

MIELINÓLISE PONTINA CENTRAL E EXTRA-PONTINA EM PACIENTE ALCOOLISTA SEM DISTÚRBIOS HIDRO-ELETROLÍTICOS

Relato de caso

Francisco Manoel B. Germiniani¹, Mauricio Roriz¹, Samir K. Nabhan², Helio A.G. Teive³, Lineu C. Werneck⁴

RESUMO - A mielinólise pontina central (MPC) e extra-pontina (MEP) é enfermidade desmielinizante do encéfalo associada principalmente com a correção rápida da hiponatremia, que se manifesta principalmente por tetraparesia espástica e paralisia pseudo-bulbar. Existem na literatura poucos relatos de MPC/MEP em pacientes sem evidências de distúrbios hidro-eletrolíticos. Relatamos o caso de um paciente de 39 anos de idade, com história de alcoolismo intenso, com quadro de rápida evolução com tetraparesia espástica associada a paresia de diversos nervos cranianos, com exame de ressonância magnética demonstrando lesões compatíveis com MPC/MEP. Houve boa evolução clínica após tratamento com corticosteróide.

PALAVRAS-CHAVE: mielinólise pontina central, mielinólise extra-pontina, alcoolismo.

Central pontine and extra-pontine myelinolysis in an alcoholic patient without electrolyte disturbances: case report

ABSTRACT - Central pontine myelinolysis (CPM) and extra-pontine myelinolysis (EPM) are different presentations of a demyelinating disorder of the brain more commonly associated with rapid correction of hyponatremia, spastic tetraparesia and pseudo-bulbar palsy. There are in the literature a few cases of CPM/EPM in patients without electrolyte disturbances. We report the case of a 39 year-old man with severe alcoholism, who presented with spastic tetraparesis and palsy of several cranial nerves, associated with lesions in the magnetic resonance compatible with CPM/EPM. The patient had a good follow-up after pulse therapy with corticosteroids.

KEY WORDS: central pontine myelinolysis, extra-pontine myelinolysis, alcoholism.

Mielinólise pontina central (MPC) é enfermidade desmielinizante do encéfalo que compromete principalmente a região da ponte, mas que pode atingir também regiões extra-pontinas, caracterizando então a mielinólise extra-pontina (MEP)¹. Apesar da importância de sua associação com distúrbios metabólicos, particularmente a correção rápida de hiponatremia, a MPC e a MEP podem ocorrer em pacientes sem evidência de distúrbios hidro-eletrolíticos. Quando não há evidência de distúrbios hidro-eletrolíticos, os pacientes geralmente apresentam outros fatores de risco como antecedentes de abuso de álcool ou drogas, bem como desnutrição, doença hepática, cancer e doença de Addison.

O objetivo deste estudo é de descrever um caso de MPC e MEP em um paciente etilista, sem evidências de distúrbios hidro-eletrolíticos.

CASO

Homem, de 39 anos de idade, com quadro de início há 10 dias com dificuldade progressiva para deglutir alimentos, odinofagia, sialorréia, disartria e fraqueza muscular nos 4 membros, com dificuldade para a marcha. Negava diplopia, não havia história de episódios de vômitos ou intoxicação alcoólica recente. Não havia história familiar de doença neurológica. O paciente referia antecedente de etilismo pesado (1L de destilado/ dia há 10 anos) com internamento por alcoolismo há 2 anos devido a crises convulsivas, provavelmente devido à abstinência.

Serviço de Neurologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba PR, Brasil: ¹Médico-Residente de Neurologia; ²Acadêmico de Medicina; ³Professor Assistente de Neurologia; ⁴Professor Titular de Neurologia.

Recebido 1 Abril 2002, recebido na forma final 24 Junho 2002. Aceito 13 Julho 2002.

