



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
HUB UNB EBSERH
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM CLÍNICA MÉDICA

FERNANDA GUERRA FILARDI

**RELATO DE CASO: MIELINÓLISE PONTINA CENTRAL - POSSÍVEIS CAUSAS E
SUA EVOLUÇÃO FAVORÁVEL**

Trabalho de Conclusão de Curso

Brasília
2023

FERNANDA GUERRA FILARDI

**RELATO DE CASO: MIELINÓLISE PONTINA CENTRAL - POSSÍVEIS CAUSAS E
SUA EVOLUÇÃO FAVORÁVEL**

Trabalho de conclusão da Residência Médica em Clínica Médica apresentado à Universidade de Brasília- Hospital Universitário de Brasília - UnB-HUB/EBSERH, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Álvaro Modesto Neto
Coorientadora: Dra Márcia Santos Neiva

Brasília
2023

RESUMO

Introdução: A síndrome de desmielinização osmótica pontina, ou mielinólise pontina central, é principalmente causada pela rápida correção de hiponatremia e pode se apresentar com disartria, disfagia, paresia, alteração do comportamento, distúrbios do movimento, letargia, convulsões e coma. Esses sintomas são frequentemente irreversíveis e se iniciam geralmente após dois a seis dias da rápida correção do sódio. A rápida correção da hiponatremia é caracterizada pelo aumento acima de 12 mEq/L no valor absoluto do sódio, em 24 horas, ou acima de 18 mEq/L, em 48 horas. **Relato de caso:** Neste trabalho, é relatado um caso em que a correção de sódio não ultrapassou esses valores de segurança, porém, mesmo assim, paciente evoluiu com mielinólise central da ponte, mas apresentou evolução favorável devido a instituição de reabilitação e de medicamentos, como Levodopa, no início do quadro. **Discussão:** Foram encontrados relatos de caso com evolução semelhante quando realizado as mesmas medidas ou até mesmo apenas reabilitação. Não foram encontrados muitos relatos de outras causas de mielinólise pontina a não ser a rápida correção do sódio, mas foram poucos os que tiveram a síndrome apesar da correção cautelosa abaixo de 8 mEq/L. **Conclusão:** A correção da hiponatremia deve ser feita de forma parcimoniosa. Nos casos em que a correção rápida gera a desmielinização pontina, condutas precoces ajudam a melhorar a evolução do caso.

Palavras-chave: Mielinólise Central da Ponte, hiponatremia, evolução clínica.

ABSTRACT

Background: The main cause of osmotic demyelination syndrome is overly rapid correction of hyponatremia and the clinical manifestations are dysarthria, dysphagia, paraparesis, behavioral disturbances, movement disorders, seizures and coma. Symptoms are frequently irreversible and are typically delayed for two to six days after accelerated elevation of the serum sodium concentration. The overly rapid correction is characterized by an increase of more than 12 mEq/L in the absolute value of sodium, in 24 hours, or above 18 mEq/L, in 48 hours. **Case report:** In this study, a case report is described with a correction of hyponatremia that did not exceed these safety values, nevertheless, the patient presented pontine demyelination, but with a favorable evolution due to rehabilitation and medications, such as Levodopa, at the beginning of the condition. **Discussion:** Case reports were found with similar evolution when the same measures were performed. Not many reports were found of causes of pontine myelinolysis other than rapid sodium correction, but few had the syndrome despite cautious correction below 8 mEq/L. **Conclusion:** The correction of hyponatremia should be done with caution. In cases where accelerated correction causes a pontine demyelination, early management helps to improve the evolution of the case.

