

Mielinólise centro-pôntica – a propósito de um caso clínico

Central pontine myelinolysis – a case report

Sofia Bento⁽¹⁾ | Amélia Augusto⁽²⁾ | Luis Jorge Jacinto⁽³⁾

Resumo

A mielinólise centro-pôntica (MCP) define-se como uma doença desmielinizante aguda, não inflamatória, localizada na região centro-pôntica, associada a um quadro clínico de tetraparésia flácida, paralisia pseudo-bulbar e vários graus de encefalopatia ou coma. Atualmente a etiologia ainda não está completamente esclarecida mas geralmente está associada a perturbações eletrolíticas (particularmente a hiponatremia severa e à sua rápida correção), podendo ainda associar-se a alcoolismo, patologia hepática ou desnutrição. A confirmação imagiológica do diagnóstico pode ser feita recorrendo à ressonância magnética encefálica (RM encefálica).

Descreve-se o caso de uma mulher de 42 anos, com antecedentes de síndrome depressivo e de hábitos alcoólicos marcados, internada na sequência de uma queda e de um quadro de icterícia, emagrecimento e prostração com cerca de 3 semanas de evolução, tendo-se identificado hiponatremia e efetuado a respetiva correção. Após a mesma, a doente desenvolveu um quadro de tetraparésia e hipotonia generalizada, tendo realizado RM encefálica, que se revelou compatível com o diagnóstico de mielinólise centropôntica. Foi internada num Centro de Reabilitação 8 semanas depois e iniciou um programa de reabilitação intensiva multimodal. Teve evolução favorável ao longo de um período de internamento de 10 semanas.

A MCP é uma patologia rara, sem tratamento definido e que pode determinar prognósticos vital e/ou funcional reservados. A integração precoce num programa de reabilitação intensivo e abrangente é fundamental para o resultado funcional e de reintegração destes indivíduos.

Palavras-chave: Mielinólise Centro-Pôntica; Hiponatremia; Tetraparésia; Funcionalidade; Reabilitação.

Abstract

Central pontine myelinolysis (CPM) is an acute non-inflammatory demyelinating disease, localized to the central-pontine region, which is associated to a clinical picture of flaccid tetraparesis, pseudo-bulbar paralysis and different degrees of encephalopathy or coma. The etiology is yet to be totally cleared, but it is generally associated to electrolyte unbalances, mainly severe hyponatremia and its rapid correction. The imagiologic diagnostic confirmation can be done through brain magnetic resonance imaging (MRI).

This is a report of the case of a 42 year old woman, with previous history of psychiatric disturbances and heavy alcohol consumption, admitted to hospital after a fall, and presenting with jaundice, weight loss and prostration, which had been present for nearly 3 weeks. Hyponatremia was identified and corrected, after which, the patient developed tetraparesis and generalized hypotonia. The brain MRI was compatible with the diagnosis of CPM.

The patient was admitted to a Rehabilitation Center 8 weeks after. She began her intensive, multimodal rehabilitation program, and she had a positive result during the 10 week inpatient treatment period.

CPM is a rare condition, without an established treatment, which can have a poor prognosis, both from a vital and a functional perspective. The early initiation of an intensive and comprehensive rehabilitation program is fundamental to the final results, regarding the integration of these people.

Keywords: Myelinolysis; Central Pontine; Hyponatremia; Quadriplegia; Rehabilitation.

(1) Interna do Internato Médico de Medicina Física e Reabilitação - Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Cascais, Portugal

(2) Assistente hospitalar de Medicina Física e Reabilitação - Serviço de Reabilitação de Adultos 3, Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Cascais, Portugal

(3) Assistente hospitalar graduado de Medicina Física e Reabilitação e Director de Serviço - Serviço de Reabilitação de Adultos 3, Centro de Medicina de Reabilitação de Alcoitão, Cascais, Portugal

E-mail: sofia.g.bento@gmail.com

Data de receção -

Data de aprovação para publicação -

Introdução

A mielinólise centro-pôntica (MCP) define-se como uma doença desmielinizante aguda, não inflamatória, localizada na região central da protuberância e está associada a um quadro clínico de tetraparésia flácida, paralisia pseudobulbar e a vários graus de encefalopatia ou coma. Foi inicialmente descrita por Adams et al. em 1959, após terem observado um quadro clínico de tetraparésia e paralisia pseudobulbar num jovem alcoólico, internado 10 dias antes por *Delirium tremens*, tendo sido identificada, na autópsia, uma lesão desmielinizante, simétrica, localizada na base da protuberância.¹ Mais tarde, em 1976, Tomlinson relacionou a doença com alterações hidro-eletrolíticas e Kleinschmidt-Demasters & Norenberg verificaram que “o risco de mielinólise era maior quando a hiponatremia era corrigida rapidamente”.²

A incidência é desconhecida, mas numa série de 3548 autópsias consecutivas em adultos, a lesão típica foi detetada em 9 casos (0,25%)³. Singh et al, em 1994, verificaram que estava presente em cerca de 29% das autópsias de doentes submetidos a transplante hepático.

