

SÍNDROME DA DESMIELINIZAÇÃO OSMÓTICA EM PACIENTE JOVEM, COM HIPONATREMIA E MAU PROGNÓSTICO

Osmotic Demyelination Syndrome in a young patient, with hyponatremia and bad prognosis

Pedro Glória Neto¹, Vanderson Carvalho Neri²

1. Médico Neurologista do Hospital Ferreira Machado. Médico Neurologista e Neurofisiologista do Hospital Pró-Clínicas, Campos dos Goytacazes, RJ. Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia e da Sociedade de Neurofisiologia Clínica. Professor convidado de Neurologia da Faculdade de Medicina de Campos, RJ.

2. Aluno do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos.

RESUMO

Introdução: A Síndrome da Desmielinização Osmótica é uma enfermidade caracterizada por edema e desmielinização, sem inflamação, da ponte e áreas extrapontinas. Os fatores predisponentes incluem uma doença clínica subjacente grave (como a doença de Addison, doença hepática e câncer), deficiência nutricional, abuso de álcool e drogas. Entretanto, a maior parte dos casos está relacionada a hiponatremia ou à sua rápida correção.

Metodologia: Análise e revisão de prontuário e da literatura.

Descrição do Caso: Os autores descrevem o caso de uma paciente desnutrida, com histórico de abuso de álcool (sic), que apresentou antes da internação, episódios de vômitos, soluço, recusa da alimentação e abuso da ingestão de líquidos até apresentar tetraparesia progressiva e Estado de Mal Epiléptico, com sinais de comprometimento dos pares cranianos: facial bilateral assimétrico, engasgo e dificuldade de deglutição, e diplopia nas miradas laterais. A Ressonância Magnética evidenciou áreas de desmielinização em ponte e áreas da substância branca cerebral, e os exames laboratoriais comprovaram hiponatremia desde a internação.

Conclusão: Os mecanismos exatos que geram o edema e a desmielinização são desconhecidos. Observou-se que 78% dos pacientes com desmielinização apresentaram distúrbios hidroeletrólíticos ou níveis alterados de gasometria. Sabe-se que o fator metabólico é o mais importante na gênese da doença, e quando não corrigido, pode tornar a lesão irreversível. O caso apresentado foi diagnosticado com base em critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais, confirmando uma Mielinólise Pontina Central e uma Mielinólise Extra-Pontina, e por se tratar de um comprometimento grave, que pode envolver qualquer especialidade médica, é merecedor de tal descrição.

Palavras-chave: mielinólise, hiponatremia, desmielinização.

ABSTRACT

Introduction: The Osmotic Demyelination Syndrome is a disease characterized for edema and demyelination, without inflammation, including pons and extrapontines areas. The predisponent factors include an underlying serious clinical illness (as the Addison's disease, hepatic illness and cancer), nutritional deficiency, excessive alcoholic consumption and drugs, however, the great majority of the cases is related the hyponatremia or to its fast correction.

Methods: Analysis and revision of handbook and literature.

Case report: The authors describe the case of a unfed patient, with relate of excessive alcoholic consumption, that occured before the admission, vomitings, hiccups, anorexia and abuse of the ingestion of liquids until presenting gradual tetraparesia and Status Epilepticus, with signals of involment of cranial pairs: asymmetric bilateral facial, choking and difficulty of deglutton, and diplopia in the lateral aimed ones. The Magnetic Resonance evidenced areas of demyelination in pons and areas of the cerebral white substance, and laboratorials evaluation had proven hyponatremia since the admission.

Conclusion: The accurate mechanisms that generate edema and the demyelination are unknowed. It was observed that 78% of the patients with demyelination had presented hidroeletrólitics embalance or altered levels of blood gases. It is known that the metabolic factor is the most important in origin of the disease, and when it was not corrected, it can become irreversible injury. The presented case was diagnosed on clinical, radiological and laboratorial basis, confirming a Central Pontine Myelinolysis and an Extrapontine Myelinolysis, and because dealing with a serious compromesing, that can involve any medical speciality, is deserving of such description.