Dr. Helio A.G. Teive - Rua General Carneiro 1103/102 - 80060-150 Curitiba PR - Brasil. FAX: 41 244 5060. E-mail: hagteive@mps.com.br

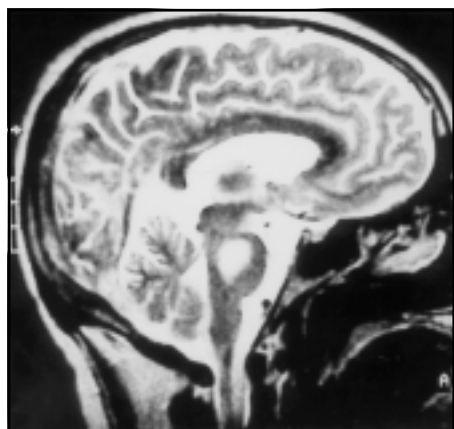


Fig 1. Ressonância magnética, ponderada em T2, no plano sagital, mostrando a presença de área de hiper-intensidade, de forma oval, na região pontina.

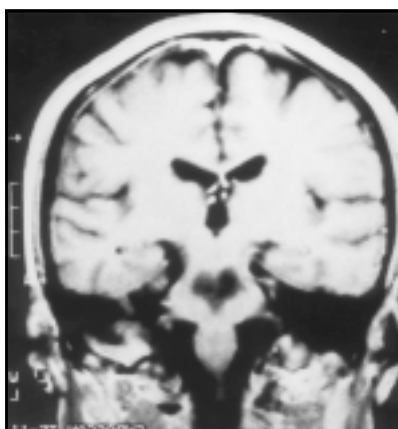


Fig 2. Ressonância magnética, ponderada em T1, no plano axial, mostrando a presença de área de hipo-sinal na região pontina central.

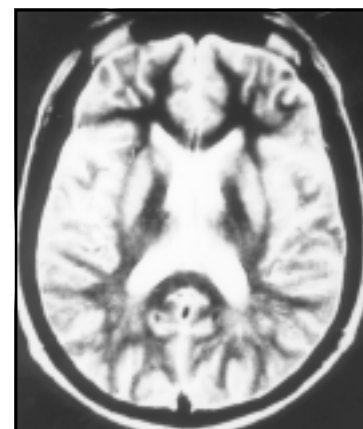


Fig 3. Ressonância magnética do encéfalo, ponderada em T2, no plano axial, mostrando a presença de áreas de hiper-intensidade ao nível do centro semi-oval bilateralmente.

Antecedente de tabagismo de 5 cigarros/dia por 10 anos e até há 5 anos atrás trabalhava com agrotóxicos. Ao exame de admissão não havia particularidades no exame segmentar. O paciente não apresentava sinais de desnutrição. O exame neurológico revelava disartria, oftalmoparesia bilateral, diparesia facial, paralisia bilateral de palato e dificuldade para a protusão da língua. Trofismo e tonus muscular estavam normais e havia tetraparesia assimétrica, com força grau IV+ em membros superiores e variando de III (proximal) até IV+ (distal) em membros inferiores. Havia hiperreflexia profunda global, com clônus esgotável em membros inferiores, sinal de Babinski e sinal de Hoffman presentes bilateralmente. Testes de coordenação demonstraram dismetria e disdiadocinesia, não relacionadas ao déficit motor. A marcha era parapariética e atáxica. Sinais meningo-radiculares estavam ausentes e as sensibilidades superficial e profunda estavam preservadas.

Exames de rotina incluindo hemograma completo, VDRL, VHS, glicemia de jejum, dosagens de sódio, potássio, cálcio, fosforo, uréia, creatinina, transaminases e bilirrubinas, tempo de protrombina ativado, foram todos normais. Pesquisa de fator reumatóide, anti-nuclear, dosagens de anticorpo anti-HIV e anti-fosfolípideo foram normais. O estudo líquórico revelou líquido límpido, incolor 1,0 leucócito, glicose de 55 mg, proteína de 44 mg e eletroforese de proteínas normal.

O exame tomográfico do crânio revelou lesão hipodensa na ponte. Posteriormente o exame de ressonância magnética do encéfalo mostrou lesões compatíveis com mielinólise pontina e extra-pontina (Fig 1, 2 e 3).

Foi iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 grama/dia por 3 dias e iniciado tratamento fisioterápico e fonoaudiológico. O paciente evoluiu com melhora parcial dos sintomas após a pulsoterapia e recebeu alta com suplementação vitamínica (complexo B) e tratamento fisioterápico e fonoterápico.

