



Central pontine and extrapontine myelinolysis: report of a case with a tragic outcome

*Mielinólise pontina central e extrapontina:
relato de caso com evolução catastrófica*

**Adriana Rocha Brito¹, Marcio Moacyr Vasconcelos², Luiz Celso Hygino da Cruz Júnior³,
Maria Emília Domingues Costa Quaresma de Oliveira⁴, Adriana Rodrigues Miguel de Azevedo⁵,
Luciana da Graça Vieira Rocha⁶, Priscilla Costa Mendonça⁶**

Resumo

Objetivo: Relatar um caso pediátrico de mielinólise pontina central e extrapontina, rara doença neurológica freqüentemente relacionada com a rápida correção da hiponatremia.

Descrição: Adolescente de 15 anos de idade apresentou a síndrome do encarceramento no contexto de hiponatremia grave. Os achados na ressonância magnética cerebral foram compatíveis com o diagnóstico de mielinólise pontina central e extrapontina.

Comentários: A correção do sódio sérico deve ser realizada de forma cuidadosa e lenta, respaldada em cálculo metuculoso do déficit de sódio, para minimizar o estresse metabólico e evitar a ocorrência dessa complicação em potencial, a qual, na grande maioria das vezes, cursa com evolução catastrófica. Não existe tratamento eficaz comprovado da mielinólise e, nos casos graves, o prognóstico geralmente é reservado.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(2):157-60: Mielinólise pontina central, mielinólise extrapontina, desmielinização osmótica, hiponatremia, ressonância nuclear magnética, adolescente.

Introdução

A mielinólise pontina central (MPC) é uma doença desmielinizante aguda causada por oscilações abruptas na osmolalidade sérica, resultando em desmielinização simé-

Abstract

Objective: To report a pediatric case of central pontine and extrapontine myelinolysis, a rare neurological disease often associated with rapid correction of hyponatremia.

Description: A 15 year-old female adolescent developed locked-in syndrome during severe hyponatremia. Brain magnetic resonance imaging was consistent with the diagnosis of central pontine and extrapontine myelinolysis.

Comments: Serum sodium correction should proceed slowly and cautiously, based upon a careful calculation of sodium deficit, in order to minimize metabolic stress and avoid the occurrence of this dreadful complication, which has a tragic outcome in most cases. There is no scientifically proved effective treatment for myelinolysis, and severe cases usually have a dismal prognosis.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(2):157-60: Central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis, osmotic demyelination, hyponatremia, magnetic resonance imaging, adolescence.

trica da parte central da base da ponte¹⁻³. Ocorre esporadicamente em todas as idades³⁻⁵, acomete os dois sexos igualmente e sua incidência exata é desconhecida⁴.

As lesões pontinas podem estar associadas à mielinólise extrapontina (MEP), a qual pode acometer de maneira simétrica os pedúnculos cerebelares, núcleo caudado, putame, substância branca frontal e temporal, fórnix, cápsula externa e extrema, claustro, tálamo, núcleo subtalâmico, cápsula interna, núcleo amigdalóide, corpo geniculado lateral, camadas profundas do córtex cerebral, hipocampo e corpo caloso^{3,4,6-9}.

A patogenia ainda não foi totalmente esclarecida^{1,2,5,9,10}, mas em geral está associada a perturbações eletrolíticas, particularmente hiponatremia profunda e sua rápida correção^{2,3,5,11-13}. Alguns distúrbios parecem acarretar predisposição ao desenvolvimento dessa complicação, como insuficiência hepática, transplante hepático, cirurgia de ressecção de tumor da hipófise, queimaduras graves, insuficiência renal crônica, hemodiálise, linfoma, carcinoma, desnutrição, infecções bacterianas graves, desidratação, desequilí-

1. Mestranda em Pediatria, Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ. Especialista em Neurologia Pediátrica, Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ.
2. Professor adjunto, HUAP, UFF, Niterói, RJ. Fellow, Children's Hospital, George Washington University, Washington, DC, EUA.
3. Médico radiologista, Clínica Multi-Imagem Ressonância Magnética, Rio de Janeiro, RJ.
4. Médica residente, Serviço de Pediatria, HUAP, UFF, Niterói, RJ.
5. Mestranda em Pediatria, HUAP, UFF, Niterói, RJ. Especialista em Reumatologia Infantil, Instituto de Puericultura e de Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.
6. Internas, Serviço de Pediatria, HUAP, UFF, Niterói, RJ.

