

Encefalopatía mioclónica bismútica: a propósito de dos nuevas observaciones clínicas

M.A. Cervelló, A. Alfaro, M.A. Antolín y M. Peñarrocha

Sección de Neurología. Departamento de
Medicina Interna (Prof. J. Bâguena Candela).
Ciudad Sanitaria de la Seguridad Social La Fe.
Valencia

Bismuth myoclonic encephalopathy. Report of two cases

Two new cases of myoclonic encephalopathy due to long ingestion of bismuth salts are described.

The first case, a 55-year-old woman, enters into the so-called benign forms of the disease. Her neurological condition returned quickly to normal when the intake of bismuth was stopped.

The second case, a man aged 48, suffered a severe encephalopathy with action myoclonus. The lumbar puncture showed a cerebrospinal fluid negative pressure, then originating air aspiration, which appears in computer assisted tomography like a subarachnoid and intraventricular pneumocephalus. Isotopic cisternography showed a delayed pattern of the cerebrospinal fluid circulation. These findings suggest an impairment of cerebrospinal fluid production, probably related with certain alterations of the choroid plexuses already described by others authors.

This last patient showed clinical and electromyographic features of a sensorimotor polyneuropathy, that has not been previously referred in other cases of bismuth encephalopathy.

Med Clín (Barcelona) 1982; 79: 137-140

Correspondencia:
Dr. A. Alfaro Giner
Avda. de Blasco Ibáñez 8, pta. 19 izquierda
Valencia-10.

Manuscrito aceptado el 21-10-1981.

Introducción

Desde que en 1974 fueron publicados los primeros casos de encefalopatía ligada al tratamiento oral con sales insolubles de bismuto por Burns et al¹ en Australia y Buge et al² en Francia, esta afección se ha ido perfilando como una entidad nosológica con rasgos clínicos y evolutivos característicos³⁻⁶. En 1976, una importante encuesta epidemiológica realizada en Francia bajo los auspicios del INSERM recogía un total de 756 casos de intoxicación por sales insolubles de bismuto administradas por vía oral⁷. Para evitar este tipo de intoxicación se han recomendado diversas medias preventivas⁸⁻¹⁰.

En España, pese al consumo importante⁴ y la gran diversidad de preparados que contienen compuestos de bismuto, hasta la fecha tan sólo han sido publicadas cuatro observaciones^{11,12}. Por ello, consideramos de interés comunicar dos nuevos casos aparecidos en el país valenciano y que hemos tenido ocasión de estudiar recientemente, en especial por las características poco comunes que presentaba uno de ellos.

Observaciones clínicas

Caso 1. Mujer de 55 años de edad residente en Denia, provincia de Alicante, que refería como único antecedente de interés haber padecido un úlcus duodenal hacía cuatro años. Tres meses antes del ingreso, sus familiares comienzan a notarle un cambio del carácter, alternando períodos de agitación con otros de tristeza y decaimiento. Junto a ello aparece temblor en ambas manos, insomnio, pérdida de memoria e incontinencia urinaria. Debido a la progresiva acentuación del temblor, se le administró un derivado del tioxanteno que provocó una exacerbación de toda la sintomatología referida, a la que se añadieron dificultad para la marcha

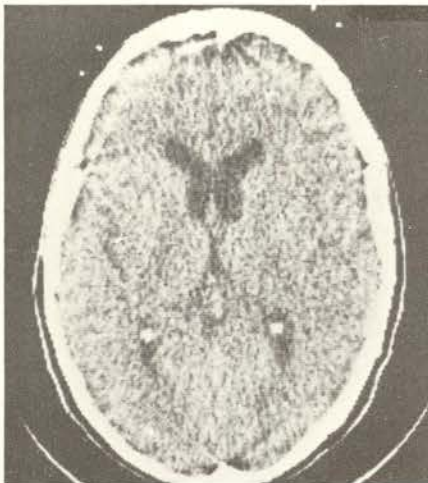


Fig. 1. Tomografía axial computada cerebral. Discreta atrofia córtico-subcortical.



