

Primum non nocere: síndrome de desmielinización osmótica

Primum non nocere: Osmotic demyelination syndrome

Felipe A. Delgado-Martínez*

Servicio de Resonancia Magnética, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 47 años con carcinoma mioepitelial en el hemicuello derecho, quien desarrolla síndrome de desmielinización osmótica durante su estancia hospitalaria por una corrección de hiponatremia rápida. Se realizó resonancia magnética cerebral cuatro días después de la aparición súbita de deterioro neurológico, y se identificó restricción de la difusión en el puente, sin alteraciones asociadas a dicho nivel en las secuencias FLAIR o T2, además se observaron signos de desmielinización extrapontina de forma bilateral. La restricción de difusión a nivel pontino se ha mencionado como un hallazgo temprano en el reconocimiento de este síndrome potencialmente mortal.

Palabras clave: Síndrome de desmielinización osmótica. Mielinolisis pontina. Difusión. Síndrome de enclaustramiento.

Correspondencia:

*Felipe Alfredo Delgado-Martínez.
E-mail: felipolico@hotmail.com

Recibido: 27-09-2018

Aceptado: 17-05-2019

DOI: 10.24875/ARM.19000031

ABSTRACT

I present the case of a 47-year-old woman with a diagnosis of myoepithelial carcinoma in the right neck who develops osmotic demyelination syndrome during her hospital stay due to a rapid hyponatremia correction. Brain magnetic resonance imaging was performed four days after the sudden onset of neurological deterioration in which pontine restriction in diffusion sequence was identified without alterations associated in FLAIR or T2 sequences, in addition, bilateral extrapontine demyelination signs were seen. The pontine diffusion restriction has been mentioned as an early finding in the recognition of this life-threatening syndrome.

Key words: Osmotic demyelination syndrome. Pontine myelinolysis. Diffusion. Locked-in syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de desmielinización osmótica se refiere a la mielinolisis central del puente y extrapontina, asociado a hiponatremia¹. Se observa comúnmente en personas con alcoholismo crónico, con deficiencias nutricionales crónicas y gran variedad de patologías sistémicas con alteraciones electrolíticas, así como por corrección rápida de hiponatremia crónica. Un porcentaje importante de pacientes evoluciona a la muerte, la cual puede estar precedida de un estado de pseudocoma (síndrome de encierramiento)². Se han descrito los hallazgos por imagen clásicos de esta entidad en resonancia magnética por afectación principalmente pontina y en estadios no agudos, sin embargo, la proporción en la descripción de hallazgos tempranos, entre ellos la restricción de la difusión y reportes de casos, es menor. El caso que se presenta muestra alteraciones en una etapa temprana, tanto pontinas como extrapontina. Las primeras solo observadas en la secuencia de difusión.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 47 años con diagnóstico de carcinoma mioepitelial de la fosa pterigomaxilar derecha, con extensión a nasofaringe, acude a un hospital de tercer nivel para recibir tratamiento quimioterapéutico neoadyuvante.

Diez días después de la primera sesión de quimioterapia, reingresa por un cuadro de mucositis de grado III, caracterizada por úlceras bucales e intolerancia a la ingestión de alimentos sólidos. A la exploración física, se encuentra un cuadro de deshidratación (se documenta hiponatremia por sodio sérico de 102 mEq/l [normal 135-145 mEq/l]), cefalea intermitente y letargia, por lo que recibe tratamiento intravenoso de solución salina isotónica.

En su segundo día de estancia intrahospitalaria mejora su estado general, con tolerancia oral a líquidos y dieta blanda, sin alteraciones neurológicas, con sodio sérico de 113 mEq/l. Los dos siguientes días continúa con mejoría clínica y con niveles de sodio de