Artigo submetido em 30.08.05, aceito em 09.11.05.

Como citar este artigo: Brito AB, Vasconcelos MM, Cruz Júnior LC, Oliveira ME, Azevedo AR, Rocha LG, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: report of a case with a tragic outcome. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:157-60.

brios eletrolíticos (hiponatremia, hipernatremia⁷, hiperglicemia, hipocalcemia⁶, diabetes), pancreatite hemorrágica aguda e alcoolismo crônico, entre outros^{4,6,7,9,12}.

Sua apresentação clínica inclui tetraparesia inicialmente flácida e depois espástica, paralisia pseudobulbar, alterações agudas no estado mental com depressão da consciência, coma, síndrome de encarceramento, podendo progredir para morte^{1-10,12-14}. Comumente surge 2 a 7 dias após a correção da hiponatremia^{2,3,5,9,12}. A ataxia^{5,7,12} é um sintoma incomum na MPC¹⁴. Descreveram-se distúrbios dos movimentos^{3,5,6,12}, como mutismo, parkinsonismo, distonia, catatonia, entre outros.

A realização de ressonância magnética (RM) do encéfalo é importante para determinar a extensão da desmielinização. As lesões são simétricas e hipointensas nas imagens pesadas em T1, poupando tipicamente a parte periférica da ponte, e hiperintensas nas imagens pesadas em T2 e FLAIR^{2,3,5,6,9,10,12}. Nas fases subaguda e crônica, as lesões pontinas e, em particular, extrapontinas podem se tornar menores e mais bem definidas¹⁰. Em alguns casos, a RM pode revelar a lesão típica em "asa de morcego" na base da ponte^{4,9}. Os achados radiológicos típicos de MPC não costumam ser vistos na RM na primeira semana após o início dos sintomas clínicos^{2,5,9,14}. As imagens pesadas em difusão são promissoras para o diagnóstico precoce^{2,3,6,9} e podem detectar alterações nas primeiras 24 horas do início da tetraplegia².

Os achados histopatológicos revelam destruição das bainhas de mielina, com preservação dos axônios e das células nervosas dos núcleos pontinos^{7,10}, sem evidências de inflamação^{1,2,4,12}.

A identificação de pacientes sob risco é o primeiro passo no tratamento da mielinólise¹². Nenhum tratamento específico foi estabelecido^{5,15}.

Os autores obtiveram consentimento livre e esclarecido do pai da paciente acerca da publicação deste estudo.

Relato de caso

Adolescente de 15 anos de idade, previamente sadia, procurou o pronto-socorro com queixas de dor abdominal difusa, urina de cor acastanhada, mialgias, febre intermitente, cefaléia e dor retro-orbital com evolução de 11 dias. À internação, seu nível sérico de sódio era de 110 mEq/l (normal: 135-145 mEq/l). Deambulava e falava sem qualquer dificuldade. No dia seguinte, o nível sérico de sódio caiu a 99 mEq/l.

No terceiro dia de internação, apresentou dificuldade de deambulação associada à disartria, sonolência, dificuldade em responder aos comandos verbais e hematúria macroscópica, com piora clínica nas 24 h seguintes, alternando o nível de consciência e não conseguindo mais deambular.

No quarto dia, a paciente apresentava valor sérico de sódio de 102 mEq/l, sendo calculada a reposição de sódio para se chegar a um valor de 125 mEq/l em apenas 6 h. Após 6,5 h de correção, o nível sérico de sódio alcançou 115 mEq/l, com continuação da reposição. Ao término do período de

reposição de 10 h, apresentava nível de sódio de 121 mEq/l, ou seja, houve um aumento absoluto de 19 mEq/l (1,9 mEq/l/h). A paciente evoluiu com estupor, hipotensão e alterações hidroeletrolíticas e foi transferida para a unidade de terapia intensiva, onde permaneceu por 2 dias. Houve melhora parcial do quadro clínico, e registrou-se no prontuário a presença de motricidade preservada. No quinto dia de internação, o nível sérico de creatina-fosfoquinase (CPK) foi 664 U/l (normal até 55 U/l).

No 10º dia de internação, apresentou piora gradual de força muscular nos quatro membros, mutismo, disfagia e movimentos incoordenados da língua, porém compreendia todas as solicitações verbais, comunicando-se com o examinador através de movimentação da cabeça.

