

INFORME DE CASO

Mielinolisis pontina central

Dr. Marcos Luis García¹

Dra. Liubka María Pérez Mederos²

Dra. Isabel Gonzáles Alemán³

RESUMEN

La mielinolisis pontina central es una rara alteración neurológica de etiología desconocida no relacionada a factores genéticos cuya característica más significativa es su invariable asociación con otras enfermedades graves. En más de la mitad de los casos se observa en pacientes alcohólicos crónicos o con enfermedades crónicas acompañadas de desnutrición o desequilibrios hidroelectrolíticos; no se encuentra relacionada con el sexo o el grupo de edad. La causa más frecuente es el tratamiento de una hiponatremia, cuando los niveles de sodio se elevan demasiado rápido. La lesión básica consiste en la destrucción de las vainas de mielina, con cilindros relativamente indemnes, y afecta parte o toda la base de la protuberancia en forma simétrica (desmielinización pontina). Los pacientes con esta enfermedad suelen presentar tetraparesia progresiva subaguda acompañada de parálisis pseudobulbar con disartria e imposibilidad de protruir la lengua, junto con parálisis parcial o completa de los movimientos oculares horizontales; algunos enfermos permanecen en un estado de mutismo y parálisis con preservación de la comprensión y de las vías sensitivas (pseudocoma o locked-in syndrome). El diagnóstico de certeza de esta enfermedad es anatomopatológico; no obstante, la capacidad de la tomografía axial computadorizada y especialmente de la resonancia magnética nuclear para visualizar las lesiones pontinas han incrementado grandemente la frecuencia de los diagnósticos pre-mortem. No existe un tratamiento específico de esta enfermedad; debería prevenirse al evitar los cambios agudos del valor plasmático de sodio en los afectados con hiponatremia. Presentamos una paciente de 58 años con desorientación y cuadriparesia a quien se le diagnostica en vida una mielinolisis central pontina.

DeCS:

MIELINOLISIS PONTINO CENTRAL/
diagnóstico
PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES

SUMMARY

The central pontine myelinolysis is a strange neurological alteration of unknown etiology which is not related to genetic factors. Its more significant characteristic is its invariable association with other serious illnesses. In more than half of the cases it is seen in chronic alcoholic patients or in chronic illnesses accompanied by malnutrition or hydroelectrolytic disturbances. It is not related to sex or the age group. The most frequent cause is the treatment of hyponatremia, when there is a too rapid increase of the sodium levels. The basic lesion is the destruction of the myelin sheaths, with relatively unharmed axon; and it affects part or the whole base of the protuberance in a symmetrical form (pontine demyelination). The patients suffering from this illness usually present subacute progressive tetraparesis accompanied by pseudobulbar paralysis with dysarthria and the impossibility of protruding the tongue, together with partial or total paralysis of the ocular horizontal movements. Some patients present mutism and a state of paralysis with preservation of understanding and the sensory ways (pseudocoma or locked-in syndrome). The diagnosis of certainty of this entity is anatomopathologic. Nevertheless, the capacity of the computerized axial tomography (CAT), and especially that of the nuclear magnetic resonance (NMR), to visualize the pontine lesions have largely increased the frequency of the pre-mortem diagnosis. There is not a specific treatment for this illness. It should be prevented avoiding the sharp changes in plasma sodium level in patients with hyponatremia. We present a 58 year-old patient with disorientation and quadriparesis who was diagnosed in life a central pontine myelinolysis.

MeSH:

MYELINOLYSIS, CENTRAL PONTINE/
diagnosis
DISEASE PREVENTION

La mielinosis pontina central es una condición caracterizada por un daño neurológico causado por la destrucción de las vainas de mielina en el centro de la protuberancia (desmielinización pontina); ocasionalmente se encuentran lesiones similares en otras regiones (desmielinización extra-pontina).¹ Esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1950 por Adams y Victor, quienes observaron una cuadriplejía de rápida evolución y una parálisis pseudobulbar en un paciente joven alcohólico; el examen post-mortem, algunas semanas después, mostró una desmielinización larga y simétrica que ocupaba la mayor parte de la región central del puente.¹⁻³ Este término fue seleccionado porque denotaba la principal localización anatómica de la enfermedad y su atributo patológico esencial: la evidente disolución de las fibras de las vainas de mielina y la conservación de las neuronas.¹ Fue a mediados de la década del 70 que se determinó la asociación clínica de esta enfermedad con estados de hiponatremia y su rápida corrección, lo que fue corroborado en la década siguiente mediante estudios experimentales en animales;⁴ en la actualidad parece demostrado que la mielinosis pontina central es una enfermedad neurológica relacionada con un trastorno electrolítico y no con el consumo crónico de etanol. Se trata de una enfermedad desmielinizante de etiología desconocida, que se observa sobre todo en pacientes alcohólicos crónicos o con enfermedades crónicas acompañadas de malnutrición o desequilibrios hidroelectrolíticos.^{1,3,4} El objetivo del presente artículo es publicar un caso de una paciente a quien se le logró realizar, en vida, el diagnóstico de mielinosis pontina central.

