

Encefalopatía de Wernicke: a propósito de un caso clínico

Wernicke's encephalopathy, a clinical case and literature revision.

Raimundo García¹, Alex Arenas¹, Jorge González-Hernández²

1. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Neurólogo, Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen.

La Enfermedad de Wernicke (EW) es un síndrome neuropsiquiátrico agudo producido por el déficit de tiamina. Es una condición de distribución mundial con una prevalencia entre 0,8-2,8%. Históricamente se ha asociado al consumo crónico de alcohol pero han surgido nuevas situaciones que pueden producirla. Su patogenia deriva de un déficit prolongado de tiamina asociado a ciertos factores genéticos y ambientales. Aún se requieren más estudios para determinar los mecanismos de daño neuronal y su ocurrencia en áreas específicas cerebrales.

Clínicamente se manifiesta como alteraciones en el estado mental, en la oculomotilidad y en la marcha, pero esta tríada ocurre sólo en un tercio de los pacientes. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y apoyado por la respuesta a la suplementación de tiamina. De los exámenes adicionales, se prefieren las neuroimágenes, principalmente la Resonancia Magnética.

Para su tratamiento, se recomienda iniciar tiamina en forma parenteral en altas dosis ante la sospecha. Existe insuficiente evidencia que señale la dosis, frecuencia, duración y ruta, tanto para el tratamiento como la profilaxis con tiamina.

Introducción.

Desde los inicios de la medicina se han descrito cuadros asociados a la carencia de sustancias o nutrientes, con diversas manifestaciones tanto físicas como neuropsiquiátricas. Dentro de estos nutrientes destacan las vitaminas, como un grupo de moléculas heterogéneas, no producidas por el cuerpo humano, que desarrollan una labor esencial en microprocesos específicos. La falta de alguna de éstas, independiente de la causa, produce cuadros clínicos característicos y estereotipados (Tanphaichitr 2000).

El caso que se describirá muestra algunas de las diferentes manifestaciones neurológicas asociadas al déficit de tiamina (vitamina B1). La presentación de este déficit ha sido ampliamente estudiada, reconociéndose 3 cuadros clínicos:

Beriberi. Con una forma infantil que aparece a los 2-3 meses y produce un síndrome cardiaco fulminante (Chaitiraphan 1986) o una meningitis aséptica (Tanphaichitr 1985); y una forma adulta que a su vez presenta 2 variantes: el *beriberi seco*, que corresponde a una neuropatía periférica simétrica motora y sensitiva y el *beriberi húmedo* en donde se agrega a los síntomas neurológicos, insuficiencia cardiaca congestiva con cardiomegalia (Tanphaichitr 2000). Si bien se pensaba que el beriberi estaba prácticamente erradicado de los países desarrollados, han surgido nuevas situaciones “modernas” que pueden producirlo, como la cirugía bariátrica y la nutrición parenteral (Chaves 2002, Hahn 1998).

Síndrome de Leigh. Manifestación infrecuente que corresponde a una encefalomiopatía necrotizante subaguda. Se manifiesta como ataxia, disartria, arreflexia, atrofia y debilidad muscular (Pincus 1972).

Síndrome de Wernicke-Korsakoff. La más conocida de las manifestaciones de la falta de tiamina. Corresponde en realidad a dos síndromes, que representarían un continuo temporal de la misma enfermedad. La encefalopatía de Wernicke (EW) y la demencia de Korsakoff (DK). Esta última corresponde a una condición neurológica crónica que generalmente ocurre como consecuencia de una EW. Se manifiesta como un déficit de memoria reciente asociado a confabulación, con una relativa preservación del resto de las funciones cognitivas (Kopelman 1995).

La EW es un síndrome neuropsiquiátrico agudo caracterizado por ataxia, oftalmoplejia y nistagmo, asociado a confusión. Fue descrito inicialmente por Carl Wernicke en 1881 quien identificó tres pacientes con las manifestaciones clínicas descritas, que fallecieron a las 2 semanas de iniciado el cuadro y que a la autopsia presentaban una poliencfalitis con hemorragia punctata en el acueducto y tercer y cuarto ventrículos (Wernicke 1881). Pero no fue hasta 1941 en que se sugirió el rol de la falta de tiamina en el desarrollo de esta patología (Campbell 1941).