Em cerca de 10% dos casos ocorrem lesões desmielinizantes extrapônticas, com ou sem envolvimento da protuberância, nomeadamente no tálamo, globo pálido, putamen, substância branca e cerebelo, sendo então designada de mielinólise extrapôntica (MEP). Em 1986, Okeda et al., com base na morfologia e na localização das lesões, propuseram uma classificação, evidenciando três subtipos: MCP - lesões apenas na região centropôntica; MCP + MEP - coexistindo lesões nas regiões centropôntica e extrapôntica (também designado por Síndrome de Desmielinização Osmótica); MEP - lesões apenas em regiões extraponticas.⁴

A etiologia ainda não foi totalmente esclarecida, no entanto, pensa-se que seja causada por desidratação das células do sistema nervoso central (SNC), devido a

correção rápida de uma alteração osmolar crónica. A mais comum corresponde à hiponatremia, sendo essa correção superior a 12mEq/L em 24 horas. Existem várias condições associadas a maior risco de MCP e/ou MEP (Quadro 1).

Fisiopatologia

As células predominantemente atingidas são os oligodendrócitos, existindo várias razões que condicionam uma maior suscetibilidade à lesão: o processo de adaptação celular que ocorre durante a hiponatremia (a perda de iões intracelulares); o facto de os oligodendrócitos estarem organizados em rede na protuberância, o que limita a sua capacidade de turgescência; a proximidade da substância cinzenta muito vascularizada, e que aumenta a probabilidade de lesão por edema vasogénico e substâncias mielinotóxicas.⁶

Apesar de se acreditar que a correção rápida do sódio plasmático seja o principal fator causal, a hipóxia cerebral e o alcoolismo crónico também são fatores predisponentes (Tien et al 1992).⁷

No caso dos indivíduos alcoólicos e/ou malnutridos, a reserva energética celular está diminuída, o que induz um processo pró-apoptótico, com conseqüente risco de contração celular.⁸ Além disso, foram descritos casos de mielinólise, edema e herniação cerebral em doentes que morreram em conseqüência de hiponatremia não tratada, que sugeriram que a insuficiência respiratória e possíveis convulsões conseqüentes, estariam relacionadas com a hipoxémia, aumentando a probabilidade de lesão neurológica.

Clinicamente podem distinguir-se duas fases: uma primeira fase, em que predominam os sintomas causados pela hiponatremia, com recuperação à medida que a normonatremia é restaurada; uma segunda fase, (que surge dois a oito dias após o tratamento da hiponatremia) em que se observa uma deterioração clínica (variável) com tetraparésia, paralisia pseudobulbar, alterações pupilares e oculomotoras e, no caso de haver envolvimento neurológico mais extenso, poderão resultar *Locked-in Syndrome*, coma ou mesmo morte.^{9,10}

As lesões extrapônticas acompanham-se de ataxia, disartria, labilidade emocional, acinesia, distonia, coreoatetose, mioclonias, rigidez e tremor. A associação de MCP e MEP revela-se clinicamente por uma associação dos sintomas anteriormente descritos.

Quadro 1: Condições associadas a maior risco de MCP e/ou MEP (Adaptado de William D. Brown⁵).

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

Diagnóstico

O diagnóstico é essencialmente clínico, no entanto a RM encefálica é o exame complementar de diagnóstico de eleição para confirmação imagiológica do diagnóstico. A imagem traduz lesões simétricas e hipointensas nas ponderações em T1, poupando a parte periférica da protuberância e hiperintensas em T2 e FLAIR. A gravidade da apresentação clínica não se relaciona com a dimensão das lesões.^{11,12}

Prognóstico

O prognóstico é reservado. Menger et al (em 1998) observaram 34 casos MCP/MEP e concluíram que “a mortalidade está relacionada com a ocorrência de complicações tais como pneumonia de aspiração, infeções do aparelho urinário e sépsis, trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar”.¹³