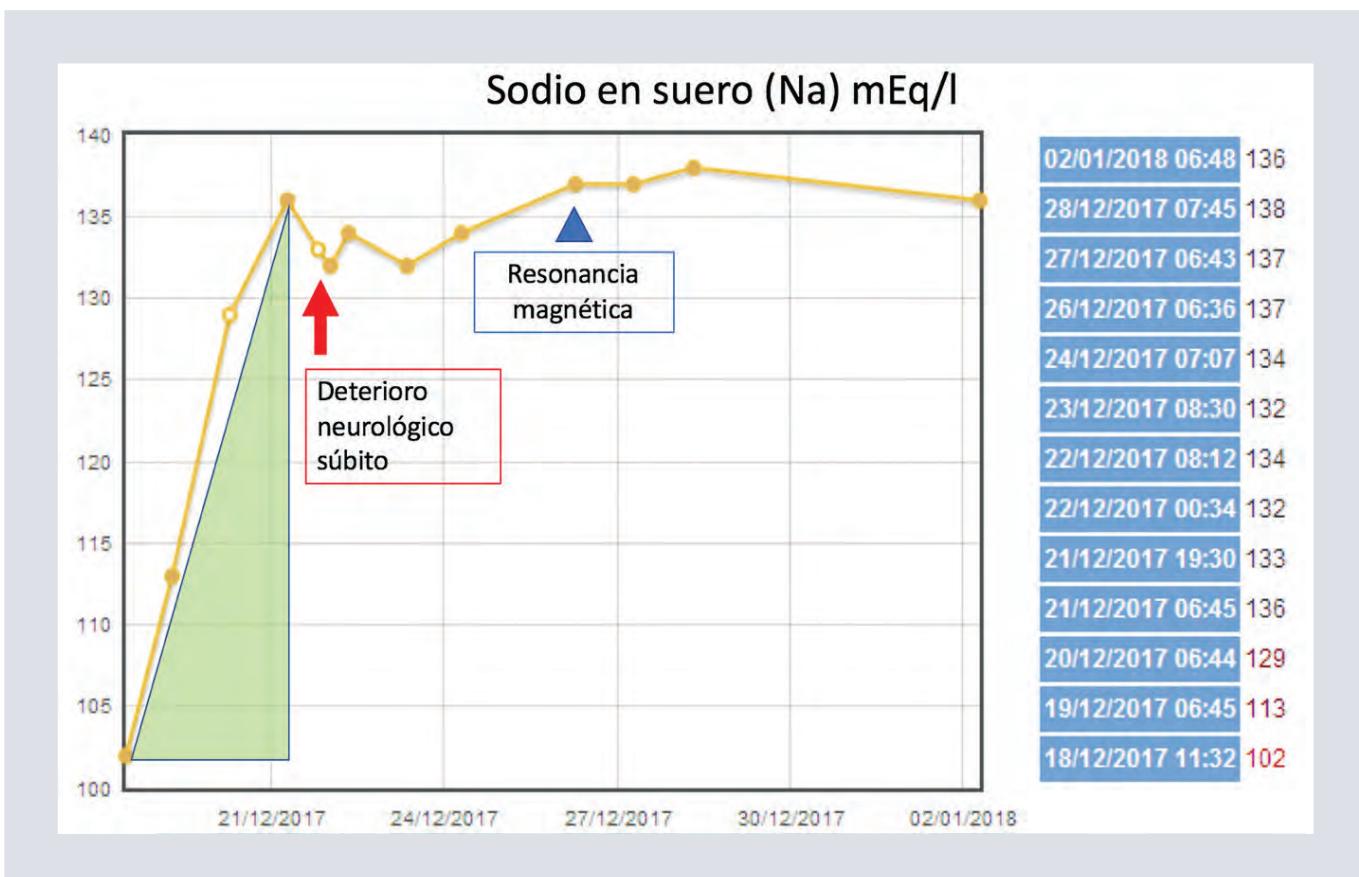


FIGURA 1. Niveles de sodio sérico durante la estadía hospitalaria de la paciente. Sodio inicial de 102 mEq/l. Nótese el aumento rápido de la natremia de 27 mEq/l en menos de 48 horas y 34 mEq/l en menos de 72 horas. Con la flecha se señala el inicio de las manifestaciones clínicas neurológicas, las cuales comenzaron 36 horas después de la corrección rápida del sodio, y con la cabeza de la flecha se señala el momento en que se realizó la resonancia.

129 mEq/l después de 36 horas del basal, y llega hasta 136 mEq/l en su tercer día de estancia intrahospitalaria (Fig. 1).

Debido a su mejoría clínica y tolerancia a la dieta blanda se planea su alta hospitalaria, sin embargo, presenta un deterioro neurológico súbito por desconocimiento al medio, con Escala de Glasgow de 8, sin presencia de crisis convulsivas. Es valorada por el servicio de neurología, que encuentra a la paciente con alteraciones del lenguaje no especificadas, somnolencia progresiva, mal hidratada, bradicardia, con desviación de la mirada a la derecha, hiperreflexia de reflejos musculares, con hemiparesia derecha y Babinski

ausente. Se realiza el diagnóstico de probable mielinolisis pontina, por lo que se maneja con medidas de soporte y queda a cargo del servicio tratante.