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura disponible y exponer en forma concisa el estado actual del conocimiento en los diferentes aspectos de la EW. Se realizó una búsqueda no sistemática en Medline utilizando los términos: thiamine, deficiency and Wernicke's encephalopathy.

A continuación se presenta un caso clínico a modo de introducción:

Mujer de 52 años con antecedentes de alcoholismo y encefalopatía de Wernicke dos años previo al ingreso. Es traída al Servicio de Urgencia del HUAP por cuadro de tres días de compromiso de conciencia cuali-cuantitativo, vómitos y diarrea. Al ingreso se constata paciente confusa, inatenta, poco cooperadora. Al examen cognitivo (Mini Mental, Test del Reloj, Test de Generación de Palabras, Test de trecho de dígitos) destaca alteración de la atención y memoria episódica, con amnesia anterógrada y retrógrada. El resto de las funciones cognitivas estaban relativamente conservadas. Se observa confabulación durante el examen mental. En el examen físico neurológico

se encontró disimetría y nistagmo bilateral. La tomografía computada de cerebro y los parámetros de laboratorio básicos eran normales.

Debido a los antecedentes, se interpreta como encefalopatía de Wernicke con posibilidad de una Demencia de Korsakoff de base. Se inicia tratamiento con tiamina en altas dosis y observándose una mejoría progresiva de las funciones cognitivas en los días subsiguientes.

Epidemiología.

La EW es una enfermedad de distribución mundial con variaciones en la prevalencia entre países, en la mayoría de los casos asociada al consumo crónico de alcohol (Charness 1989, Torvik 1991).

En base a estudios en autopsias, se estima que la prevalencia de la EW en adultos es entre 0,8 - 2,8%, cifra que se eleva en los pacientes con abuso de alcohol hasta un 12,5% (Torvik 1982). Estos estudios anatomopatológicos muestran prevalencias más elevadas que las de los estudios clínicos que la estiman entre 0,04 – 0,13%. Este fenómeno se evidencia tanto en niños (Vasconcelos 1999) como adultos (Harper 1986, Victor 1971), lo que implicaría un subdiagnóstico de la enfermedad, especialmente en pacientes con abuso de alcohol (Harper 1986) y SIDA (Butterworth 1991).

La EW es más prevalente en hombres con una proporción 1.7:1 respecto a las mujeres (Victor 1976) y tiene una letalidad estimada en 17% (Victor 1971).

Fisiopatología.

Tiamina. La tiamina es una vitamina hidrosoluble que en su forma biológicamente activa, tiamina pirofosfato, es una coenzima esencial en varios procesos energéticos y cerebrales (Manzo 1994). Es absorbida en el duodeno por un proceso saturable, pasa al torrente sanguíneo y para llegar al cerebro debe atravesar la barrera hemato-encefálica, que cuenta con mecanismos pasivos y activos para su transporte. Esto le permite una rápida difusión si existe un gradiente plasma-encéfalo adecuado (Thomson 2002). En el cerebro, la tiamina es utilizada por neuronas y células de la glia para procesos de obtención de energía y producción de neurotransmisores (Manzo 1994).

Los requerimientos de tiamina son proporcionales a la ingesta calórica y a la proporción de calorías aportada por carbohidratos (Sauberlich 1979). Otras situaciones como la infancia, el embarazo, la lactancia y enfermedades críticas suponen también un aumento de los requerimientos de tiamina (Davis 1983).

Neuropatología. Aunque no está del todo dilucidado cómo el déficit de tiamina produce lesiones cerebrales, se ha observado que se afectan ciertas áreas específicas, principalmente la sustancia gris periacueductal, los cuerpos mamilares y el tálamo medial. Se ha evidenciado que el 100% de los pacientes muestra lesiones bilaterales en los núcleos talámicos dorsomediales y un 30% en el vermis cerebelar superior (Victor 1971).

