

Osmosinės mielinolizės sindromas (centrinė tilto ir ekstrapontininė mielinolizė): literatūros apžvalga ir atvejo pristatymas

G. Rutkauskaitė
A. Klimašauskienė

*Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas,
Klinikinės medicinos institutas,
Neurologijos ir
Neurochirurgijos klinika*

Santrauka. Centrinė tilto mielinolizė apibūdinama kaip osmosinės mielinolizės sindromas, dažniausiai išsivystantis kaip komplikacija po greitos hiponatremijos korekcijos. Tiltos mielinolizė skirstoma į centrinę tilto mielinolizę ir ekstrapontininę mielinolizę. Hiponatremija dažnai nustatoma pacientams, kurie piktnaudžiauja alkoholiu, prastai maitinasi, vartojant tam tikrus vaistus, taip pat sergant kepenų ligomis, esant pakitusiai antidiurezinio hormono sintezei, antinksčių nepakankamumui. Yra keletas patofiziologinių mechanizmų, paaiškinančių osmosinės mielinolizės išsivystymą. Būdinga dvifazė ligos eiga. Pirmieji simptomai yra encefalopatija ir (ar) traukulių priepuoliai, pasireiškę dėl hiponatremijos, vėliau stebimas atsistatymas normonatremijos metu ir po kelių dienų – pablogėjimas, galintis pasireikšti židinine neurologinė simptomatika, psichikos ir elgesio sutrikimais. Anksčiausiai būdingus pakitimus smegenyse galima pastebėti magnetinio rezonanso tomografijos DWI režimu. Patvirtintų osmosinės mielinolizės gydymo rekomendacijų nėra, tačiau literatūroje aprašomi sėkmingi atvejai, pacientus gydant tiotropiną išskiriančiu hormonu, gydymosiomis aferezėmis, gliukokortikoidais, intraveniniu imunoglobulinu. Osmosinės mielinolizės galima išvengti, hiponatremijos metu natrio koncentraciją didinant 4–6 mmol/l per pirmąsias 24 valandas, vėliau neviršijant 8 mmol/l per bet kurias kitas 24 valandas. Laiku atpažinus ir skiriant tinkamą gydymą, osmosinės mielinolizės prognozė gerėja. Šiame straipsnyje pateikiamas klinikinis atvejis, kai 30 m. vyrui su parkinsoniniu sindromu magnetinio rezonanso tomografijos tyrimu patvirtinta ekstrapontininė mielinolizė.

Raktažodžiai: osmosinė mielinolizė, centrinė tilto mielinolizė, ekstrapontininė mielinolizė, hiponatremija.

ĮVADAS

Osmosinė mielinolizė (OM) yra retas ir ūmus demielinizuojantis susirgimas. 1959 m. R. D. Adams su kolegomis [1] pirmieji aprašė centrinę tilto mielinolizę (CTM), kurią diagnozavo alkoholiu piktnaudžiaujantiems ir prastai besimaitinantiems asmenims. Vėliau nustatyta, kad identiški pataloginiai pokyčiai gali pasireikšti taip pat už tilto ribų, jie pavadinti ekstrapontinine mielinolize (EPM). Vykdam

mokslinius tyrimus, išaiškintas ryšys tarp OM ir greitos natrio korekcijos pacientams, sergantiems hiponatremija.

EPIDEMIOLOGIJA

Tikslus OM paplitimas nėra žinomas. Pirmieji duomenys apie OM gauti autopsijų metu. M. Victor ir R. Laureno aprašytoje 3 548 suaugusiųjų autopsijų analizėje OM būdingi pažeidimai rasti 0,25 % atvejų [2]. Kitame moksliniame darbe buvo išanalizuota 3 000 mirusiųjų smegenų, 0,005 % jų nustatyta asimptomė CTM [3]. Autopsijų analizėje didžiausias OM paplitimas, nustatytas 30–50-aisiais gyvenimo metais, daugiau būdingas vyrams [4], tačiau pataloginiai pokyčiai pastebėti ir vaikams [5, 6]. A. Gocht ir kolegų [7] autopsijų studijoje išnagrinėti 58 OM klinikiniai atve-

Adresas:

*Gintautė Rutkauskaitė
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos,
Neurologijos centras, Nervų ligų skyrius
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas gintaute.rutkauskaite@santa.lt*