Keywords: Osmotic demyelination syndrome. Hyponatremia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ressonância magnética com contraste do crânio, na janela T2, com sinal do tridente.....	10
Figura 2 – Ressonância magnética com contraste do crânio, na sequência FLAIR, com sinal do tridente.	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exames admissionais.	8
Tabela 2 – Evolução da correção do sódio.....	9

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	RELATO DE CASO.....	8
3	DISCUSSÃO	13
4	CONCLUSÃO.....	16
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de desmielinização osmótica pontina, ou mielinólise pontina central, é principalmente causada pela rápida correção de hiponatremia e pode se apresentar com disartria, disfagia, paresia, alteração do comportamento, distúrbios do movimento, letargia, convulsões e coma. Quando afeta áreas extra-pontinas, o paciente pode apresentar distúrbios psiquiátricos, tremor postural das extremidades, espasmos mioclônicos e parkinsonismo. Esses sintomas são frequentemente irreversíveis e se iniciam geralmente após dois a seis dias da rápida correção do sódio (VLADIMIROV et al., 2020; UptoDate, 2023).

A rápida correção da hiponatremia é caracterizada pelo aumento acima de 12 mEq/L no valor absoluto do sódio, em 24 horas, ou acima de 18 mEq/L, em 48 horas. Essa correção do sódio tem maior risco de causar mielinólise pontina quando o paciente apresenta sódio menor que 120 mEq/L, principalmente se menor que 105 mEq/L, e quando possui hiponatremia há mais de 48 horas, considerada crônica, devido às adaptações do organismo para evitar o edema cerebral. Outros fatores de risco para ocorrência dessa síndrome é a presença concomitante de hepatopatia, desnutrição, alcoolismo ou hipocalcemia (UptoDate, 2023).

O diagnóstico da síndrome deve ser suspeitado em pacientes que possuem fatores de risco e se apresentam com os sintomas típicos, sendo uma suspeita maior naqueles que tiveram correção de hiponatremia na última semana. Esses pacientes devem ser submetidos à ressonância magnética do crânio, sendo a tomografia computadorizada uma opção quando aquela não estiver disponível, porém é um teste menos sensível para o diagnóstico (SOUZA et al., 2013).

Há poucos relatos de mielinólise pontina central causada por correção do sódio de até 8 mEq/L em 24 horas ou 16 mEq/L em 48 horas, sendo a maior parte dos casos relatadas quando a correção ultrapassa 12 mEq ou 18 mEq nos respectivos períodos. Dessa forma, este relato de caso busca discutir possíveis causas da síndrome de desmielinização central da ponte em paciente que teve correção cautelosa da hiponatremia e sua evolução.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 57 anos, previamente com dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, nódulos tireoidianos, transtornos depressivo e de ansiedade generalizada, acompanhava em ambulatório de gastroenterologia devido presença de pólipos colônicos evidenciados em colonoscopia. Fazia uso contínuo de rosuvastatina, amitriptilina, losartana e hidroclorotiazida. Apresentou-se em consulta de rotina com o quadro de astenia, dificuldade para deambular, sonolência, náusea, vômitos, plenitude pós-prandial e anorexia, sintomas iniciados há cerca de uma semana da consulta, além de perda ponderal de 3 kg em um mês. Foram realizados exames laboratoriais de urgência que evidenciaram um sódio de 100 mEq/L, sendo prosseguido com internação hospitalar (Tabela 1).

Foi realizada a correção da hiponatremia grave da paciente sem ultrapassar 8mEq em 24 horas, indo de 100 para 115 mEq/L em 48 horas e para 129, nas 48 horas seguintes (Tabela 2). Paciente, durante essa correção do sódio, evoluiu com desorientação têmporo-espacial, além de agressividade e discurso persecutório, que teve melhora parcial com o uso de antipsicóticos e melhora total após correção da hiponatremia.

Tabela 1 – Exames admissionais.

Exames	Dia 24/08/2021
Hb	15
Leucócitos	10670
Plaquetas	324 mil
Ureia	23
Creatinina	0,6
Sódio	100
Potássio	3,55
Cloro	60
PCR	0,05

Tabela 2 – Evolução da correção do sódio.