Se postula que estas áreas específicas presentan un elevado metabolismo y requerimiento por tiamina, lo que las predispondría al daño por su déficit (Martin 2003).

Daño celular. Se postula que el déficit de tiamina produce daño celular en el cerebro de diversas maneras, presentando un patrón temporal de acuerdo a las enzimas involucradas. Se necesita un déficit de 2-3 semanas para depletar las reservas corporales, posterior a lo cual se comienza a evidenciar el daño orgánico (Tanphaichitr 2000). Los primeros afectados son los astrocitos, lo que lleva a una alteración de la barrera hemato-encefálica, pérdida de los gradientes iónicos de la membrana celular y desregulación de las concentraciones del neurotransmisor tóxico glutamato (Hazell 1998).

Luego se ven afectadas las neuronas, comenzando a acumularse lactato intracelular con daño por acidosis y estrés oxidativo (Navarro 2005). Se estima que hasta este punto el daño sería reversible con la administración oportuna de tiamina (Hazell 1998).

Después de dos semanas de instalado el déficit de tiamina, comienza a aparecer apoptosis por fragmentación del DNA celular, lo que sería irreversible (Matsushima 1997).

Clínica.

Tríada clásica. Históricamente se describe la tríada sintomática de la EW como alteraciones en el estado mental, en la oculomotilidad y en la marcha, pero se ha establecido que la ocurrencia de esta tríada se da sólo en un tercio de los casos (Victor 1989). La alteración del estado mental es la manifestación más frecuente, alcanzando hasta un 82% (Harper 1986). Esta alteración mental se puede manifestar de diversas maneras; desde apatía, aletargamiento e inatención, llegando al coma y la muerte (Victor 1989, Harper 1986). También se ha descrito confusión y agitación, con alteraciones conductuales que podrían simular un trastorno psicótico (Jiang 2006, Cooke 2006).

Las anomalías oculomotoras, que ocurren en un 29% de los pacientes, incluyen nistagmo, generalmente horizontal, parálisis o paresias de cualquier músculo oculomotor en forma uni o bilateral y alteraciones pupilares (Victor 1989).

Los trastornos en la marcha, que afectan a un 23% de los pacientes, pueden ir desde un leve desequilibrio hasta incapacidad de caminar, siendo menos frecuentes otras alteraciones cerebelosas como disartria y ataxia de las extremidades superiores (Victor 1989).

Otros síntomas. Se estima que alrededor de un 20% de los pacientes pueden debutar con síntomas atípicos como estupor, hipotensión e hipotermia; agregándose posteriormente alguno de los síntomas clásicos (Harper 1986, Sechi 1996).

Factores Predisponentes.

Abuso de alcohol. El abuso crónico de alcohol no resulta en EW si la dieta en tiamina fuese la adecuada. Factores que contribuyen a esta deficiencia en tiamina serían: bajo contenido de vitaminas y minerales en bebidas alcohólicas, malnutrición, transporte disminuido a través de mucosa intestinal de tiamina, baja capacidad hepática para almacenar vitaminas, conversión defectuosa de tiamina a su forma activa tiamina pirofosfato y aumento de la demanda de tiamina por metabolismo hepático del alcohol (Sechi 2007).

Si bien el abuso de alcohol ha sido considerado históricamente como el factor más importante para el desarrollo de EW, se ha observado que no todos los pacientes alcohólicos en similares condiciones de desnutrición desarrollan la enfermedad. Existiría un conjunto de factores genéticos y ambientales, independientes del abuso de alcohol, que determinaría la aparición de la EW (Sechi 2007). Estos factores se detallan a continuación:

Genéticos: Existiría un factor genético que determinaría una mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad ante dietas bajas o deficitarias de tiamina (Blass 1977). Se han postulado diferentes genes que regulan el transporte y metabolización de la tiamina, pero no existe evidencia suficiente aún (Sechi 2007). La presencia de un factor genético se apoya en el hallazgo de que hay mayor predisposición en gemelos idénticos que en mellizos para el desarrollo de EW (Leigh 1981).

