

Mielinólise osmótica – – um caso clínico

Osmotic Myelinolysis – a clinical case report

Alcina Ponte*, **António C. Mendes***, **Cláudia Gonçalves****, **Dolores Gomes*****, **Ana Ferrão*****, **Morna Gonçalves[§]**

Resumo

Os A.A. apresentam um caso de mielinólise osmótica centropontina e extrapontina num doente do sexo masculino com história de hábitos etílicos e que se apresentava com hiponatremia. A mielinólise centropontina define-se como uma lesão desmielinizante, associada a um quadro clínico de tetraparesia flácida e a incapacidade na fala e na deglutição. Esta doença é mais frequentemente observada em doentes com história de alcoolismo e com alterações electrolíticas, sendo a hiponatremia, ou a sua rápida correcção, um factor que pode estar implicado no aparecimento desta situação.

Palavras chave: Mielinólise centropontina e extrapontina, desmielinização osmótica hiponatremia.

Abstract

The authors describe a case of central pontine and extrapontine Myelinolysis in a man with alcoholism who presented to hospital with hyponatraemia. Central pontine Myelinolysis is a demyelination disorder and clinical manifestations include a rapidly evolving flaccid quadriplegia with inability to speak and swallow. This disorder has been seen in association with chronic alcoholism and electrolyte derangements. The degree of hyponatraemia or its rapid correction, may lead to this brain lesion.

Key words: Central pontine and extrapontine Myelinolysis, osmotic demyelination, hyponatremia.

*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

**Médico do Internato Complementar de Gastroenterologia

***Assistente Hospitalar de Medicina Interna

[§]Director de Serviço

Serviço de Medicina 1 do Hospital de Santo André, Leiria

Recebido para publicação a 22/08/2002

Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 43 anos de idade, raça caucasiana, pedreiro, com antecedentes de alcoolismo crónico, hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, medicado habitualmente com hidroclorotiazida (62,5 mg/dia), amiloride (5 mg/dia), irbesartan (300mg/dia) e glibenclamida (2,5mg/dia), que recorreu ao Serviço de Urgência por um quadro de tonturas e vertigens que se acompanharam de um episódio convulsivo, num contexto de 3-4 dias de abstinência alcoólica. Não havia referência a febre, mas o doente referia tosse produtiva. Negava alterações do trânsito intestinal.

Ao exame objectivo, encontrava-se um doente sonolento, pouco colaborante, com as mucosas coradas e hidratadas, escleróticas anictéricas e sem alterações cutâneas. Estava apirético e normotenso. A auscultação cardíaco-pulmonar era normal e a palpação abdominal não mostrou alterações. O exame neurológico sumário evidenciava um tremor fino das mãos, acompanhado de ligeira hipertonia dos membros; os reflexos cutâneo-plantares estavam em flexão bilateralmente e não eram evidentes défices da força muscular. Não apresentava rigidez da nuca.

Analicamente, apresentava uma leucocitose com neutrofilia: 21900/mL (N: 79,9 %; L: 10,4 %; M: 9,5 %; E: 0,2 %; B: 0 %), hemoglobina de 16,5 g/dl sem macrocitose e plaquetas de 291 000/mL. A nível bioquímico era de salientar hiponatremia grave (103 mmol/L), hipocaliemia (3,1 mmol/L), ligeiro aumento das transaminases (TGO: 228 U/L; TGP: 138 U/L) e CK de 10835 U/L. A glicemia era de 136 mg/dl e o Combur test apresentava glicosúria e cetonúria. A função renal era normal e a alcoolémia era de 0 mg/dl. Não apresentava alterações dos tempos de coagulação. A gasimetria apresentava alcalose respiratória (pH: 7,56; pCO₂: 28,7 mmHg; pO₂: 96,0 mmHg; HCO₃: 25,8 mmol/L e Sat. O₂: 98,5%). O electrocardiograma era normal, com ritmo sinusal e uma frequência de 100/min. A radiografia do tórax não mostrava alterações. Foi realizada uma TACE, para esclarecimento da crise convulsiva e da síndrome vertiginosa, mas o exame não evidenciou alterações de natureza vascular ou expansiva mas apenas fenómenos de atrofia córtico-subcortical.