Key words: myelinolysis, hyponatremia, demyelination.

Trabalho realizado pelo Serviço de Clínica Médica/Neurologia do Hospital Ferreira Machado, Campos dos Goytacazes, RJ/Brasil.

Correspondência: Pedro Glória Neto. Rua Conselheiro José Fernandes, 495Apto. 102 Centro, Campos dos Goytacazes/RJ CEP: 28030-001

Tel: (22)27237586/(22)81262048

Email: pgn@viacabo.com.br

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Desmielinização Osmótica (SDO) é uma entidade clinicopatológica caracterizada por edema e desmielinização da ponte e áreas extrapontinas^{1,2}. A patogenia da desmielinização osmótica permanece desconhecida, mas sabe-se que a doença pode estar associada a distúrbios hidroeletrolíticos (com ou sem hiponatremia), a correção súbita da hiponatremia com solução salina, a hiponatremia relacionada a hemodiálise ou simplesmente a hiponatremia dilucional^{3,4}. Alcoolismo, desnutrição, hepatopatias, neoplasias (como os linfomas e síndromes paraneoplásicas) e doença de Addison também são consideradas causas pertinentes para o distúrbio^{4,6,7}.

Victor e Adams descreveram pela primeira vez em 1949 o caso de um paciente com tetraplegia, fraqueza facial, mutismo e sinal de Babinski bilateral, o que levou a se suspeitar de lesão localizada na base da ponte com comprometimento de ambos os tractos cortico-espinhal e cortico-bulbar. A confirmação foi feita através do estudo de necropsia, que evidenciou destruição da mielina, com neurônios relativamente preservados. Em 1959, Adams et al.⁴ descreveram tal condição como uma entidade clinicopatológica, dando-lhe o nome de Mielinólise Pontina Central (MPC). Posteriormente, se observou a presença concomitante de áreas de mielinólise fora da ponte, evidenciando uma Mielinólise Extra-Pontina (MEP)^{1,4}.

A análise morfológica do tronco cerebral destes indivíduos demonstrou que as lesões podem ter poucos milímetros de diâmetro ou ocupar toda a base da ponte; percebe-se uma descoloração da parte central da ponte e, raramente, presença de necrose. Observou-se também acometimento do lemnisco medial e nos casos mais avançados outras estruturas tegmentais pontinas, mas com preservação da regiões periventriculares e subpiais. É raríssima a extensão do processo abaixo da junção pontobulbar.

Excepcionalmente, as lesões podem se estender para áreas distantes, atingindo o tálamo, núcleo subtalâmico, striatum, cápsula interna, núcleo amigdalóide, corpo geniculado lateral, substância branca do cerebelo e áreas do córtex e substância branca cerebral (caracterizando a mielinólise extra-pontina)^{4,5}.

À microscopia observa-se preferencialmente destruição da bainha de mielina (com alguma preservação dos axônios e corpos celulares dos neurônios). Células fagocitárias reacionais e células da glia estão em evidência nos locais de desmielinização, mas os oligodendrócitos não são observados. Sinais de inflamação raramente são observados^{1,4,5}.

Os sintomas iniciais que surgem na SDO são geralmente o mutismo e a disartria. Letargia e mudanças afetivas podem ocorrer e ser confundidas com transtornos psiquiátricos. Mas os sintomas clássicos da SDO são tetraparesia espástica e paralisia pseudobulbar (presente em mais de 90% dos casos). O acometimento do mesencéfalo pode caracterizar alterações pupilares e oculomotoras. Decréscimo do nível de consciência e lesão dos pares cranianos indicam lesão do tegmento pontino. O acometimento extra-pontino geralmente se manifesta por ataxia, movimentos coreoataetósicos, parkinsonismo e distonia.