Cirugías gastrointestinales. Varios procedimientos quirúrgicos han sido relacionados con deficiencia de tiamina y desarrollo de EW: gastrectomía, gastroyeyunostomía, colectomía parcial, bypass gástrico, banda gástrica y balón intragástrico. En cirugía bariátrica, cada vez más frecuente, la EW ocurriría entre 4 a 12 semanas post cirugía, especialmente en mujeres jóvenes con vómitos. Como mecanismos responsables estarían los vómitos, la pobre capacidad de digestión y la malabsorción de alimentos (Singh 2007, Shuster 2005).

Vómitos recurrentes y diarrea crónica. Se ha descrito EW en casos de estenosis pilórica, úlcera péptica, obstrucción intestinal, cólico biliar, enfermedad de Crohn, anorexia nerviosa, pancreatitis e hiperemesis gravídica (Larnaout 2001, Chiossi 2006).

Cáncer y quimioterapia. Varios tipos de cáncer han sido asociado a este desorden, incluyendo cáncer gástrico inoperable, linfoma no Hodgkin, leucemia mieloide y trasplante alogénico de médula. Mecanismos responsables serían la deficiencia de tiamina por el consumo neoplásico, dieta disminuida por falta de apetito, malabsorción y tipos específicos de quimioterapia (Bleggi 1997).

Enfermedades sistémicas. Muchas enfermedades pueden afectar el consumo de tiamina y su metabolismo, provocando que sujetos susceptibles desarrollen EW. Se ha visto en pacientes con peritoneo diálisis y hemodiálisis, explicado por baja ingesta, anorexia, vómitos y pérdida de tiamina durante el procedimiento. También se ha reportado en pacientes con SIDA, infecciones prolongadas y Enfermedad de Graves (Hung 2001, Alcaide 2003, Sechi 2007).

Déficit de magnesio. El magnesio es un cofactor en la conversión de tiamina a tiamina pirofosfato. Es por esto que en casos de depleción de magnesio, como el uso prolongado de diuréticos, resecciones intestinales y enfermedad de Crohn, puede desarrollarse EW (McLean 1999).

Nutrición desbalanceada. Dado que las reservas de tiamina duran en el cuerpo hasta 18 días, dietas desbalanceadas por 2 a 3 semanas podrían desencadenar EW. Motivos de este desbalance son múltiples, como razones económicas, religiosas, psicológicas y dietas contra la obesidad (Sechi 2007).

Diagnóstico

Clínica. Aunque no exista consenso, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica y la reversibilidad de los síntomas después de la administración de tiamina (Sechi 2007, Sung Pil Chung 2003).

Laboratorio. No existen estudios de laboratorio que diagnostiquen la EW. La deficiencia de tiamina puede ser evaluada por la medición de la actividad del transketolasa de los eritrocitos, antes y después de la suplementación de tiamina. Un aumento de la actividad de esta enzima sería marcador del déficit de tiamina (Leigh 1981, Rooprai 1996). Se ha logrado medir niveles de tiamina, tiamina monofosfato y tiamina difosfato en eritrocitos por cromatografía en pacientes alcohólicos crónicos, pudiendo constituir un marcador de déficit de tiamina en estos individuos (Mancinelli 2003).

Dado las dificultades técnicas de estos exámenes y la sensibilidad y especificidad poco clara en pacientes sintomáticos, no se han considerado como parte fundamental del diagnóstico (Sechi 2007).

Neuroimágenes. Entre las neuroimágenes, la Resonancia Magnética (RM) ha sido considerada el método más valioso en la confirmación de la EW. La RM tendría una sensibilidad baja (53%), pero con una especificidad importante (93%). Típicamente muestra aumento de la señal en T2, de forma bilateral simétrica, en región periventricular del tálamo, cuerpos mamilares, piso del cuarto ventrículo, y área periacueductal. Lesiones en zonas atípicas, se pueden ver en corteza y cuerpo calloso (Sechi 2007, Zuccoli 2009).