Fig. 2. Radiografía simple de abdomen. Obsérvese la presencia de material radioopaco en el ángulo inferior derecho de la figura.

y sacudidas musculares en las cuatro extremidades, por lo que fue ingresada de urgencia en nuestro Centro.

La exploración neurológica mostró una paciente consciente, con buen estado general y aspecto eufórico. El lenguaje era disártrico, rápido e incoherente, con marcada moria y fuga de ideas. Existía un intenso temblor de actitud y mioclonías distales en reposo. Hiperreflexia profunda generalizada y rigidez en rueda dentada de predominio distal. Presión forzada bilateral y presencia de reflejos arcaicos peribucales. El examen neuropsicológico puso de manifiesto una disminución de la atención y memoria de fijación con grandes alteraciones de la escritura y el cálculo pero sin déficit corticales específicos.

La analítica practicada, incluyendo aglutinaciones, VDRL, niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ y ácido fólico, lipidograma, T₃, T₄ y gammagrafía tiroidea, era normal. El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) incluido el citobioquímico, cultivos, anticuerpos antiviral, aglutinaciones, VDRL e IEF, fue normal.

La radiología simple de cráneo y tórax fue normal. El ECG mostró un hemibloqueo anterosuperior izquierdo.

En el EEG existían, sobre un trazado de base normal, brotes de actividad theta a 6-7 ciclos/seg, así como ondas beta de alta frecuencia y bajo voltaje de gran persistencia y distribución difusa.

La tomografía axial computada (TAC) tan sólo puso de manifiesto una discreta atrofia córtico-subcortical (fig. 1).

Desde el mismo día de su ingreso se observó una mejoría espontánea y gradual de toda la sintomatología, quedando la paciente totalmente asintomática a las tres semanas. Los sucesivos tests corticales mostraron una evolución paralela. Sospechando la posibilidad de un agente tóxico, interrogamos nuevamente a la enferma sobre el particular. Tan sólo entonces nos manifestó que había ingerido durante cuatro años y de forma prácticamente ininterrumpida tres preparados distintos conteniendo subnitrito de bismuto. Sus deposiciones habían sido negras durante todo este tiempo. Valorando retrospectivamente la radiografía simple de abdomen que se le practicó de urgencia, pudimos apreciar material radioopaco en colon (fig. 2). La determinación de bismuto en orina, practicada a los 30 días de su ingreso por el método colorimétrico de Sidney-Kaye, dio una cifra de 750 µg/l (valores normales, hasta 20 µg/l, con un error de ± 25 %). Controles posteriores, a los 30 y 50 días de la primera determinación, dieron valores de 5.000 y 1.000 µg/l respectivamente.

Caso 2. Varón de 48 años natural de Alfarrasí, Valencia, empleado de limpieza de una fábrica textil. Como antecedentes de mayor interés destacaba 18 años antes una parálisis de Bell izquierda, por lo que fue tratado con corticoides apareciendo entonces un ulcus duodenal. Por este motivo empezó a tomar un preparado de nitrato básico de bismuto y carbonato básico de magnesio de forma ininterrumpida hasta la actualidad. Seis meses antes de su ingreso comenzó a notar debilidad en las piernas que le dificultaba la marcha. Dos meses después apareció temblor en las manos y pérdida de memoria. Progresivamente se acentuaron estos síntomas a los que se agregaron insomnio, alucinaciones visuales e incontinencia esfinteriana. La aparición finalmente de una serie de accesos con-

vulsivos, que se consideraron crisis de gran mal epiléptico, fue lo que motivó su ingreso.