O doente foi internado no Serviço de Medicina 1 e iniciou terapêutica com suplementos de sódio e potássio, suplementos vitamínicos e antibioterapia (amoxicilina / ác. clavulânico), com as hipóteses diagnósticas de síndrome de abstinência e de infecção respiratória. No *Quadro I* apresenta-se a evolução do Ionograma:

Apesar da melhoria analítica, não só bioquímica como também a nível do hemograma, verificava-se redução progressiva da colaboração, o doente mantinha-se consciente mas era incapaz de comunicar. Manteve sempre tremor fino das mãos, acompanhado de discreta hipertonia dos membros direitos com hiporreflexia generalizada. Após cerca de 10 dias de internamento, observámos degradação do estado

Quadro I — Evolução dos valores de sódio e potássio em mmol/L.

	27/01/00	28/01/00	29/01/00	01/02/00
Na	103	105	121	136
K	3,1	2,7	2,8	3,97

geral do doente, apresentando-se mais prostrado, com diminuição geral da força muscular e com dificuldade na comunicação. Estava afásico (ou incapaz de falar), abria espontaneamente os olhos, os reflexos pupilares eram normais e apresentava tetraparesia. Ao exame neurológico era evidente uma hipertonia generalizada e hiporreflexia. Os reflexos cutaneo-plantares estavam em flexão bilateralmente. O doente apresentava ainda dificuldade respiratória, consequência de provável pneumonia de aspiração, pelo que houve necessidade de fazer entubação orotraqueal e de o transferir para a UCIP. Permaneceu cerca de oito dias nesse Serviço, onde manteve ventilação assistida durante oito dias e onde esteve medicado com antibiótico de largo espectro, por septicemia a *Staphylococcus aureus*. Foi realizada nova TAC-CE que, tal como a primeira, não evidenciou alterações significativas que justificassem o quadro neurológico que o doente apresentava. Realizou-se, então, punção lombar, mas a análise do líquido cefalo-raquídeo (LCR) quer citológica quer microbiológica, não mostrou alterações.

Quando o doente regressou da UCIP, estava consciente, não falava mas comunicava através de movimentos oculares, apresentava tetraplegia esboçando hipertonia nos membros direitos e flacidez nos membros esquerdos.

Perante esta situação neurológica, que continuava por esclarecer, foram pedidas serologias no sangue e no LCR, na tentativa de encontrar algum germen que fosse responsável pela situação. Assim, solicitaram-se testes serológicos para o citomegalovírus (CMV), toxoplasma, grupo herpes, vírus Epstein-Barr (EBV), vírus da rubéola, sarampo e parotidite, que excluam qualquer infecção recente. As serologias para leptospira, borrelia e mycoplasma foram negativas. O estudo dos vírus respiratórios e entéricos também foi negativo, bem como a serologia para os vírus HIV 1 e 2. O estudo da auto-imunidade não foi esclarecedor, sendo negativos os anticorpos antinucleares (ANA), antimitocondriais (AMA), antímusculo liso (ASMA/ACTINA), antímusculo estriado e antireceptores da acetilcolina.

O doente realizou electromiografia que evidenciou lesão predominantemente motora do sistema nervoso periférico, aguda, axonal e grave, podendo estar em relação com polineuropatia motora aguda axonal. O estudo dos potenciais evocados somatossensitivos apresentava valores normais de latência na estimulação dos nervos tibial e mediano.

Decidiu-se, então, realizar RMN-CE que esclareceu a

situação, demonstrando lesões a nível centropôntico e a nível dos núcleos lenticulares e caudados, compatíveis com mielinólise centropôntica e extrapôntica nuclear bilateral.

Durante o internamento, a terapêutica do doente baseou-se essencialmente em polivitamínicos e em fisioterapia, bem como no controlo da infecção respiratória *Pseudomonas aeruginosa* que o doente adquiriu. Ao longo do internamento, verificou-se gradual recuperação da linguagem e da força muscular (grau 2), até que, ao fim de dois meses após o início desta situação, encontrámos um homem visivelmente emocionado por ter estado vários dias a tentar comunicar apenas com a expressão do olhar, mas que, por fim, já conseguia exprimir verbalmente os seus pensamentos.