PRESENTACIÓN DEL PACIENTE

Motivo de consulta: desorientación y debilidad muscular de las cuatro extremidades.

Historia de la enfermedad: paciente femenina de 58 años de edad con antecedentes de litiasis renal bilateral desde hace cinco años, con cólicos nefríticos a repetición, que fue ingresada en varias ocasiones para tratamiento médico. Comenzó con cuadro de fiebre 38-39°C, por lo que llevó tratamiento con kanamicina (se pensaba en una sepsis urinaria); resolvió parcialmente. Al mes siguiente comenzó con vómitos y decaimiento y fue ingresada en el Servicio de Medicina de este hospital; se le realizaron numerosos complementarios y se concluyó como una sepsis urinaria, se le puso tratamiento con antibióticos y se le dio el alta. Después de varios días visitó de nuevo la institución con cuadro de desorientación y debilidad muscular en las cuatro extremidades al examen físico; al ingreso se encontró: paciente consciente pero desorientada en tiempo, espacio y persona, con cuadriparesia a predominio derecho y disimetría derecha; se decidió su ingreso, se le realizó -de urgencia- una tomografía axial computadorizada (TAC) de cráneo que fue negativa. En su estancia en la sala la paciente empeoró el estado de conciencia y se puso somnolienta con tendencia al estupor, por lo se le realizó TAC de cráneo endovenoso (EV) urgente, que fue también negativa; en ese momento al examen físico se constató estupor con respuesta al dolor con ligero movimiento del brazo izquierdo.

Los exámenes de laboratorio iniciales mostraron:

Na⁺ plasmático 101mEq/l

K⁺ 3.5mEq/l

Cl⁻ 73mEq/l

Glicemia: 10.9mmol/l

Creatinina: 169micromol/l

Se realizó un ultrasonido abdominal urgente que informó hígado graso, vesícula y ambos riñones normales, no se pudieron visualizar otras estructuras porque la paciente estaba obesa y la grasa no dejó visualizarlas. Se le realizó potencial evocado auditivo de tallo cerebral donde se constató prolongación del intervalo III-V; por este cuadro se planteó la posibilidad de que la paciente presentara un cuadro de una mielinosis pontina central. Se inicia la corrección de su trastorno metabólico con infusión endovenosa de solución glucosada al 5% con NaCl 8g/l y solución de NaCl 3%.

La paciente continuó con toma de conciencia y comenzó con distensión abdominal con disminución de los ruidos hidroaéreos por lo que se le abrió el levine a frasco y se constató gran cantidad de contenido de color negrusco; se le agregó al tratamiento cimetidina EV. El examen físico mostró estado de estupor, con respuesta al dolor al movimiento del brazo derecho, se interconsultó con la Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM) y se trasladó a ella con los diagnósticos de: mielinosis pontina central, bronconeumonía bacteriana, íleo paralítico y tromboembolismo pulmonar.

En la UCIM estuvo dos días, se le realizaron complementarios; los resultados fueron:

Creatinina: 200micromol/l

Osmolaridad sérica: 355mosm/l

Posteriormente fue trasladada para la Sala de Neurología; estaba consciente, cuadripléjica y con hipomotilidad del velo del paladar. En esos días siguió con mucha intranquilidad y cuadros de excitación asociados a fiebre de 38°C; se le realizaron análisis de sangre urgente que informaron:

Glicemia: 9.0mmol/l Creatinina: 149micromol/l Hemoglobina: 9.9g/l

Continuó con la fiebre de 38°C y el íleo paralítico. Se realizó rayos X de tórax y se observaron lesiones inflamatorias en la base pulmonar derecha; se llevó a la comisión de antibióticos donde se confirmó el tratamiento con ceftazidima, amikacina y metronidazol; al día siguiente comenzó con un cuadro de sangramiento digestivo alto que no resolvió, por lo que se valoró con el cirujano, quien indicó un examen de hemoglobina de urgencia (5.8g/l) y se decidió transfundirla con dos unidades de glóbulos, realizar enemas evacuantes cada seis horas y administrar vitamina K EV cada ocho. Al siguiente día comenzó con respiración agitada e hizo una insuficiencia ventilatoria aguda; se realizaron maniobras de resucitación pero la paciente permaneció en paro cardio-respiratorio y falleció.