© Neurologijos seminarai, 2018. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

jai. 27 (47 %) sirgusiesiems nustatyta izoliuota CTM, 18 (31 %) – CTM kartu su EPM, 13 (22 %) – tik EPM. Klinikinėje praktikoje pradėjus plačiai naudoti magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą, atsirado naujų duomenų apie OM. P. Rao ir bendradarbių studijoje, atliktoje Indijoje [8], iš visų 665 pacientų, gydytų intensyvios terapijos skyriuje per 5 metus, 17 (2,5 %), įtarus kliniškai, MRT vaizduose patvirtinta OM. Pagrindinis pacientų nusiskundimas buvo pakitę jutimai, o dažniausias lydintis veiksnys – hipokalemija. MRT 41 % šių pacientų stebėta izoliuota CTM, 24 % – CTM ir EPM, 35 % – izoliuota EPM.

ETIOLOGIJA

OM pasireiškia kaip sunkios pagrindinės ligos pasekmė. C. Lampl ir kolegų apžvalginiam straipsnyje [9], išanalizavę 442 pacientų su OM klinikinius atvejus, kurie buvo aprašyti literatūroje nuo 1988 iki 2002 m., pateikė pagrindines ir lydincias ligas, kurios buvo tarpusavyje susijusios kaip rizikos veiksniai OM išsivystyti (1 lentelė). Nors lėtinis alkoholizmas yra vyraujantis rizikos faktorius (39,4 % atvejų), susijęs su OM patogenezė, nemažiau svarbi yra greita hiponatremijos korekcija, kuri buvo 95 atvejų (21,5 %) priežastis. Trečia pagal dažnumą būklė, susijusi su OM, yra kepenų transplantacija (17 % atvejų). OM pasireiškia per pirmas 30 dienų po kepenų persodinimo. Svarbūs priežastiniai faktoriai, kurie nustatyti kepenų transplantacijos recipientams, yra sepsis, metabolinės ligos, hepatinė encefalopatija, hipoksija, gydymas ciklosporinu ar takrolimu [10].

PATOGENEZĖ

Osmosinė mielinolizė apibūdinama kaip simetriškas, neuždegiminis mielino netekimas, išliekiant nepažeistiems neuronų kūnams ir aksonams (mielinolizė), su makrofagų infiltracija. Patogenezės mechanizmas yra susijęs su hemoencefalinio barjero funkcijos sutrikimu, sukeliančiu vazogeninę edemą, ląstelių suspaudimą ir mielinolizę [11–13] bei galvos smegenų dehidrataciją. Ne visos smegenų dalys yra vienodai jautrios OM. Kelios teorijos aiškina, kodėl OM metu pažeidžiamas būtent tiltas. Spėjama, kad tiltas yra jautresnis osmosinę mielinolizę sukeliančioms veiksniams dėl savo struktūrinių ypatumų: 1) jame yra nusileidžiančių ir persikryžiuojančių lyg tinklėlių sudarančių skaidulų pluoštai, 2) baltosios ir pilkosios smegenų medžiagos struktūros glaudžiai tarpusavyje susietos, 3) tilte yra didelis oligodendrocitų kiekis [14–17]. Su panašiu struktūrinių vienetų išsidėstymu siejamas ir EPM išsivystymas, kai dažniausiai pažeidžiamos smegenėlės (33 % atvejų) ir šoniniai keliniai kūnai [18]. Taip pat EPM būdingi pakitimai gali būti nustatomi išorinėje kapsulėje, bazaliniuose ganglijuose, smegenų žievėje ties baltosios ir pilkosios smegenų medžiagų jungtimi, hipokampe [13, 17–19].

