

Casos Clínicos

Mielinolisis Central Pontina: A propósito de un caso

Luis Torres Ramírez¹, Miriam Vélez Rojas²,
Martha Flores Mendoza², Jorge Ramírez Quiñones³

Resumen

La Mielinolisis central pontina es una lesión desmielinizante en la base de la protuberancia que en la mayoría de los casos se produce por una rápida corrección de la hiponatremia. Comunicamos el caso de un paciente varón de 29 años con cuadriparesia, ataxia, disartria y parálisis bilateral del sexto nervio craneal de presentación siete días después de la corrección hidroelectrolítica por un estado de deshidratación secundario a un cuadro emético. Los estudios de resonancia magnética mostraron un patrón compatible con la enfermedad y su evolución en el tiempo. Este caso resalta la importancia de plantear el diagnóstico de mielinolisis central pontina en pacientes con compromiso corticoespinal, corticobulbar y otras vías nerviosas, en quienes exista el antecedente de corrección hidroelectrolítica

Palabras clave: Hiponatremia, Mielinolisis central pontina.

Abstract

Central pontine myelinolysis is a demyelinating lesion in the basis pontis which in most cases is caused by a rapid correction of hyponatremia. We report the case of a 29 year old male patient presented with quadriparesis, ataxia, dysarthria and bilateral sixth nerve palsy appeared seven days after correction of fluid and electrolyte imbalance by a state of dehydration secondary to an emetic event. MRI studies showed a pattern consistent with the disease and its evolution over time. This case highlights the importance of addressing the diagnosis of central pontine myelinolysis in patients with commitment corticospinal, corticobulbar and other neural pathways, where there is a history of fluid and electrolyte management.

Key words: Hyponatremia, Central pontine myelinolysis.

Introducción

La Mielinolisis central pontina (MCP) es una enfermedad descrita por Adams y col. en 1959⁽¹⁾ en un paciente alcohólico joven con cuadriplejía de evolución rápida y parálisis pseudobulbar. Se define como una lesión desmielinizante, simétrica y no inflamatoria que afecta a la base de la protuberancia que puede extenderse hacia otras áreas del sistema nervioso central. Se ha asociado la aparición de MCP a la corrección rápida de los niveles de sodio en pacientes con hiponatremia crónica, pero también ha sido descrita en pacientes sin esta condición. Los pacientes desarrollan un cuadro de cuadriparesia flácida, parálisis pseudobulbar, alteración del estado de conciencia y otros síntomas que dependen de la extensión de la lesión. Se reporta un caso de MCP con cuadriparesia, ataxia, disartria y parálisis del sexto nervio craneal bilateral con confirmación por imágenes de resonancia magnética.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 29 años de edad, con historia de consumo crónico y frecuente de alcohol y abuso de marihuana y cocaína, acude al INCN porque tres meses antes de su ingreso tuvo episodio de dolor abdominal, vómitos intensos y malestar general de cuatro días de duración que requirió hospitalización para corrección hidroelectrolítica, una semana después presentó dificultad para articular palabras, para la marcha, visión doble y debilidad muscular en miembros inferiores de inicio brusco y curso progresivo. Al examen de ingreso paciente con funciones vitales estables, sin hallazgos significativos al examen físico general. Al examen neurológico despierto, orientado, con cuadriparesia normotónica a predominio de miembros inferiores, hiperreflexia generalizada, signo de Babinski y clonus bilateral, marcha atáxica de tipo cerebelosa, dismetría, disinergia y disidiadococinesia a predominio de miembro superior derecho, parálisis de VI

¹ Médico Neurólogo - Jefe del Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

² Médico Neurólogo Asistente del Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

³ Médico Residente de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

nervio craneal bilateral, nistagmo multidireccional y funciones superiores conservadas. Los estudios de análisis sanguíneo realizados fueron normales, el estudio de líquido cefalorraquídeo mostró nueve células 100% linfocitos. A los diez días de inicio del cuadro se realizó estudio de Tomografía

cerebral computarizada informada como normal y estudio de Resonancia Magnética que mostró en el protocolo T2 imágenes hiperintensas difusas a nivel de puente y pedúnculos cerebelosos medios (Fig. 1). Un nuevo estudio de resonancia magnética (realizada setenta días después del estudio previo)