A los cuatro días se nos solicita una resonancia magnética de encéfalo. A la llegada, la paciente está postrada en una camilla, con sonda nasogástrica, mirada desviada a la derecha y hacia arriba, con tetraplejía, anartria y trismus mandibular, es decir, con signos de probable síndrome de enclaustramiento. Se realiza resonancia magnética sin documentar lesiones en el puente en las secuencias T2 y FLAIR (Fig. 2); sin embargo, muestra restricción en la secuencia de difusión en la porción

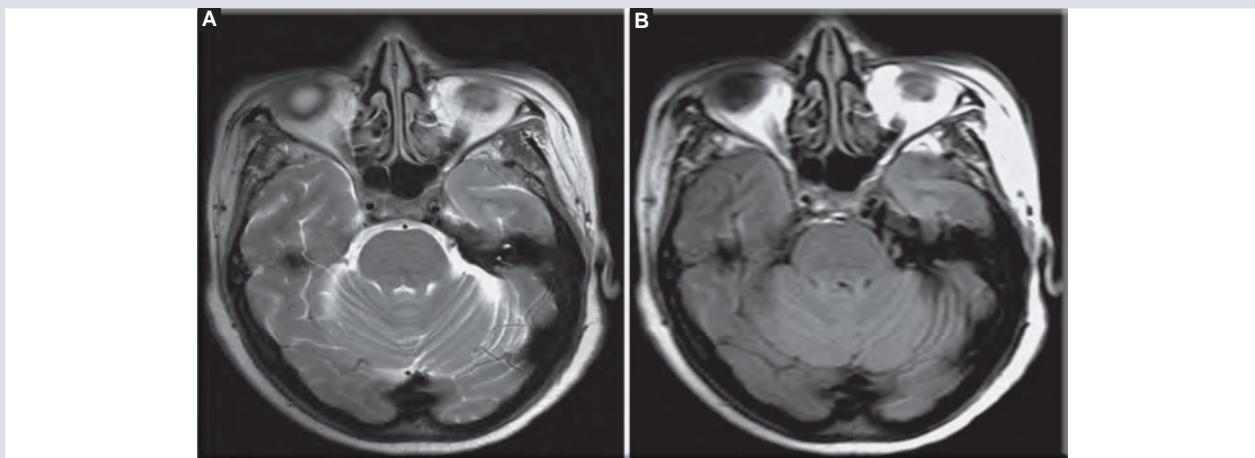


FIGURA 2. A y B: Imágenes ponderadas a T2 y FLAIR en el plano axial a nivel del puente sin alteraciones.

