

Mielinólise Centropôntica e Extrapôntica: Experiência de um Centro de Transplante Hepático

Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis: Experience from a Single Liver Transplantation Center

Melissa Alexandre Fernandes¹, Sandra Miranda², Paulo Marcelino³, Inês Mega⁴, João Machado⁴, Rui Perdigoto⁴, Eduardo Barroso⁴

Resumo

Introdução: A mielinólise centropôntica e extrapôntica (MCPEP) é uma síndrome desmielinizante rara. A MCPEP é mais prevalente em receptores de transplante hepático tendo um prognóstico desfavorável associado. A correção rápida de hiponatremia e agentes imunossupressores, como os inibidores da calcineurina, foram identificados como causas possíveis para o desenvolvimento desta patologia.

Métodos: Os autores descrevem uma revisão casuística com cinco casos apresentados em tabela simples de doentes que no decorrer do internamento na unidade de cuidados intensivos após transplantação hepática, desenvolveram sinais e sintomas neurológicos concomitantemente com alterações imagiológicas identificadas através de ressonância magnética crânio encefálica compatível com MCPEP.

Resultados: O consumo de etanol em excesso, síndrome de encefalopatia hepática e hiponatremia foram os 3 pontos mais comumente identificados no período pré-cirúrgico. Quatro dos cinco doentes apresentaram, durante o período intraoperatório, variação dos níveis séricos de sódio superior aos valores de referência.

Conclusão: De forma de avaliar a prevalência, as manifestações clínicas e os resultados da patologia, os autores reviram os casos documentados de MCPEP num centro de referência de transplantação hepática.

Palavras-chave: Hiponatremia; Mielinólise Centropôntica; Transplante Hepático.

Introdução

A mielinólise centropôntica e extrapôntica (MCPEP) foi descrita pela primeira vez por Adams *et al* em 1959 em quatro doentes alcoólicos e malnutridos.¹ Esta é uma forma da síndrome de desmielinização osmótica (SDO), apresentan-

Abstract

Introduction: Central pontine and extrapontine myelinolysis (CPEPM) is a rare demyelinating syndrome. It has been observed to be more prevalent in liver transplant recipients, with worse prognosis. Rapid corrections of hyponatremia and immunosuppressive agents, such as calcineurin inhibitors, have been pointed as possible causes for the development of this pathology.

Methods: The authors report a review of five patients that underwent liver transplantation. Upon admission in the intensive care unit, they developed neurological signs and symptoms identified through brain magnetic resonance imaging, compatible with CPEPM, illustrated in a simple chart.

Results: Heavy ethanol consumption, hepatic encephalopathy syndrome and hyponatremia were the most common features previous to the surgical procedure. Four of the five patients presented intra-operative serum sodium variation above the recommended values.

Conclusion: The authors reviewed the documented cases of CPEPM in a liver transplantation reference centre, in order to evaluate the prevalence, clinical presentation and outcomes of this condition.

Keywords: Hyponatremia; Liver Transplantation; Myelinolysis, Central Pontine.

do-se como uma alteração desmielinizante simétrica com relativa preservação dos corpos celulares neuronais e dos axónios, que afecta a ponte,² os gânglios da base, tálamo e corpo geniculado lateral.³ Os sintomas podem ser moderados a severos, incluindo quadriplegia, disartria, disfagia e mutismo.^{4,5}

As complicações neurológicas ocorrem igualmente em doentes com doença hepática terminal (DHT), qualquer que seja a etiologia,⁴ bem como após transplante hepático (TH), a única opção curativa para estes doentes. Em receptores de TH, a incidência estimada de complicações neurológicas

¹Serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

²Faculdade de Medicina, Universidade do Algarve; Algarve, Portugal

³CEDOC, Universidade Nova de Medicina, Lisboa, Portugal

⁴Centro Hepato-Bilio-Pancreático e Transplantação, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal

Tabela 1: Características dos doentes, dados do intraoperatório e valores laboratoriais dos doentes como variáveis do estudo

