). Quando da admissão, sua graduação na escala de coma de Glasgow era de 7, sem sinais de irritação meníngea nem déficits focais ou

anormalidades de nervos cranianos. Foram administrados tiamina por via endovenosa, na dose de 500 mg/dia, e altas doses parenterais de vitaminas do complexo B.

Tomografia computadorizada (TC) do crânio revelou hipodensidade na topografia do corpo caloso, que foi confirmada e melhor observada em uma RNM, que revelou o envolvimento de substância branca de regiões corticais e subcorticais dos lobos frontais e de pequenas áreas pós-centrais e do giro temporal superior, sem sinais de rompimento da barreira hematoencefálica (Figuras 1 a 3). Foi observada uma ligeira melhora de seu nível de consciência (Glasgow = 10), com suporte de ventilação mecânica, porém, o paciente desenvolveu complicações pulmonares infecciosas múltiplas e permaneceu por longo tempo na unidade de terapia intensiva (UTI) com insuficiência respiratória dependente de suporte com ventilação mecânica. Foi submetido à traqueotomia. Após mais de 10 semanas na UTI, o paciente desenvolveu uma nova condição febril, com piora de sua condição respiratória, e desenvolveu quadro de sepse. Dentro de 24 horas, ocorreu deterioração de suas condições hemodinâmicas e foi iniciado o uso de drogas vasoativas com antibióticos de amplo espectro por via endovenosa, contudo sem sucesso. Culturas realizadas (de sangue e de secreção traqueal) revelaram um fungo incomum (*Rhodotorula mucilaginosa*). Foi iniciado uso de anfotericina B, porém era muito tarde para que se obtivesse melhora significativa, e o paciente veio a falecer de choque séptico associado a esse agente etiológico.

DISCUSSÃO

Não há absolutamente qualquer quadro clínico padrão que seja típico da DMB. Sinais clínicos sutis, como redução dos níveis de consciência, sintomas emocionais e psicóticos, depressão e apatia, agressão, convulsões, hemiparesia, ataxia ou apraxia podem estar presentes como manifestações iniciais.⁽⁵⁾ No entanto, seu desenvolvimento pode frequentemente terminar em coma e morte. A doença pode ser aguda, subaguda ou crônica, e pode levar a êxito letal dentro de semanas a meses. A forma aguda de DMB inclui convulsões, diminuição da consciência e morte rápida. A forma subaguda inclui graus variados de confusão mental, disartria, anomalias comportamentais, déficits de memória, sinais de desconexão inter-hemisférica e apraxia, com desordens da marcha.⁽¹²⁾ Deve ser observado que tanto as formas agudas quanto as subagudas de DMB podem produzir uma extensa lista de diferentes manifestações neurológicas que são frequentemente observadas na prática médica em UTI. Entretanto, a DMB é raramente lembrada como uma potencial causa de sin-

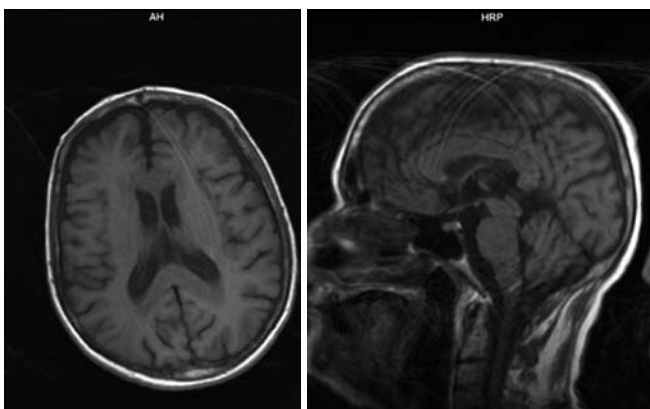


Figura 1 - Imagens em T1 com lesões hipointensas de corpo caloso.

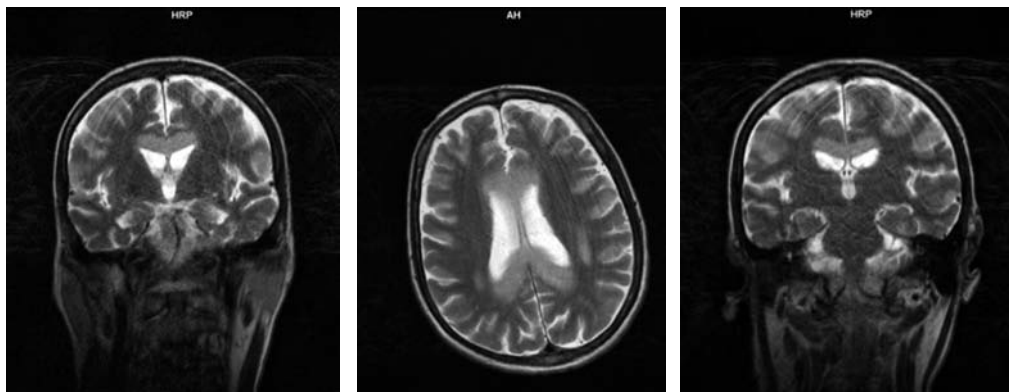


Figura 2 - Imagens em T2 com lesões de hiperintensidade do corpo caloso.