Nos casos de SDO resultantes da correção rápida da hiponatremia, a doença apresenta um caráter bifásico. Inicialmente surgem sintomas da encefalopatia gerada pela hiponatremia (sintomas que remitem com a correção dos níveis de sódio). Na segunda fase (2 a 3 dias após a correção destes níveis), surge a síndrome neurológica em si, com os sinais já descritos¹.

Os exames de neuroimagem, particularmente a Ressonância Magnética, são decisivos na confirmação diagnóstica nos casos de SDO. As imagens da ressonância demonstram áreas de sinal hipointenso nas seqüências ponderadas em T1, e nas seqüências em T2, sinais hiperintensos variados de acordo com os cortes, mas os achados típicos da MPC não costumam ser vistos na ressonância na primeira semana após o início dos sinais clínicos^{1,8}.

A evolução destes pacientes é variável, desde a recuperação total sem seqüelas até o óbito; geralmente, a recuperação é lenta e gradativa. A longo prazo, os pacientes podem apresentar mudanças de comportamento, alterações cognitivas e distúrbios do movimento^{1,6}.

Por isso, o objetivo deste estudo é relatar um caso de SDO relacionada à hiponatremia, a fim de se divulgar tal condição clínica, que por poder surgir em qualquer serviço médico, merece menção mais precisa e atenção da comunidade médica.

DESCRIÇÃO DO CASO

Mulher, 24 anos de idade, negra, solteira, apresentou quadro de tetraparesia progressiva e Estado de Mal Epilético, após um período de aproximadamente 30 dias com queixas de soluço, vômitos, recusa da alimentação e abuso da ingestão de líquidos. Neste período apresentou queixas de disestesias em membros superiores e inferiores e diminuição da acuidade visual ("visão turva"). Fez uso de Haloperidol, Prometazina, Bromazepam e Amplictil, sem melhora clínica. Acompanhante relata concomitância com etilismo.

Ao exame de admissão foi observada paciente desnutrida, em estado de mal epiléptico. O exame neurológico posterior revelou tetraparesia, com sinais de liberação piramidal (hiperreflexia difusa, espasticidade, com flexão e adução dos membros superiores e extensão dos inferiores, clônus bilateral assimétrico, inesgotável); ausência de sinal de Babinski e sucedâneos; apresentando sinais de comprometimento dos pares cranianos: facial bilateral assimétrico, engasgo e dificuldade de deglutição. Reflexo fotomotor presente (+/6+), consensual reagente, baixa acuidade visual (não aferida), e diplopia nas miradas laterais. Presença de discreta palidez papilar. Sinais meningo-radiculares e esfinterianos estavam ausentes.

O exame clínico dos demais aparelhos e sistemas não apresentou alterações dignas de nota.

Exames incluindo hemograma completo, VDRL, glicemia de jejum, VHS, provas de função hepática, uréia, creatinina, potássio, cloreto, tempo de protrombina ativado e eletrocardiograma não demonstraram alterações. A dosagem sérica de sódio demonstrou hiponatremia persistente (Figura 1). Dosagens dos anticorpos anti-HIV 1 e 2 foram negativas. O estudo líquórico revelou líquido

límpido, incolor, 2 leucócitos/mm³, glicose de 52mg/dl, proteínas de 6mg/dl e não reagente à pesquisa de VDRL e *Cryptococcus*.

O exame eletroencefalográfico evidenciou Estado de Mal Eletroclínico (Figura 2). O exame tomográfico do crânio não revelou alterações estruturais importantes. Posteriormente, o exame de ressonância magnética do encéfalo demonstrou lesões compatíveis com mielinólise pontina e extra-pontina (Figuras 3, 4 e 5).