Datas	Sódio
24/08/2021	100
25/08/2021	108
26/08/2021	115
27/08/2021	123
28/08/2021	129
29/08/2021	130
30/08/2021	131

Durante a semana de internação, foram realizados alguns exames de investigação de hiponatremia normovolêmica como dosagem de hormônios tireoidianos, que estavam dentro do valor de referência, além de tomografias de crânio, de pescoço, de tórax e de abdome, como uma forma de rastreio de neoplasias, que evidenciaram apenas uma tireóide heterogênea e espessamento da bexiga. Foram solicitados urina simples e dosagem de sódio urinário, porém não foram coletados. Paciente recebeu alta com encaminhamento para prosseguir investigação da etiologia da hiponatremia via ambulatorial.

Cerca de quatro dias após a alta, paciente evoluiu com afasia motora, disartria, disfagia e tetraparesia sendo levada para emergência de outro hospital onde foi internada e realizou tomografia de crânio que não apresentou alterações. Foi transferida para o mesmo hospital da internação anterior, apresentando-se restrita ao leito, alimentando-se por sonda nasointestinal devido disfagia e com tremores de extremidades tanto ao repouso quanto ao movimento. Foi avaliada pela equipe de neurologia do nosocômio que observou uma afasia de Broca, com escrita preservada, força muscular preservada dos quatro membros, porém reflexos osteotendíneos reduzidos, aumento do tônus muscular nos quatro membros e marcha em pequenos passos. As hipóteses diagnósticas elencadas pela equipe foram: síndrome paraneoplásica, secundária a hiponatremia ou síndrome de Stiff Person.

Prosseguiu-se a investigação com a realização de eletroneuromiografia, punção líquórica, dosagem de vitamina B1, B12, marcadores neoplásicos, sorologias de doenças sexualmente transmissíveis, ressonância magnética do crânio, além de exames para exclusão de síndrome paraneoplásica: tomografias de tórax e de abdome, colpocitológico, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, mamografia e ultrassonografia transvaginal. Enquanto aguardava a realização desses exames, paciente foi tratada empiricamente com vitamina B1 300 mg de 08 em 08 horas e Levodopa/Benserazida 100/25 mg três vezes no dia. Os exames laboratoriais não apresentaram alteração.

Após sete dias de internação, foi realizada a ressonância magnética do crânio que evidenciou áreas de alteração de sinal na ponte, caracterizando o sinal do tridente e, considerando-se os dados clínicos da paciente, a paciente foi diagnosticada com desmielinização osmótica pontina

(Figura 1 e 2). Havia outras áreas semelhantes de alteração de sinal extrapontinas que podiam ter a mesma natureza.

Figura 1 – Ressonância magnética com contraste do crânio, na janela T2, com sinal do tridente.