DISCUSSÃO

Segundo Laurenço e Karpa¹, Victor e Adams relataram em 1949 o caso de um paciente que apresentava quadriplegia, fraqueza facial, mutismo e sinal de Babinski bilateral, levantando a suspeita de lesão localizada na base da ponte com comprometimento de ambos os tratos córtico-espinhal e córtico-bulbar. Tal suspeita foi confirmada pelo estudo de necropsia que revelou a presença de uma lesão simétrica bilateral da base da ponte. O exame microscópico demonstrou a presença de destruição da mielina, com neurônios e axônios relativamente preservados. Em 1959 Adams et al.² foram os responsáveis pela descrição de tal condição como uma entidade clínico-patológica, dando-lhe o nome de mielinólise pontina central. Através do estudo de quatro casos de pacientes alcoolistas e mal-nutridos definiu-se a localização invariável da lesão na linha média da base da ponte e a simetria da lesão, bem como foi sugerida uma causa metabólica. Mais tarde, com a descrição de vários casos de MPC, observou-se que 10% deles apresentavam concomitantemente áreas de mielinólise fora da ponte, caracterizando, portanto, a mielinólise extra-pontina³. Já nos anos 70 se estabeleceu uma forte correlação de MPC e MEP com a presença de hiponatremia e a rápida correção deste distúrbio^{4,5}.

MPC/MEP são enfermidades descritas tanto em crianças como em adultos de todas as idades, cuja incidência é de difícil precisão. Entre os diferentes autores, Wright et al., em 1979, relataram a incidência de 1:300 através da análise de uma série de 3500 necropsias de adultos³, enquanto Sterns et al.⁶,

relatarem a presença de complicações neurológicas em 25% dos pacientes após a correção de estado hiponatêmico grave. MPC/MEP também são complicações comuns em pacientes submetidos a transplante de fígado, tendo sido detectada tal condição em 13-29% das necropsias de pacientes submetidos a transplante hepático⁷⁻¹¹.

Os primeiros sintomas são geralmente o mutismo e a disartria. Alterações como letargia e mudanças afetivas são também comuns e podem ser confundidas com transtornos psiquiátricos. Entretanto, os sintomas clássicos da mielinólise são a tetraparesia espástica e a paralisia pseudo-bulbar, que refletem o comprometimento dos tratos córtico-espinhal e córtico-bulbar na base da ponte e estão presentes em mais de 90% dos casos¹². Dependendo da extensão das lesões, outros sintomas podem estar presentes. O comprometimento do mesencéfalo pode ser caracterizado pela presença de alterações pupilares e oculomotoras, ao passo que a diminuição do nível de consciência e os sinais de lesão em nervos cranianos, indicam injúria localizada no tegmento pontino. A mielinólise extra-pontina por sua vez, atinge mais comumente os gânglios da base, o tálamo e o cerebelo, manifestando-se com sintomas de ataxia, movimentos coreoatetóticos, parkinsonismo e distonia¹²⁻¹⁵.

Nos casos em que a MPC/MEP resulta da correção rápida da hiponatremia, a doença apresenta caráter bifásico. Inicialmente prevalecem os sintomas próprios da encefalopatia causada pela hiponatremia em si, os quais melhoram com a correção dos níveis de sódio. Na chamada segunda fase, há o estabelecimento da síndrome neurológica descrita acima, 2 a 3 dias após a correção destes níveis. Porém, pode ser difícil a identificação destas duas fases quando não há melhora completa dos sintomas da primeira fase antes do início da segunda^{6,12}.

Os exames de neuroimagem, particularmente a ressonância magnética, são imprescindíveis para a confirmação diagnóstica dos casos de MPC/MEP. A tomografia computadorizada é capaz de demonstrar áreas simétricas de hipodensidade na ponte ou ainda extrapontinas; as lesões podem ser grandes e em geral comprometem a base da ponte com preservação da sua porção ventral¹⁶⁻¹⁷. A ressonância magnética é o exame de maior sensibilidade, e é considerado o melhor exame para identificação destas lesões, demonstrando uma área de sinal hipointenso nas sequências ponderadas em T1. Nas sequências ponderadas em T2, o sinal hiperintenso adquire formatos diferentes de acordo com o corte:

triangular em cortes axiais, ovais nos sagitais e em forma de asa de morcego nos coronais¹⁸.