Doente	Género	Idade	Indicações TH	Complicações associadas a falência hepática terminal	MELD score	Tempo Cirúrgico, min	Perfusões IO (U)		Sódio Sérico			Dose máxima sérica inibidores calcineurínicos, ng/mL
							PCF	UCE	Pré-operatório Na _{pre} mEq/L	IO DN _{IO} .máx. mEq/L/h	Pós-operatório DN _{IO} .máx. mEq/L/h	
1	M	62	Cirrose etanólica; CHC	RVE, ascite, encefalopatia com <i>flapping</i> , icterícia	24	420	32	12	124	1,2	0,3	Uma única medição: <2
2	F	57	Cirrose autoimune	Varizes esofágicas, ascite, PBE com choque, encefalopatia com <i>flapping</i> , icterícia, edema	21	315	24	5	117	2,4	0,3	Tacrolimus: 10,6 Ciclosporina: 297,2
3	M	59	Cirrose etanólica; VHC	Varizes esofágicas, trombocitopenia, trombose de veia porta, encefalopatia com <i>flapping</i> , icterícia	23	480	40	18	132	0,9	0,3	Uma única medição: 1,9
4	M	49	Cirrose etanólica	Trombocitopenia, ginecomastia, encefalopatia com <i>flapping</i> , icterícia, edema	14 (receptor PAF)	460	86	15	142	2,2	0,4	15,6
5	M	63	Cirrose etanólica	RVE, PBE, ascite, encefalopatia com <i>flapping</i> , icterícia	23	300	59	19	122	2,1	0,3	Dados não aplicáveis

RVE: ruptura de varizes esofágicas, F: feminino, PAF: polineuropatia amiloidótica familiar, CHC: carcinoma hepatocelular, VHC: vírus de hepatite C, M: masculino, model for *end-stage liver disease*, min: minutos, TH: transplante hepático, PBE: peritonite bacteriana espontânea, a: anos, PFC: plasma fresco congelado, UCE: unidade concentrado eritrocitário, U: unidades

é de 80-90%, sendo 1-8% relacionadas com MCPEP.⁶⁻⁸ O diagnóstico baseia-se em sintomas neurológicos correlacionados com alterações na ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE), que tem uma elevada sensibilidade para como identificar a mielinólise.⁹ Os achados radiológicos típicos na RM são lesões hiperintensas na ponte ou nas estruturas extraponticas associadas.^{5,9} A patogénese exata ainda não é conhecida. Alterações pós transplante hepático (TH) como a hiponatremia (complicação comum da cirrose avançada,^{10,11}) a sua rápida corre-

ção e os agentes imunossuppressores, em especial os inibidores calcineurínicos, têm sido apontados como precursores comuns no desenvolvimento de MCPEP.^{2,12} Realizámos uma revisão dos casos documentados de MCPEP num centro de referência de TH, de modo a avaliar a prevalência, apresentação clínica e prognóstico desta entidade.

Métodos

Foram consultados de forma retrospectiva os dados de doentes submetidos a TH com o diagnóstico de alta de MCPE

Tabela 2: Prognóstico dos doentes pós TH

Doente	Tempo do primeiro sintoma, dias	Sintomas	Tempo de diagnóstico de MCPEP, dias	Internamento UCI, dias	Internamento Hospitalar, dias	Resultados
1	7	Tremor, disfagia, disartria, convulsões	20	5+19	121	Vivo; fisioterapia
2	5	Desorientação, prostração, tremor, rigidez extrapiramidal	25	3	-	Falecido no hospital após 45 dias do TH
3	7	Desorientação, alterações da fala, tetraparesia	14	7	-	Falecido no hospital após 384 dias do TH
4	22	Espasticidade, afasia	51	20	87	Falecido após 4 dias do TH, cancro do pulmão de pequenas células
5	17	Convulsões	17	6	-	Falecido no hospital após 731 dias do TH

TH: transplante hepático

(critério único de inclusão entre Março 2009 e Dezembro 2013). Foram excluídos os doentes falecidos na primeira semana após o transplante. As variáveis recolhidas incluíram: idade, sexo, índice de MELD, etiologia de doença hepática subjacente, complicações associadas com doença hepática terminal antes do TH e constantes do processo clínico [síndrome de encefalopatia hepática] (SEH), varizes esofágicas (VE), peritonite bacteriana espontânea (PBE), ascite, icterícia e edema].