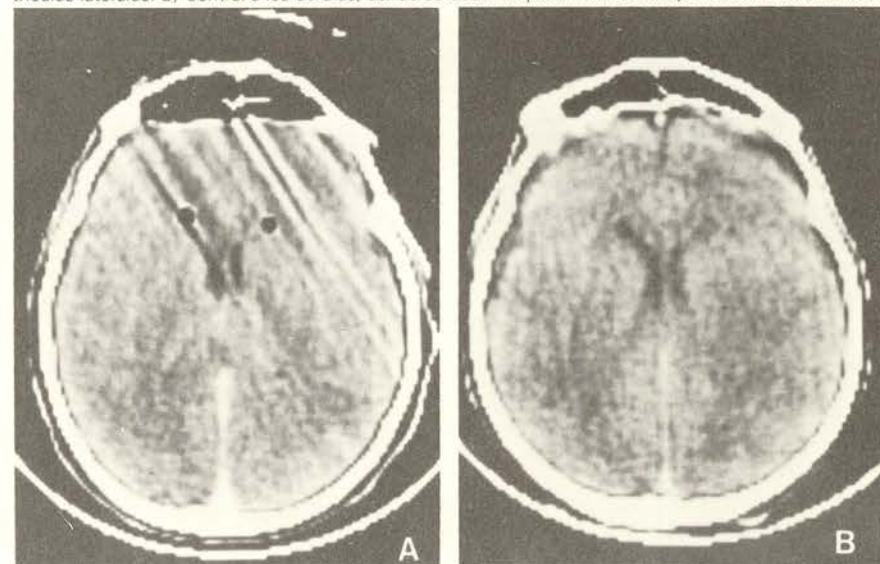
Al ser examinado por nosotros la exploración neurológica mostraba un paciente con marcada somnolencia, hiperpnea, hipertermia e hipo. Desorientación temporoespacial, contestando a preguntas sencillas con lenguaje disártrico, rápido y monótono. Dominaba el cuadro la presencia de mioclonías difusas, predominantemente en miembros superiores, que se transformaban al intentar incorporar al paciente en típicos accesos de mioclonus de acción, de gran violencia. Cursaban sin pérdida de conciencia y duraban varios segundos, cediendo bruscamente y dando lugar a un período de total inhibición, que se prolongaba algunos minutos con notable alivio del enfermo. Hipertonía oposicionista en musculatura axial y de extremidades superiores, con fenómeno de rueda dentada bilateral. Presencia de reflejos orofaciales patológicos. Patellares débiles y simétricos, aquileos abolidos, plantares flexores. El fondo de ojo era normal. Llamaban la atención las marcas amiotrofias en las cuatro extremidades, de predominio distal y en miembros inferiores, con pie péndulo bilateral.

La analítica practicada a su ingreso (hemograma, glucemia, urea e iones) fue normal. Se realizó punción lumbar sin obtenerse LCR a pesar de ser técnicamente correcta. Al efectuar una TAC cerebral 24 horas más tarde se observó una imagen compatible con neumocéfalo a tensión en región frontal y dos burbujas simétricas indicando la presencia de aire en la porción más alta de las astas anteriores de los ventrículos laterales, que aparecían colapsados (fig. 3 A).

El EEG realizado en este momento mostraba brotes theta a 4-5 ciclos/segundo puntiagudos en las regiones centrales.

Las mioclonías cedieron con la administración de clonazepan. No obstante, su estado empeoró al presentar hematemesis con shock hipovolémico y fracaso renal agudo. Con las medidas pertinentes se reinstauró rápidamente la diuresis. Sin embargo existió durante varios días un cuadro de nefropatía tubular con cifras elevadas de urea y creatinina sanguíneas, poliuria y discreta hiperaminoaciduria. Una TAC de control a los ocho días después de la

Fig. 3. Tomografía axial computada cerebral. A) Neumocéfalo a tensión en la región frontal. Se aprecian dos burbujas rodeadas de un halo blanco y situadas simétricamente en las astas anteriores de los ventrículos laterales. B) Control a los 30 días, donde se observa que el aire ha desaparecido en su totalidad.



primera mostró la persistencia de alguna burbuja cortical aunque el aire había desaparecido casi totalmente. La radiología simple de cráneo fue normal, no se apreciaban erosiones ni líneas de fractura en la base del cráneo ni paredes de los senos aéreos. El rastreo óseo isotópico fue negativo.