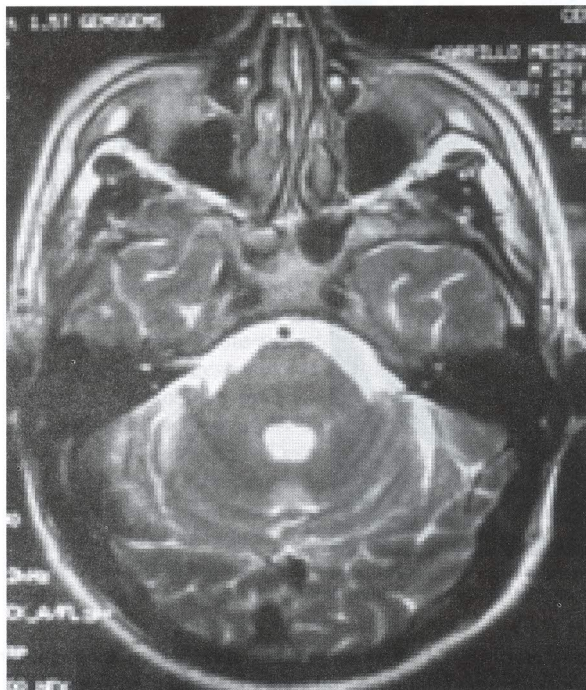


Figura 1. Imagen por estudio de resonancia magnética corte axial en protocolo T2 que muestra imágenes hiperintensas en puente y pedúnculos cerebelosos.

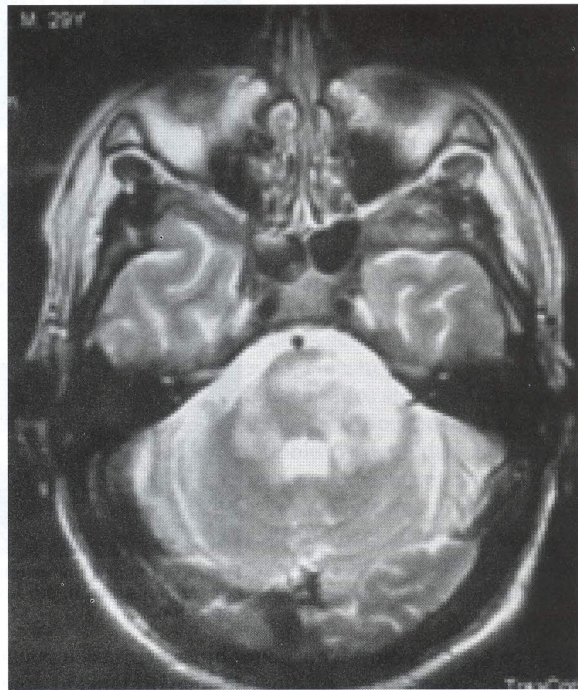


Figura 2. Imagen por estudio de resonancia magnética corte axial en protocolo T2 que muestra imágenes hiperintensas en puente y pedúnculos cerebelosos (sesenta días después a estudio previo).



Figura 3. Imagen por estudio de resonancia magnética corte axial en protocolo FLAIR que muestra imagen hiperintensa en puente y pedúnculos cerebelosos.

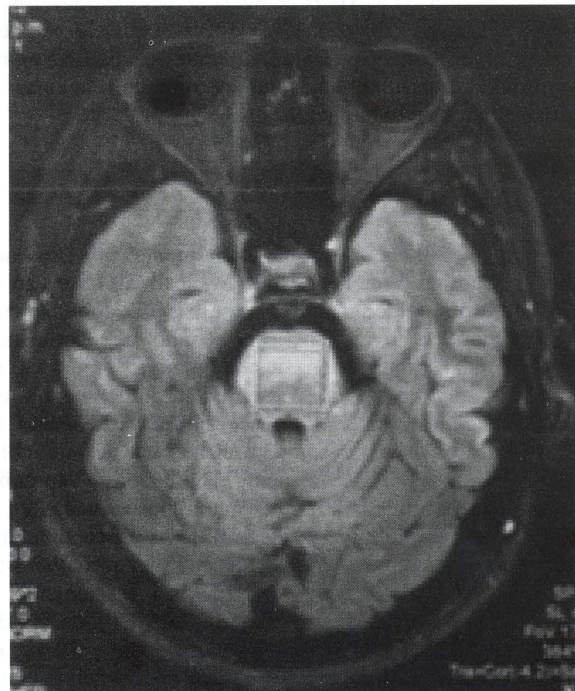


Figura 4. Imagen por estudio de resonancia magnética corte axial en protocolo FLAIR que muestra imagen hiperintensa en mesencéfalo de forma simétrica.