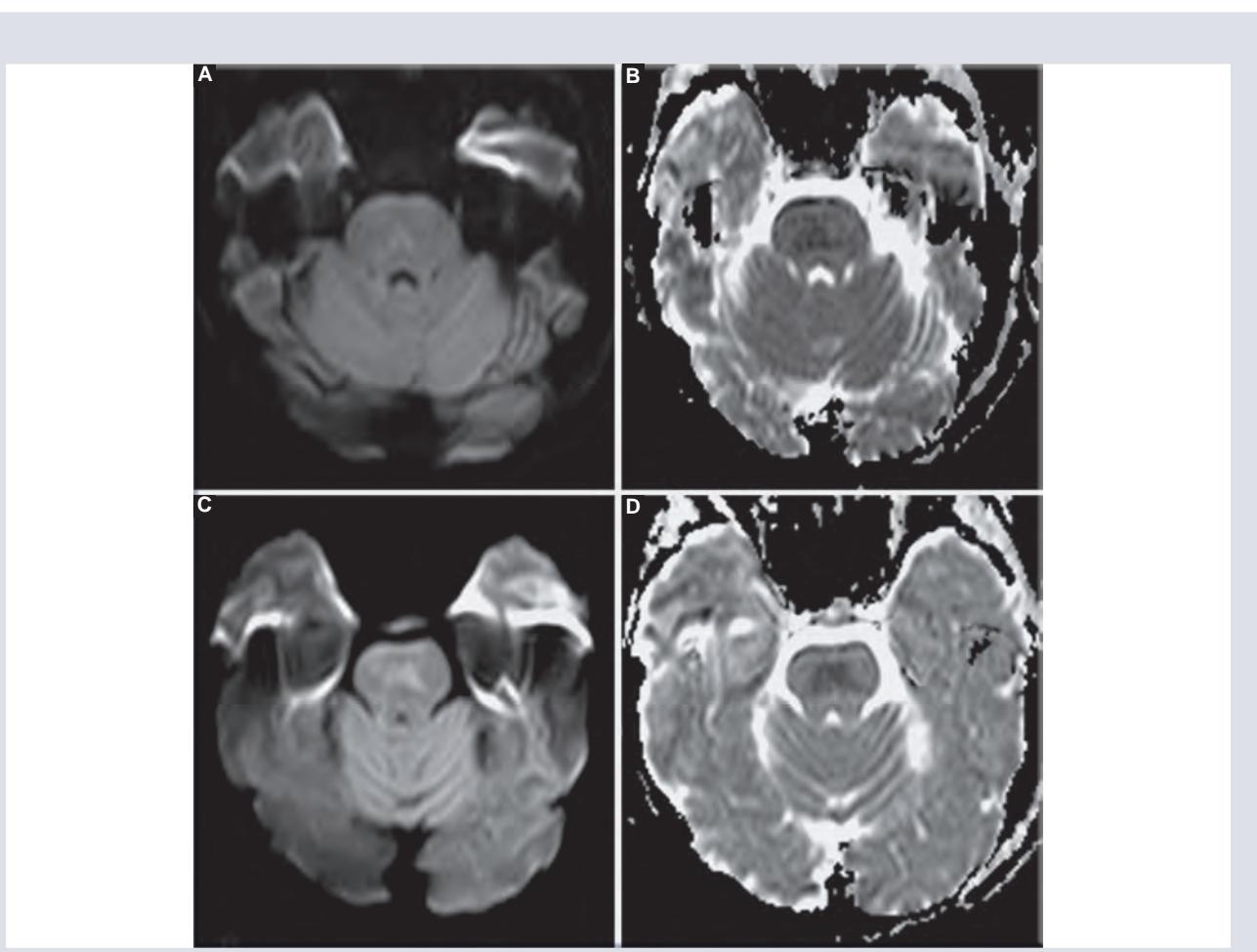


FIGURA 3. A y C: Imágenes de difusión con valor de b de $1,000 \text{ s/mm}^2$ que muestran un área hiperintensa en el centro del puente, que en el mapa de ADC (B y D) se observa hipointensa, que corrobora la restricción.