Foi orientado para uma casa de repouso onde iria continuar as sessões de fisioterapia, vindo a falecer após cerca de dois dias.

Assim, como diagnósticos finais, temos:

- Mielinólise osmótica centropôntica e extrapôntica bilateral;
- Sépsis por *Staphylococcus aureus*;
- Pneumonia por *Pseudomonas Aeruginosa*;
- Diabetes mellitus tipo 2;
- Hipertensão arterial;
- Alcoolismo crónico;
- Síndrome de abstinência alcoólica.

A medicação, na altura da alta, era a seguinte: glibenclá-mida (2,5 mg dia); ácido fólico (1 capsula/dia) polivitamínico (1 capsula/dia); Vitamina B12 (20 000 U/sem); baclofeno (10 mg 2id); ranitidina (150 mg 2id) e piracetam (1 cp 3id).

Discussão

A primeira descrição de mielinólise centropôntica (CPM) remonta ao ano de 1959, quando Adams *et al.* detectaram um quadro de tetraplegia flácida e debilidade pseudobulbar num jovem alcoólico que estaria internado por um *Delirium tremens*. O exame *post-mortem* evidenciou lesão desmielinizante, simétrica, envolvendo a área centropôntica¹. A esta lesão foi dado o nome de mielinólise centropôntica de acordo com as suas características patológicas e topográficas. Na descrição de Adams, não havia referência a alterações hidroelectrolíticas que pudessem estar associadas. Em 1976, Tomlinson relaciona a CPM com alterações electrolíticas, descrevendo dois casos associados a hiponatremia severa e, mais tarde, Kleinschmidt-Demasters & Norenberg observaram que o risco de CPM era maior quando a hiponatremia era corrigida rapidamente^{2-5,7}. No caso clínico acima descrito, o doente, também ele com hábitos etílicos, apresentava hiponatremia grave que foi corrigida em cerca de 3 dias a um ritmo de sensivelmente 10-11 mmol/L/dia.

Posteriormente, foram descritos casos semelhantes em que as lesões desmielinizantes se encontravam fora da região centropôntica podendo envolver outras estruturas, nomea-

damente o tálamo, *globus pallidus*, putamen, substância branca e o cerebelo, tendo sido designada de mielinólise extrapontina (EPM). Em 1986, Okeda *et al.*⁶, com base na morfologia e na localização das lesões, propuseram uma classificação, evidenciando três subtipos:

- CPM – lesões apenas na região centropontina;
- CPM + EPM – coexistindo lesões nas regiões centropontina e extrapontina;
- EPM – apenas existem lesões extrapontinas. CPM está ausente.

O caso do nosso doente enquadra-se no tipo CPM + EPM, pois apresentava lesões na região centropontina e nos núcleos lenticulares e caudados.

Clinicamente, os doentes com CPM apresentam um quadro de tetraparesia, disartria e disfagia, que surge cerca de dois a oito dias após o tratamento do desequilíbrio hidroelectrolítico subjacente. Os doentes apresentam défice muscular atingindo os membros, parte inferior da língua, tornando-os incapazes de mastigar, engolir e falar, ficando num estado de *Locked-in Syndrome*. Os doentes encontram-se conscientes, mas, devido à paralisia motora que apresentam, apenas conseguem comunicar com movimentos oculares.

As lesões extrapontinas acompanham-se de ataxia, disartria e de labilidade emocional. A associação de CPM e EPM revela-se clinicamente por uma associação dos sintomas anteriormente descritos, fazendo pensar numa lesão neurológica muito grave.^{1,2}

A grande maioria dos casos descritos foram observados em indivíduos alcoólicos, encontrando-se a encefalopatia de Wernicke frequentemente associada. A doença de Wernicke deve-se essencialmente ao défice de tiamina, sendo reversível com a sua administração. Clinicamente, os doentes atingidos apresentam confusão mental, ataxia, diplopia e polineuropatia. Se não for corrigida, poderá evoluir para a psicose de Korsakoff, que é irreversível e que é responsável por perturbações da memória, originando uma demência. No caso acima descrito, a doença de Wernicke-Korsakoff foi colocada como hipótese de diagnóstico provável, mas não explicava toda a situação que o doente apresentava. Hoje sabe-se que a doença de Wernicke se distingue da CPM pela localização das lesões, que, na primeira, se encontram a nível dos corpos mamilares.^{1,9}