El resultado de la necropsia informó que la causa directa de la muerte fue el choque hipovolémico provocado por úlceras pépticas múltiples sangrantes y una de ellas perforada. Como causa indirecta de la muerte se encontró la mielinolisis pontina central (figuras 1 y 2) y como causas contribuyentes un tromboembolismo pulmonar de rama mediana del pulmón derecho y peritonitis focal serosa.

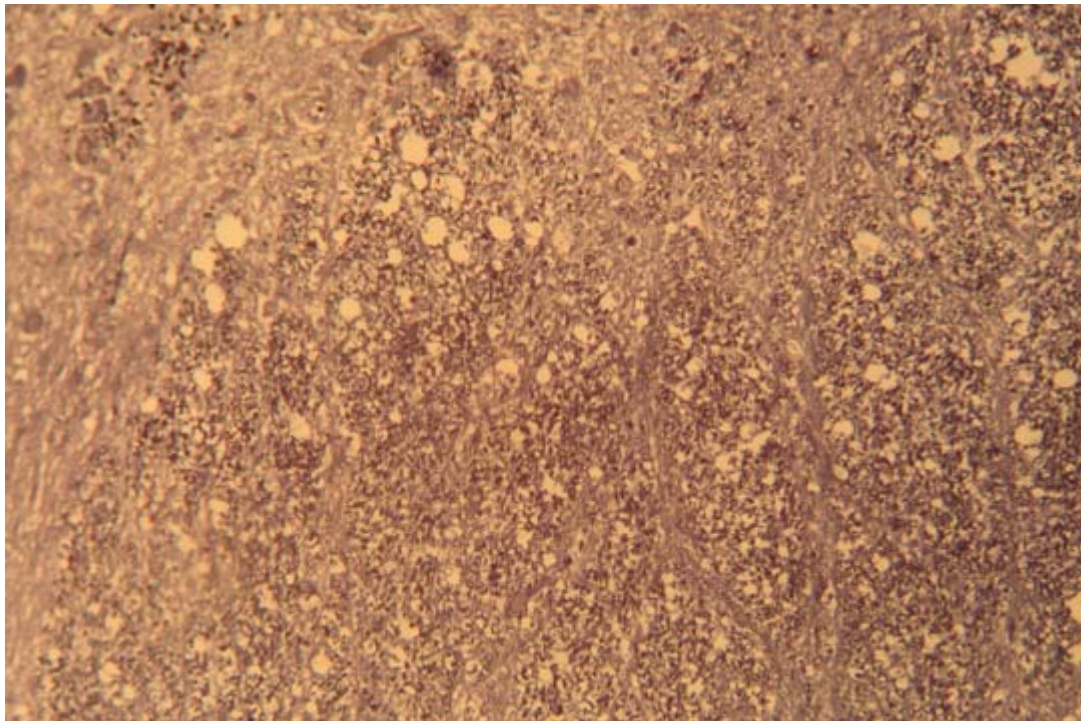


Figura 1.
(Técnica de Weil Weigert 20x). Se observan zonas de desmielinización en la porción anterior de la protuberancia