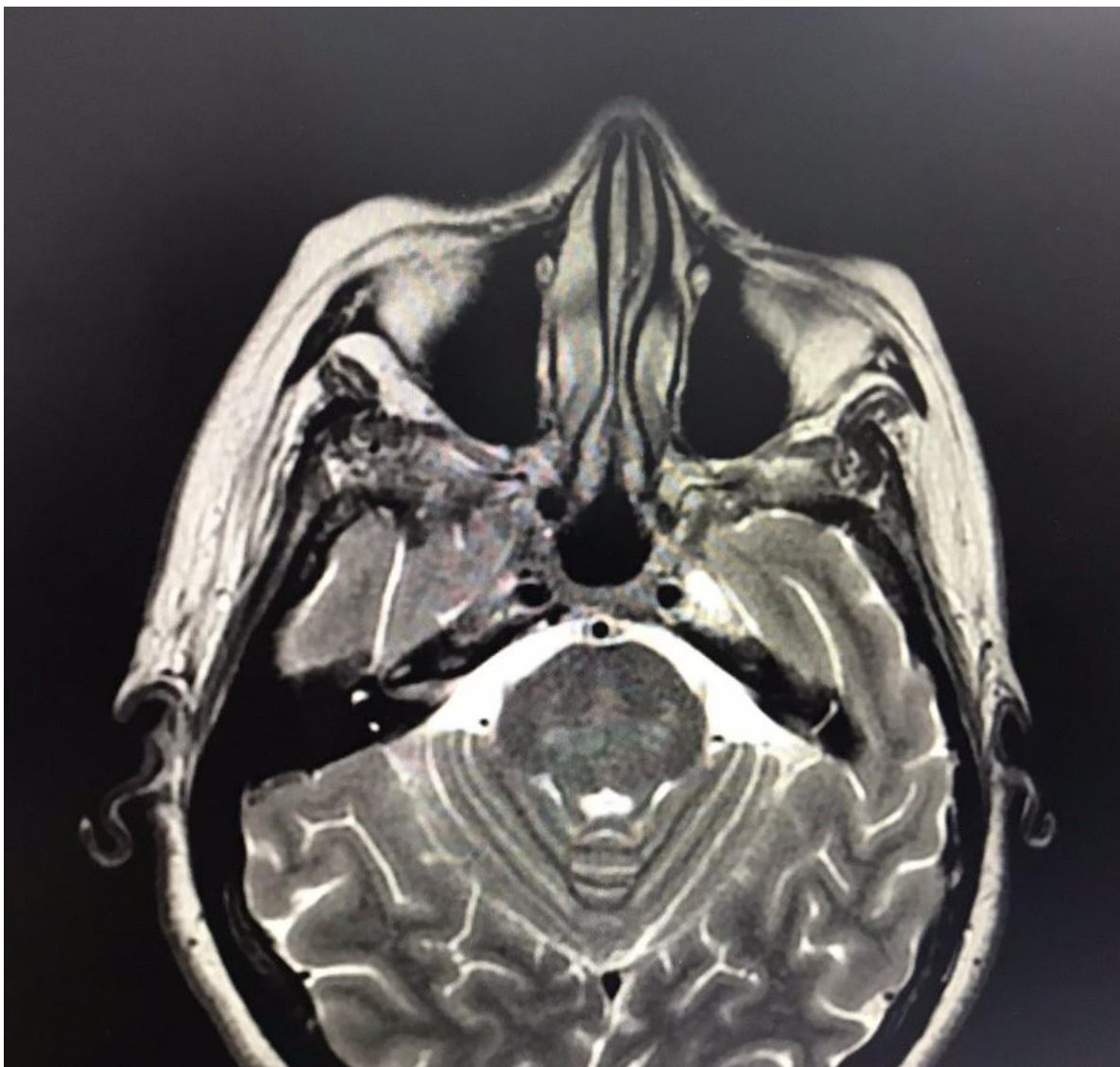
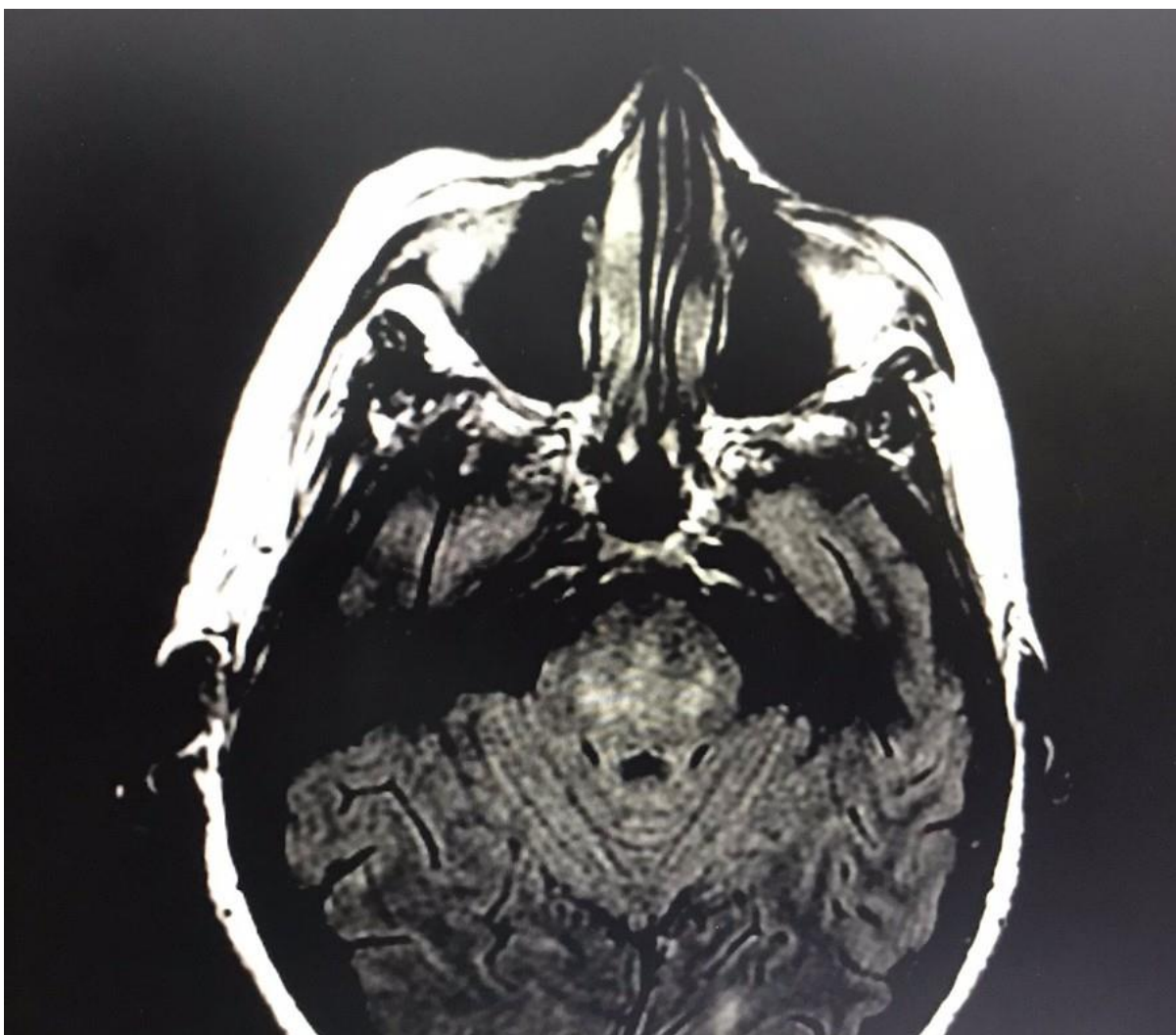