A los 20 días del ingreso el paciente inició una lenta y gradual mejoría normalizándose la función renal. Los exámenes analíticos practicados, incluyendo niveles plasmáticos de B_{12} y fólculo, estudio de función tiroidea, aglutinaciones, VDRL, ácido deltaaminolevulinico y porfobilinógeno en orina, fueron normales. Se descubrió una hiperlipidemia tipo IIA. El ECG fue normal. La bismuturia determinada en este momento era de 500 $\mu\text{g/l}$.

El electromiograma mostró en el músculo pedio de ambos lados abundante actividad de denervación en forma de ondas positivas y potenciales bifásicos con ausencia de respuesta a la contracción voluntaria. Estimulando el nervio ciático popliteo externo derecho a nivel de la cabeza del peroné, se obtenía un PME de 0,12 mv y forma normal, con una latencia de 11,2 mseg. No se estimulaba a nivel del tobillo. En el lado izquierdo, el PME era de 0,2 mv, de forma ensanchada, con una latencia hueco popliteo-pedio de 13,5 mseg. La velocidad de conducción sensitiva medida en ambos nervios surales estaba dentro de límites normales, con un PSE de 2,6 microvoltios en el derecho y 2,5 microvoltios en el izquierdo de forma normal. El estudio no pudo completarse en las extremidades superiores debido a la deficiente colaboración del enfermo, pero estos hallazgos se consideraron compatibles con una polineuropatía sensitivomotora de tipo axonal en las piernas.

Se intentó practicarle de nuevo una punción lumbar, esta vez con la aguja conectada a un dispositivo que nos permitía demostrar la existencia de una presión negativa con aspiración de aire hacia el espacio subaracnoideo espinal. Tras una prolongada compresión abdominal conseguimos obtener una cierta cantidad de LCR, cuyo análisis (citobioquímico, VDRL, anticuerpos antivirales, aglutinaciones e IEF) fue normal.

Los sucesivos controles con la TAC mostraron un despegamiento de la convexidad frontal en el lugar que antes ocupara el aire (fig. 3 B) y en los planos superiores se visualizaba una moderada dilatación de surcos corticales.

La cisternografía isotópica mostraba un notable retraso en la circulación del LCR, sin que se detectara actividad gammagráfica a las dos horas; sin embargo, a las 24 horas el trazador impregnaba la convexidad y se reabsorbía de forma prácticamente normal.

A las seis semanas del ingreso la valoración cortical mostraba dificultad para la escritura y el cálculo, siendo imposible cualquier otro tipo de ejecución pues el paciente se fatigaba pronto y colaboraba mal. En sucesivos controles apreciamos una mejoría progresiva, quedando no obstante un cierto deterioro intelectual con pérdida de memoria de fijación y errores en el cálculo. Actualmente el paciente es capaz de realizar una vida prácticamente normal, quedándole un ligero estepaje de predominio izquierdo. Las amiotrofias se han recuperado de forma notable habiendo desaparecido totalmente en las manos.

Las cifras de bismuturia a los 45 y 65 días del ingreso fueron de 5.000 y 750 $\mu\text{g/l}$ respectivamente.

Comentarios

El primero de nuestros casos es superponible a las llamadas formas benignas por Buge et al³. El segundo caso, por el contrario, correspondería a la forma

prolongada con secuelas neuropsíquicas variables descrita por estos mismos autores. En ninguno de los dos casos observamos la presencia de artropatías referidas alguna vez en las formas graves del proceso^{3,7}.