É importante ressaltar que as lesões podem ser demonstradas num intervalo de semanas a meses após a resolução do quadro agudo. Portanto, exames normais nos primeiros dias não excluem o diagnóstico de mielinólise¹².

Entretanto, alguns outros exames podem ser utilizados para diferenciar um quadro de encefalopatia por hiponatremia e MPC/MEP; são eles o potencial evocado auditivo que evidencia uma condução diminuída, o eletrencefalograma (lentificação) e o aumento dos níveis de proteínas e proteína básica da mielina na análise do líquido^{12,19-20}.

Nos estudos anátomo-patológicos se observa desmielinização da ponte, a partir da rafe mediana, poupando fibras longitudinais ventro-laterais e o tectum. A análise macroscópica da lesão mostra a descoloração da parte central da ponte e, raramente a presença de necrose. A microscopia revela uma lesão triangular caracterizada pela destruição da mielina, enquanto neurônios, cilindros axiais e vasos sanguíneos são relativamente poupados. Ocasionalmente pode haver morte neuronal, decréscimo de oligodendrócitos e aumento de astrócitos²¹.

A MPC/MEP é enfermidade que não tem um tratamento específico; entretanto, recentemente, o uso de corticosteróides já foi utilizado com sucesso.

A evolução destes pacientes é variável desde a sua recuperação total sem sequelas até o óbito. Em geral, a recuperação é lenta e gradativa. Em 1993, Karp e Laureno¹² descreveram a persistência dos sintomas de disfunção bulbar e tetraparesia espástica como sequelas frequentes. A longo prazo, alguns pacientes apresentaram mudanças de comportamento, alterações cognitivas e distúrbios do movimento²². O presente relato mostra um paciente com MPC/MEP com boa recuperação clínica, não se podendo fazer qualquer ilação acerca do uso de pulsoterapia com corticosteróides.

Inicialmente, os relatos de mielinólise sempre envolviam pacientes alcoolistas e hepatopatas. Posteriormente, houve a associação com casos de desnutrição, malignidades, doença de Addison, insuficiência renal, uso de diuréticos e em pacientes submetidos a transplante hepático²¹.

Sterns et al.²³, em 1986, ressaltaram a correlação entre MPC/MEP e a rápida correção da hiponatremia. Sabe-se que o cérebro possui vários mecanismos de adaptação para evitar o edema no estado hiponatêmico e que, após estabelecido um estado de adapta-

ção, o estresse oxidativo ocasionado pela correção rápida desta condição aliado às mudanças osmóticas no microambiente cerebral, responsabilizariam-se pelo dano aos oligodendrócitos e o dano provocado à mielina. Tais mudanças podem também favorecer a quebra da barreira hemato-encefálica, resultando assim em sofrimento vascular e consequente edema e desmielinização²⁴⁻²⁸. Entretanto, não existe ainda uma explicação que justifique a vulnerabilidade de algumas regiões do encéfalo ao processo de mielinólise¹.

Torna-se importante a prevenção desta complicação através da conduta adequada frente a pacientes hiponatremicos. Alguns autores consideram impossível estabelecer um nível de correção completamente livre de risco, contudo, em casos de hiponatremia sintomática, a reposição de sódio não deve ultrapassar 10-12mEq em 24h.

O presente relato mostra o caso de um paciente alcoolista, sem evidências de quaisquer distúrbios hidro-eletrolíticos, que apresentou quadro clínico neurológico e confirmado por neuroimagem, característico de MPC/MEP.

Considerando-se os relatos de casos de mielinólise pontina central sem evidências de hiponatremia, foram sugeridas hipóteses que não consideram a reposição de sódio como um fator fundamental neste processo de desmielinização seletiva. Estas hipóteses ressaltam a natureza multifatorial da doença devido à presença de outros fatores de risco como estágio terminal de doença hepática, história de abuso de álcool e desnutrição²⁹⁻³³. No caso aqui relatado o único fator predisponente encontrado foi o alcoolismo importante.