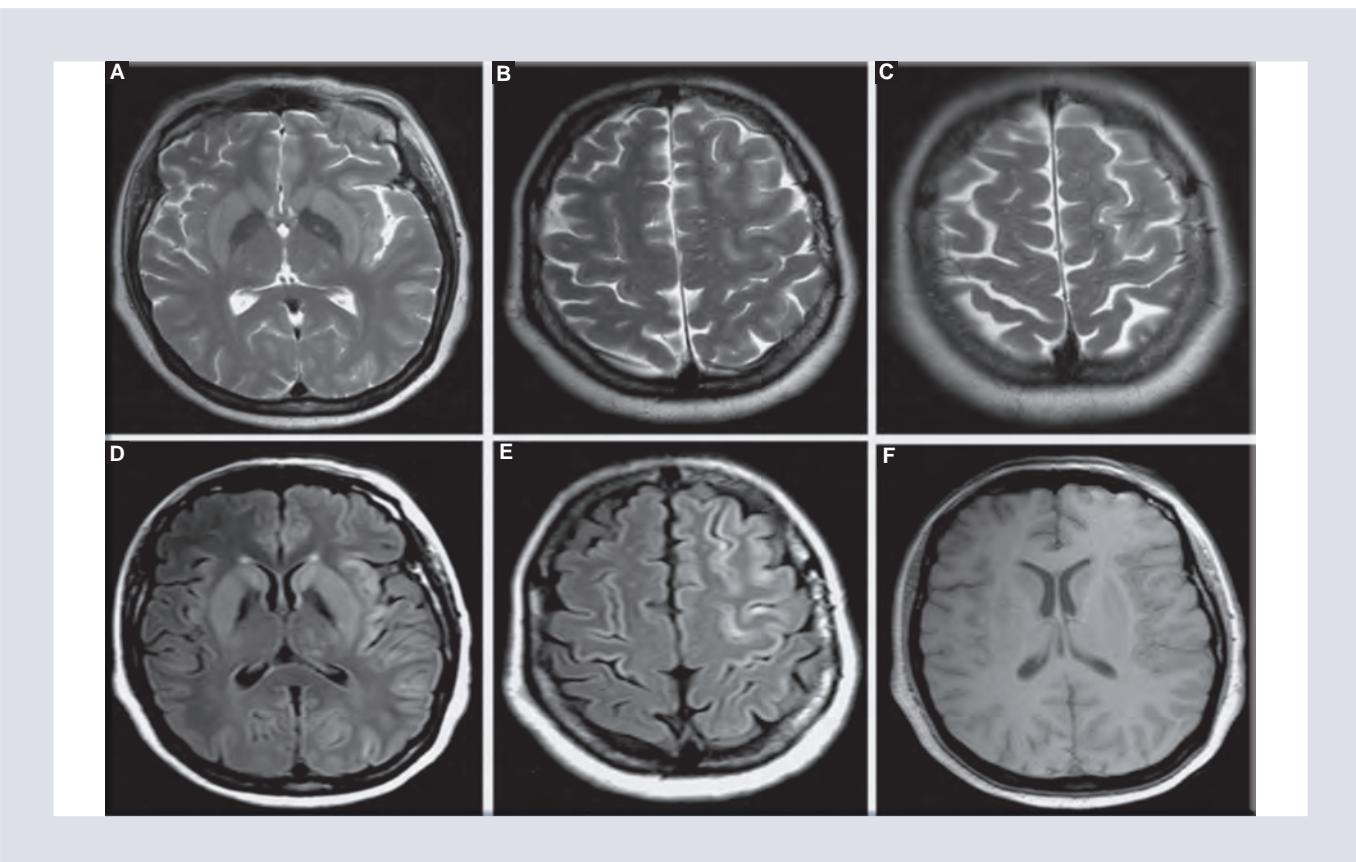


FIGURA 4. **A y D:** Imágenes lineales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR, respectivamente, localizadas en los tálamos e ínsula izquierda. **B, C y E:** Imágenes ponderadas a T2 y FLAIR con características similares a las de A y D, localizadas en los giros precentrales y lóbulos frontal y parietal izquierdos. **F:** Imagen ponderada a T1 en plano axial. La corteza de la ínsula izquierda se observa aumentada de espesor.

medial de la base y tegmento pontino, que adopta una morfología trapezoidal (Fig. 3).

Se observan hallazgos extrapontinos por imágenes lineales de localización subcortical que siguen el trayecto de la corteza cerebral, que se muestran con restricción a la difusión e hiperintensas en las secuencias T2 y FLAIR, localizadas en el lóbulo frontal izquierdo, ambos giros precentrales, ínsula izquierda y lóbulo parietal izquierdo (Figs. 4 y 5), así como en ambos tálamos (Fig. 6). No se documentan reforzamientos anormales con la aplicación de medio de contraste endovenoso paramagnético. Con dichos hallazgos se corrobora el diagnóstico de síndrome de desmielinización osmótica con

manifestaciones por imagen pontinas y extrapontinas.

El cuadro clínico permanece sin cambios al igual que el tratamiento con medidas de soporte. La paciente es egresada a un centro hospitalario de segundo nivel.

DISCUSIÓN

El término mielinolisis central pontina fue utilizado inicialmente por Adams en 1959 para describir la desmielinización focal simétrica pontina. La población de pacientes original incluía solo a alcohólicos crónicos. Esta condición, sin embargo, se ha encontrado en