Ambos pacientes tomaban el bismuto con el fin de aliviar las molestias producidas por un ulcus duodenal, al igual que dos de los cuatro casos previamente comunicados en España^{11,12}. Los cinco pacientes de Burns et al¹ habían sufrido amplias resecciones abdominoperitoneales por carcinoma de colon. En Francia rara vez el problema de fondo ha sido una gastropatía y en la inmensa mayoría de los casos se trataba de una colopatía con constipación y menos veces con diarrea.

El primer compuesto inculcado fue el subgalato de bismuto¹. Luego se ha visto que la toxicidad potencial de otros preparados era idéntica o aun mayor como en el caso del nitrato básico o subnitrato. Es un hecho comprobado que el bismuto ligado a estas sales, llamadas insolubles, se absorbe siempre en diversa medida, como lo demuestra la elevación de las tasas sanguíneas en los enfermos que las consumen⁹. La bismutemia crítica estaría alrededor de los 100 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ⁹. La absorción cutánea del bismuto contenido en determinadas cremas cosméticas es otra vía de penetración referida excepcionalmente en casos de encefalopatía¹³.

El bismuto se almacena en los tejidos; Escourrolle et al¹⁴ en un importante estudio neuropatológico de 12 casos, encuentran concentraciones mayores de 20 mg/kg en ciertas áreas del encéfalo, tales como la corteza cerebral y cerebelosa, tálamo, etc. Ello explicaría la persistencia de tasas elevadas de eliminación urinaria tras la supresión del tratamiento, como sucede en nuestros casos.

Si desde el punto de vista etiológico parece descartada la intervención simultánea o alternativa de otros agentes tóxicos como el plomo, arsénico o mercurio⁵, por lo que respecta a la patogénesis de la encefalopatía cabe hacer las siguientes consideraciones negativas: 1) no se debe a defectos o impurezas en la fabricación del preparado; 2) no depende de una determinada forma fisicoquímica o combinación de sales; 3) no existe relación entre la cantidad total de bismuto absorbida y la aparición de la encefalopatía. La hipótesis más aceptada es la que implica una

transformación biológica en el intestino posiblemente una metilación⁷. Krüger et al¹³ han demostrado una disminución del consumo cerebral de oxígeno y glucosa y un incremento de la producción de lactato, por lo que sugieren que el bismuto podría interferir el metabolismo oxidativo cerebral.

De acuerdo con otros autores^{1,12,13} creemos que los hallazgos en el EEG de estos pacientes tienen un valor meramente orientativo, pese a que se haya pretendido ver en ellos una cierta especificidad^{4,6}.

Los aspectos tomodensitométricos de la encefalopatía bismutíca han sido estudiados detenidamente por los autores de la Salpêtrière^{4,15}. Metzger et al¹⁵ observaron la existencia de imágenes hiperdensas a nivel de los núcleos grises centrales y corteza cerebral que no se modificaban tras la inyección de contraste yodado. Como posible explicación de este fenómeno de hiperatenuación de la radiación, proponen el elevado número y peso atómico del bismuto cercano en este sentido al plomo. No obstante en un caso de encefalopatía por plomo comunicado por Hungerford et al¹⁶, la TAC cerebral muestra hallazgos totalmente diferentes consistentes en áreas de baja densidad sugestivas de edema, con moderada captación giriforme y marcadamente asimétrica. En otros casos de encefalopatía bismutíca la TAC cerebral ha sido normal o ha mostrado tan sólo discreta dilatación ventricular y atrofia cortical¹² como sucede en nuestra primera paciente (fig. 1).