O tratamento consistiu basicamente na suspensão dos medicamentos utilizados pela paciente (principalmente os neurolépticos) e introdução da terapia anticonvulsivante, baseada na prescrição de Benzodiazepínicos e Carbamazepina. Observou-se remissão das crises, mas com manutenção do estado geral comprometido. A partir de então, a terapêutica baseou-se na manutenção dos sinais, suporte clínico e reabilitação. Após cinquenta dias de internação hospitalar, a paciente recebeu alta para acompanhamento ambulatorial e fisioterápico. Atualmente, a paciente encontra-se restrita ao leito com melhora clínica pouco significativa.

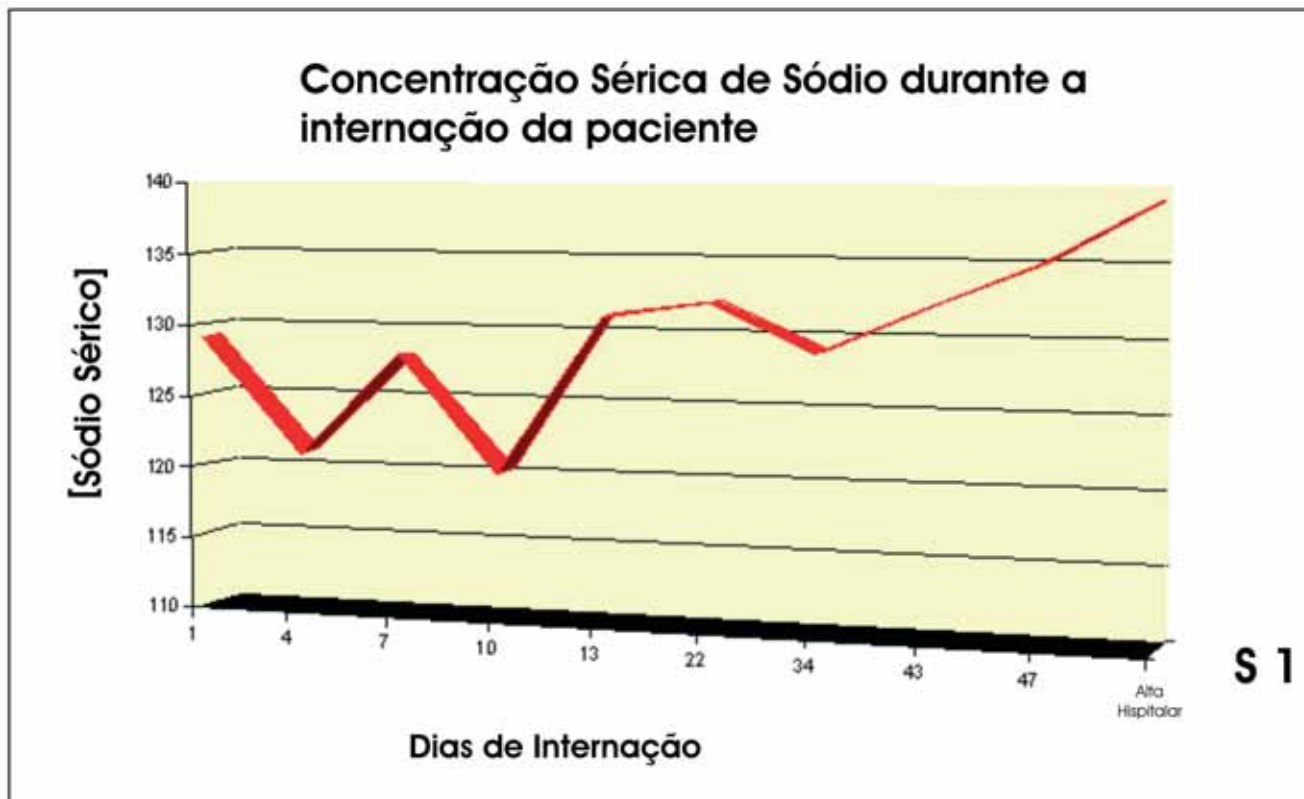


Figura 1: Níveis séricos de Sódio (em mEq/l) durante a evolução clínica da paciente. Observa-se a permanência de níveis relativamente baixos de sódio, como provável origem dos distúrbios neurológicos.