Nos indivíduos com alcoolismo crónico tem sido descrita uma outra lesão que, histologicamente, se assemelha à CPM — a doença de Marchiafava-Bignami — que consiste numa desmielinização e conseqüente necrose localizada no corpo caloso.⁸

Outra hipótese de diagnóstico que colocamos neste caso foi a de síndrome de Guillain-Barré (GBS), uma polineuropatia aguda desmielinizante, habitualmente precedida por infecção vírica ocorrida cerca de uma a três semanas antes e em que os microrganismos responsáveis são mais frequentemente os vírus do grupo Herpes, o CMV e o EBV.⁹ No

Quadro II: Condições associadas a maior risco de CPM e/ou EPM (Adaptado de William D. Brown²).

Alcoolismo	Falência hepática (aguda/crónica)
Queimaduras	Pancreatite aguda hemorrágica
Coagulopatias	Falência renal/hemodiálise
Hiperosmolaridade diabética	Sépsis bacteriana
Cetoacidose diabética	Tumores hipotalâmicos
Hiponatremia (aguda/crónica)	Desidratação
Hipernatremia (aguda/crónica)	Polidipsia

nosso doente, foi feito o estudo da virologia, englobando estes vírus, que foi negativo para qualquer infecção recente. Por outro lado, o GBS é acompanhado de aumento dos valores de proteínas no líquido cefalo-raquídeo, o que não se observou no caso que descrevemos.

O alcoolismo crónico é uma situação frequentemente associada e descrita nos casos de CPM e/ou EPM, mas existem outras situações em que esta doença foi descrita. Portanto, pode estar associada (*Quadro 2*). Grande parte desses distúrbios, podem estar associados a desequilíbrios hidroelectrolíticos.

A hiponatremia é a que, mais frequentemente, se associa a lesões de CPM/EPM. Várias investigações se fizeram no sentido de explicar o motivo pelo qual as lesões se desenvolviam, e alguns estudos chegaram à conclusão de que a correcção rápida da hiponatremia, nomeadamente a correcção superior a 12 mmol/L em 24 horas, estaria associada ao maior risco de desenvolvimento das lesões de mielinólise osmótica. Experiências feitas com animais de laboratório concluíram que a rápida correcção de sódio estaria associada ao aumento das concentrações de sódio e cloro no sistema nervoso central, o que levaria a uma reacumulação inadequada de electrólitos a nível intracelular, predispondo à lesão osmótica. As células particularmente atingidas são os oligodendrocitos¹⁰.

No caso do nosso doente, e como já foi referido anteriormente, a correcção da hiponatremia foi feita com suplementos de cloreto de sódio a um ritmo de cerca de 10-11 mmol/L/dia.

Estando, então, a mielinólise osmótica relacionada com a correcção rápida da hiponatremia, a doença seria considerada uma doença iatrogénica. Em 1992, Tien *et al.*, questionaram este facto e chegaram à conclusão de que as lesões desmielinizantes estariam relacionadas, não só com a correcção rápida da hiponatremia mas, também com a hipoxia cerebral e com o alcoolismo crónico.¹¹

Sabe-se hoje que a desmielinização osmótica é um processo activo com várias células inflamatórias envolvidas e que actuam na destruição da mielina, cujas proteínas *major* são substratos para a calpaina (proteínase neutral activada