O procedimento cirúrgico utilizado em todos os doentes consistiu na técnica de *piggy-back* com preservação da veia cava inferior. Após a cirurgia todos os doentes foram admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI). Estes doentes receberam terapêutica imunossupressora protocolada no centro (corticoesteróides, micofenolato de mofetil e ciclosporina A ou tacrolimus ou com basiliximab se indicado) e profilaxia antibiótica.

A duração da cirurgia e o número de unidades de plasma fresco congelado (PFC) e unidades de concentrado eritrocitário (UCE) transfundidas constituíram os dados intraoperatórios considerados.

Os níveis séricos de sódio foram analisados antes e depois do procedimento cirúrgico, assim como a sua variação no intraoperatório (IO). Como hiponatremia foram considerados valores sérios abaixo dos 130 mEQ/L e hiponatremia severa abaixo dos 125 mEQ/L. Para o sódio pré-operatório (NaPre) foi considerada a avaliação de rotina antes da cirurgia. A variação máxima intraoperatória de sódio foi definida como NaIO máx. - NaIO mín., em que NaIO máx. é o nível máximo de sódio sério e NaIO mín. é o nível mínimo de sódio, medido no IO. A variação máxima de sódio pós-operatório (PO)

NaPO máx. foi definida como a variação máxima de Na em dois dias consecutivos, a partir do dia 1 pós TH até ao diagnóstico de MCPEP por ressonância magnética (RM).

As variáveis analisadas no pós-operatório incluíram: níveis máximos de inibidos calcineurínicos (tacrolimus ou ciclosporina), dias de permanência na UCI e dias de internamento hospitalar. Os critérios de diagnóstico considerados foram suspeição clínica e consequente confirmação por RM CE.

O tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sintomas e a data de diagnóstico foi estabelecido a partir do primeiro dia do TH. O resultado foi definido como morte intra-hospitalar e alta hospitalar.

Resultados

Durante o período de tempo considerado, foram realizados 527 TH, dos quais 503 sobreviveram mais de uma semana após o TH. Destes foram identificados cinco doentes com diagnóstico de MCPEP. A prevalência de MCPEP foi de 0,99%. A Tabela 1 descreve os dados demográficos e clínicos dos doentes incluídos. Salientamos a presença de SEH prévia ao TH em todos os casos e a predominância do género masculino.

Como se pode verificar, a SEH estava presente em todos os casos. Dos cinco doentes com MCPEP, quatro (80,0%) eram homens. Os dados intraoperatórios e os valores laboratoriais são apresentados na Tabela 1.

A hiponatremia prévia foi registada em quatro (80,0%) doentes, e destes, três (75,0%) apresentaram hiponatremia severa. A variação de sódio sérico IO foi superior a 1 mEQ/L/h em quatro casos, e no pós-operatório permaneceu praticamente inalterada.

O tacrolimus foi o inibidor calcineurínico mais frequente-

mente prescrito e em apenas um doente houve mudança para ciclosporina. Os valores séricos de tacrolimus variaram entre 2 ng/mL e 15,6 ng/mL (um dos doentes não tinha dados relativamente a níveis séricos máximos de tacrolimus).

Os sintomas de MCPEP variaram entre os doentes, assim como a data do primeiro sintoma (cinco a 22 dias após TH). O diagnóstico de MCPEP por RM foi estabelecido 22 a 51 dias depois, correspondendo a maior demora no aparecimento do primeiro sintoma a um diagnóstico mais tardio (Tabela 2).