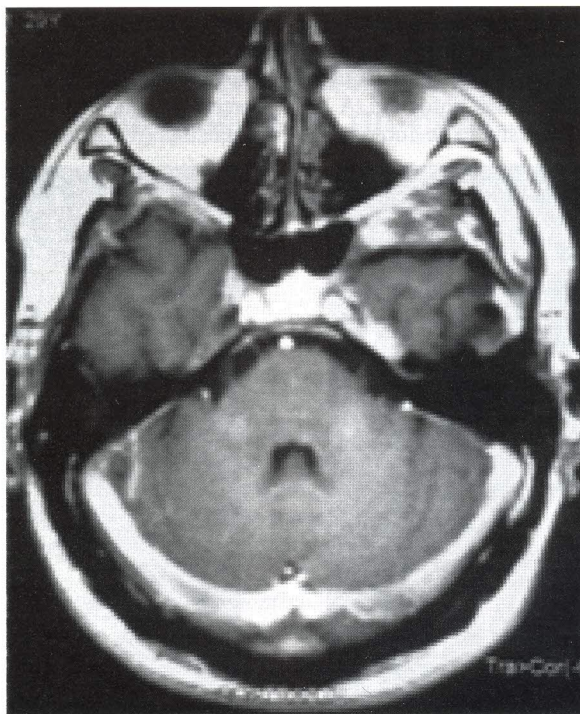


Figura 5. Imagen por estudio de resonancia magnética corte axial con administración de sustancia de contraste que no muestra captación.

mostró en el protocolo T2 imágenes hiperintensas en puente y pedúnculos cerebelosos medios de mayor tamaño que el estudio previo (Fig. 2). También se observaron imágenes similares en el protocolo FLAIR en puente y pedúnculos cerebelosos (Fig. 3) y extensión hacia el mesencéfalo (Fig. 4). Al aplicar sustancia de contraste no se evidenció captación (Fig. 5). El paciente mejoró gradualmente del cuadro atáxico y la debilidad muscular sin tratamiento y con terapias por medicina física y rehabilitación.

Discusión

La MCP fue descrita inicialmente por Raymond Adams, Maurice Victor y Elliot Mancall al observar una cuadriplejía de evolución rápida y parálisis pseudobulbar en un varón alcohólico joven, en cuyo estudio de necropsia se descubrió una gran lesión desmielinizante simétrica que ocupaba la mayor parte de la base de la protuberancia. Luego Adams y col. estudiaron tres casos adicionales y en 1959 publicaron esos cuatro casos bajo el nombre de mielinolisis central pontina⁽¹⁾. Posteriormente Tomlinson y Norenberg asociaron la enfermedad a otras patologías crónicas en las cuales ciertos desequilibrios electrolíticos, especialmente la corrección de la hiponatremia, eran la causa principal de la enfermedad^(2,3). Esta teoría fue apoyada fuertemente por Laureno quien postuló como causa de la MCP una rápida e inadecuada corrección de la hiponatremia⁽⁴⁾ y por Stern y col. quienes reportaron complicaciones neurológicas en pacientes con hiponatremia normalizada rápidamente^(5,6). Además Wright y Laureno en 1979 plantearon que lesiones de similares

características también se pueden apreciar en localizaciones extrapontinas⁽⁷⁾ incluyendo tálamo, núcleo subtalámico, amígdala, globo pálido, putamen, caudado, cuerpos geniculados laterales, cerebelo, pedúnculos cerebelosos y algunas áreas corticales, denominándose esta forma de presentación como Mielinolisis extrapontina. Se postula que otros mecanismos aún no bien estudiados pueden causar también este cuadro debido a que la MCP ha sido descrita en pacientes con niveles normales o elevados de sodio y en pacientes con una corrección gradual de la hiponatremia^(8,9). La prevalencia de la enfermedad fue estudiada por Victor y col. en 1978 y fue de 0,25%. En los grupos de mayor riesgo como los alcohólicos y aquellos en quienes se realizó trasplante hepático se encontró una prevalencia de 30%. Los casos de mielinolisis extrapontina son de menor prevalencia y se encuentra en alrededor del 10% de pacientes con MCP⁽¹⁰⁾.