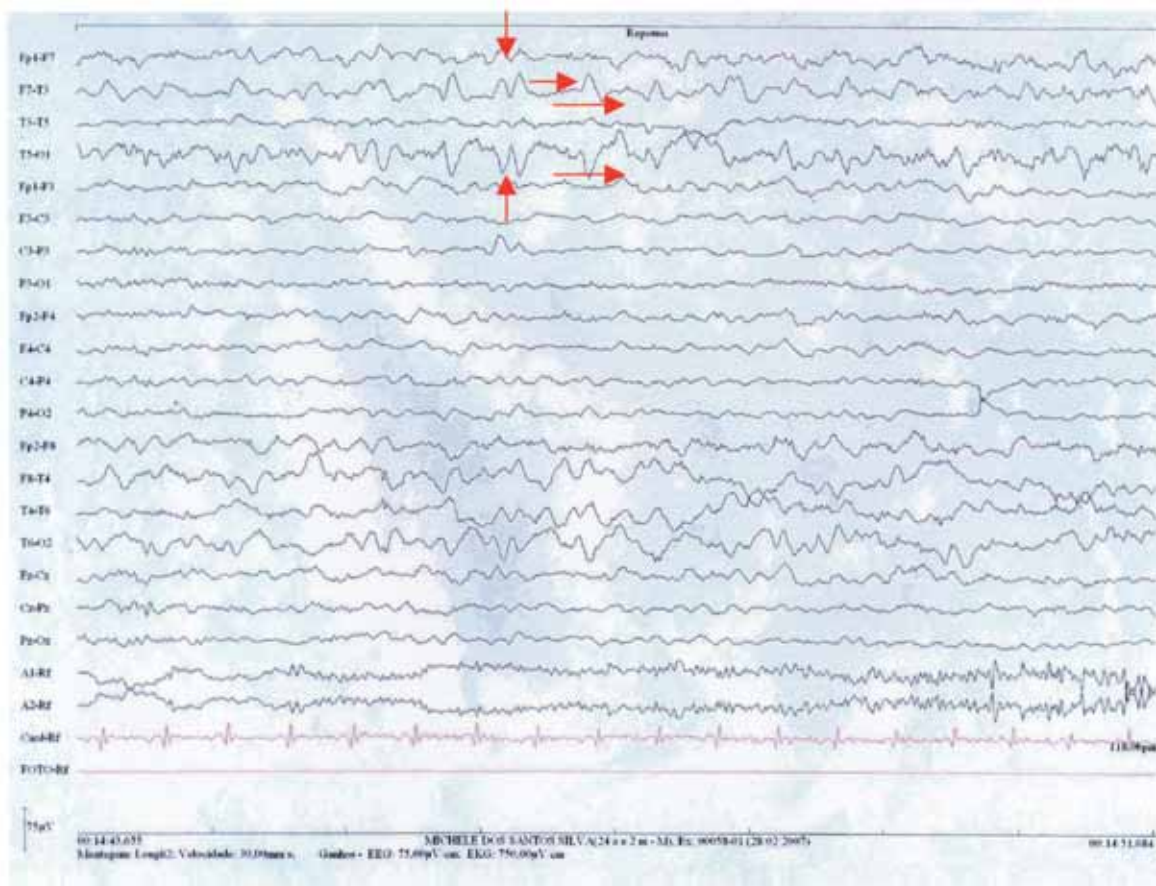


Figura 2: Exame Eletroencefalográfico após 10 dias da internação da paciente, demonstrando traçado compatível com Estado de Mal Epiléptico. Há presença de ondas agudas e lentas, localizadas na região temporal média e posterior esquerda, persistentes (setas vermelhas).