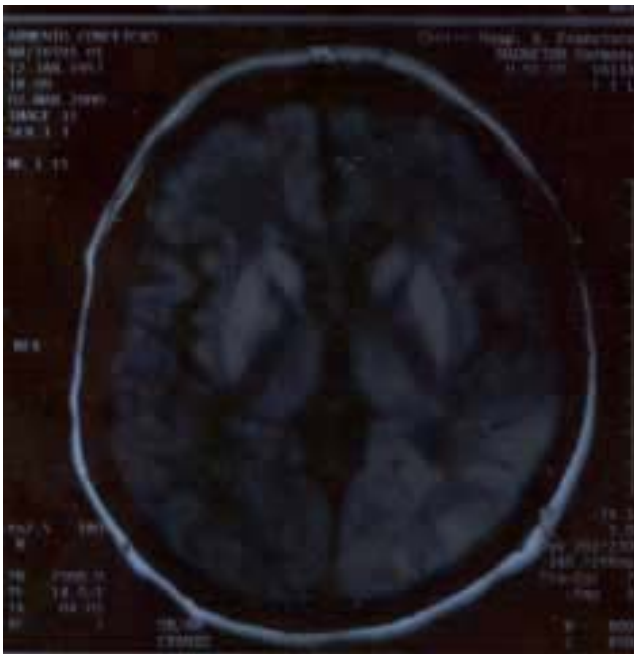
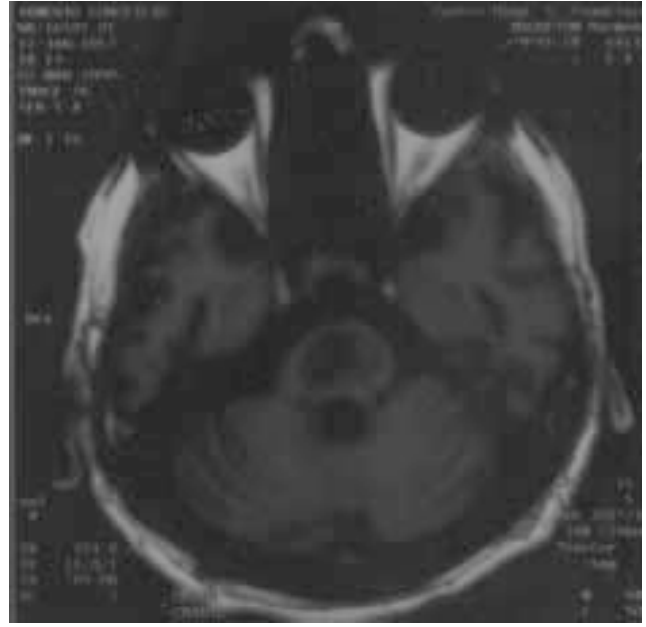
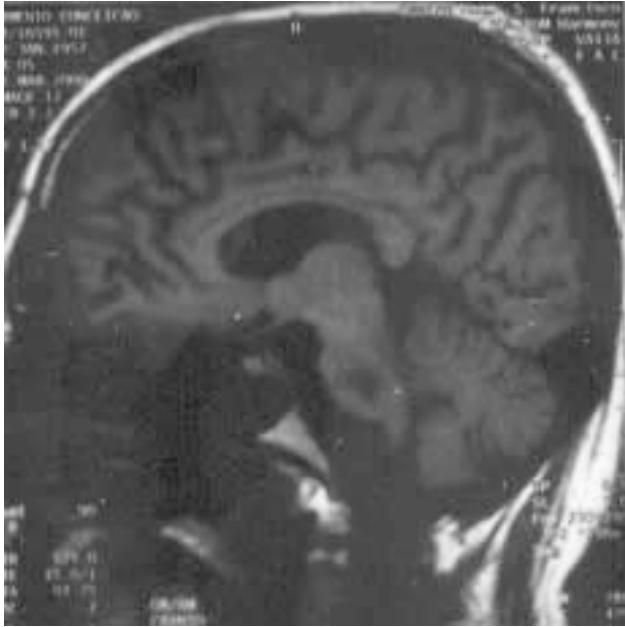


Fig. 1 - Imagens de RMN CE que evidenciam alterações caracterizadas por hipodensidade de sinal em T1 e hiperintensidade em DP com ganho para T2 compatíveis com mielinólise osmótica centropontina e extrapontina nuclear bilateral.

por cálcio), enzima com papel importante na desmielinização do sistema nervoso central.²

O diagnóstico de mielinólise centropontina e/ou extrapontina é fortemente sugerido pela clínica, e a confirmação é feita através de meios imagiológicos, como sejam a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética nuclear (RMN).¹² Esta última permite uma melhor caracterização das lesões quanto à sua morfologia, localização e extensão. No caso que descrevemos, o diagnóstico

foi feito através da RMN-CE, cujas imagens identificam as lesões (Fig 1):

De acordo com a literatura, o prognóstico de CPM/EPM tem sido definido como reservado. Sabe-se que a extensão das lesões observadas na TAC ou na RMN não estão relacionadas com o prognóstico.