En la anatomía patológica se observa un área no inflamatoria simétrica de pérdida de mielina en el centro de la base de la protuberancia con preservación de los axones y cuerpos neuronales. En la macroscopía se observa una decoloración grisácea en la base de la protuberancia descrita como forma de tridente, triangular, alas de mariposa o de murciélago. Las lesiones pueden extenderse rostralmente al mesencéfalo pero raramente se extienden de forma caudal hacia el bulbo raquídeo. Existe un borde de tejido normal alrededor de la lesión central y el tegmento pontino no se compromete con frecuencia⁽¹⁰⁾. Estos hallazgos también pueden extenderse a otras áreas encefálicas tomando el nombre de mielinolisis extrapontina como ya se ha mencionado anteriormente.

La microscopía muestra pérdida de oligodendrocitos, destrucción de las vainas de mielina con preservación de los axones y los cuerpos neuronales. No hay evidencias de inflamación aunque puede existir disrupción de la barrera hematoencefálica⁽¹¹⁾. Estas alteraciones inician siempre y son de mayor gravedad en el centro de la protuberancia y se distinguen con facilidad de las producidas por la esclerosis múltiple o la encefalopatía post infecciosa por la ausencia de cambios inflamatorios francos.

Durante muchos años se asoció la MCP con una rápida corrección en los niveles de sodio y en modelos experimentales realizados en animales se produjeron lesiones anatómicas similares y con un curso clínico casi idéntico al descrito en seres humanos⁽¹²⁾. El agua tiene la propiedad de cruzar con facilidad la barrera hematoencefálica y además, a través de las acuaporinas, las membranas neuronales y de las células gliales. En la hiponatremia existe un gradiente de agua del espacio intravascular hacia el espacio extracelular con el consiguiente paso hacia el intracelular produciendo de esta forma un estado de edema celular activando inmediatamente mecanismos protectores. El contenido del espacio intersticial cerebral rico en sodio es forzado a salir hacia el líquido cefalorraquídeo, las neuronas empiezan a perder rápidamente iones sodio y cloro para intentar corregir la hipo-osmolaridad en el intravascular, llegando a un estado de iso-osmolaridad con el intravascular. Cuando existe una corrección rápida de la hiponatremia se produce una deshidratación celular rápida y especialmente la oligodendroglia no tiene la suficiente capacidad de producir osmoles para mantener el volumen de agua en el intracelular, generándose así daño celular debido al estrés metabólico al que es sometida. Se recomienda que la tasa de corrección de sodio no deba exceder una velocidad de 25mmol/l en 48 horas, 12mmol/l en 24 horas o 0,5 mmol/l en 1 hora para reducir la posibilidad de daño celular⁽⁹⁾. El estado nutricional del paciente influye directamente en la susceptibilidad de una persona en estos estados, debido a que la célula glial produce una serie de osmoles orgánicos que ayudan a mantener la isotonicidad con el intravascular, motivo por el cual este cuadro fue observado al inicio en este tipo de pacientes. Se ha descrito MCP en pacientes con insuficiencia adrenal, neoplasias, insuficiencia cardíaca, sepsis, hiperémesis gravídica, HIV, entre otros. Existen reportes que mencionan que la uremia podría jugar un papel protector para la aparición de MCP. Nuestro paciente presenta como antecedente ser consumidor crónico de alcohol, cocaína y marihuana, factores de riesgo para MCP, además estuvo sometido a pérdida de iones por vía digestiva por mas de tres días necesitando manejo hidroelectrolítico en un establecimiento de salud.