En la TAC el aire intracraneal aparece siempre como una zona de muy baja densidad (-1.000 Hounsfield) rodeada de un halo blanco, el cual es un artefacto debido al cambio brusco de densidades¹⁷. El neumocéfalo subdural a tensión es casi siempre de origen traumático por rotura de la duramadre que origina una comunicación anormal con los espacios aéreos, generalmente el seno frontal o las celdas etmoidales. Ocasionalmente ha sido referido como complicación de la cirugía de la fosa posterior¹⁸. Con el paciente en decúbito supino, el aire asciende debido a su menor densidad provocando un despegamiento falciforme de los lóbulos frontales y colapsando las astas anteriores de los ventrículos laterales. En nuestro segundo caso, existía un nivel plano frontal y varias burbujas localizadas en el espacio subaracnoideo cortical

cal y ventrículos que aparecían colapsados en su totalidad (fig. 3 A). Dado que no había antecedentes de trauma craneal ni se comprobó pérdida anormal de LCR, consideramos lógico suponer que esta situación se debió a la aspiración de aire por la aguja de punción, en presencia de una hipotensión de LCR, probablemente secundaria a una disminución de la producción del mismo a nivel de los plexos coroides. El trabajo de Escourolle et al¹⁴ brinda un importante apoyo a esta hipótesis. En efecto, estos autores encontraron en uno de sus casos una alteración de los plexos coroides que mostraban una coloración gris-azulada semejante a la argiria. El microanálisis con la sonda de Castaing mostraba la presencia de algunos focos localizados conteniendo elevadas concentraciones de bismuto en el espacio leptomeníngeo de la córtex cerebelosa. Otros autores han observado, mediante cisternografía isotópica, anomalías en el tránsito y distribución del radio-trazador³. En algunos casos ha existido una elevación de la cifra de proteínas del LCR^{3,12,13}.

La nefrotoxicidad de los compuestos orgánicos de bismuto es un hecho bien conocido. Los tratamientos orales con sales insolubles han coincidido algunas

veces con el agravamiento de una insuficiencia renal crónica preexistente¹⁹. Es notable que esta complicación no haya sido referida en ningún caso de encefalopatía bismútica. Es difícil atribuir un origen tóxico a la nefropatía tubular aguda que presentó nuestro segundo enfermo, dado que coexistieron otros importantes factores que podrían explicarla.

Por lo que respecta a la polineuropatía, observada ocasionalmente como complicación del tratamiento antisifilítico²⁰, tampoco ha sido referida en asociación a la encefalopatía. En nuestro caso llama la atención la coincidencia en el tiempo de ambos procesos y su tendencia a la reversibilidad. No obstante, y puesto que se trata de un caso aislado e incompletamente estudiado en este aspecto, no es posible extraer del mismo alguna conclusión definitiva.

Agradecimiento

Deseamos manifestar nuestro agradecimiento a la Cátedra de Medicina Legal (Prof. J.A. Gisbert Calabuig) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, que ha realizado las determinaciones de la bismuturia en nuestros dos pacientes.

Resumen

Se describen dos nuevos casos de encefalopatía mioclónica debida a la in-

gestión prolongada de sales de bismuto.

El primer caso, una mujer de 55 años, entra dentro de las llamadas formas benignas de la enfermedad. Las manifestaciones neurológicas cedieron completa y rápidamente al suspender la toma del bismuto.

En el segundo caso, se trata de un hombre de 48 años que sufría una encefalopatía grave con mioclonías de acción. La punción lumbar evidenció una presión negativa de líquido cefalorraquídeo, que dio lugar a una aspiración de aire que apareció en la tomografía axial computada en forma de neumocéfalo subaracnoideo e intraventricular. La cisternografía isotópica mostró un notable retraso en la circulación del líquido cefalorraquídeo. Estos hechos sugieren una alteración en la producción del líquido, probablemente en relación con ciertas alteraciones de los plexos coroides ya descritas por otros autores.

En este último paciente pudo comprobarse, tanto clínica como electromiográficamente, la existencia de una polineuropatía sensitivo-motora, que no ha sido referida anteriormente en otros casos presentados de encefalopatía bismútica.