No 15º dia de evolução, houve aumento do nível sérico de sódio de 24 mEq/l em 23 h após correção, alcançando 144 mEq/l. O nível sérico de CPK atingiu valor máximo de 1.342 U/l, depois manteve-se em torno de 140 U/l. O exame do líquido cefalorraquidiano no 17º dia mostrou 1 célula/mm³ com 100% de linfomononucleares, nível de glicose de 70 mg/dl e nível de proteína de 110 mg/dl.

Após 18 dias no hospital de origem, foi transferida ao HUAP para investigação. À internação, seu exame neurológico mostrava fraqueza muscular generalizada flácida, mutismo e incapacidade de deglutir, caracterizando o quadro de paralisia pseudobulbar, sensibilidade intacta, pupilas isocóricas e fotorreagentes, mobilidade ocular extrínseca preservada, abertura ocular espontânea e respostas adequadas, através de movimentação ocular, a todas as perguntas feitas, levando ao diagnóstico de "síndrome de encarceramento" (*locked-in syndrome*).

Sua RM cerebral, realizada 11 dias após correção da hiponatremia grave e quinto dia de evolução neurológica, revelou áreas simétricas e bilaterais de sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2 e FLAIR, não-captantes de contraste, situadas nos núcleos da base e ponte (Figura 1).

A etiologia da hiponatremia persistente não foi esclarecida, mas houve a suspeita de nefropatia perdedora de sal, pois a concentração urinária de sódio foi de 158 mEq/l, enquanto o sódio sérico era de 113 mEq/l (sódio urinário normal \leq 40 mEq/l). A Figura 2 mostra os níveis séricos de sódio da paciente. A paciente também apresentou hipocalcemia eventual, com valor mínimo de 2,3 mEq/l. Após 5 dias, manifestou pneumonia e insuficiência respiratória franca, necessitando de assistência ventilatória e sendo transferida para a unidade de terapia intensiva. Foi a óbito por sepse no 12º dia de internação no HUAP. Os familiares não autorizaram a necropsia.

Discussão

A MPC e a MEP são reunidas sob o título de síndrome de desmielinização osmótica (SDO)^{3,6,10,12} e estão frequentemente relacionadas com o contexto clássico de hiponatremia corrigida de forma abrupta^{3-9,12,15}, particularmente em pacientes com debilitação crônica^{2,10,11}. Ademais, a intensidade inicial da hiponatremia e o correspondente aumento absoluto na concentração sérica de sódio final

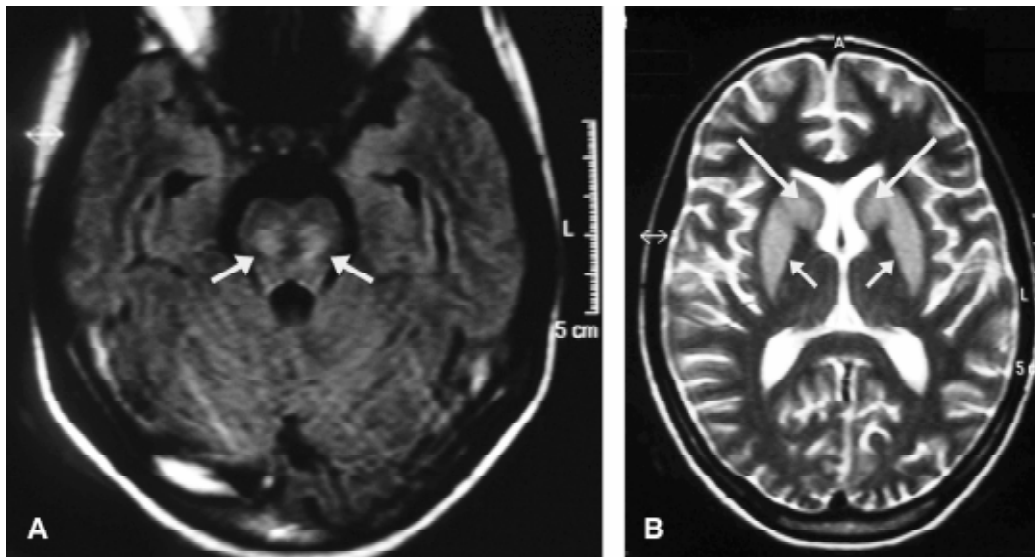


Figura 1 - Ressonância magnética do encéfalo. **A)** Imagem axial na seqüência FLAIR ao nível da ponte delinea as lesões por mielinólise (setas brancas). **B)** Imagem axial pesada em T2 com lesões hiperintensas simétricas e bilaterais do núcleo caudado (setas grandes) e putame (setas pequenas)