La MCP afecta a ambos sexos por igual y no existe una distribución característica por edades, puede afectar a niños o adultos⁽¹⁾, y existen reportes de MCP en niños a partir de los tres años de edad⁽¹³⁾. La presentación clínica de la MCP puede ir desde una forma asintomática hasta formas severas que producen la muerte o cuadros poco frecuentes como el clásico síndrome de "locked-in"⁽¹⁴⁾. El curso clínico de la MCP ha sido descrito como bifásico, iniciando con una encefalopatía causada (en la mayoría de los casos) por el trastorno

hidroelectrolítico (hiponatremia) que cursa con alteración del estado de conciencia, cefalea, mialgias, hiporreflexia y convulsiones⁽¹⁵⁾, los cuales mejoran rápidamente con el tratamiento del trastorno hidroelectrolítico. Luego es seguida de una segunda fase de eventos neurológicos que se produce aproximadamente de dos a siete días después de la corrección rápida de sodio y es atribuible a la aparición de MCP⁽¹⁰⁾. Una vez en esta fase puede aparecer deterioro del estado de conciencia que puede llegar al coma, cuadriparesia (al inicio flácida para luego convertirse en espástica), parálisis pseudobulbar (por compromiso de las fibras corticobulbares), disartria, oftalmoplejia, nistagmo, ataxia entre las manifestaciones más comunes y siempre depende de la extensión de la lesión a otras áreas del sistema nervioso. Otra característica importante es que las manifestaciones clínicas se instalan de forma rápida y con progresión catastrófica o pueden instalarse de forma lenta y mantenerse en el tiempo, con el consiguiente riesgo de dejar secuelas en el paciente. No existe un cuadro clínico típico de la enfermedad. Nuestro paciente presentó sus primeras manifestaciones clínicas a los siete días del inicio de la corrección hidroelectrolítica, con dificultad para la marcha y articular palabras, visión doble y debilidad muscular en miembros inferiores, cuadro que representa el compromiso de las fibras corticoespinales, corticobulbares y otras áreas del tronco encefálico. Dicho cuadro tuvo un inicio brusco pero una evolución lenta que no significó una emergencia para el paciente en ese momento pero que afectaba directamente su calidad de vida.

Los estudios de análisis sanguíneo muestran las características de la enfermedad de fondo, sin alteraciones específicas dependientes de la MCP. El estudio del líquido cefalorraquídeo no es específico, se encuentra en algunos casos elevación discreta de proteínas y se puede encontrar elevación de los niveles de la proteína básica de mielina. En los estudios de imágenes, las lesiones mielinolíticas con frecuencia no se observan dentro de las dos primeras semanas⁽¹⁶⁾. Además el diagnóstico de mielinolisis central pontina no se excluye al obtener una neuroimagen normal y la severidad de la lesión usualmente no se correlaciona con el cuadro clínico⁽¹⁷⁾, el curso o el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁰⁾. Para el estudio de la MCP la tomografía axial computarizada es menos sensible que el estudio por resonancia magnética. En la tomografía, en las fases tempranas la lesión se observa como una imagen hipodensa⁽¹¹⁾ con ocasional captación de contraste en fases tardías. Los hallazgos en resonancia magnética incluyen una señal hiperintensa simétrica con forma triangular en la protuberancia central rodeando el rafe medio y en ocasiones con proyecciones tegmentales y ventrolaterales dejando un borde libre de estructura normal. En el protocolo T1 se aprecia como una señal hipointensa sin captación de contraste o efecto de masa. En los protocolo T2 y FLAIR se observa como una señal hiperintensa. Las lesiones hiperintensas en el protocolo T2 suelen persistir por algunos años, principalmente por gliosis^(16,18). El protocolo de Difusión en resonancia magnética es más sensible y puede detectar lesiones tempranas en las primeras 24 horas del desarrollo de los síntomas y muestra lesiones hiperintensas⁽¹⁹⁾. En la espectroscopia se evidencia una disminución de la relación N-

acetil aspartato/Creatina y aumento de la relación Colina/Creatina, hallazgos que no son constantes en todos los pacientes. En los análisis sanguíneos del paciente no se encontraron alteraciones y el estudio de líquido cefalorraquídeo no mostró aumento de proteínas. La TAC cerebral fue informada como normal y se realizaron dos estudios de resonancia magnética con una diferencia de tiempo de setenta días aproximadamente, el primero realizado a los diez días de inicio de síntomas mostró en el protocolo T2 imágenes hiperintensas difusas a nivel de puente y pedúnculos cerebelosos medios, sin otros hallazgos. El segundo estudio mostró en el protocolo T2 imágenes hiperintensas en protuberancia y pedúnculos cerebelosos de mayor tamaño que el estudio previo con imágenes similares en el protocolo FLAIR con extensión hacia el mesencéfalo. No hubo captación al aplicar gadolinio.