Tratamento

Nenhum tratamento está estabelecido até ao momento, mas alguns autores referem melhoria do quadro neurológico com tratamento sintomático (de suporte), multivitamínicos (em doentes com hábitos alcoólicos), tendo já sido descritos casos que obtiveram melhoria com plasmáferese,¹⁴ corticoides, imunoglobulina humana¹⁵ e hormona tiro-estimulante (TRH),^{16,17} embora não possam ser recomendados devido à ausência de estudos randomizados e controlados.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 42 anos de idade, fiscal do estado, natural do Brasil e residente em Portugal desde Novembro de 2010. Com antecedentes pessoais de etilismo crónico (200-300g/dia), síndrome depressivo e hipertensão arterial, medicada habitualmente com: omeprazol 20mg i.d.; enalapril 5mg i.d.; amitriptilina 25mg i.d.; etinilestradiol 30mcg + gestodeno 75mcg i.d.; ác. fólico 5 mg i.d. e sulfato ferroso 525mg id.

No dia 30/04/2011 foi admitida no Serviço de Urgência (SU) do Hospital de Cascais / Dr. José de Almeida após sofrer queda no domicílio e apresentando um quadro de icterícia, emagrecimento e prostração com cerca de três semanas de evolução. À chegada, encontrava-se apirética, hemodinamicamente estável com score da Escala de Coma de Glasgow de 14/15; icterica e com múltiplas equimoses no tronco. Das análises laboratoriais realizadas havia a salientar anemia macrocítica normocrómica (Hg 8,7g/dL, VGM 109fL), alteração das enzimas de função hepática (AST 253UI/L, ALT 73UI/L, FA 322UI/L, GGT 613UI/L) e hiponatremia

(129mmol/L). Iniciou correção da hiponatremia e realizou os seguintes exames complementares de diagnóstico: tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE): “hemorragia subaracnoideia com possível foco de contusão cortical temporal posterior esquerdo e volumoso hematoma epicraniano parietal esquerdo”; ecografia abdominal: “volumosa hepatomegalia bosselada, sugestiva de doença hepática crónica, ascite de pequeno volume; vesícula biliar e pâncreas não visualizados, sem dilatação das vias biliares”.

A doente ficou internada com os seguintes diagnósticos: hepatite aguda alcoólica (HAA) grave; traumatismo crânio-encefálico (TCE); anemia macrocítica normocrómica. Foi observada por Neurocirurgia, que considerou não haver indicação cirúrgica. Na enfermaria surgiram várias complicações, nomeadamente, instalação de quadro de dessaturação com necessidade de ventilação não invasiva, hipertensão de difícil controlo, afundamento do estado de consciência com evolução para coma e agravamento dos parâmetros inflamatórios. Foi transferida para a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) a 17/05/2011, tendo havido necessidade de entubação oro-traqueal e ventilação mecânica. Posteriormente iniciou um quadro séptico, com evolução para “pneumonia associada ao ventilador”, seguida de “síndrome de dificuldade respiratória aguda” (ARDS), associado a falência multiorgânica, nomeadamente cardiovascular, pulmonar, hepática, hematológica e renal. Teve necessidade de terapêutica de substituição renal até 23/06/2011. Para esclarecimento do quadro neurológico, realizou ainda RM-CE, que demonstrou presença de lesão centro-pôntica por provável enfarte das perfurantes da artéria basilar. Perante este resultado, assumiu-se tratar-se de um acidente vascular cerebral (AVC) isquémico do tronco cerebral, secundário a fenómenos de vasoespasmos em contexto de hemorragia subaracnoideia.

Observou-se boa resposta à terapêutica instituída, com melhoria do quadro séptico e resolução gradual da falência multiorgânica. O quadro neurológico melhorou progressivamente com recuperação gradual da consciência até ao Score de Coma de Glasgow de 15. Teve evolução favorável do quadro de tetraparésia flácida, com aumento da força muscular nos quatro membros para grau 3/5 segundo a *Research Council Scale* (RCS), com exceção do movimento de dorsiflexão ativa da tibiotársica esquerda (grau 1/5 RCS).

Perante o quadro clínico/neurológico desta doente e sua rápida evolução, e tendo em conta os antecedentes pessoais de alcoolismo e hiponatremia corrigida, pediu-se observação por Neurologia a (20/07/2011), que concluiu tratar-se de um caso de mielinólise centro-pôntica osmolar.