também parecem desempenhar um papel relevante nesse prognóstico dramático^{4,11}. Não obstante, a SDO pode ocorrer quando o nível sérico de sódio está normal^{1,14} ou elevado⁷, e mesmo quando o sódio sérico é corrigido dentro de limites considerados seguros¹⁰⁻¹². Algumas evidências experimentais sugerem a cronicidade da hiponatremia como

fator na gênese da mielinólise¹¹. A MPC e MEP podem ocorrer de forma isolada ou juntas^{7-9,12}. O centro da base da ponte tem maior susceptibilidade ao estresse metabólico agudo^{1,4,7}.

A MPC foi inicialmente descrita em pacientes alcoolistas; em seguida, observou-se sua associação aos distúrbios eletrolíticos, em particular hiponatremia, e o risco aumentado em pacientes submetidos a rápida correção da hiponatremia^{3-8,12}. Essas observações levaram a modificações nas recomendações para o manejo de pacientes hiponatremicos^{7,12}.

A paciente em questão sofreu uma correção excessivamente rápida do déficit de sódio sérico, de 102 para 121 mEq/l em apenas 10 h, o que excede os limites considerados seguros para correção, que não deve ultrapassar 0,5 mEq/l/h^{7,8}. É possível também que a hipocalcemia e o valor inicial profundamente baixo do nível sérico de sódio tenham contribuído para o desenlace adverso.

A paciente apresentou quadro neurológico precedido de hiponatremia gravíssima, apresentando provas de função renal alteradas desde a internação no hospital de origem. No 10º dia de internação no hospital de origem, desenvolveu a síndrome de encarceramento (*locked-in syndrome*) típica, na qual os pacientes apresentam mutismo e tetraplegia com preservação da sensibilidade e da consciência⁴.

Essa doença caracteriza-se por evolução grave e, às vezes, fatal^{1,5,6,8,12,15}. Os melhores resultados são relatados durante a infância⁸. A recuperação pode ser espontânea e progressiva, às vezes sem seqüelas neurológicas^{1,5,6,12}.

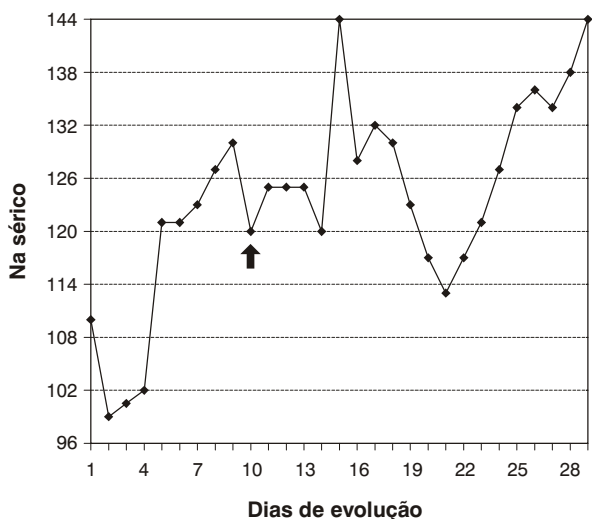


Figura 2 - Níveis séricos de sódio (em mEq/l) durante a evolução clínica da paciente. Seta: início dos sinais e sintomas da síndrome de encarceramento

Alguns trabalhos relataram o desaparecimento das lesões, indicando que a MPC e MEP podem ser completamente reversíveis¹⁰.

Parece não haver correlação entre as manifestações clínicas e a persistência das lesões nos exames de neuroimagem^{7,10,14}, assim como entre a extensão da lesão na RM e a gravidade clínica da apresentação ou da evolução clínica subsequente^{12,14}. As anormalidades radiológicas podem estar presentes apesar de evidente melhora clínica ou após a resolução dos sintomas clínicos ou, do contrário, podem resolver-se a despeito dos achados clínicos neurológicos^{7,12,14}.