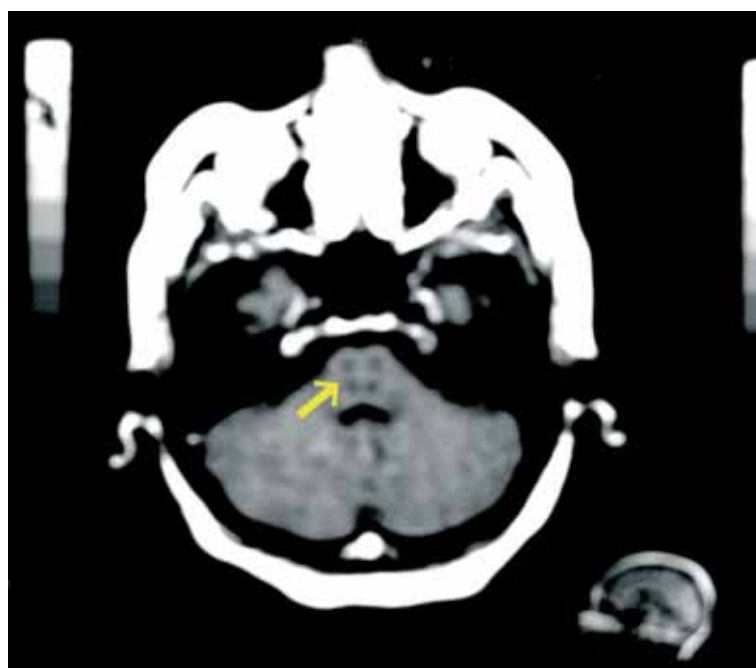


Figura 3: Ressonância magnética ponderada em T1, no plano axial, mostrando a presença de hipersinal na região central da ponte (seta amarela), caracterizando a MPC.



Figura 4: Ressonância magnética do encéfalo, ponderada em T2, no plano axial, demonstrando a presença de áreas hipersinal na substância branca cerebral (setas amarelas), caracterizando uma MEP.

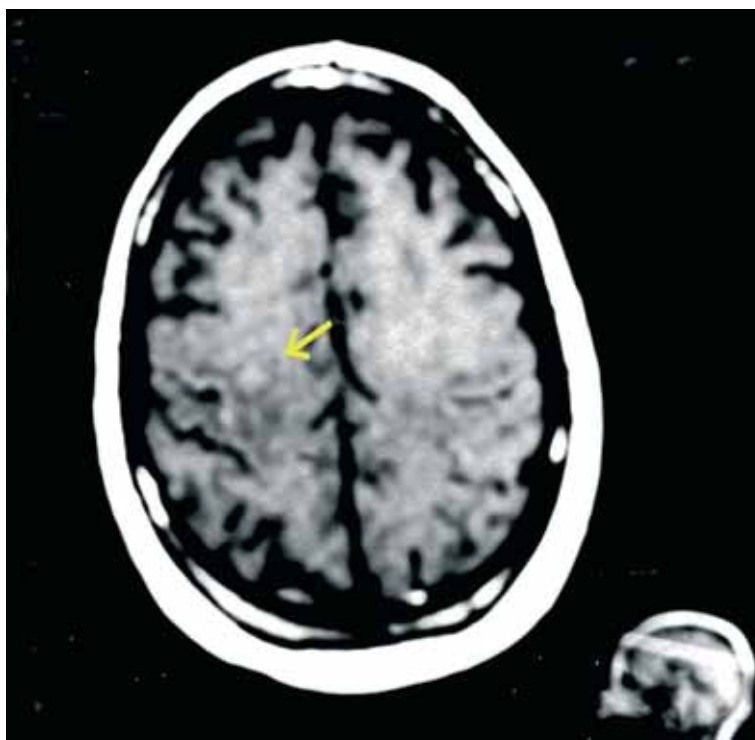


Figura 5: Ressonância magnética do encéfalo, em T2, no plano axial, demonstrando áreas de hipo-sinal em substância branca cerebral (seta amarela).