BIBLIOGRAFIA

1. Burns R, Thomas DW, Barron VJ. Reversible encephalopathy possibly associated with bismuth subgallate ingestion. *Br Med J* 1974; 1: 220-223.
2. Buge A, Rancurel G, Poisson M, Dechy H. Encéphalopathies myocloniques par les sels de bismuth. *Nouv Presse Med* 1974; 3: 2.315-2.320.
3. Buge A, Rancurel G, Dechy H. Encéphalopathies myocloniques bismuthiques. Formes évolutives, complications tardives durables ou définitives. *Rev Neurol (Paris)* 1977; 133: 401-415.
4. Buge A, Supino-Viterbo V, Rancurel G, Metzger J, Dechy H, Gardeur D. Corrélations évolutives, complications tardives durables ou définitives, densitométriques et toxicologiques, dans cinq cas d'encéphalopathies bismuthiques. *Sem Hôp Paris* 1979; 55: 1.466-1.472.
5. Grandjean EM, Ducommun E, Gauthier G, Courvoisier B. L'encéphalopathie myoclonique associée aux sels de bismuth. Recherche négative d'un élément toxique associé. *Schweiz Med Wochenschr* 1976; 106: 1.006-1.011.
6. Supino-Viterbo V, Sicard C, Risvegliato M, Rancurel G, Buge A. Toxic encephalopathy due to ingestion of bismuth salts: clinical and EEG studies of 45 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1977; 40: 748-752.
7. Martin-Bouyer G, Barin C, Beugnet A, Cordier J, Guerbos H. Intoxications par les sels de bismuth administrés par voie orale. *Gastroenterol Clin Biol* 1978; 2: 349-356.
8. Hillemand P, Cottet J. A propos de la toxicité du sous-nitrate de bismuth et des règles de son emploi en thérapeutique digestive. *Bull Acad Nat Med (Paris)* 1976; 160: 274-278.
9. Hillemand P, Pallière M, Laquais B, Bouvet P. Traitement bismuthique et bismuthémie. *Sem Hôp Paris* 1977; 53: 1.663-1.669.
10. Lorenzo-Velázquez B. Los tratamientos bismúuticos prolongados, motivo de alarma. La encefalitis bismúutica. *Arch Fac Med (Madrid)* 1977; 32: 183-186.
11. Zarranz JJ, Forcadas I, Larracochea J, Caldera A. Encefalopatía mioclónica debida a intoxicación por sales insolubles de bismuto. *Med Clin (Barcelona)* 1977; 68: 78-80.
12. Costa-Jussa Relat F, Aguilar Barberá M, Martínez Matos JA, López Pousa S, Martí Vilalta JL. Encefalopatía por sales insolubles de bismuto. A propósito de tres observaciones clínicas. *Rev Neurol (Barcelona)* 1979; 32: 289-296.
13. Krüger G, Thomas DJ, Weinhardt F, Hoyer S. Disturbed oxidative metabolism in organic brain syndrome caused by bismuth in skin creams. *Lancet* 1976; 2: 485-487.
14. Escourolle R, Bourdon R, Galli A. Etude neuropathologique et toxicologique de douze cas d'encéphalopathie bismuthique. *Rev Neurol (Paris)* 1977; 133: 153-163.
15. Metzger J, Buge A, Rancurel G, Gardeur D. Aspects tomographiques de trois observations d'encéphalopathies bismuthiques aiguës. *Rev Neurol (Paris)* 1978; 134: 619-624.
16. Hungerford GD, Ross P, Robertson HJF. Computed tomography in lead encephalopathy: a case report. *Radiology* 1977; 123: 91-92.
17. Osborn AG, Daines JH, Wing SD, Anderson RE. Intracranial air on computerized tomography. *J Neurosurg* 1978; 48: 355-359.
18. Lunsford LD, Maroon JC, Sheptak PE, Albin MS. Subdural tension pneumocephalus. Report of two cases. *J Neurosurg* 1979; 50: 525-527.
19. Hamburger J. Nefrología. Barcelona, Toray 1967.
20. Becker SW. Herpes zoster and polyneuritis following administration of bismuth. *Am J Syph* 1932; 16: 313.