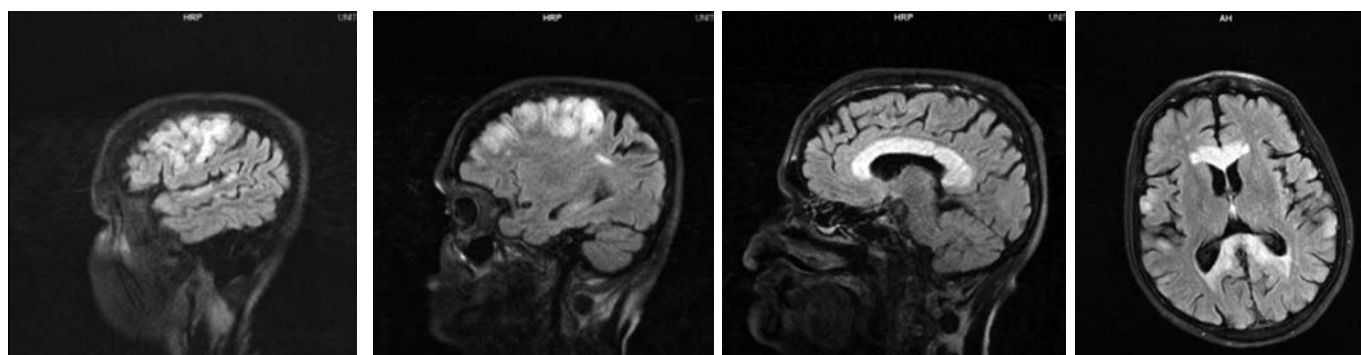


Figura 3 - Imagens de T2-FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*). Imagens com lesões hiperintensas no corpo caloso e lobo frontal (subcorticais e corticais).

tomas nessa lista. A forma crônica, que é também menos comum, se caracteriza por demência leve, mas também pode ser progressiva ao longo dos anos e não é observada com frequência no universo da UTI.

Até recentemente, o diagnóstico definitivo de DMB só podia ser confirmado na necropsia. Entretanto, na era da moderna tecnologia em neuroimagem, é possível sua definição por meio de um perfil clínico típico, com história progressiva de alcoolismo e as localizações específicas das patológicas no corpo caloso, demonstradas por meio de TC e/ou RNM.⁽⁵⁻⁷⁾ O corpo caloso se mostra hipodenso na TC, exceto em casos caracterizados por uma hemorragia subaguda, nos quais as lesões podem ser isodensas ou hiperdensas. Entretanto, quando as lesões são pequenas, a TC tende a ser normal e, neste caso, a RNM tem uma maior sensibilidade. Tipicamente, as lesões calosas são hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, às vezes estendendo-se até o joelho e substância branca adjacente. As lesões não apresentam efeito de massa e, na fase aguda, podem ser presentes com uso de contraste. Eventualmente, lesões mais crônicas podem sofrer uma “cavitação” com margens bem definidas. Esse é o chamado “sinal do sanduíche positivo”. As hiperintensidades podem ser observadas

em outras regiões como no centro semioval.⁽⁵⁻⁷⁾

Como a etiologia real da doença permanece incerta, ainda não há disponibilidade de um tratamento específico e bem definido. O tratamento com tiamina e outras vitaminas do complexo B, inclusive vitamina B12 e ácido fólico, tem sido utilizado em muitos pacientes que se recuperaram. Entretanto, a falha terapêutica não é incomum, mesmo quando o tratamento é iniciado logo no início dos sintomas.⁽¹²⁾ Quadros de convulsão e coma são tratados de forma sintomática. Foi relatada resposta favorável após a utilização de corticosteroides em alguns raros casos.⁽¹¹⁾ Alguns pacientes que sobreviveram após a forma subaguda de DMB permaneceram, por muitos anos, em condições de demência, mas, ocasionalmente, pode ser observada uma recuperação parcial ou completa. Os sobreviventes devem cessar a ingestão de álcool e receber orientação e terapia de reabilitação, além de aconselhamento nutricional.⁽⁴⁾