1 lentelė. Ligos ir būklės, susietos su osmosinės mielinolizės išsivystymu [9]

Pagrindinė ir gretutinė liga	Dažnis (%)	Atvejų skaičius (n = 442)
Lėtinis alkoholizmas	39,4	174
Po hiponatremijos korekcijos	21,5	95
Po kepenų transplantacijos	17,4	77
Skirtingų priežasčių sukelta kepenų cirozė	4,8	21
Po nudegimų	2,5	11
Cukrinis diabetas	2	9
AIDS	1,4	6
Užsitęsęs nėščiujų vėmimas	1,4	6
Po elektrolitų disbalanso ir sutrikusio osmoliariškumo	0,7	3
Šizofrenija	0,5	2
Nėštumas	0,5	2
Ūmi porfirija	0,5	2
Po chemoterapijos	0,5	2
Smegenų infarktas	0,5	2
Hipokalemija	0,5	2
Navikiniai susirgimai	0,5	2
Kitos ligos ar būklės, pasireiškiosios vieną kartą tiriamuoju laikotarpiu	5,9	26

Geriausiai išnagrinėtas osmosinės mielinolizės išsivystymo mechanizmas, esant hiponatremijai ir koreguojant ją. Įprastai organizmas sureguliuoja bet koki smegenų skysčio disbalansą, keisdamas kalio, natrio, chloro ar organinių medžiagų (mioinozitolio, taurino, glutamino, glutamato, kreatino, glicerofosforilcholino) transportą iš ląstelės ir greitindamas smegenų skysčio tėkmę, taip užkirsdamas kelį vystytis smegenų edemai [20].

Išsivysčius ūminei hiponatremijai, anksčiau aprašytas balanso mechanizmas negali pradėti veikti pakankamai greitai. Vanduo iš žemo osmoliariškumo tarpląstelinės terpės patenka per akvaporino kanalus į aukštesnio osmoliariškumo intraląstelinę terpę [21], glijos ląstelės pabrinksta ir vystosi smegenų edema [9].

Greita natrio kiekio korekcija lėtinės hiponatremijos metu sukelia reikšmingą smegenų dehidrataciją, kadangi organiniai osmolitai į ląsteles patenka daug lėčiau (per 5–7 dienas) [14, 15, 17], nei neorganiniai jonai, kurie greitai grąžinami intraceliuliariai [18]. Nepavykus atkurti ląstelės plazmos toniškumo, išsivysto osmosinis stresas, dėl kurio ląstelės susitraukia, išyra glaudžiosios jungtys ir pažeidžiamas hemoencefalinis barjeras [21]. Vėliau mielinolizė dangalas atitrūksta nuo aksonų, pažeidžiami oligodendrocitai ir paleidžiamas apoptozės mechanizmas [20]. Tiek pagrindinė, tiek lydinti liga ar hipoksija taip pat gali sukelti oligodendrocitų pažeidimą, todėl osmosiniai pokyčiai, vykstantys tarpląstelinėje erdvėje, kai lėtinė hiponatremija sukoreguojama per greitai, lieka disbalanse. Šie pokyčiai sąlygoja kraujagyslių endotelio pažeidimą, sukeltą vazogeninę edemą ir mielinotoksinių medžiagų pate-

kimą iš kraujagyslių. Abu anksčiau aprašyti mechanizmai sukelia demielinizaciją [9, 17, 22].

Tikėtina, kad traukuliai, neretai pasireiškiantys esant hiponatremijai, yra susiję su sutrikdytu apsauginiu smegenų mechanizmu, išsivysčius edemai dėl pakitusio osmosiškumo [23]. Hipoosmosiniai joniniai sutrikimai gali padidinti ląstelių jaudrumo lygį ir epilepsinį aktyvumą. Ekstrapontinei mielinolizei paveikus mieliną žievėje arba ties baltosios ir pilkosios smegenų medžiagų jungtimi [14], gali būti neadekvačiai sužadinami neuronai.

HIPONATREMIJOS PRIEŽASTYS

Pagrindinės hiponatremijos priežastys yra kepenų ligos, vaistų šalutinis poveikis (2 lentelė) [9]. Taip pat hiponatremiją gali sukelti pakitusi antidiurezinio hormono sintezė (PADHS) (angl. *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone secretion*, SIAH), nevisavertis maitinimasis ir antinksčių nepakankamumas.