REFERÊNCIAS

1. Laureno R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126: 57-62.
2. Adams RA, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholics and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959;8:154-72.
3. Wright DG, Laureno R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979;102:361-385.
4. Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PR. Hyponatremia and central pontine myelinolysis. *Neurology* 1977;27:223-226.
5. Tomlinson BE, Pierides AM, Bradley WG. Central pontine myelinolysis: two cases with associated electrolyte disturbance. *QJMed* 1976;45:373-386.
6. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-1530.
7. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, et al. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* 1987;1:949-951.
8. Estol CJ, Faris AA, Martinez AJ, Ahdab-Barmada M. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology* 1989;39:493-498.
9. Ferreiro JA, Robert MA, Townsend J, Vinters HV. Neuropathologic findings after liver transplantation. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992;84:1-14.
10. Singh N, Yu VL, Gayowski T. Central nervous system lesions in adult liver transplant recipients: clinical review with implications for management. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:110-118.
11. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, Steg RE, Wood RP, Shaw BW Jr. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation* 1989;48:1006-1012.
12. Karp BI, Laureno R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurological disorder following rapid correction of hyponatremia. *Mecidine (Baltimore)* 1993;72:359-373.
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. Wu CL, Lu CS. Delayed-onset dystonia following recovery from central pontine myelinolysis. *J Formos Med Assoc* 1992;91:1013-1016.
15. Ellis SJ. Extrapontine myelinolysis after correction of chronic hyponatremia with isotonic saline. *BJCP* 1995;49:49-50.
16. Rosenbloom S, Buchholz D, Kumar AJ, Kaplan RA, Moses H, Rosenbaum AE. Evolution of central pontine myelinolysis on CT. *AJNR AM J Neuroradio* 1984;5:110-112.
17. Schroth G. Clinical and CT confirmed recovery from central pontine myelinolysis. *Neuroradiology* 1984;26:149-152.
18. Thompson PD, Miller D, Celedtil RF, Rossor MN. Magnetic resonance imaging in central pontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:675-677.
19. Ingram DA, Traub M, Kopelman PG, Summers BA, Swash M. Brainstem auditory evoked responses in diagnosis of central pontine myelinolysis. *J Neurol* 1986;233:23-24.
20. Treig T, Schuirer G, Erbguth F, Druschky KF, Huk W, Neundorfer B. Central pontine myelinolysis: comparison of clinical course, BAEP, and neuroimaging. *Neurology* 1988;38(Suppl 1):333.
21. Adams RD. Pontine myelinolysis. In *Principles of neurology* Ed.6. New York, McGraw-Hill, 1997:1125-1128.
22. Seiser A, Schwarz S, Aichinger Steiner MM, Funk G, Schnider P, Brainin M. Parkinsonism and dystonia in central pontine and extrapontine myelinolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:119-121.
23. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986;314:1535-1542.
24. Verbalis JG, Gullans SR. Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolyte and electrolyte reaccumulation in rats. *Brain Res* 1993;606:19-27.
25. Adler S, Verbalis J, Williams D. Relationship between correction of hyponatremia, blood brain barrier disruption and brain demyelination in rats (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1994;5:935.
26. Riggs J, Schochet SS Jr. Osmotic stress, osmotic myelinolysis, and oligodendrocyte topography. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:1386-1388.
27. Mickel HS, Oliver CN, Starke-Reed PE. Protein oxidation and myelinolysis occur in brain following rapid correction of hyponatremia. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:92-97.
28. Salvezen R. Extrapontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumour. *Acta Neurol Scand* 1998;98:213-215.
29. Mast H, Gondon PH, Mohr JP, Tatemichi TK. Central pontine myelinolysis: clinical syndrome with normal serum sodium. *Eur J Med Res* 1995;1:168-170.
30. Mundoch M, Chang M, McVitar J. Central pontine myelinolysis after liver transplantation: a case report. *Transpl Int* 1995;8:399-402.
31. Kato T, Hattori H, Nagato M, et al. Subclinical central pontine myelinolysis following liver transplantation. *Brain Dev* 2002; 24:179-182.
32. Shibolet O, Safadi R, Ashur Y, Eid A, Ilan Y. Neurologic complications following liver transplantation. *Harefuah* 2002;141:30-33.
33. Valiulis B, Kelley RE, Hardjasudarma M, London S. Magnetic resonance imaging detection of a lesion compatible with central pontine myelinolysis in a pregnant patient with recurrent vomiting and confusion. *J Neuroimaging* 2001;11:441-443.