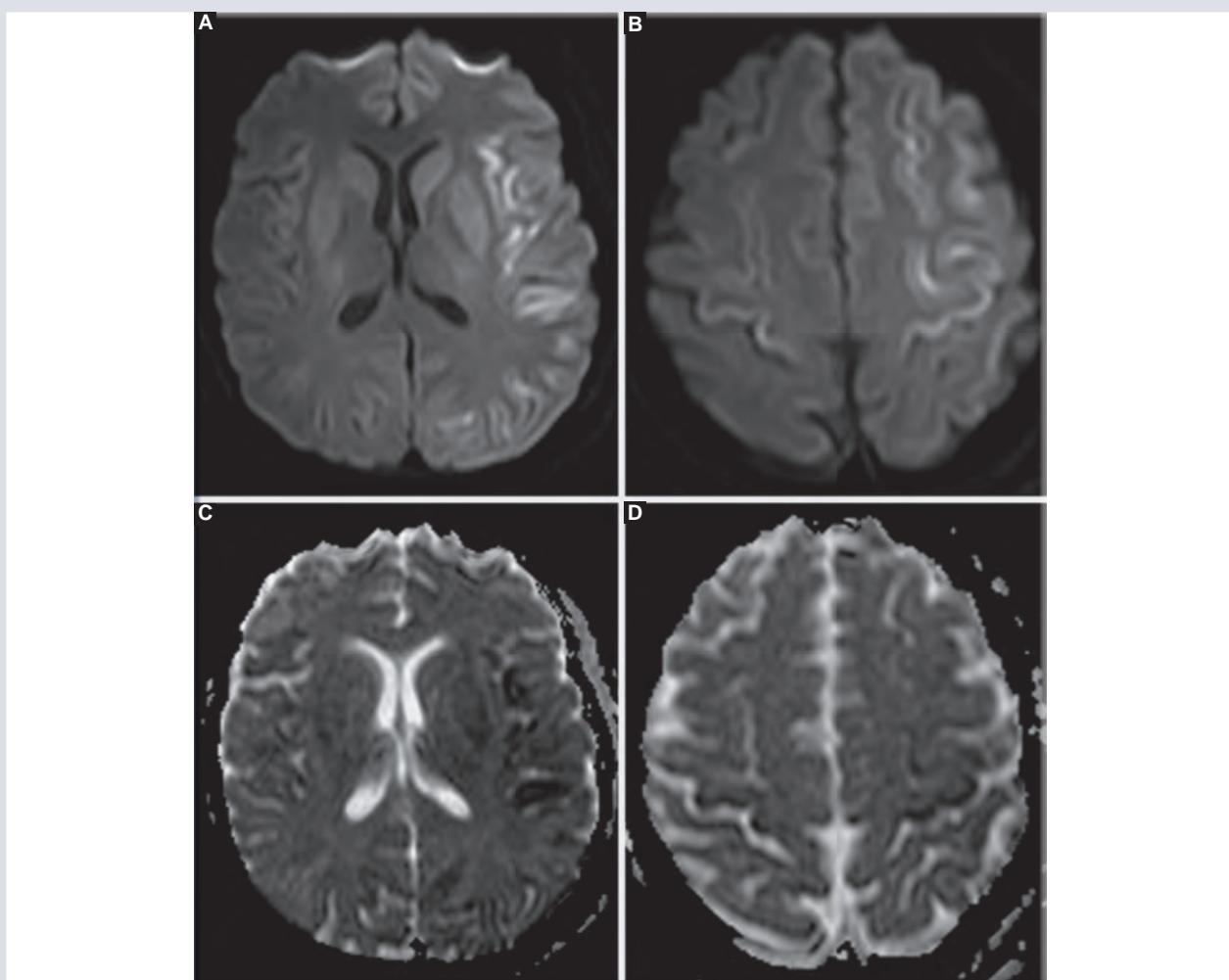


FIGURA 5. **A y B:** Imágenes de difusión con valor de b de $1,000 \text{ s/mm}^2$ en plano axial a nivel de los ganglios basales y centros semiovales en los que se observan imágenes lineales hiperintensas en la unión córtico-subcortical de los giros precentrales, la insula, lóbulo frontal y parietal izquierdos. **C y D:** Mapas de ADC correspondientes con restricción a la difusión.

pacientes desnutridos, receptores de trasplantantes o pacientes crónicamente debilitados, en especial, en aquellos con desequilibrios electrolíticos con corrección rápida de hiponatremia³.

Posteriormente, en 1962, fueron identificadas por histopatología lesiones simétricas de características similares en localizaciones extrapontinas que incluyen la sustancia blanca del cerebelo, tálamo, globo pálido, putamen y, menos comúnmente, en la corteza periférica, hipocampos y cuerpos geniculados laterales,

condición que recibió el término de mielinolisis extrapontina⁴.

La mielinolisis extrapontina, frecuentemente, ocurre en asociación con la mielinolisis central pontina, sin embargo, también puede suceder de forma aislada⁵. Actualmente, el conjunto de hallazgos es englobado en el término *síndrome de desmielinización osmótica*⁶.