No presente caso, o paciente recebeu grandes doses parenterais de tiamina e complexos vitamínicos, mas, eventualmente, evoluiu ao óbito por uma complicação infecciosa com um agente que também é extremamente raro. A *R. mucilaginoso* é um fungo basidiomiceto, que pertence a família *Sporidiobolaceae* (filo *Basidiomycota*), presente

na natureza, com distribuição mundial.⁽¹³⁾ Esse micro-organismo pode ser encontrado em ambientes aquáticos e terrestres e na superfície de mucosas de animais, inclusive de seres humanos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Embora tenha outrora sido considerado um micro-organismo não patogênico, esse agente é hoje reconhecido como potencialmente danoso à saúde, especialmente em pacientes com imunossupressão,⁽¹⁷⁾ sendo frequentemente associado diretamente a cateteres e enxertos prostéticos,^(16,18,19) endocardite,^(19,20) peritonite⁽²¹⁾ e meningite.^(22,23) Recentemente, esse micro-organismo foi implicado como agente etiológico de oncomicoses.⁽²⁴⁾

Uma revisão sistemática de 128 pacientes com infecção comprovada por *Rhodotorula*⁽²⁵⁾ mostrou que a espécie *mucilaginosa* é a mais comumente envolvida nas doenças em seres humanos, sendo responsável por 74% das infecções. Foi também demonstrado que pacientes com supressão do sistema imunológico e idosos são os alvos preferenciais, particularmente aqueles com procedimentos invasivos (acesso venoso profundo, uso de cateter para diálise peritoneal e prótese cirúrgica). A taxa de mortalidade foi de até 12%. Esses agentes são, em geral, resistentes aos agentes fluconazol, voriconazol e intraconazol; por tal razão, a melhor escolha, em termos de antimicrobiano, é a anfotericina B.^(25,26)

CONCLUSÃO

Nossa hipótese é a de que, em razão da desnutrição e do alcoolismo crônicos, o paciente descrito neste artigo se caracteriza como portador de depressão do sistema imunológico. Além disso, sua longa permanência no ambiente

de terapia intensiva contribuiu para torná-lo particularmente propenso a esse raro tipo de agente etiológico.

ABSTRACT

Marchiafava-Bignami disease is a rare affliction characterized by primary degeneration of the corpus callosum associated with chronic consumption of ethanol. The disease may occasionally occur in patients who are not alcoholics but are chronically malnourished. A complex deficiency of group B vitamins is the main etiopathogenic hypothesis, and many patients improve after the administration of these compounds. However, a good response is not always observed. The definitive diagnosis of Marchiafava-Bignami disease can be problematic and is based on features of neuroimaging studies, especially magnetic resonance imaging. Its treatment is still controversial and shows variable results. Because nutritional factors are implicated, as in Wernicke's encephalopathy, some authors claim that replacement of B vitamins is beneficial. The present article is a case report of a severe acute form of Marchiafava-Bignami disease in an alcohol-dependent male patient who improved after the administration of parenteral B vitamins. As a consequence of his neurological and immunologic conditions, he developed multiple pulmonary infections and had a protracted course in the intensive care unit. He eventually died of sepsis associated with an uncommon fungus, *Rhodotorula mucilaginosa*. The present article reports the clinical and neuroimaging data from this patient and contains a review of Marchiafava-Bignami disease and *Rhodotorula* infections in the intensive care unit.

Keywords: Brain diseases; Marchiafava-Bignami disease/diagnosis; Alcoholism/complications; Infection; Magnetic resonance imaging; Case reports