Otros estudios. Se ha descrito el uso de la punción lumbar y el electroencefalograma para el estudio de la EW. El líquido cefalorraquídeo es normal en la mayoría de los pacientes, pero puede haber un aumento de proteínas en etapas tardías. En cuanto al electroencefalograma, podría mostrar hallazgos inespecíficos en etapas tardías (Sechi 2007).

Diagnósticos diferenciales. Deben tenerse presente, cuando no existe historia de factores predisponentes de déficit de tiamina. Enfermedades a considerar: infartos talámicos paramedianos, Síndrome de Miller-Fisher, Linfoma primario cerebral, Esclerosis Múltiple, Enfermedad de Jacob Creutzfeldt, Ventriculoencefalitis, Enfermedad de Behcet, hipofosfatemia severa y Enfermedad de Leigh (Sechi 2007).

Manejo

Debe instaurarse en forma urgente, dado que no tratarlo se corre el riesgo de que progrese a coma o muerte (Thomson 2002).

En una revisión Cochrane, se señala que existe insuficiente evidencia que señale la dosis, frecuencia, duración y ruta del tratamiento con tiamina **en forma profiláctica** (Day 2004).

De todos modos se recomienda en el manejo hospitalario de pacientes alcohólicos, para prevenir o tratar EW, tiamina 100-500 mg (disuelto en 100 ml de suero fisiológico a pasar

en 30 minutos) una o dos veces al día, por vía parenteral por 3 a 5 días. Cuando no hay respuesta, el tratamiento puede ser discontinuado. Cuando existe respuesta, se puede prolongar tiamina 100-250 mg/día por 3 a 5 días más o hasta no ver mejoras clínicas adicionales. Se recomienda la vía parenteral, tomando en cuenta que en estos pacientes la absorción gastrointestinal de tiamina es errática y que por la vía parenteral se logran altos niveles de tiamina, que permiten una rápida difusión a través de la membrana hematoencefálica, alcanzando niveles terapéuticos en el cerebro. Posteriormente se puede suplementar con tiamina por varios meses, dosis de 30 mg dos veces al día vía oral. (Thomson 2002, Sechi 2007, Day 2004).

Reacciones adversas, incluyendo anafilaxis y broncoespasmo, son extremadamente raras, reportándose en casos aislados. Se han asociado con mayor frecuencia a la administración de múltiples dosis por vía endovenosa (Thomson 2002, Sechi 2007).

Es mandatorio que la tiamina sea dada antes o concomitantemente a la administración de suero glucosado cuando esta patología sea sospechada, dado que la glucosa puede agravar aún más el déficit de tiamina. Debe corregirse asimismo las frecuentemente asociadas deficiencias de potasio y magnesio (Sechi 2007, Thomson 2002).

Consecuencias y Pronóstico

La mortalidad de la EW es alta, desde un 10 a 20%. Las causas más frecuentes son infección pulmonar, septicemia y daño hepático crónico descompensado (Zubaran 1997).

El inicio precoz del tratamiento con tiamina podría modificar el pronóstico. Se ha descrito recuperación completa de la oftalmoplejia a las pocas horas, excepto por un nistagmo horizontal residual en el 60% de los pacientes. En cuanto a la ataxia, se vería respuesta en pocos días en alrededor de un 40% de los pacientes. Respecto del estado de conciencia, tiende a mejorar a las 2-3 semanas (Sechi 2007, Zubaran 1997).

Una vez establecido el síndrome de Korsakoff, el pronóstico es malo. Cerca de un 80% de estos pacientes permanece con una alteración crónica de memoria. La recuperación de los síntomas amnésicos es lenta e incompleta. Factores que influyen en el pronóstico son la edad y la abstinencia de alcohol (Zubaran 1997).

Conclusiones.

-La EW es un cuadro neuropsiquiátrico grave, que puede llegar a la muerte si no se trata oportunamente.

-Es frecuentemente subdiagnosticada, presenta una clínica variable y los exámenes de laboratorio no son de utilidad diagnóstica. Por esto se debe mantener un alto nivel de sospecha.