No existe al momento tratamiento específico para la enfermedad, se encuentran comunicaciones que recomiendan el uso de altas dosis de metilprednisolona, plasmaféresis⁽²⁰⁾ o la aplicación de inmunoglobulina intravenosa. Los pacientes que sobreviven a la enfermedad presentan secuelas que en algunos casos mejoran lentamente con rehabilitación. La prevención de

la enfermedad incluye una correcta reposición electrolítica, adecuado manejo diurético, corrección de los trastornos metabólicos asociados y las complicaciones médicas.

Conclusión

Se reporta un caso de MCP en un paciente con antecedente de cuadro emético que requirió manejo hidroelectrolítico y días después desarrollo cuadriparesia, ataxia, disartria y compromiso del VI nervio craneal. El diagnóstico se confirmó por estudios de imágenes que mostraron la evolución típica de las lesiones pontinas y su variación en el tiempo. Se debe plantear el diagnóstico de MCP en pacientes con el antecedente de algún trastorno hidroelectrolítico quienes dos a diez días después de su corrección presenten un cuadro con compromiso corticoespinal, corticobulbar y del estado de conciencia. Se debe realizar un estudio de imágenes por resonancia magnética para descartar otras etiologías y corroborar la sospecha diagnóstica ya que el diagnóstico definitivo es post-mortem mediante el estudio patológico.

Referencias bibliográficas

1. **Adams RD, Victor M, Mancall EL.** Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:154-172.
2. **Victor M, Lauren R.** Neurologic complications of alcohol abuse: Epidemiologic aspects. En: Schoenberg BS. Editor: *Advances in Neurology*. New York: Raven Press; 1978.
3. **Endo Y, Oda M, Hara M.** Central pontine myelinolysis. A study of 37 cases in 1000 consecutive autopsies. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1981;53:145-153.
4. **Lauren R, Karp BI.** Myelinolysis after Correction of Hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997;126:57-62.
5. **Sterns RH, Capuccio JD, Silver SM, et al.** Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-1533.
6. **Sterns R, Silver SM.** Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and correction. *Am J Med* 2006;119:S12-16.
7. **Wright DG, Lauren R, Victor M.** Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979;102:361-385.
8. **McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ.** Central pontine myelinolysis in severely burned patients: Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988;38:1211-1217.
9. **Ashrafian H, Davey P.** A review of the causes of central pontine myelinolysis: Yet another apoptotic illness? *Eur J Neurol* 2001;8:103-109.
10. **Kumar S, Fowler M, Gonzalez-Toledo E, et al.** Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res* 2006;28:360-366.
11. **Hurley RA, Filley CM, Taber KH.** Central pontine myelinolysis: a metabolic disorder of myelin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:369-374.
12. **Oo TN, Smith CL, Swan Sk.** Does uremia protect against the demyelination associated with correction of hyponatremia during hemodialysis? A case report and literature review. *Semin Dial* 2003;16:68-71.
13. **Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters BK.** Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *J Neurol Sci* 1996;142:134-139.
14. **Cui R, Fayek S, Rand EB, et al.** Central pontine myelinolysis: A case report and clinical-pathological review. *Pediatr Transplant* 2012;16: E251-256.
15. **Martin RJ.** Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(suppl 3):iii22-iii28.
16. **Nair SR, Ramli NM, Rahmat K, et al.** Central pontine and extrapontine myelinolysis: Diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging on follow-up. *Neurol India* 2012; 60:4:26-28.
17. **Menger H, Jörg J.** Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44). *J Neurol*. 1999; 246(8):700-705.
18. **Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, et al.** Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1063-1067.
19. **Bernardini GL, Mancall EL.** Central Pontine Myelinolysis. In: Rowland LP, Pedley editor. *Merritt's Neurology*. 12th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2010:924-926.
20. **Bibl D, Lampl C, Gabriel C, et al.** Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999;353:1155.