Em 1998, Menger *et al.*, avaliaram retrospectivamente 44 casos de CPM/EPM e concluíram que pacientes com mielinólise osmótica podem sobreviver, desde que não sur-

jam complicações, tais como pneumonia de aspiração, infecções do tracto urinário e septicémia, trombose venosa profunda ou tromboembolia pulmonar.¹³ O nosso doente apresentou, como complicações, uma pneumonia de aspiração e uma septicémia a *Staphylococcus Aureus*, que motivaram a sua estadia na UCIP, tendo porém sobrevivido a essas intercorrências.

O tratamento desta doença permanece incerto. Foram descritos casos de recuperação completa ou parcial com a plasmafarese,¹⁴ e Chemoly *et al.* utilizaram a TRH (hormona tiro-estimulante) numa jovem e obtiveram um bom resultado.¹⁵

No caso que descrevemos, a terapêutica baseou-se essencialmente em polivitamínicos, baclofeno e em fisioterapia.

Em resumo, podemos dizer que é importante reconhecer pacientes em risco que poderão desenvolver esta situação e tentar corrigir os distúrbios hidroelectrolíticos lentamente. No caso da hiponatremia, em particular, e segundo opinião de vários autores, a correcção não deverá ultrapassar os 8 mmol/L/dia, de modo a minimizar o risco de aparecimento desta situação.

Bibliografia

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. The acquired metabolic disorders of the Nervous System – Central Pontine Myelinolysis. *Principles of Neurology*. 6th edition; 1125-1128.
2. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Current Opinion in Neurology* 2000; 13:691-697.
3. Newell KL, Kleinschmidt-Demasters BK. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *Journal of the neurological Sciences* 1996; 142:134-139.
4. Kleinschmidt-Demasters BK, Norenberg MD. Rapid Correction of Hyponatremia Causes Demyelination: Relation to Central Pontine Myelinolysis. *Science* 1981; 211:1068-1070.
5. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342:1581-1589.
6. Okeda R, Kitano M, Sawabe M, Yamada I, Yamada M. Distribution of Demyelinating Lesions in Pontine and Extrapontine Myelinolysis – Three Autopsy Cases Including One Case Devoid of Central Pontine Myelinolysis. *Acta Neuropathol* 1986;69:259-266.7.
7. Sterns RH, Riggs JE, Schochet Jr SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314:1535-1542.
8. Diraison P, Rouhart F, Goas P, Auclerc-Guichaoua S, Gomes C, Mocquard Y, Goas JY. Marchiafava-Bignami disease. 3 cases with favorable prognosis. *Rev Med Interne* 1999 Jan; 20(1):54-59.
9. Asbury AK. Disease of the Peripheral Nervous System – Acute Demyelinating Polyneuropathy. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition; 2457-2469.
10. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of Brain Electrolytes and Organic Osmolytes during Correction of Chronic Hyponatremia – Implications for the Pathogenesis of Central Pontine Myelinolysis. *J Clin Invest* 1991; 88:303-309.
11. Tien R, Arieff AI, Kucharczyk W, Wasik A, Kucharczyk J. Hyponatremic Encephalopathy: Is Central Pontine Myelinolysis a Component? *Am J Med* 1992; 92:513-522.
12. Strub MU, Steck AJ, Furh P. Asymptomatic central pontine myelinolysis. *Neurology* 1999; 53:914.
13. Menger H, Jörg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n=44). *J Neurol* 1999; 246: 700-705.
14. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, Brock H, Köstler G. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999; 353:1155.
15. Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, Tamraz J, El-Koussa S. Myélinolyse extra-pontine: traitement par T.R.H. *REV Neurol* 1998;154:163-165.