-Históricamente se ha asociado al consumo excesivo de alcohol, pero en la actualidad han surgido nuevas condiciones que predisponen al desarrollo de esta enfermedad.

-Es de suma importancia intervenir oportunamente, ya sea en la prevención o en el tratamiento precoz de la EW. Así se podrá revertir la alta letalidad y el sombrío pronóstico.

Referencias

- Agabio, R. Thiamine administration in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol* 2005; 40:155.
- Alcaide ML, Jayaweera D, Espinoza L, Kolber M. Wernicke's encephalopathy in AIDS: a preventable case of fatal neurological deficit. *Int J STD AIDS* 2003; 14: 712-1.
- Blass JP, Gibson GE. Abnormality of a thiamine requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff Syndrome. *N Engl J Med* 1977;297: 1367-70.
- Bleggi-Torres LF, De Medeiros BC, Ogasawara VS, et al. Iatrogenic Wernicke's encephalopathy in allogenic bone transplantation: a study of eight cases. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 391-95.
- Butterworth RF, Gaudreau C, Vincelette J, Bourgault AM, Lamothe F, Nutini AM. Thiamine deficiency and Wernicke's encephalopathy in AIDS. *Metab Brain Dis* 1991; 6: 207-12.
- Campbell ACP, Russel WR. Wernicke's encephalopathy: the clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. *Q J Med* 1941; 10: 41-64.
- Chaitiraphan, S, Tanphaichitr, V, Cheng, TO. Nutritional heart disease. In: *The international textbook of cardiology*, Cheng TO (ed), Pergamon Press, New York 1986. p.864.
- Charness, ME, Simon, RP, Greenberg, DA. Ethanol and the nervous system. *N Engl J Med* 1989; 321:442.
- Chaves LC, Faintuch J, Kahwage S, Alencar Fde A. A cluster of polyneuropathy and Wernicke-Korsakoff syndrome in a bariatric unit. *Obes Surg* 2002; 12:328.
- Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy: background, case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 255-68.
- Cook CC. Prevention and treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome. *Alcohol Alcohol Suppl* 2000; 35: 19-20.
- Cooke CA, Hicks E, Page AB, McKinstry S. An atypical presentation of Wernicke's encephalopathy in an 11-year-old child. *Eye* 2006;20: 1418-20.
- Davis RE, Icke GC. Clinical chemistry of thiamine. *Adv Clin Chem* 1983; 17: 93-140.
- Day E, Benthan P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004033.
- Hahn, JS, Berquist, W, Alcorn, DM, et al. Wernicke encephalopathy and beriberi during total parenteral nutrition attributable to multivitamin infusion shortage. *Pediatrics* 1998; 101:E10.
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 341-45.

- Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke's encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998; 13: 97–122.
- Hung SC, Hung SH, Tarng DC, Yang WC, Chen TW, Huang TP. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 941–47.
- Jiang W, Gagliardi JP, Raj YP, Silvertooth EJ, Christopher EJ, Krishnan KR. Acute psychotic disorder after gastric bypass surgery: differential diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163: 15–19.
- Kopelman MD. The Korsakoff syndrome. *Br J Psychiatry* 1995;166: 154–73.
- Larnaout A, El-Euch G, Kchir N, Filali A, Hamida MB, Hentati F. Wernicke's encephalopathy in a patient with Chron's disease: a pathological study. *J Neurol* 2001; 248: 57–60.
- Leigh, D. Erythrocyte transketolase activity in the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Br J Psychol* 1981; 138:153.
- Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1994; 15: 555–65.
- Mancinelli R, Ceccanti M, Guiducci MS, et al. Simultaneous liquid chromatographic assessment of thiamine, thiamine monophosphate and thiamine diphosphate in human erythrocytes: a study on alcoholics. *J Chromatogr B* 2003; 789: 355–63.
- Matsushima K, MacManus JP, Hakim AM. Apoptosis is restricted to the thalamus in thiamine-deficient rats. *Neuroreport* 1997; 8: 867–70.
- Martin, PR, Singleton, CK, Hiller-Sturmhofel, S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27:134.
- McLean J, Manchip S. Wernicke's encephalopathy induced by magnesium depletion. *Lancet* 1999; 353: 1768.
- Navarro D, Zwingmann C, Hazell AS, Butterworth RF. Brain lactate synthesis in thiamine deficiency: a re-evaluation using ¹H-¹³C nuclear magnetic spectroscopy. *J Neurosci Res* 2005; 79: 33–41.
- Pincus, JH. Subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh's disease): A consideration of clinical features and etiology. *Dev Med Child Neurol* 1972; 14:87.
- Rooprai H. K., Prattf O. E., Shawf G. K., Thomson A. D.. Thiamine Pyrophosphate effect and normalized erythrocyte transketolase activity ratio in Wernicke-Korsakoff patients and acute alcoholics undergoing detoxification. *Alcohol & Alcoholism*, Vol. 31, No. 5, pp. 493-501, 1996.
- Sauberlich HE, Herman YF, Stevens CO, Herman RH. Thiamine requirement of the adult human. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2237–48.
- Sechi GP, Bosincu L, Cossu Rocca P, Deiana GA, Correddu P, Murrighile RM. Hyperthermia, choreic dyskinesias and increased motor tone in Wernicke's encephalopathy. *Eur J Neurology* 1996; 3 (suppl 5): 133.
- Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2007 May;6(5):442-55.
- Singh S, Kumar A. Wernicke encephalopathy after obesity surgery: a systematic review. *Neurology* 2007; 68: 807–11.
- Shuster MH, Vazquez JA. Nutritional concerns related to Roux-en-Y gastric bypass: what every clinician needs to know. *Crit Care Nurs Q* 2005; 28: 227–60.
- Sung Pil Chung, Seung Whan Kim, In Sool Yoo, Yong Su Lim and Gun Lee. Magnetic Resonance Imaging as a Diagnostic Adjunct to Wernicke Encephalopathy in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*. Volume 21, Number 6. October 2003.

- Tanphaichitr, V. Epidemiology and clinical assessment of vitamin deficiencies in Thai children. In: Child health in the tropics, Eeckels, RE, Ransome-kuti, O, Kroonenberg, CC (Eds), Martinus Nijhoff, Dordrecht 1985. p.15.
- Tanphaichitr, V. In: Shils, M. Modern Nutrition in Health and Medicine, 9th ed, Lippincott, Philadelphia 2000. p.381.
- Thomson, AD, Cook, CC, Touquet, R, Henry, JA. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37:513.
- Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's psychosis. *Alcohol Alcohol* 2006; 41: 151–58.
- Torvik, A. Wernicke's encephalopathy--prevalence and clinical spectrum. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991; 1:381.
- Torvik, A, Lindboe, CF, Rogde, S. Brain lesions in alcoholics. A neuropathological study with clinical correlations. *J Neurol Sci* 1982; 56:233.
- Vasconcelos MM, Silva KP, Vidal G, Silva AF, Domingues RC, Berditchevsky CR. Early diagnosis of pediatric Wernicke's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 289–94.
- Victor M. The Wernicke-Korsakoff syndrome. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of clinical neurology, vol 28, part II. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976: 243–70.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome: a clinical and pathological study of 245 patients, 82 with post-mortem examinations. *Contemp Neurol Ser* 1971; 7: 1–206.
- Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff syndrome (WKS) and related neurologic disorders due to alcoholism and malnutrition, 2nd edn. Philadelphia: FA Davie, 1989: 61–110.
- Wernicke C. Die akute haemorrhagische polioencephalitis superior. In: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten für Aerzte und Studirende, Bd II, Fisher Verlag, Kassel, 1881: 229–42.
- Zubaran C, Ferandes JG, Rodnight R .Wernicke - Korsakoff syndrome. *Postgrad Med J* 1997; 73: 27-31.
- Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009 Feb;192(2):501-8.