El curso de la enfermedad es bimodal, en un inicio, el paciente con hiponatremia se

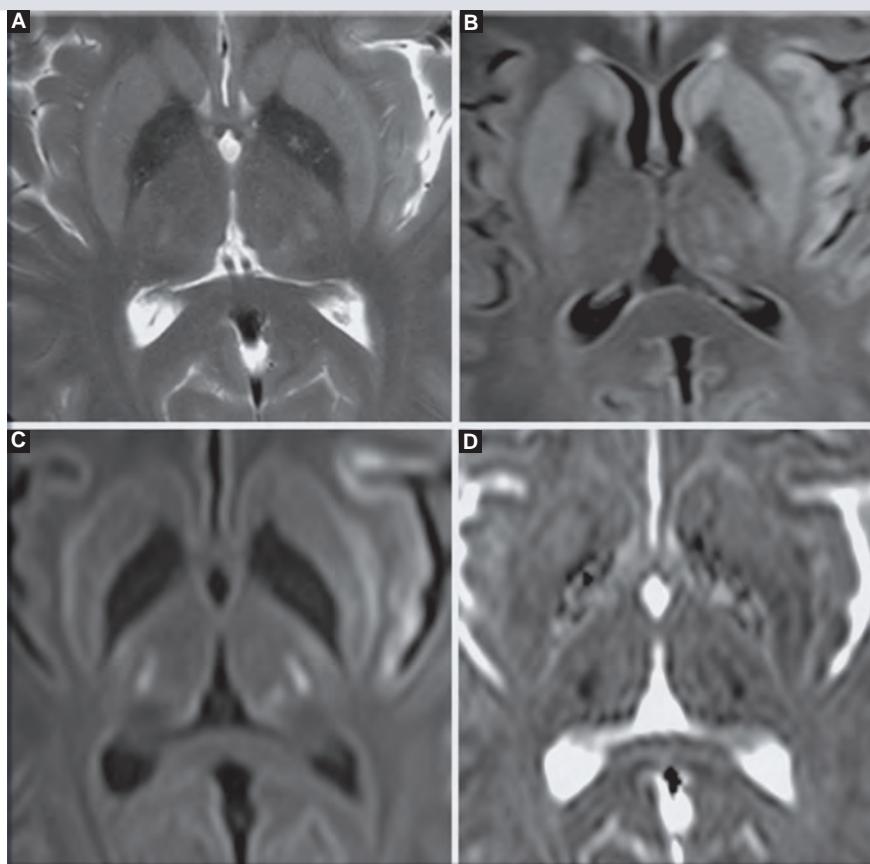


FIGURA 6. **A** y **B**: Secuencias T2 y FLAIR, respectivamente, imágenes lineales hiperintensas en ambos tálamos. **C** y **D**: Difusión con valor de b de 1,000 s/mm^2 y mapa de ADC correspondiente. Se observa restricción a la difusión de las imágenes en tálamos en topografía de los núcleos laterales. El putamen y cabeza del núcleo caudado se observan hiperintensos y tumefactos.

presenta con encefalopatía o crisis convulsivas, al llevar sus niveles de sodio a la normalidad o cercanos a esta de forma rápida, mejora su estado neurológico solo para que días después se instaure un cuadro de deterioro neurológico súbito caracterizado por disartria, disfagia, cuadriparesia flácida que, después, se convierte en espástica, parálisis de la mirada horizontal, delirio, coma y muerte, si no recibe tratamiento⁷.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de enclaustramiento obedecen a las bases neuroanatómicas del puente: la cuadriplejia, espasticidad, hiperreflexia y signos piramidales se

explican por la lesión de los tractos corticoespinales a nivel de la base pontina; la anartria y la afagia, por lesión de las fibras corticobulbares que viajan en la porción dorsal del puente cerca de la unión tegmento-basal, y la parálisis de la mirada horizontal, por lesión de la formación reticular paramediana pontina⁸.

La patogénesis del síndrome de desmielinización osmótica no ha sido totalmente explicada, sin embargo, se ha postulado que el mecanismo obedece a un periodo de adaptación a la hiponatremia crónica (mayor a 48-72 horas) por parte de los astrocitos, en el que estos pierden osmolitos orgánicos activos

(como mioinositol, glutamato y glutamina), los cuales proveen protección en contra del edema celular⁹. Al restaurar la natremia de forma rápida, los osmolitos no pueden ser rápidamente reemplazados en el espacio intracelular, lo que permite que la barrera hematoencefálica se abra y, con ello, la entrada de proteínas del complemento y otros elementos plasmáticos citotóxicos, que pueden dañar directamente e inducir la apoptosis de los astrocitos, lo que lleva a una alteración en la función de los oligodendrocitos productores de mielina, la liberación de citocinas inflamatorias y la activación de la microglía¹⁰.

El estudio de tomografía computarizada es poco sensible en la detección de este síndrome. Debido a la capacidad de demostrar el tallo encefálico sin artefactos por las estructuras óseas adyacentes y a la sensibilidad de detectar cambios en la sustancia blanca, la imagen por resonancia magnética se considera el método de elección¹¹.

El hallazgo clásico observado se encuentra en la porción central del puente al utilizar secuencias ponderadas a T2 y FLAIR, y se observa una imagen hiperintensa con forma de tridente simétrico que sigue el trayecto de las fibras del haz corticoespinal¹², lo que se describió como mielinolisis central pontina. La mielinolisis extrapontina se observa como imágenes hiperintensas en las secuencias ponderadas a T2 y FLAIR en localizaciones tales como ganglios de la base, tálamos y la sustancia blanca subcortical, entre otras¹³. Dichas alteraciones se han observado en pacientes con síndrome de desmielinización osmótica varios días después de la instauración del cuadro clínico neurológico. Se han reportado casos de diagnóstico temprano (posterior a las

24 horas) utilizando la secuencia de difusión en la que se observa restricción del movimiento de las moléculas de agua en el centro del puente, como el de Ruzek¹⁴, y otros en los que se realizó la resonancia magnética dos semanas después, y se observó un efecto de «brillo a través del T2» en el puente, lo que no constituye una restricción y sugiere edema, como el caso de Howard⁶. Dichos hallazgos sugieren que en los estadios tempranos existe un importante edema intracelular secundario a los cambios osmóticos debidos a la corrección del sodio sérico y que la restricción de la difusión no permanece de forma indefinida en la evolución de esta entidad nosológica.

En el caso que se presenta se observaron alteraciones tanto en el puente, por la presencia de restricción a la difusión, que según la literatura se considera un hallazgo en el diagnóstico temprano del síndrome de desmielinización osmótica, como extrapontinas, en las localizaciones reportadas previamente, entre ellas en ambos tálamos de forma simétrica y sustancia blanca subcortical. Los hallazgos por imagen aunados al curso clínico de la paciente encajan con un estadio temprano de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El síndrome de desmielinización osmótica se debe tener en mente debido a que su desenlace puede ser fatal. Una corrección inadvertida de la hiponatremia puede derivar en la destrucción de la mielina que recubre la sustancia blanca y desencadenar una variedad importante de manifestaciones neurológicas, con un largo periodo de recuperación para el paciente en el mejor de los casos. Como médicos radiólogos es nuestro deber conocer sus

manifestaciones en resonancia magnética, sobre todo en un estadio temprano, a fin de objetivar la sospecha clínica, para ello la utilidad de la secuencia de difusión ha sido demostrada como en el caso clínico presentado.

Finalmente recordar la máxima médica que dice: «Lo primero es no hacer daño» (*primum non nocere*).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o

sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Alleman, AM. Osmotic Demyelination Syndrome: Central Pontine Myelinolysis and Extrapontine Myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2014;35(2):153-9.
- Rocca MA, Nusbaum AO, Absinta M, Rapalino O, Fung KM, Filippi M. White Matter Diseases and Inherited Metabolic Disorders. En: *Atlas, SW. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*, ed. 5. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer, 2017; p. 236-7.
- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry*. 1959;81:154-72.
- Osborn, AG, Cooper JA, Castillo M. *Diagnostic imaging: Brain*. Salt Lake City, Utah: Amirsys; 2004.
- Martin, RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(Suppl 3):22-8.
- Howard SA, Barletta JA, Klufas RA, Saad A, De Girolami U. Best cases from the AFIP: osmotic demyelination syndrome. *Radiographics*. 2009;29(3):933-8.
- Abbott R, Silber E, Felber J, Ekpo E. Osmotic demyelination syndrome. *BMJ*. 2005;331(7520):829-30.
- Caplan LR. Locked-in syndrome. En: Biller J, Dashe JF, ed. *UpToDate*; 2018. [Acceso 10 de septiembre del 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/locked-in-syndrome>
- Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest*. 1991;88:303.
- Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupart A, Boom A, Schiettecatte J, Pochet R, et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1834.
- Miller GM, Baker HL Jr, Okazaki H, Whisnant JP. Central Pontine Myelinolysis and Its Imitators: MR Findings. *Radiology*. 1988;168:3:795-802.
- Price DB, Kramer J, Hotson GC, Loh JP. Central pontine myelinolysis: report of a case with distinctive appearance on MR imaging (letter). *AJNR*. 1987;8:576-7.
- Koci TM, Chiang F, Chow P, Wang A, Chiu LC, Itabashi H, Mehringer CM, et al. Thalamic Extrapontine Lesions in Central Pontine Myelinolysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1990;11(6):1229-33.
- Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(2):210-3.