Figura 2 – Ressonância magnética com contraste do crânio, na sequência FLAIR, com sinal do tridente.



Paciente até então mantinha-se com o quadro neurológico estável com pequenas melhoras, encontrava-se desperta, respondendo às perguntas principalmente com comunicação não verbal, disártrica, mas passando a conseguir formular algumas frases. Apresentava períodos importantes de crise de ansiedade, sendo associado diazepam 5 mg de 12 em 12 horas à prescrição. Os sinais vitais se mantiveram estáveis, apresentava-se eupneica em ar ambiente, aceitando bem a dieta exclusiva por sonda nasoentérica. Após a confirmação diagnóstica da paciente, a dose da levodopa foi aumentada para quatro vezes no dia e foi instituído fonoterapia e fisioterapia motora, o que levou a melhora clínica de forma progressiva. A investigação de síndrome paraneoplásica se prosseguiu juntamente com a avaliação da nefrologia para auxiliar na investigação da hiponatremia da internação anterior. A equipe orientou suspender algumas medicações de uso contínuo da paciente que poderiam contribuir com o distúrbio do sódio: amitriptilina e hidroclorotiazida.

No décimo primeiro dia de internação, já com as medicações anteriores suspensas, paciente evoluiu com hiponatremia leve, sendo optado por abordagem do quadro como síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, iniciando-se restrição hídrica, com melhora do quadro após 48 horas dessa medida. Também foi iniciada a redução da dose do diazepam

para 5 mg uma vez ao dia com posterior suspensão após 72 horas. No décimo segundo dia de internação, foi observado melhora evolutiva da disartria, com a fala de mais frases completas, além disso, a equipe de fonoaudiologia liberou a dieta oral líquida-pastosa associada a dieta por sonda nasoentérica.