REFERÊNCIAS

1. Marchiafava E, Bignami A. Sopra un'alterazione del corpo calloso osservata in soggetti alcoolisti. Riv Patol Nerv. 1903;8:544-9.
2. Celik Y, Temizoz O, Genchellac H, Cakir B, Asil T. A non-alcoholic patient with acute Marchiafava-Bignami disease associated with gynecologic malignancy: paraneoplastic Marchiafava-Bignami disease? Clin Neurol Neurosurg. 2007;109(6):505-8.
3. Rusche-Skolarus LE, Lucey BP, Vo KD, Snider BJ. Transient encephalopathy in a postoperative non-alcoholic female with Marchiafava-Bignami disease. Clin Neurol Neurosurg. 2007;109(8):713-5.
4. Helenius J, Tatlisumak T, Soine L, Valanne L, Kaste M. Marchiafava-Bignami disease: two cases with favourable outcome. Eur J Neurol. 2001;8(3):269-72.
5. Heinrich A, Runge U, Khaw AV. Clinoradiologic subtypes of Marchiafava-Bignami disease. J Neurol. 2004;251(9):1050-9.
6. Arbelaez A, Pajon A, Castillo M. Acute Marchiafava-Bignami disease: MR findings in two patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(10):1955-7.
7. Brion S. Marchiafava-Bignami disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of clinical neurology. Amsterdam: North Holland Publishing Company; 1977. p. 317.
8. Hlail C, Gonnaud PM, Champin S, Rousset H, Tran-Minh VA, Cotton F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Marchiafava-Bignami disease: follow-up studies. Neuroradiology. 2005;47(7):520-4.
9. Staszewski J, Macek K, Stepien A. [Reversible demyelination of corpus callosum in the course of Marchiafava-Bignami disease]. Neurol Neurochir Pol. 2006;40(2):156-61. Polish.
10. Kikkawa Y, Takaya Y, Niwa N. [A case of Marchiafava-Bignami disease that responded to high-dose intravenous corticosteroid administration]. Rinsho Shinkeigaku. 2000;40(11):1122-5. Japanese.
11. Haas L, Tjan D, Van Die J, Vos A, van Zanten A. Coma in an alcoholic: Marchiafava-Bignami disease. N Z Med J. 2006;119(1244):U2280.
12. Raina S, Mahesh DM, Mahajan J, Kaushal SS, Gupta D, Dhima DS. Marchiafava-Bignami disease. J Assoc Physicians India. 2008;56:633-5.
13. Fell JW, Boekhout T, Fonseca A, Scorzetti G, Statzell-Tallman A. Biodiversity and systematics of basidiomycetous yeasts as determined by large-subunit rDNA D1/D2 domain sequence analysis. Int J Syst Evol Microbiol. 2000;50 Pt 3:1351-71.
14. Galán-Sánchez F, García-Martos P, Rodríguez-Ramos C, Marín-Casanova P, Mira-Gutiérrez J. Microbiological characteristics and susceptibility patterns of strains of *Rhodotorula* isolated from clinical samples. Mycopathologia. 1999;145(3):109-12.
15. Trindade RC, Resende MA, Silva CM, Rosa CA. Yeasts associated with fresh and frozen pulps of Brazilian tropical fruits. Syst Appl Microbiol.

- 2002;25(2):294-300.
16. Savini V, Sozio F, Catavittello C, Talia M, Manna A, Febbo F, et al. Femoral prosthesis infection by *Rhodotorula mucilaginosa*. *J Clin Microbiol*. 2008;46(10):3544-5.
 17. Samonis G, Anatiotiaki M, Apostolaki H, Maraki S, Mavroudis D, Georgoulas V. Transient fungemia due to *Rhodotorula rubra* in a cancer patient: case report and review of the literature. *Infection*. 2001;29(3):173-6.
 18. Tuon FF, de Almeida GM, Costa SF. Central venous catheter-associated fungemia due to *Rhodotorula* spp. -a systematic review. *Med Mycol*. 2007;45(5):441-7.
 19. Goyal R, Das S, Arora A, Aggarwal A. *Rhodotorula mucilaginosa* as a cause of persistent femoral nonunion. *J Postgrad Med*. 2008;54(1):25-7.
 20. Maeder M, Vogt PR, Schaer G, von Graevenitz A, Günthard HF. Aortic homograft endocarditis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Infection*. 2003;31(3):181-3.
 21. Unal A, Koc AN, Sipahioglu MH, Kavuncuoglu F, Tokgoz B, Buldu HM, et al. CAPD-related peritonitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Perit Dial Int*. 2009;29(5):581-2.
 22. Baradkar VP, Kumar S. Meningitis caused by *Rhodotorula mucilaginosa* in human immunodeficiency virus seropositive patient. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(4):245-7.
 23. Loss SH, Antonio AC, Roehrig C, Castro PS, Maccari JG. Meningite e endocardite infecciosa causada por *Rhodotorula mucilaginosa* em paciente imunocompetente. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(4):507-9.
 24. da Cunha MM, dos Santos LP, Dornelas-Ribeiro M, Vermelho AB, Rozental S. Identification, antifungal susceptibility and scanning electron microscopy of a keratinolytic strain of *Rhodotorula mucilaginosa*: a primary causative agent of onychomycosis. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;55(3):396-403.
 25. Tuon FF, Costa SF. *Rhodotorula* infection. A systematic review of 128 cases from literature. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25(3):135-40.
 26. Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. Susceptibility profile of 29 clinical isolates of *Rhodotorula* spp. and literature review. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(3):312-6.