Hiponatremija neretai nustatoma, sergant sunkiomis centrinės nervų sistemos (CNS) ligomis, po neurochirurginių intervencijų, ir įprastai siejama su PADHS [24]. PADHS metu dėl antrinės aksonų degeneracijos (pvz., chirurginių manipuliacijų metu pažeidus hipofizę) ar veikiant natūraliems mechanizms, kurie stimuliuoja antidiurezinio hormono (ADH) sekreciją (padidėjus serumo osmosiškumui, sumažėjus intravaskulinio skysčio tūriui ar kraujo spaudimui), padidėja ADH išskyrimas. ADH, veikdamas nefronų distalinių ir surenkamųjų kanalėlių V2 receptorių, didina vandens pralaidumą, reabsorbciją, ekstraląstelinio skysčio tūrį ir hiponatremiją. Padidėjus ekstraląstelinio skysčio tūriui, hipervolemijos požymių nestebima, nes trečdalis rezorbuoto vandens pasiskirsto intravaskuliniam skysčių tūryje. Padidėjęs ekstraląstelinio skysčio tūris taip pat skatina glomerulų filtracijos greitį ir mažina natrio reabsorbciją proksimaliniuose nefronų kanalėliuose. Taip padidėja šlapimo natrio ekskrecija. PADHS diagnozuojama, kai nustatoma hiponatremija, pernelyg didelė šlapimo natrio koncentracija, padidėjęs šlapimo osmosiškumas, hipourikemija ir sumažėjęs kraujo serumo osmosiškumas euvoleminiams pacientams be edemų. PADH negalima nustatyti, kai pacientas kenčia stiprų skausmą, patiria stresą, jį vargina pykinimas ar yra hipotenzija, nes šie faktoriai natūraliai stimuliuoja ADH išskyrimą; taip pat kai yra sutrikusi inkstų, antinksčių ar skydliaukės funkcija.

Pastaruoju metu vis dažniau diagnozuojamas smegenų druskų eikvojimo sindromas (SDES) (angl. *Cerebral salt-wasting syndrome*, CSWS) – kita potenciali natrio disbalanso priežastis. SDES apibrėžiamas kaip padidėjusio natriurezės išsivystymas sergant CNS liga, dėl ko atsiranda hiponatremija, sumažėja ekstraląstelinio skysčio ir yra teigiamas atsakas, skiriant infuzoterapiją. SDES patogenezė lieka iki galo neaiški, tačiau manoma, kad smegenyse padidėja natriuretinių peptidų sintezė specifinius hormonus gaminančiuose neuronuose, kurie stimuliuojami CNS ligų metu [25], ir kartu sumažėja simpatinės nervų siste-

2 lentelė. **Pagrindinės hiponatremijos priežastys** [4]

Pakitusi antidiurezinio hormono sintezė	Pasireiškia kartu su: <ul style="list-style-type: none"> • Piktybiniais navikais (plaučių, virškinamojo trakto) • CNS ligomis (navikas, encefalitas, trauma, kraujavimas) • Plaučių ligomis (pneumonija, tuberkuliozė) • Endokrinologinėmis ligomis (hipopituuitarizmas, miksedema) • Kepenų ciroze • Širdies nepakankamumu
Jatrogeninės	<ul style="list-style-type: none"> • Infuzoterapija • Vaistai (diuretikai, citostatikai, antidiabetiniai, antidepresantai, barbituratai, klofibratai ir kiti)
Kepenų ligos	<ul style="list-style-type: none"> • Cirozė (posthepatinė, alkoholio sukelta) • Vilsono liga
Nepakankama mityba, kacheksija	
Antinksčių nepakankamumas	

mos (SNS) poveikis inkstams. SNS tiesiogiai ir netiesiogiai veikia vandens ir druskų balansą inkstuose. Sumažėjus simpatiniam tonusui, sumažėja ir renino bei aldosterono koncentracija, todėl stebima natriurezė ir dėl jos atsiradusi hiponatremija. Padidėjus natriuretinių peptidų išskyrimui, slopinama natrio reabsorbcija nefronų distaliniuose surenkamuosiuose kanalėliuose, skatinamas hiponatremijos ir hipovolemijos vystymasis. Minėti peptidai taip pat slopina renino ir aldosterono išsiskyrimą. Veikiant šiems dviem pagrindiniams faktoriams, sumažėja arterinio kraujo tūris, todėl stimuliuojami baroreceptoriai ir skatinamas ADH išsiskyrimas.