Por se encontrar clinicamente estável, teve alta para o domicílio, onde esteve a aguardar internamento num Centro de Reabilitação.

Ficou internada no Centro de Reabilitação a 12/09/2011. Na observação inicial apresentava-se: vigil, orientada no tempo e no espaço, colaborante, com mau estado geral (emagrecida). Apresentava afasia anômica e alterações de memória (amnésia anterógrada e retrógrada), bem como das funções executivas. Apresentava um quadro neuromotor de tetraparésia flácida, com movimentos ativos na amplitude total do arco do movimento, contra gravidade, nos quatro membros, com exceção dos movimentos de dorsiflexão e eversão da tíbiotársica esquerda (força muscular de grau 1/5 RCS). As sensibilidades superficiais táctil e álgica estavam mantidas, bem como a sensibilidade profunda. O equilíbrio na posição de sentada, estático e dinâmico, era eficaz. Assumia a posição de pé com ajuda de 3ª pessoa e o equilíbrio na posição ortostática não era eficaz. Realizava marcha com ajuda de 3ª pessoa (MIF 3), sem capacidade para subir/descer escadas (MIF 1). Encontrava-se parcialmente dependente (MIF 4) nas atividades de vida diária (AVD) e controlava esfíncteres (MIF 7). Foi cotada com a escala funcional: Medida Independência Funcional (M.I.F.) com um score global de 73/126.

Foi integrada num programa intensivo de reabilitação multimodal com uma equipa multiprofissional que englobava cuidados de médico fisiatra, enfermagem de reabilitação, terapia ocupacional, fisioterapia, terapia da fala, psicologia com competência em abordagem neuropsicológica, serviço social e dietista. O programa de reabilitação visava os seguintes objetivos, acordados

com o doente: aumento da autonomia/capacidade de participação nas atividades no leito e AVD; melhorar a funcionalidade dos membros superiores e o desempenho ocupacional em atividades significativas; melhorar as capacidades/desempenho cognitivo; aumentar a força muscular global; melhorar a tolerância e o equilíbrio em ortostatismo; melhorar a capacidade para realizar marcha até atingir marcha com supervisão; melhorar a funcionalidade da comunicação; estudar produtos de apoio; mediar/facilitar a integração social.

Para atingir os objetivos, implementou-se um programa de reabilitação centrado nas seguintes linhas orientadoras: reeducação nutricional, treino de AVD, fortalecimento muscular polissegmentar, reeducação funcional de cada membro, treino de equilíbrio e marcha, treino de atividades domésticas e atividades de lazer significativas para a doente, reeducação da linguagem, reabilitação cognitiva, estudo / adaptação / treino de produtos de apoio, ensino ao doente / cuidadores, acompanhamento psicossocial ao doente / cuidadores

Foi avaliada no início do internamento, através da aplicação de vários testes/escalas e reavaliada à saída após 10 semanas de internamento, com os resultados apresentados no Quadro 2.

Por referir queixas álgicas no pé esquerdo, com características neuropáticas, iniciou medicação com pregabalina (75 mg, id.), com melhoria satisfatória com 300 mg, id.

À data da alta (25/11/2011), mantém o diagnóstico de afasia anômica, mas com uma comunicação muito mais funcional (parafasias menos frequentes no discurso

Quadro 2: Testes aplicados que ilustram a evolução da doente.

Testes aplicados	Avaliação inicial	Avaliação à saída
QA (Quociente de afasia)	80,29%	86,85%
PCF (Perfil de comunicação funcional)	67,08%	78,14%
9 hole peg test	MSD ¹ : 32s; MSE ² : 20s	MSD: 21s; MSE: 15s
Escala de equilíbrio de BERG	24/56	45/56
FAC (Functional ambulation category)	1/5	3/5
MIF marcha	3	5
MIF escadas	1	5
6 minute walk test	Não testado (por incapacidade da doente)	161 m (marcha independente, sem auxiliares)
10m walk test	Não aplicável, por necessitar de ajuda de terceira pessoa.	26s (marcha independente, sem auxiliares)
Time up & go test	Não aplicável, por necessitar de ajuda de terceira pessoa.	26s 60ms (sem ajuda de terceira pessoa e sem auxiliares de marcha)