Três (60,0%) dos doentes faleceram no hospital 45 a 731 dias após TH, por infecções respiratórias consecutivas com sepsis e disfunção múltipla de órgãos. No entanto, a morte de um (20,0%) dos doentes, não esteve relacionada com a MCPEP nem com o TH em si, e um (20,0%) doente estava vivo à data do final da colheita de dados e ainda sob fisioterapia.

Discussão

Os autores descreveram o desenvolvimento de MCPEP documentada após TH em cinco doentes com uma incidência inferior a 1%. As manifestações neurológicas foram semelhantes às descritas como características de MCPEP,^{4,12,13} com uma elevada variabilidade entre si. Em quatro dos 5 doentes avaliados registou-se um consumo de etanol excessivo, sendo que todos apresentaram SEH. Apesar de a MCPEP ter sido descrita primariamente em indivíduos alcoólicos e malnutridos, a revisão sistemática de 38 séries de casos efectuada por Singh *et al.*⁵ conclui que o abuso de álcool era uma das características menos comuns e que o SEH era uma das características mais comuns dos doentes que efetuaram TH e que desenvolveram SMO. Outros autores referem igualmente uma taxa de SEH relevante em doentes que desenvolveram a MCPEP e uma falta de associação entre doença hepática de base e o risco de desenvolver mielinólise, incluindo a lesão hepática relacionada com o álcool.¹⁴ Questões críticas sobre este assunto, em particular o consumo excessivo de álcool e ocorrência de cirrose hepática e definição do próprio consumo excessivo de álcool já se encontram descritos na literatura.¹⁵

A hiponatremia pré-operatória assim como a sua rápida correcção durante a cirurgia para além do limite de referência de correcção preconizado de 0,5-1,0 mEq/L/horas, têm sido identificados como factores de risco associados ao desenvolvimento de MCPEP.^{4,14}

O trabalho de Hudcova *et al.*¹⁶ analisou a homeostase do sódio intraoperatório em 164 doentes submetidos a TH. Estes autores observaram que os doentes com hiponatremia prévia inferior a 130 mEq/l e com maior variação intraoperatória de sódio e que são sujeitos à administração de solutos com bicarbonato de sódio, unidades de PFC e UCE têm um pior prognóstico. As alterações neurológicas não se relacionaram com a variabilidade de sódio intraoperatório, mas associaram-se a um tempo de ventilação mais prolongado no pós-

-operatório. Convém referir que este estudo não focou especificamente a MCEP.¹⁶ No entanto, como Chiara e colegas propõem,¹⁴ é importante destacar a relevância das respostas individuais a desequilíbrios electrolíticos semelhantes no desenvolvimento de MCPEP.

Embora sendo uma série limitada, na presente observação não se verificaram variações dos valores de sódio intraoperatório acima do recomendado (Tabela 1).

Para além disso, uma vez que a RM CE confirma o diagnóstico de MCPEP, e como não existe uma RM prévia para comparação, não se podem excluir alterações neurológicas estruturais prévias ao TH, incluindo a MCPEP.

Como prática de rotina, todos os doentes receptores de TH irão receber terapêutica imunossupressora, incluindo os inibidores calcineurínicos. O seu uso pode estar associado a várias complicações neurológicas, em particular, o tacrolimus.⁶ Fukazama *et al.*² reportou um caso de um doente submetido a TH que apresentou, após terapêutica com tacrolimus, sintomas neurológicos e sinais na RM compatíveis com MCP, sem evidência de desequilíbrios electrolíticos e melhoria clínica e radiológica após alteração terapêutica para ciclosporina.