DISCUSSÃO

A MPC e a MEP estão compreendidas entre as Síndromes da Desmielinização Osmótica (SDO), que são freqüentemente associadas ao clássico contexto da hiponatremia ou correção de forma abrupta, principalmente em pacientes com debilitação crônica^{9,10}. Além disso, a intensidade inicial da hiponatremia e correspondente aumento absoluto da concentração sérica final de sódio também parecem desempenhar um fator importante no mau prognóstico. Entretanto, a SDO também pode ocorrer quando o nível sérico de sódio está normal ou elevado, e até mesmo quando o sódio sérico é corrigido dentro dos limites considerados seguros^{11,12}. A MPC e MEP podem ocorrer juntas ou isoladas, e quando ocorrem de forma aguda parecem atingir com maior intensidade o centro da base da ponte⁸.

Os primeiros sintomas geralmente são o mutismo e a disartria, além desses, podem coexistir letargia, alterações do humor, alterações oculomotoras e pupilares, do nível de consciência e lesões localizadas nos pares cranianos; ataxia, movimentos coreoatetósicos, parkinsonismo e distonias geralmente predominam na MEP¹³. Os sinais clássicos são a tetraparesia espástica e a paralisia pseudobulbar (por acometimento dos tractos cortico-espinhal e cortico-bulbar na base da ponte)¹.

A neuroimagem, principalmente a Ressonância Magnética, é imprescindível para a confirmação diagnóstica da MPC/MEP, após um criterioso exame clínico. A tomografia também é capaz de demonstrar áreas de hipodensidade, geralmente quando de tamanho maior. A ressonância é o exame de maior sensibilidade, e é considerado o melhor recurso para identificar essas lesões (principalmente em seqüências T1). Em T2, a hiperdensidade do sinal adquire formatos diferentes de acordo com os cortes (triangular nos axiais, ovais nos sagitais e em "asa de morcego" nos coronais).

Algumas lesões podem ser encontradas num período de semanas a meses após a resolução do quadro predominante, por isso, exames normais nos primeiros dias não excluem o diagnóstico de mielinólise^{3,10,14}.

A SDO, antes valorizada apenas como Mielinólise Pontina, agora com novos métodos de diagnóstico documentam-se os elementos extra-pontinos, o que se traduz neste caso como a apresentação de uma paciente jovem, do sexo feminino, com abuso de álcool, alimentação inadequada, ingesta excessiva de líquidos, soluços, impregnação por neurolépticos na valorização dos sintomas mentais e a evolução para crises convulsivas e Estado de Mal Epilético, clínico e eletrográfico, seguida de tetraparesia e sintomatologia do tronco encefálico (com hiponatremia, depois documentada), o que nos oferece

ampla discussão para o diagnóstico diferencial, entre transtornos metabólicos e carências de vitaminas, doenças da mielina, como Esclerose Múltipla e Encefalomielite Disseminada Aguda.

Os melhores resultados são relatados durante a infância. A recuperação, em alguns casos, é espontânea e sem seqüelas neurológicas; alguns trabalhos sugerem que a MPC e MEP podem até ser completamente reversíveis^{1,8,15}. Com relação à prevenção da doença, pacientes de alto risco devem ser identificados quanto à sua alta ingesta de álcool e deficiência nutricional. Deve-se evitar estresse metabólico, com reposição de vitaminas como tiamina à admissão, e se necessária a correção do sódio, ela deve ser feita lentamente. Não há tratamento específico para doença já instalada.

Na literatura, são controversas as recomendações acerca da abordagem da hiponatremia. Em hiponatremia aguda sintomática, Brown sugere não exceder 8 mEq/l na correção diária¹⁶. Laureno indica correção de 10 mEq/l nas primeiras 24h e 21 mEq/l em 48h¹⁷. Brown e Caruso propuseram limite de 0,5 mEq/l/h para correção do sódio sérico e Decaux recomenda que na hiponatremia não estabelecida, deve-se manter o sódio corrigido em até 10 mEq/l/24h, principalmente se houver risco de SDO¹⁸.