¹ Membro superior direito; ² Membro superior esquerdo

oral espontâneo; escrita espontânea com menos paragrafias; leitura de texto mais eficaz). Esta melhoria não se traduziu nos scores da Escala MIF que foram, à data de admissão e da alta,; compreensão – 6; expressão 5. Apresentava um quadro neuromotor de tetraparésia (força muscular global de grau 4/5 RCS, grau 3/5 na tibiotársica esquerda), sem alteração do tônus muscular. Melhorou o controlo postural em ortostatismo (na escala de Berg melhorou de 24/56 para 45/56) e a tolerância ao esforço, como mostrou a prova *6 minute walk test* (quadro 2). Realizava marcha com necessidade de supervisão de terceira pessoa, usando ortótese tornozelo-pé, marca *foot-up®* à esquerda e com capacidade para executar distâncias superiores a 50 metros, em pisos regulares e irregulares. Subia e descia escadas (mais de 14 degraus) com alternância, com necessidade de apoio no corrimão e supervisão de terceira pessoa. Encontrava-se independente nas AVD e mantinha controlo de esfínteres. O score da MIF na data de alta evoluiu de 73/126 para 111/126.

Foram-lhe prescritos os seguintes produtos de apoio: um varão de apoio sanitário; uma tábua de banho; uma ortótese tornozelo-pé, marca *foot-up®* por diminuição da força muscular da tibiotársica esquerda. Foi orientada para tratamentos em regime ambulatorio nas valências de fisioterapia, terapia da fala e psicologia clínica.

Discussão/Conclusão

Tendo em conta os antecedentes pessoais de alcoolismo, o facto de estarmos perante um caso de hiponatremia corrigida, os sinais clínicos observados e associados às imagens obtidas a partir do estudo por RM-CE, pode concluir-se o diagnóstico de mielinólise centro-pôntica. No entanto, após a correção da hiponatremia a doente teve várias intercorrências infecciosas, daí que não se tenha identificado melhoria do estado clínico após a correção da natremia e, portanto, o curso clínico bifásico típico. Por outro lado, esta doente apresentava algumas manifestações clínicas que não correspondiam ao espectro clínico da mielinólise centro-pôntica, nomeadamente, a afasia e as alterações cognitivas descritas acima, que provavelmente foram consequências dos TCE/HSA.

O internamento no Centro de Reabilitação teve a duração de 74 dias, durante os quais se observou uma evolução clínico-funcional muito favorável, traduzida pelos resultados apresentados.

O Programa de Reabilitação intensivo e multimodal instituído permitiu alcançar os objetivos principais definidos no início do internamento, na medida em que a doente melhorou a força muscular global, o equilíbrio em pé, a capacidade para realizar marcha e tolerância ao esforço, bem como a funcionalidade da comunicação e a autonomia nas AVD.

Referências / References:

- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinosis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81:154-6.
- Kleinschmidt-Demasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. *Science*. 1981; 211:1068-70.
- Adams RD, Victor M, Ropper AH. The acquired metabolic disorders of the nervous system – central pontine myelinolysis. In: *Principles of Neurology*. 9th ed. New York: McGraw Hill; 2009. p. 1097-9.
- 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;69:259-66.
- Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13:691-7.
- Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic stress, osmotic myelinolysis, and oligodendrocyte topography. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113:1386-8.
- Tien R, Arief AI, Kucharczyk W, Wasik A, Kucharczyk J. Hyponatremic encephalopathy: Is central pontine myelinolysis a component? *Am J Med*. 1992; 92:513-22.
- Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness? *Eur J Neurol*. 2001; 8:103-109
- Adams RD, Victor M, Ropper AH. The acquired metabolic disorders of nervous system. In: Adams RD, Victor M, Ropper AH, editors. *Principals of Neurology*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 1996. p.1108-37.
- Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic desmyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(suppl iii):22-8
- Osborn AG. *Diagnostic Neuroradiology*. New York: Mosby; 1994
- Rusek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:210-3
- Menger H, Jarg T. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis. *J Neurol*. 1999;246:700-5
- Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jungling G, Brock H, Kostler G. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet*. 1999; 353: 1155.
- Finsterer J, Engelmayer E, Trnka E, Stiskal M. Immunoglobulins are effective in pontine myelinolysis. *Clin Neuropharmacol*. 2000; 23: 110-113.
- Niehaus L, Kulozik A, Lehman R. Reversible central pontine and extrapontine myelinolysis in a 16-years-old girl. *Childs Nerv Sys*. 2001;17:294-6
- Chernaly R, Halaby G, Mohasseb G, Mendleij R, Tamraz J, el Koussa S. Extrapontine myelinolysis. Treatment with TRH. *Rev Neurol*. 1998; 154: 163-5.