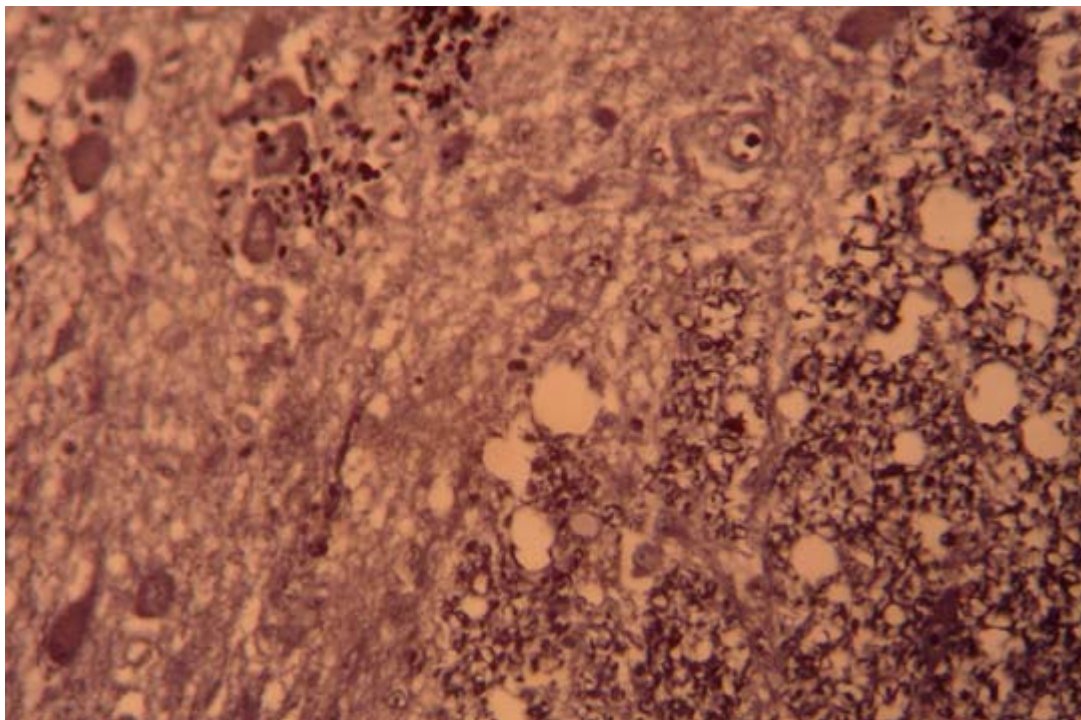


Figura 2.
(Técnica de Weil Weigert 40x) para vainas de mielina en el SNC. Destacan a la izquierda las neuronas protuberanciales y a la derecha e inferior las zonas de desmielinización, dados por espacios no teñidos donde existe pérdida de las vainas de mielina

COMENTARIO FINAL

La mielinólisis pontina central es una rara enfermedad que ocurre solo de manera esporádica y no ligada a un factor genético y se encuentra en sólo el 0.25% de necropsias en adultos;¹ aunque las primeras descripciones se realizaron en enfermos alcohólicos crónicos, actualmente se informan muchos casos en niños, particularmente aquellos con quemaduras severas. También se han observado casos de esta enfermedad después de otros trastornos hidroelectrolíticos que cursan con hiperosmolaridad como hipernatremia, hiperglucemia o azoemia; puede aparecer en pacientes con enfermedades crónicas sometidos a variaciones bruscas en el metabolismo hidroelectrolítico.^{1,4}

La causa más común es un cambio rápido y drástico de los niveles de sodio en el organismo, con mucha frecuencia se presenta durante el tratamiento de una hiponatremia, cuando los niveles de sodio se elevan demasiado rápido; sin embargo, también puede ocurrir ocasionalmente con la corrección demasiado rápida de una hipernatremia.^{1,2,5,6} Regiones mielinizadas específicas, generalmente el centro de la base del puente, tienen una susceptibilidad especial a cambios metabólicos agudos, fundamentalmente a la rápida corrección o sobrecorrección de la hiponatremia y la posible hiperosmolaridad.⁴ El caso presentado fue una paciente con una hepatopatía crónica asociada a trastornos hidroelectrolíticos que ingresa ya con las manifestaciones clínicas de la mielinólisis pontina central.

La lesión básica anatomopatológica consiste en la destrucción de las vainas de mielina, con cilindroejes y cuerpos neuronales relativamente indemnes, excepto en el centro de la lesión, en la que puede existir necrosis celular; la lesión fundamental comienza en el rafe medial, se evidencian fagocitosis reactiva y células gliales a través de focos de desmielinización, no existen lesiones inflamatorias;^{1,4-6} posteriormente puede alcanzar y envolver el lemnisco medial y, en casos muy avanzados, otras estructuras tegmentarias. Muy raramente las lesiones alcanzan el mesencéfalo, pero inferiormente no se extienden hasta la médula. Alrededor del 10% de los casos presentan lesiones similares en otras regiones (desmielinización extrapontina): tálamo, núcleo subtalámico, cuerpo geniculado externo, putamen, globo pálido, cápsula interna, amígdala, sustancia negra, lemnisco medial, sustancia blanca del cerebelo y capas profundas de la corteza cerebral.¹

En el estudio anatomopatológico realizado a este caso –se usó la técnica de Weil Weigert- encontramos zonas de desmielinización en protuberancia dadas por espacios no teñidos donde existe pérdida de las vainas de mielina (figuras 1 y 2).