No décimo sétimo dia de internação, paciente mantinha dieta por via oral e sonda nasoentérica, com dificuldade de aceitação de maiores refeições como almoço e jantar, mas apresentava melhora de rigidez dos membros, conseguindo ficar em pé e deambular com apoio. No dia seguinte, a dieta foi alterada para pastosa, tendo maior aceitação, continuando com a SNE complementando a dieta, mas em menor vazão. No décimo nono dia, foi orientado pela equipe da neurologia associar mirtazapina 15 mg como antidepressivo.

No vigésimo terceiro dia, paciente havia atingido meta de aceitação de dieta via oral sendo autorizado pela nutrição a retirada da sonda nasoentérica e, três dias depois, foi possível dar-lhe a alta hospitalar após realização de colonoscopia. Essa apenas evidenciou divertículos colônicos. Paciente encontrava-se em bom estado geral, conseguindo falar frases completas com disartria leve, aceitando bem a dieta via oral, sem queixas. Assim, ficou com retorno agendado no ambulatório da clínica médica para dez dias após a alta hospitalar e com encaminhamento para realizar acompanhamento em hospital de reabilitação.

Paciente realizou três retornos com a clínica médica após a alta, com a queixa de principal de sintomas ansiosos. Estava em uso de Levodopa e Benserazida 100 mg/25 mg dois comprimidos, quatro vezes ao dia, rosuvastatina 10 mg um comprimido a noite e mirtazapina 15 mg um comprimido a noite. Trouxe os exames que estavam pendentes, tendo alteração apenas na ultrassonografia de tireóide com nódulos classificados como TIRADS 3 que necessitaram de investigação complementar com punção aspirativa com agulha fina que evidenciou nódulos benignos. Paciente seguiu com acompanhamento em hospital de reabilitação com neurologista e fonodólogo, onde foi suspenso levodopa e benserazida. Oito meses após o quadro da mielínose pontina central, paciente recebeu alta do acompanhamento com a clínica médica com encaminhamento para acompanhamento psiquiátrico e psicológico.

3 DISCUSSÃO

O caso relatado neste trabalho se apresentou com os sintomas típicos da desmielinização osmótica central: parkinsonismo agudo associado a sintomas psíquicos. Além disso, o tempo de início dos sintomas foi o usual: entre quatro a seis dias após a correção da hiponatremia. Entretanto, de acordo com a revisão de literatura, o caso descrito é um dos poucos relatados em que ocorreu a mielinólise pontina após correção de sódio com variação máxima de 8 mEq/L em 24 horas, sendo mais comum ocorrer quando a correção ultrapassa esse valor. Foram revistos vários relatos de caso em que pelo menos em algum momento a correção do sódio variava por volta de 10 mEq/L. Por exemplo, um dos casos de mielinólise pontina ocorreu em paciente em pós-operatório de mastectomia radial, os autores descrevem que a correção da hiponatremia foi cautelosa, porém, no primeiro dia, a variação foi de 12 mEq/L, mas nos demais foi de 7 mEq/L, 5 mEq/L e 3 mEq/L (UptoDate, 2023; VLADIMIRO et al., 2009).

Apesar da maior parte dos casos estar correlacionada a essa variação maior do sódio, pode ocorrer a síndrome de desmielinização em variações menores. Estudos mostraram que a variação de sódio que é realmente considerada segura, que não levou a complicações neurológicas, foi de no máximo 5 mEq/L em 24 horas, sendo, portanto, a orientação do UptoDate de limite na correção de sódio: não ultrapassar a variação de 4 a 6 mEq/L nesse período. Enquanto outras fontes orientam não ultrapassar a variação de 8 a 10 mEq/L em 24 horas (UptoDate, 2023).