Na literatura médica, as recomendações acerca do manejo da hiponatremia são controversas. Em situações de hiponatremia aguda sintomática, Brown¹² sugere que a taxa de correção diária não exceda 8 mEq/l. Karp & Laureno⁵ preconizaram um limite de correção de 10 mEq/l nas primeiras 24 h e 21 mEq/l em 48 h. Pradhan et al.¹¹ referem que é possível prevenir a mielinólise limitando o aumento da concentração sérica de sódio a 12 mEq/l em 24 h ou 25 mEq/l durante 48 h. Brown & Caruso⁷ propuseram limite de 0,5 mEq/l por h para a correção do sódio sérico. Decaux & Soupart¹³ recomendam que, nos pacientes cuja duração da hiponatremia não esteja estabelecida, é prudente que o sódio sérico não seja corrigido mais que 10 mEq/l/24 h, especialmente quando houver fatores de risco para a SDO.

Outros autores relataram melhora do quadro neurológico com plasmaférese, esteróides, gamaglobulinas e hormônio de liberação da tireotropina^{6,10,12,13}. Alguns autores utilizaram esteróides no tratamento da MPC, mas os resultados foram conflitantes^{5,14}.

Baseado em relato prévio de que a MPC incipiente pode ser revertida por reindução da hiponatremia, Oya et al.¹⁵ reinduziram a hiponatremia em paciente com sintomas clínicos fortemente sugestivos da fase precoce de MPC, com resolução do déficit neurológico. Segundo esses autores, a reindução imediata da hiponatremia parece ser um tratamento seguro, que melhora o prognóstico após deterioração neurológica secundária à rápida correção da hiponatremia. Decaux & Soupart¹³ aconselham a reindução como medida preventiva em pacientes que sofreram correção rápida do sódio sérico (acima de 15 mEq/l/24 h sem fatores de risco associados), com ou sem sintomas precoces.

Este trabalho deseja enfatizar o manejo cauteloso da hidratação intravenosa de toda criança com anormalidades eletrolíticas, sobretudo aquelas agudamente enfermas. A SDO é uma complicação potencialmente fatal em diversas

situações clínicas pediátricas, e sua prevenção depende da atenção aos parâmetros laboratoriais do paciente e à correção meticulosa dos déficits existentes.

Referências

1. Lilje CG, Heinen F, Laubenberger J, Krug I, Brandis M. Benign course of central pontine myelinolysis in a patient with anorexia nervosa. *Pediatr Neurol*. 2002;27:132-5.
2. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:210-3.
3. Osborn AG, Hedlund GL, Blaser SI, Illner A, Salzman KL, Harnsberger HR, et al. Osmotic demyelination syndrome. In: *Diagnostic imaging brain*. Salt Lake City: Amirsys; 2004. p. 110.42-5.
4. Victor M, Ropper AH. The acquired metabolic disorders of the nervous system: central pontine myelinolysis. In: Victor M, Ropper AH. *Adams and Victor's principles of neurology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1193-5.
5. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1997;126:57-62.
6. Martin RJ. Central pontine and extra-pontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(suppl III):iii22-8.
7. Brown M, Caruso JM. Extrapontine myelinolysis with involvement of the hippocampus in three children with severe hypernatremia. *J Child Neurol*. 1999;14:428-33.
8. Haspolat S, Duman O, Senol U, Yegin O. Extrapontine myelinolysis in infancy: report of a case. *J Child Neurol*. 2004;19:913-5.
9. Chua GC, Sitoh YY, Lim CC, Chua HC, Ng PY. MRI findings in osmotic myelinolysis. *Clin Radiol*. 2002;57:800-6.
10. Niehaus L, Kulozik A, Lehmann R. Reversible central pontine and extrapontine myelinolysis in a 16-year-old girl. *Childs Nerv Syst*. 2001;17:294-6.
11. Pradhan S, Jha R, Singh MN, Gupta S, Phadke RV, Kher V. Central pontine myelinolysis following slow correction of hyponatremia. *Clin Neurol Neurosurg*. 1995;97:340-3.
12. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol*. 2000;13:691-7.
13. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci*. 2003;326:25-30.
14. Menakaya JO, Wassmer E, Bradshaw K, Seri S, Whitehouse WP. Idiopathic central pontine myelinolysis in childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:697-700.
15. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology*. 2001;57:1931-2.

Correspondência:

Adriana Rocha Brito
Rua Joaquim Távora, 24/2003A, Icaraí
CEP 24230-540 – Niterói, RJ
Tel.: (21) 2710.0122, (21) 8781.7255
Fax: (21) 2132.8080
E-mail: adrianarochabrito@ig.com.br