Outros estudos relatam melhora da síndrome neurológica com plasmaférese, esteróides, gamaglobulinas e hormônio liberador da tireotropina. Alguns autores utilizam esteróides no tratamento da SDO, mas sem resultados consistentes^{1,4,8,19}.

Com isso, apresentação deste caso e a revisão bibliográfica que se sobrepõem em dados e fatos, valoriza a observação clínica, sendo documentado a hiponatremia, um dos transtornos metabólicos mais freqüentes na clínica, usualmente de forma negligenciada ou iatrogênica, como nas hidratações venosas, merecedora de ênfase no diagnóstico e diagnóstico diferencial, e nesse caso, as conseqüências dramáticas pelas seqüelas. Salientamos a importância do diagnóstico precoce, e para isso, a valorização do exame clínico e neurológico, de uma boa anamnese e de uma intervenção rápida e eficaz, a fim de se evitar as complicações mais temidas e irreversíveis, e com isso, garantir uma boa qualidade de vida para o portador dessa síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Germinianni FMB, Roriz M, Nabhan HAG, Werneck LC. Mielinólise Pontina Central e Extra-Pontina em paciente alcoolista sem distúrbios hidroeletrólíticos. Arq. Neuro-Psiquiatria 2002;60(4).

2. Noe K. Extrapontine myelinolysis following rapid correction of iatrogenic hyponatremia. Department of Neurology, Baylor College of Medicine, Houston, TX. [site da internet]. Disponível em : www.bcm-neurology/index.html. [acesso em 10 de abril 2007].
3. Tarhan CN, Agildere AM, Benli US, Ozdemir FN, Aytakin C, Can U. Osmotic Demyelination Syndrome in End-Stage Renal Disease After Recent Hemodialysis: MRI of the brain. *AJR* 2004;182:809-816.
4. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6ª ed. New York: McGraw-Hill; 1997.
5. Collins T, Kumar V, Cotran RS. Robbins Patologia Estrutural e Funcional. 6ª ed. Guanabara Koogan; Rio de Janeiro:2000.
6. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison Medicina Interna. 15ª ed. McGraw-Hill: Rio de Janeiro. 2002.
7. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N. Engl. J Med* 2000;342:1581-1589.
8. Brito AR, Vasconcelos MM, Oliveira MEDCO, Azevedo ARM, Rocha LGV, Mendonça PC. Mielinólise pontina central e extrapontina: relato de caso com evolução catastrófica. *J Pediatr* 2006;82(2).
9. Osborn AG, Hedlund GL, Blaser GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:210-3.
10. Chua GC, Sitoh YY, Lim CC, Chua HC, Ng PY. MRI findings in osmotic myelinolysis. *Clin Radiol* 2002;57:800-6.
11. Lilje CG, Heinen F, Lainbenberger J, Krug I, Brandis M. Benign course of central pontine myelinolysis in a patient with anorexia nervosa. *Pediatr Neurol* 2002;27:132-5.
12. Victor M, Ropper AH. The acquired metabolic disorders of the nervous system: central pontine myelinolysis. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
13. Grafton ST, Bahls FH, Bell KR. Acquired focal dystonia following recovery from central pontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1354-1355.
14. Sterns RH, Cappucio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-1530.
15. Niehaus L, Kulozik A, Lehmann R. Reversible central pontine and extrapontine myelinolysis in a 16-years old girl. *Childs New Syst*. 2001;17:294-9.
16. Brown WD, Caruso JM. Extrapontine myelinolysis with involvement of the hippocampus in three children with severe hypernatremia. *J Child Neurol* 1999;14:428-33.
17. Laurenco R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
18. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci* 2003;326:25-30.
- Martin RJ. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(s3):s22-8.