Esta constelación de hallazgos patológicos provee una diferenciación fácil de las lesiones del infarto y de las lesiones desmielinizantes inflamatorias de la esclerosis múltiple y de la encefalomiелitis post-infecciosa; es microscópicamente similar a la enfermedad de Marchiafava-Bignami, con la que está raramente asociada.^{1,9,10}

Las manifestaciones clínicas oscilan desde pacientes asintomáticos (en lesiones pontinas muy pequeñas de 2 ó 3mm) hasta comatosos y pueden pasar inadvertidas a causa de la enfermedad de base o el estado de los pacientes, que con frecuencia presentan otras enfermedades graves concomitantes como: alcoholismo, síndrome de Wernicke Korsakoff, polineuropatía, insuficiencia renal crónica tratada con diálisis, insuficiencia hepática, cirrosis hepática, trasplante hepático,⁶ enfermedad de Wilson, diabetes mellitus, amiloidosis, quemaduras, enfermedad de Addison, leucemias, caquexia, infecciones bacterianas graves, linfoma avanzado, carcinoma, deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico, hemorragia pancreática aguda y pelagra;^{1,4,7} recientemente también se ha asociado al síndrome neuroléptico maligno⁸ y, en todos los casos, se encuentra íntimamente ligada a cambios en el Na sérico.¹ En algunos casos las manifestaciones de la enfermedad son oscurecidas por coma de causa metabólica o por otras enfermedades asociadas; probablemente solo una pequeña minoría son identificados en vida.¹

Las manifestaciones de las múltiples enfermedades concomitantes del caso ensombrecen, en un inicio, el cuadro clínico, pero luego de observarse la presencia de daño de la vía corticoespinal, estupor, la insuficiencia hepática, los trastornos hidroelectrolíticos y la prolongación del intervalo III al V del PEATC se concluyó que se trataba de una paciente con mielinólisis pontina central.

Los síntomas clínicos del síndrome de desmielinización osmótica son manifestaciones neurológicas que reflejan daño en las diferentes vías anatómicas como la corticoespinal y corticobulbar y causan, como consecuencia, cuadriparesia espástica y parálisis pseudobulbar (con disartria e imposibilidad de protruir la lengua), lo que se observa en

más del 90% de los pacientes;^{1,4,6,7} otras manifestaciones pueden ser la parálisis parcial o completa de los movimientos oculares horizontales. Dado que las vías sensitivas y la conciencia pueden permanecer indemnes, estos enfermos pueden desarrollar un síndrome de desaferentación (locked-in syndrome).⁹ Los reflejos osteotendinosos pueden estar aumentados, disminuidos o ser normales y puede observarse signo de Babinski bilateral. En caso de que la enfermedad progrese pueden aparecer alteraciones pupilares, posturas anormales (descerebración), parálisis respiratoria y alteraciones de la conciencia (estupor y coma). En la mayoría de los casos la evolución es mortal en el plazo de dos a tres semanas, aunque algunas veces se ha observado una remisión del cuadro clínico.¹ La mielínolisis extrapontina puede causar ataxia, conductas irregulares, deficiencia del campo visual y movimientos extrapiramidales como el parkinsonismo coreoatetosis y la distonía por lesión de los ganglios basales (putamen y núcleo caudado).^{1,4} El diagnóstico de certeza de esta enfermedad es anatomopatológico; no obstante, la introducción en la práctica clínica de la TAC de alta resolución y, en especial, la resonancia magnética nuclear (RMN) han permitido efectuar este diagnóstico en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles. El diagnóstico se establece al demostrar los cambios desmielinizantes característicos en la base del puente y, a veces, en otras áreas cerebrales como el cuerpo estriado, el tálamo, el cerebelo y la sustancia blanca cerebral.^{1,4,7}

La TAC de cráneo puede ser normal, fundamentalmente en etapas iniciales de la enfermedad, pero también se pueden encontrar anomalías como lesiones de baja densidad en regiones pontinas y extrapontinas, sin efecto de masa. La TAC de cráneo de la paciente presentada fue normal, lo que se justifica porque el tomógrafo usado no es de alta resolución.