Adicionalmente, com base na capacidade do tacrolimus de atravessar a barreira hematoencefálica e ele se acumular na mielina rica em lípidos, várias hipóteses foram propostas para justificar os efeitos secundários neurotóxicos do tacrolimus. Contudo, numa publicação recente do nosso grupo, não foi possível estabelecer uma relação directa entre os níveis de calcineurínicos e de ocorrências de alterações neurológicas.¹⁷

Na série apresentada, verificou-se que os doentes tinham concentrações séricas de tacrolimus variáveis. Tal como verificado por Isabelle Morard *et al.*⁴ num dos casos da série descrito pelos autores, não se conseguiu correlacionar a mielinólise com níveis sérios de imunossupressores nem com o tipo de imunossupressão. A MCPEP, apesar de não se relacionar directamente com causa de morte primária, está associada a uma taxa de mortalidade elevada pelas alterações neurológicas dos doentes.⁴

Entre os doentes falecidos, três morreram no hospital por infecções respiratórias, sepsis e disfunção múltipla de órgãos. Cascales *et al.*³ verificaram que, embora exista a possibilidade de uma recuperação completa, um terço destes doentes persiste com problemas neurológicos.

São necessários mais estudos prospectivos, desenhados para esclarecer bem os factores de risco desta patologia potencialmente incapacitante. No entanto, um desenho prospectivo deve sempre incluir exame de imagem neurológico prévio, de forma a distinguir os casos que se desenvolvem no pós-operatório daqueles já presentes previamente ao TH.

Conclusão

A MCPEP é uma doença debilitante de baixa prevalência

com apresentação variável, que necessita de uma monitorização apertada. Nos casos apresentados, as variações séricas de sódio e a toxicidade relacionada aos inibidores calcineurínicos não foram consistentemente identificadas como variáveis comuns. O consumo excessivo de álcool e os sinais neurológicos prévios, maioritariamente atribuídos ao SEH, foram frequentes. ■

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência: Melissa Fernandes
melissa.alexandre.fernandes@gmail.com
Serviço de Medicina 7.2, Hospital Curry Cabral, Lisboa, Portugal
Rua da Beneficência n.º 8 1069-166 Lisboa

Recebido: 02/12/2016

Aceite: 01/03/2016

REFERÊNCIAS

- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central Pontine Myelinolysis. *AMA Arch Neur Psych.* 1959;81:154-72.
- Busuttil RW, Klintmalm GK. *Transplantation of the Liver.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- Wright D, Laureano R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain.* 1979;102:361-85.
- Morard I, Gasche Y, Kneteman M, Toso C, Mentha A, Meeberg G, et al. Identifying risk factors for central pontine and extrapontine myelinolysis after liver transplantation: a case-control study. *Neurocrit Care.* 2014;20(2):287-95.
- Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol.* 2014;21:1443-50.
- Capela T, Tavares I, Pereira P, Vigia E, Perdigoto R, Barroso E, et al. Is there a relationship between intraoperative hemodynamic instability and calcineurin inhibitor-related toxicity, early after liver transplantation? A single-center observational study. *Transplant Proc.* 2014 ; 46: 1789-93.
- Guarino M, Decruyenaere J, Schmutzhard E, Weissenborn K, Straccari A. Neurological problems in liver transplantation. In: *European Handbook of Neurological Management.* Oxford: Blackwell Publishing;2011. p. 491-9.
- Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75 Suppl 3:iii22-8.
- Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters B. Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *J Neurol Sci.* 142:134-9.
- Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002-10.
- Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault N. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32-9.
- Fukazawa K, Nishida S, Aguina LM, Pretto EA. Central pontine myelinolysis (CPM) associated with tacrolimus (FK506) after liver transplantation. *Ann Transplant.* 2011;16:139-42.
- Cascales Campos P, Ramirez P, Gonzalez R, Pons J, Miras M, Sanchez Bueno F, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a rare and fatal complication after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43:2237-8.
- Crivellin C, Cagnin A, Manara R, Boccagni P, Cillo U, Feltracco P, et al. Risk Factors for Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis After Liver Transplantation: A Single Center Study. *Transplantation.* 2014; 99: 1257-64.
- Telles-Correia D. Candidatos a Transplante Hepático com Doença Hepática Alcoólica. *Acta Med Port.* 2011; 24:835-44.
- Hudcova J, Ruthazer R, Bonney I, Schumann R. Sodium homeostasis during liver transplantation and correlation with outcomes. *Anesth Analg.* 2014;119:1420-8.
- Zivković S. Neurologic complications after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2013;5:409-16.