Assim, como a variação de 8 mEq/L não é uma causa frequente, foi revisado na literatura outras possíveis causas de desmielinização pontina, porém foram poucos os estudos encontrados que apresentaram outra etiologia. Em pacientes pós-transplante hepático, a síndrome pode ter causa multifatorial, associada à grande variação do sódio no pós-transplante como também a neurotoxicidade que os imunossupressores, como ciclosporina e tacrolimus, podem causar. Entretanto, essa etiologia não poderia explicar a causa da desmielinização da paciente do caso apresentado, uma vez que ela não fazia uso dessas medicações nem se encontrava em contexto de pós-transplante (ZHANG et al., 2009).

Também, foram encontrados relatos de ocorrência dessa síndrome em pacientes com valor de sódio normal no sangue, mas com hipocalcemia e hipofosfatemia, uso crônico de álcool ou desnutrição. Essas causas são explicadas pela falta de energia para o funcionamento adequado da bomba Na/K/ATPase no cérebro, o que gera um desbalanço na concentração do sódio central levando a ocorrência da desmielinização. Essas causas também não poderiam justificar o quadro apresentado no caso deste artigo. Dessa forma, conclui-se que provavelmente, apesar da correção cautelosa da hiponatremia, essa foi a causa da mielinólise pontina central do caso (SHAH et al., 2018).

Apesar do quadro clínico típico do caso apresentado e do fator de exposição recente a correção de hiponatremia, a paciente foi submetida a diversos exames em busca da etiologia do quadro neurológico apresentado até realizar a ressonância magnética que concretizou o diagnóstico de desmielinização osmótica. Essa prática foi condizente com o que foi achado na

literatura, uma vez que os principais diagnósticos diferenciais do quadro clínico de parkinsonismo agudo são acidente vascular encefálico, encefalite, hemorragia e causas inflamatórias. Assim, em vários casos encontrados, os pacientes também foram submetidos à análise do líquido, tomografia computadorizada, ressonância magnética e eletroencefalograma (HALIM et al., 2018).

Quanto a evolução favorável da paciente, foram encontrados casos com a evolução semelhante, até mesmo em pacientes com sintomas mais graves da desmielinização, como a síndrome “locked-in”. O que foi visto em comum que poderia explicar a melhor evolução desses casos foi o diagnóstico precoce associado ao início da reabilitação logo no começo do quadro, favorecendo sua evolução (MAKOTO et al., 2022).

Há casos também mostrando que há melhora sintomática da desmielinização pontina após início de levodopa ou agonistas do receptor da dopamina, como foi feito na paciente. Assim, mesmo a paciente tendo alguns fatores que favoreciam o pior prognóstico, como a hiponatremia grave (abaixo de 115) e lesão pontina, ela teve uma evolução favorável. Um caso específico de sintomas mais graves da mielinólise pontina onde o paciente persistiu com disartria importante, disfagia, postura distônica fletida, bradicinesia e tremor postural após 1 ano e meio da mielinólise apresentou pequena melhora com início da levodopa e grande melhora após início do pramipexol (STEVE et al., 2020).

Também foi visto na revisão de literatura relatos de casos recentes que citam o uso de imunoglobulina endovenosa como uma forma de melhorar o prognóstico desses casos. Em um deles, a imunoglobulina foi combinada com dexametasona e levodopa tendo um efeito positivo na recuperação do paciente. O paciente em questão se apresentou com tremores de extremidade, rigidez e bradicinesia, sintomas semelhantes aos que a paciente do caso apresentava. Já no começo do quadro, após ser diagnosticado a mielinólise pontina, foi iniciado Levodopa com Benserazida na dose de 100/25 mg, quatro vezes ao dia, associado a triexifenidil, um anticolinérgico, devido a presença de rigidez nos quatro membros do paciente (HALIM et al., 2018).

Porém, inicialmente não foi visto grandes melhoras clínicas do paciente, sendo então aumentado a dose para 200/50mg, quatro vezes ao dia, apresentando melhora importante do parkinsonismo, tendo resolução completa após três semanas de tratamento, assim como ocorreu com a paciente do caso relatado neste artigo. O paciente tinha ptose palpebral e paralisia ocular associado ao parkinsonismo e por isso foi optado por iniciar imunoglobulina com dexametasona com resolução total do quadro após três meses. Nesse caso a variação do sódio foi de 100 para 113 em 24 horas, ultrapassando o limite de segurança de 8 a 10 mEq/L de variação em 24 horas (HALIM et al., 2018).

Outro caso de mielinólise pontina ocorreu após rápida correção de sódio em paciente com quadro de gastroenterite, o sódio foi de 117 para 128 em 24 horas. Paciente evoluiu com parkinsonismo agudo e piora importante do quadro no decorrer dos dias, apresentando-se com afasia, paralisia ocular e quadriplegia. Nesse caso, também foi instituído Levodopa com Benserazida, mas em doses mais baixas do que a do caso: meio comprimido de 100/25 mg

duas vezes ao dia. Paciente também evoluiu com melhora importante do quadro, recebendo alta três meses após com recuperação da capacidade de deambulação. Porém, após quatro meses do início quadro, paciente desenvolveu distúrbio do movimento com movimentos coreiformes que persistiram apesar da descontinuação da levodopa (TAN et al., 2018).

4 CONCLUSÃO

A correção da hiponatremia deve ser feita de forma parcimoniosa. Apesar do maior risco de complicação neurológica ser quando a variação do sódio ocorre acima de 8 a 10 mEq/L em 24 horas, o valor que realmente é tido como seguro é uma variação abaixo de 6 a 8 mEq/L. Nos casos em que a correção rápida gera a desmielinização pontina, o diagnóstico precoce, a instituição da reabilitação e o início da reposição de dopamina são condutas que podem melhorar de forma significativa o prognóstico do paciente.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdul Halim S.; Mohd Amin, N. A. Treatment response in osmotic demyelination syndrome presenting as severe parkinsonism, ptosis and gaze palsy. **BMJ case reports**, 2018.

Han, Steve C et al. “Dramatic Response to Pramipexole in Delayed-Onset Parkinsonism from Osmotic Demyelinating Syndrome.” **Tremor and other hyperkinetic movements** (New York, N.Y.) vol. 10 9. 16 Jun. 2020.

Kwon, D. Y.; Seo, W. K.; H. P. Moon; Kang, Y. S.; Koh, S. B.; Cha, D. R.; Park, K. W.; Rapidly deteriorating parkinsonism and dysautonomia in patient with central pontine and extrapontine myelinolysis, **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Volume 113, Issue 6, 2011, Pages 513-514.

Pietrini, V.; Mozzani, F.; Crafa, P. et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis despite careful correction of hyponatremia: clinical and neuropathological findings of a case. **Neurol Sci** **31**, 227–230 (2010).

Purav Shah et al. “More haste, less speed: hyponatraemia and osmotic demyelination.” **The Lancet**, novembro, 2018.

Souza A. et al. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. **Parkinsonism & Related Disorders**. 2013

Tan, A. H.; Lim, S.; Ng, R. X. Osmotic Demyelination Syndrome With Evolving Movement Disorders. **JAMA Neurol**. 2018

Tobiume, M., Iha, N., Miyahira, A., & Kariya, S. A 44-Year-Old Alcohol-Dependent Man Who Recovered from Central Pontine Myelinolysis with Supportive Physical Therapy. **The American journal of case reports**, 23, 2022.

UPTODATE. Osmotic demyelination syndrome and overly rapid correction of hyponatremia. 2023.

UPTODATE. Overview of the treatment of hyponatremia in adults. 2023.

Vladimirov T.; Dreikorn M.; Stahl K.; Müller A.; Hupe J.; Kraft P. Central pontine myelinolysis in a patient with bulimia: Case report and literature review, **Clinical Neurology and Neurosurgery**, Volume 192, 2020.

Zhang, Z. W.; Kang, Y.; Deng, L. J.; Luo, C. X.; Zhou, Y.; Xue, X. S.; Wang, D.; Yin, W. H. Therapy of central pontine myelinolysis following living donor liver transplantation: Report of three cases. **World J Gastroenterol**. 2009 Aug 21.