La RMN de cerebro tiene mayor sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico al visualizar, en algunos casos, una característica lesión en "alas de murciélago" en la base protuberancial.¹ Las lesiones de desmielinización aguda en la RMN son simétricas e hipointensas en T1, en la fase subaguda son hiperintensas en T2, probablemente por la presencia de microhemorragias provocadas por el daño endotelial; estas lesiones pueden aparecer días o semanas después del inicio de los síntomas y se resuelven completamente en un período de meses.^{1,4}

El examen del líquido cefalorraquídeo suele ser normal o mostrar una ligera hiperproteíorraquia⁴ (estudio que no se realizó en este caso). Es frecuente la prolongación de los intervalos III al V y del I al V de los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.⁴

Este trastorno es una emergencia que requiere hospitalización para el diagnóstico y tratamiento iniciales. No existe un tratamiento específico de la enfermedad, la administración de agentes deshidratantes como el glicerol o la urea han resultado útiles en algunos pacientes,⁴ los agentes dopaminérgicos son útiles en el tratamiento de las manifestaciones extrapiramidales,¹⁰ la fisioterapia puede ayudar a mantener la fuerza, la movilidad y la función muscular en los brazos y piernas debilitados⁵ y los glucocorticoides han reducido la gravedad y la extensión de las lesiones desmielinizantes en animales de experimentación.⁵

La prevención de esta enfermedad es fundamental; al ser su causa principal la corrección brusca de una hiponatremia grave y sostenida, la reposición del sodio se debe llevar a cabo con prudencia. Las guías terapéuticas para la corrección de la hiponatremia son consideradas aun; se sugiere que la hiponatremia debe ser corregida no más de 10 meq/L en las primeras 24 horas y no más de 21 meq/L en las 48 horas iniciales.¹

El pronóstico de los casos del síndrome de desmielinización osmótica es malo, pues tiene una alta tasa de morbilidad, mortalidad y de secuelas neurológicas. El curso de la enfermedad es rápido y conduce a la muerte, en días o semanas, por complicaciones sistémicas, aunque la desmielinización puede ser potencialmente reversible, y algunos pacientes han logrado sobrevivir a la fase aguda.⁴ Varios investigadores han obtenido resultados alentadores con el uso de plasmaferesis y la administración de esteroides u hormona liberadora de tirotrófina, aunque todavía se trata de pocos casos como para sacar conclusiones definitivas.¹⁰ El daño neurológico causado por la mielínolisis central del puente suele ser persistente; este trastorno puede causar una incapacidad grave. Existen casos sin recuperación y otros con resolución espontánea o que remiten con la intervención terapéutica.³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ropper AH, Brown RH. The acquired metabolic disorders of the nervous system. En: Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor´s principles of Neurology. 8^{va} ed. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 959-982.
2. Ferreiro J. Neurología básica. 3^{ra} ed. Madrid: McGraw-Hill, 2003.
3. Roca R, Smith V, Paz E, Serret V, Lamos N, Toirac E, et al. Temas de Medicina Interna. t II. 4^{ta} ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2002.
4. Garry L, Bernardini L, Elliott LM. Central pontine myelinolysis. En: Merrit, Rowland LP, Rowland R. Merritt's neurology. 10th ed. Lippincott: Williams & Wilkins Publishers; 2000. p. 601-602.
5. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. Eur Neurol. 2002;47:3-10.
6. Seller Pérez G, Herrera Gutiérrez M, Lebrón Gallardo M, Fernández Ortega JF, Muñoz López A, Aragones Manzanares R. Mielinólisis central pontina en trasplante hepático. Med Intensiva. 2004;28(2):83-5.
7. Farreras Rozman C. Principios de medicina interna. vol II. 14^{ta} ed. Barcelona: Harcourt Brace; 2000. Groff KE, Lam C, Caroff SN. Extrapontine myelinolysis resembling neuroleptic malignant syndrome. J Clin Psychopharmacol. 2005;25:620-1.
8. Rohkamm R. Acute disturbances of consciousness. En: Rohkamm R. Color atlas of neurology. 2^{da} ed. New York: Georg Thieme; 2004. p. 116-120.
9. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. Current Opinion Neurol. 2000;13:691-97.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".
2. Especialista de I Grado de Neurología. Master en Urgencias y Emergencias Médicas. Profesora Instructora de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".
3. Especialista de I Grado de Anatomía Patológica. Profesora Instructora de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz".