

Mielinólise pontina e seus diagnósticos diferenciais em gestante diabética: relato de caso e revisão de literatura

Danielle Medeiros Urquiza ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-4560-409X>

Gustavo Fonseca de Albuquerque Souza ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-1794-701X>

Alex Sandro Rolland Souza ^{1,2,3}

 <https://orcid.org/0000-0001-7039-2052>

Leila Katz ^{1,2}

 <https://orcid.org/0000-0001-9854-7917>

Giovanna Macedo Tavares ¹

 <https://orcid.org/0009-0000-9139-8007>

¹ Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-902. E-mail: gugavolante@gmail.com

² Universidade Católica de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

³ Universidade Federal de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

Resumo

Introdução: a mielinólise pontina central (CMP) é caracterizada pela destruição da bainha de mielina das células oligodendríticas devido a uma elevação rápida da osmolaridade plasmática, com consequente passagem de componentes pela barreira hematoencefálica (prováveis alterações osmóticas abruptas).

Descrição: gestante na sexta semana de idade gestacional, com quadro convulsivo tônico-clônico generalizado prévio nunca investigado, diabetes mellitus tipo I desde a infância e uso de drogas lícitas e ilícitas, foi admitida com diagnóstico de MP após quadro de desregulações glicêmicas, a qual evoluiu com desfecho obstétrico desfavorável, porém, prognóstico neurológico em reabilitação.

Discussão: dentre as várias etiologias de MP, a correção brusca da hiponatremia é considerada como principal causa. A literatura, entretanto, descreve causas como alterações glicêmicas importantes, deficiência nutricional e abuso de substâncias. Este relato vem no escopo dos diagnósticos diferenciais, em um contexto atípico - a gestação - evidenciando uma condição multicausal e corroborando com a importância do conhecimento de tal condição na terapia intensiva e obstétrica para adequado manejo clínico multiprofissional.

Palavras-chave *Mielinólise central pontina, Diagnóstico diferencial, Concentração osmolar; Gravidez*



Introdução

A mielinólise central da ponte (MCP) foi descrita pela primeira vez por Adams *et al.*¹ após casos de paralisia pseudobulbar e tetraplegia. Estudos subsequentes estabeleceram essa condição como a síndrome da desmielinização osmótica (SDO), que afeta a substância branca da ponte em diferentes níveis.² Assim, a MCP caracteriza-se pela destruição da bainha de mielina dos oligodendrócitos devido a um aumento rápido na osmolaridade plasmática e à passagem de compostos (como inositol, betaína e glutamina) através da barreira hematoencefálica.^{1,2}

A prevalência da MCP ainda é desconhecida. Pesquisadores indianos realizaram um estudo retrospectivo, descrevendo uma prevalência de 2,5% da SDO em unidades de terapia intensiva (UTI).³ A mielinólise extrapontina ocorreu em aproximadamente 10% dos casos, afetando o mesencéfalo, tálamo, núcleos da base e cerebelo.⁴

Além disso, a MCP apresenta uma alta taxa de mortalidade, variando entre 40% e 50%.⁴ Embora os mecanismos que causam a MCP não sejam totalmente compreendidos, o desequilíbrio eletrolítico é uma das principais causas, especialmente durante a correção rápida da hiponatremia. Outras causas, como hiperêmese gravídica, hiperglicemia, desnutrição, insuficiência hepática, alcoolismo, doenças malignas, hemodiálise e queimaduras graves, também podem levar a desequilíbrios hídricos e eletrolíticos e alterações osmóticas.⁵

Considerando a escassez de estudos abordando gestantes com MCP,⁶ este estudo teve como objetivo discutir os possíveis diagnósticos diferenciais e revisar o caso de uma gestante com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), histórico de crises convulsivas não investigadas e usuária de drogas lícitas e ilícitas. Ela desenvolveu MCP após episódios de variações abruptas na glicemia capilar, evoluindo para sobrevivência e recuperação parcial das atividades neurológicas a médio prazo.

Descrição

Paciente do sexo feminino, 29 anos, multigesta (sete gestações anteriores, incluindo a atual), três nascidos vivos e três abortamentos prévios, atualmente na sexta semana de gestação. Quanto ao histórico clínico, o acompanhante relatou que a paciente era portadora de diabetes mellitus tipo 1 desde os seis anos de idade, havia sido tratada para sífilis congênita na infância e apresentava crises convulsivas autolimitadas desde a adolescência, as quais não foram investigadas. Familiares também relataram que ela fazia uso de drogas lícitas e ilícitas (por exemplo, álcool e cannabis) desde a adolescência, inclusive durante

a gestação. A paciente negou outras doenças e não havia iniciado o pré-natal.

A paciente foi admitida na emergência da Maternidade (Cidade do Cabo, Pernambuco, Brasil), onde permaneceu por aproximadamente 10 horas, apresentando agitação psicomotora, náuseas e vômitos, além de crise convulsiva tônico-clônica generalizada de duração desconhecida e resolução espontânea. Inicialmente, não apresentava sinais neurológicos focais, mas o nível sensorial estava reduzido, associado a hiperglicemia durante o tratamento (monitorização da glicemia capilar: 344 mg/dl). Foram realizados intubação orotraqueal (para preservação das vias aéreas), expansão volêmica e tratamento da disglucemia, sendo posteriormente transferida para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP; Recife, Pernambuco, Brasil).

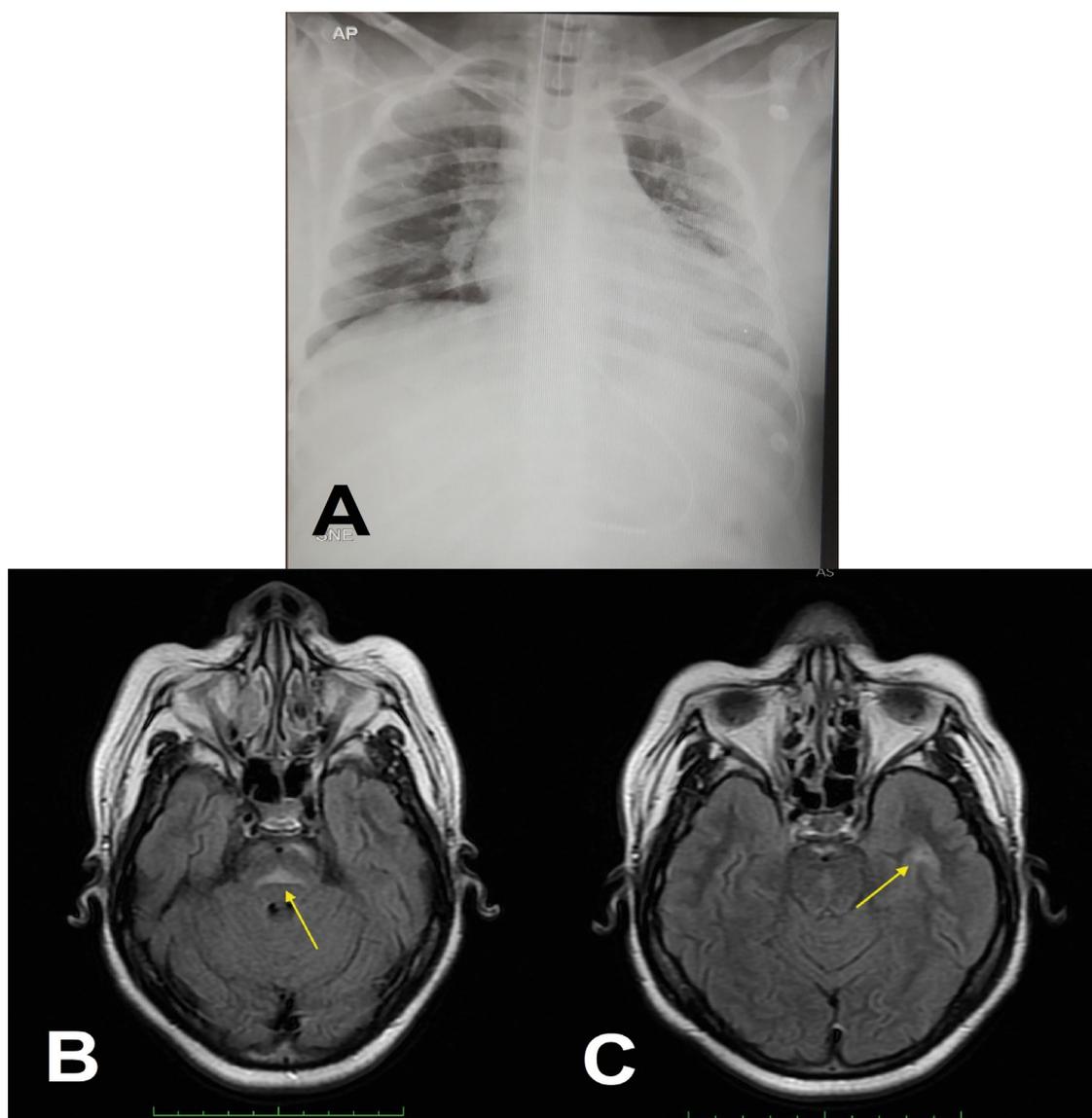
Na admissão na UTI, a paciente apresentava parâmetros hemodinâmicos estáveis, sem necessidade de medicação vasoativa, reflexo fotomotor normal, ritmo sinusal, sedação profunda (Escala de Agitação e Sedação de Richmond: -5) e estava afebril. A tomografia computadorizada de crânio sem contraste não evidenciou evento hemorrágico ou isquêmico agudo. O exame de gasometria arterial revelou acidose metabólica acentuada, porém sem evidências de cetoacidose diabética ou estado hiperglicêmico hiperosmolar (pH: 7,38; pCO₂: 22,9 mmHg; pO₂: 115,2 mmHg; lactato: 5,7 mmol/l; bicarbonato: 13,5 mmol/l; excesso de base: -10,8 mmol/l; glicemia: 245 mg/dl; sódio: 138,3 mmol/l; potássio: 3,62 mmol/l; cálcio ionizado: 0,374 mmol/l; saturação de oxigênio: 100%; índice de oxigenação: 548). O nível sérico de sódio na admissão à UTI corroborou os achados da gasometria arterial (138 mmol/l), descartando a redução sensorial por hiponatremia. Além disso, os níveis eletrolíticos foram monitorados rotineiramente durante a internação na UTI, mantendo-se dentro da faixa normal.

A radiografia de tórax realizada na admissão mostrou infiltrados pulmonares difusos, derrame pleural na base do hemitórax esquerdo e achados compatíveis com consolidação no hemitórax direito, sugerindo pneumonia adquirida na comunidade (Figura 1A). Foi iniciada antibioticoterapia empírica com ceftriaxona 2 g/dia (intravenoso) e azitromicina 500 mg/dia (por sonda nasoesofaríngea), além de fenitoína 300 mg/dia (intravenoso) devido ao histórico de crises convulsivas autolimitadas não investigadas e ausência de achados indicativos de eventos agudos.

A paciente foi extubada dois dias após a admissão na UTI, apresentando função cognitiva mínima (reagindo apenas a estímulos dolorosos nos quatro membros) e

Figura 1

Radiografia de tórax com infiltrados pulmonares difusos e angiografia por ressonância magnética do cérebro.



A) Radiografia de tórax na admissão: presença de infiltrado difuso, derrame pleural na base do hemitórax esquerdo e achados compatíveis com consolidação no hemitórax direito. B) e C) Angiografia por ressonância magnética do crânio, seção axial, em sequência FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), mostrando: B) achados de hipersinal na região central da ponte, com aspecto de seqüela compatível com desmielinização osmótica (seta amarela). C) uma área de hipersinal na substância branca do lobo temporal esquerdo, provavelmente relacionada a uma lesão prévia (seta amarela).

tetraparesia espástica. Também apresentava reflexos profundos preservados, movimentos sacádicos oculares, reflexos fotomotores normais e ausência de movimentos involuntários.

Nos dias subsequentes, foi submetida a ressonância magnética (RM) e angiorressonância magnética do encéfalo, que evidenciaram hipersinal na sequência de recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) na região central da ponte, com aspecto sequelar, possivelmente relacionado à desmielinização osmótica (Figura 1B). Também foi identificado hipersinal na substância branca do lobo temporal esquerdo, possivelmente relacionado a lesão prévia (Figura 1C).

A paciente apresentou padrão lento de recuperação cognitiva e motora nas avaliações neurológicas subsequentes, recuperando força no tronco e membros superiores, bem como a deglutição, mas mantendo disfasia relevante e agitação. Aproximadamente 20 dias após a admissão na UTI, sugeriu-se um estado de consciência mínima devido ao dano crônico multifatorial do tronco encefálico (ou seja, disglcemia, abuso de drogas, possível seqüela de hipóxia decorrente da crise convulsiva que a levou à emergência e deficiência nutricional).

O tratamento prosseguiu com suplementação de complexo vitamínico B, ácido valproico 750 mg/dia e manejo do delírium (abordagem farmacológica

com diazepam, levomepromazina, dexmedetomidina, haloperidol e risperidona, além de abordagem não farmacológica por meio do contato com familiares e saídas terapêuticas). As infecções nosocomiais adquiridas (infecção do trato urinário e infecção da corrente sanguínea) foram tratadas com antibioticoterapia baseada nos resultados da cultura com antibiograma, incluindo piperacilina-tazobactam, meropenem, metronidazol e vancomicina.

A paciente recebeu alta da UTI para a enfermaria de gestação de alto risco com 21 semanas de gestação, para acompanhamento obstétrico, após melhora geral das sequelas neurológicas e ausência de alterações clínicas ou laboratoriais. Foi submetida a ultrassonografia obstétrica, que não identificou alterações fetais. No entanto, apresentou trabalho de parto prematuro na 22ª semana de gestação, sem intercorrências no parto. O feto pesava 340 g (ou seja, pequeno para a idade gestacional) e faleceu após 20 minutos de vida.

Durante o parto, a paciente foi diagnosticada com endometrite por exame ginecológico, considerando-se a presença de vagina quente e odor fétido associado a febre. Foi tratada com clindamicina 900 mg (a cada oito horas) e gentamicina 240 mg/dia por três dias. Além disso, foi encaminhada novamente à UTI devido ao risco de piora clínica, recebendo alta posteriormente para a enfermaria de pós-parto patológico, para controle adequado do diabetes mellitus tipo 1 e reabilitação funcional com fisioterapia e fonoaudiologia.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IMIP. O responsável pela paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido.

Discussão

Este estudo apresentou o caso de uma mulher grávida com DM tipo 1, histórico de convulsões não investigadas e uso de drogas lícitas e ilícitas, que foi admitida na unidade de emergência com episódios eméticos e convulsão tônico-clônica generalizada. Ela desenvolveu CPM, principalmente devido ao controle glicêmico inadequado e difícil.

Em 1949, Victor e Adams⁷ descreveram o caso de um paciente com tetraplegia, fraqueza facial, mutismo e sinal de Babinski bilateral. Eles hipotetizaram que uma lesão na base da ponte estaria comprometendo os tratos corticoespiniais e corticobulbares, o que foi confirmado após necropsia.⁷

Pesquisadores sugeriram que a CPM poderia ser causada pela correção rápida da hiponatremia, com base em dados experimentais em modelos animais.

Posteriormente, Sterns *et al.*⁸ relataram complicações neurológicas em 25% dos pacientes cuja hiponatremia grave foi corrigida rapidamente, o que poderia ser evitado com correção lenta.^{4,5} A barreira hematoencefálica é responsável por regular a passagem de substâncias entre o sangue e o sistema nervoso central. Nesse sentido, as células endoteliais cerebrais e os astrócitos desempenham um papel protetor na manutenção da iso-osmolaridade, prevenindo danos teciduais decorrentes de possível desregulação sistêmica. No entanto, as células têm um tempo curto para se adaptar à hiponatremia aguda, o que pode induzir edema cerebral.⁴

Estudos anteriores sugeriram outras etiologias para casos de CPM sem hiponatremia, como desnutrição, disglucemia, uso de diuréticos, doença hepática terminal, transplante de fígado e abuso de álcool.⁴ Além disso, pacientes com distúrbios relacionados ao uso de álcool apresentam níveis suprimidos de hormônio antidiurético caracterizados por hipovolemia e hiponatremia crônica, o que aumenta ainda mais a desmielinização devido à regulação inadequada de sódio e água.⁴

A hiperglicemia e a cetoacidose diabética são causas raras de CPM com fisiopatologia ainda pouco clara, o que pode envolver a contração súbita das células cerebrais e desmielinização devido ao rápido aumento da osmolaridade plasmática. Atualmente, duas hipóteses podem explicar a contração e a mielinólise dos oligodendrócitos: (I) desmielinização inflamatória local devido ao dano da barreira hematoencefálica e (II) apoptose dos oligodendrócitos devido ao estresse hiperosmótico proveniente de alterações osmóticas, que ocorrem rapidamente para permitir alterações em moléculas específicas. Além disso, a disglucemia devido ao controle inadequado da DM pode induzir a um ambiente osmótico instável e compensação celular irregular, favorecendo o início da CPM.⁹

O abuso crônico de álcool pode ser um fator de risco para CPM, pois pacientes com alcoolismo crônico podem apresentar poucos ou nenhum sintoma em comparação com aqueles que desenvolveram CPM após a correção rápida da hiponatremia.¹⁰ Os mecanismos propostos são semelhantes aos descritos anteriormente, incluindo dano osmótico às células endoteliais cerebrais, que podem induzir a liberação de fatores tóxicos para a bainha de mielina, edema vasogênico e desidratação cerebral. Pacientes com alcoolismo crônico podem ser incapazes de manter os mecanismos de proteção contra o estresse osmótico no cérebro e são diretamente afetados pela toxicidade do álcool. Além disso, a produção excessiva de radicais livres e os efeitos metabólicos do óxido nítrico nesses pacientes podem favorecer a apoptose de neurônios.^{10,11}

Considerando que a paciente tinha DM tipo 1, apresentou hiperglicemia na admissão à unidade de emergência e é usuária crônica de álcool, fazendo acreditar que a disglucemia associada ao abuso crônico de álcool e à gravidez incipiente possa ter levado a complicações, como a CPM. Semelhante ao caso atual, um estudo anterior (2016) relatou o caso de uma paciente com DM tipo 1, CPM e níveis regulares de sódio, que desenvolveu disartria, disfagia e regurgitação nasal, progredindo com melhora parcial.¹² Em contraste, outro estudo (2017) relatou o caso de um paciente com DM tipo 2 que desenvolveu desequilíbrio da marcha, disartria e riso inadequado, melhorando significativamente após poucas semanas. As diferenças entre ambos os relatos sugerem uma natureza mista do prognóstico em pacientes com hiperglicemia.^{11,13} Assim, a disglucemia devido a um tratamento inadequado pode causar desregulação osmótica no ambiente extracelular, dificultando a compensação celular adequada e levando à CPM, especialmente se essa desregulação ocorrer durante a gravidez.¹⁴

Em 2015, um caso semelhante ao do presente estudo descreveu uma mulher de 42 anos, com 14 semanas de gestação de gêmeos dicoriônicos-diamnióticos, admitida na unidade de emergência com hiperêmese gravídica e desnutrição, que melhorou após correção do desequilíbrio eletrolítico.¹⁴ No entanto, a paciente retornou duas semanas após a alta, apresentando hiperêmese associada a retardamento psicomotor, tremores, flutuação no estado mental, incontinência urinária por dois dias e sepse, sendo diagnosticada com CPM por meio de ressonância magnética (RM).¹⁵ A condição neurológica melhorou quando a hipernatremia foi corrigida, e ela posteriormente foi submetida à interrupção da gestação, com melhora dos sinais e achados de RM após dois meses.¹⁵

Em relação aos exames de imagem para o diagnóstico adequado de CPM, a sensibilidade da tomografia computadorizada nos estágios iniciais é menor do que a da RM convencional, que é considerada o padrão ouro para identificar lesões. No entanto, a dissociação clínico-radiológica é plausível, e achados regulares nos primeiros dias não excluem o diagnóstico de CPM, já que alterações sugerindo desmielinização podem não aparecer neste momento, ressaltando a importância de exames de acompanhamento entre 10 e 14 dias em caso de eventos suspeitos.^{5,6}

Imagens de RM mostram um sinal hipointenso nas sequências ponderadas por T1 sem contraste, enquanto um sinal hiperintenso é observado nas sequências ponderadas por T2 com formas diferentes de acordo com os cortes (ou seja, triangular no axial, oval no sagital e em forma de asa de morcego no coronal).⁶ Embora a gravidade da lesão não esteja diretamente relacionada aos sintomas, tende a diminuir na imagem com a regressão dos sintomas, como mostrado no sinal de T2 e FLAIR.¹² No entanto, a paciente não foi submetida a um exame de imagem prévio.

Após uma revisão da literatura utilizando o descritor “mielinólise pontina central”, foram encontrados 319 artigos na base de dados PubMed/Medline nos últimos dez anos; apenas cinco estavam relacionados à gravidez e ao período pós-parto (Tabela 1).

Nesse contexto, o presente estudo descreveu uma mulher grávida diagnosticada com uma condição multifatorial incomum, excluindo a etiologia clássica (ou seja, a mudança rápida nos níveis de sódio) como causa da CPM. Ela evoluiu com um desfecho obstétrico desfavorável e recuperação neurológica parcial. Assim, este estudo contribuiu para futuras discussões sobre as principais etiologias da CPM.

Tabela 1

Revisão da literatura sobre relatos de caso relacionados à mielinólise pontina durante o ciclo gestacional e puerperal.				
Autor	Ano	Idade gestacional	Etiologia	Desfecho obstétrico
Baouahi and Doumiri ¹⁶	2014	12 semanas	Hiperêmese gravídica	Melhora após correção. Desfecho obstétrico não relatado.
Sánchez-Ferrer <i>et al.</i> ⁶	2016	31 semanas e 3 dias	Hiponatremia	Recuperação espontânea. Cesárea de emergência às 31 semanas e 3 dias (gestação gemelar monocoriônica/diamniótica). Fetos pesando 1.580 g e 1.590 g, ambos com Apgar regular (não especificado).
Safdarian <i>et al.</i> ¹⁷	2017	Gestação no terceiro trimestre	Doença de Wilson	Melhora após intervenção. Desfecho obstétrico não relatado.
Ye <i>et al.</i> ¹⁸	2021	32 semanas	Hiponatremia	Evolução parcial. Cesárea às 38 semanas e 1 dia. Apgar 9/9 no primeiro e quinto minuto; feto com 2.850 g.
Gkalea <i>et al.</i> ¹⁹	2023	27 semanas	Linfoma de Hodgkin + Quimioterapia	Recuperação parcial. Desfecho obstétrico não relatado.

Agradecimentos

O presente estudo foi apoiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX).

Contribuição dos autores

Urquiza DM e Souza GFA: análise de dados, redação e revisão do manuscrito. Souza ASR e Katz L: concepção e supervisão do estudo, e revisão do manuscrito. Tavares GM: concepção do estudo, coleta e análise de dados, e redação e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declararam não haver conflitos de interesse.

Referências

- Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1959 Feb; 81 (2): 154-72.
- Danyalian A, Heller D. Central Pontine Myelinolysis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. [acesso em 2024 August 20]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551697/>
- Rao PB, Azim A, Singh N, Baronia AK, Kumar A, Poddar B. Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19 (3): 166-9.
- Tiwari R, Kumari A. Central Pontine Myelinolysis: a case report. *Indian J Crit Care Med*. 2022 Sep; 26 (9): 1049-51.
- Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116: 600-6.
- Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Orozco-Fernández R, Machado-Linde F, Nieto-Díaz A. Central pontine myelinolysis during pregnancy: pathogenesis, diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37 (3): 273-9.
- Victor M, Adams RD. Lesions of the brain stem. *Arch Neurol Psychiatry*. 1949; 61 (4): 577-92.
- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-42.
- Guerrero WR, Dababneh H, Nadeau SE. Hemiparesis, encephalopathy, and extrapontine osmotic myelinolysis in the setting of hyperosmolar hyperglycemia. *J Clin Neurosci*. 2013 Jun; 20 (6): 894-6.
- Yoon B, Shim YS, Chung SW. Central Pontine and Extrapontine Myelinolysis After Alcohol Withdrawal. *Alcohol Alcohol*. 2008; 43 (6): 647-9.
- Mir WAY, Shrestha DB, Aryal BB, Reddy VK, Yadullahi MAA. Central Pontine Myelinolysis Secondary to Hyperglycemia in a Young Patient. *Cureus*. 2021 Oct; 13 (10): e18495.
- Shah SO, Wang A, Mudambi L, Ghuznavi N, Fekete R. Asymptomatic central pontine myelinolysis: a case report. *Case Rep Neurol*. 2012 Sep; 4 (3): 167-72.
- Donnelly H, Connor S, Quirk J. Central pontine myelinolysis secondary to hyperglycaemia. *Pract Neurol*. 2016 Dec; 16 (6): 493-5.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358 (19): 1991–2002.
- Janga KC, Khan T, Khorolsky C, Greenberg S, Persaud P. A rare case of central pontine myelinolysis in overcorrection of hyponatremia with total parenteral nutrition in pregnancy. *Case Rep Nephrol*. 2015; 2015: 940807.
- Baouahi H, Doumiri M. Encéphalopathie de Wernicke compliquant l'hyperémèse gravidique et associée à une myélinolyse centropontique [Wernicke encephalopathy complicating hyperemesis gravidarum and associated with pontine myelinolysis]. *Pan Afr Med J*. 2014 Dec; 19: 340. [French].
- Safdarian M, Munhoz RP, Aghaei M, Rohani M. Wilson's disease presenting as central pontine myelinolysis. *Neurol Sci*. 2017 Dec; 38 (12): 2223-5.
- Ye W, Huang W, Chen L, Yao C, Sheng S, Liu Z, *et al.* Pituitary tumor apoplexy associated with extrapontine myelinolysis during pregnancy: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar; 100 (10): e25075.
- Gkalea V, Bachmeyer C, Petrou V, Xirokosta A, Sindos M, Velonakis G, *et al.* Asymptomatic Central Pontine Myelinolysis in a Pregnant Woman With Hodgkin Lymphoma. *Am J Med*. 2023 Apr; 136 (4): e74-e75.

Recebido em 6 de Setembro de 2024

Versão final apresentada em 14 de Janeiro de 2025

Aprovado em 15 de Janeiro de 2025

Editor Associado: Ricardo Cobucci