Labai svarbu atskirti šiuos du sindromus, nes keičiasi infuzoterapijos taktika. Esminis skirtumas tarp PADHS ir SDES yra ekstraląstelinio skysčio tūrio pokyčiai: PADHS metu ekstraląstelinio skysčio tūris padidėja arba išlieka toks pat, o SDES – sumažėja. Diferencijuojant tarp šių dviejų sindromų, netaikomas nei ADH, nei natriuretinių peptidų koncentracijos nustatymas serume. ADH padidėjimą gali sukelti PADHS arba ADH gali padidėti SDES metu, kaip kompensacinės reakcijos išraiška, kai, sumažėjus ekstraląstelinio skysčio tūriui ar esant hipoosmosiškumui, dirginami baroreceptoriai. Taip pat stebimi kliniškai nespecifiški hipovolemijos (sausos gleivinės, sumažėjęs odos turgoras, anoreksija, pykinimas, vėmimas, nuovargis, hipotenzija, ortostatinė hipotenzija, tachikardija, sumažėjęs prakaitavimas, sumažėjęs centrinis veninis spaudimas ir plaučių kapiliarinis spaudimas) ar hipervolemijos požymiai (edemos ar ascitas). Gydant PADHS, siekiama sumažinti ekstraląstelinio skysčio tūrį, todėl apribojamas skiriamų skysčių kiekis (nuo 600 ml iki 1200 ml per parą, priklausomai nuo natrio koncentracijos serume [24]), o SDES metu norima atstatyti ekstraląstelinio tūrio skysčių ir natrio deficitą.

Aprašytas vienas pacientas, sirgęs alkoholio sukelta smegenų atrofija ir demencija, kuriam pasireiškė hiponat-

3 lentelė. Osmosinės mielinolizės klinikiniai požymiai [30]

Hiponatremijos komplikacijos
• Encefalopatija, traukuliai
Latencijos periodas
• Klinikinis pagerėjimas
Manifestacijos periodas
• Sąmonės sutrikimas (~ 70 %)
• Disfagija, disartrija, galvinių nervų sutrikimas (~ 40 %)
• Paraparezė, tetraparezė, „užrakinto žmogaus“ sindromas (~ 33 %)
• Traukuliai (~ 35 %)
• Šlapinimosi, tuštinimosi sutrikimai
• Autonominė disfunkcija: hipotenzija, kvėpavimo slopinimas
• Psichikos sutrikimai: ažituotas delyras, pseudobulbarinė būklė su patologiniu juoku ar verkimu, akinetinis mutizmas, katonija
• Neuropsichologinis deficitas: dėmesio, koncentracijos, trumpalaikės atminties, motorinės kalbos ar mokymosi sutrikimai

remija, susijusi su smegenų druskų eikvojimo sindromu [26]. Diagnozė buvo pagrįsta, nustačius hiponatremiją, didelę natrio šlapime koncentraciją, be ekstraląstelinio tūrio padidėjimo, kuris būdingas PADHS [25–28], ir pasireiškus teigiamai paciento reakcijai į druskos tirpalo infuziją.

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

OM klinikiniai simptomai (3 lentelė) yra labai įvairūs, nes pakenkiamos kelios smegenų sritys, tarp jų kylantys ir nusileidžiantys pluoštai smegenų kamiene. Klinikinė eiga yra dvifazė, tačiau kai kuriems pacientams gali būti ir besimptomė [29]. Klasikiniu atveju latencijos periode pacientas atvyksta su hiponatremijos komplikacijomis (traukuliai, encefalopatija), kurie greitai išnyksta, pasiekus normonatremiją. Pablogėjimas ir antra fazė stebimi po 2–8 dienų. Dėl pamatinės tilto dalies (lot. *Basis pontis*) pažeidimo, CTM gali manifestuoti dizartrija ar disfagija (pažeistos kortikobulbarinės skaidulos), hipotonine tetraparezė (pažeistas kortikospinalinis pluoštas), kuri vėliau tampa spastine [14]. Pažeidimui apėmus tilto dorsalinę dalį (lot. *Tegmentum pontis*), pastebimi vyzdžio ir akių judesių pakitimai. Kraštutiniiais sunkaus susirgimo atvejais su aki-vaizdžiais sąmonės lygio pasikeitimais, diagnozuojamas „užrakinto žmogaus“ sindromas (angl. *Locked-in syndrome*). Kartu pasireiškiant EPM, klinikinis vaizdas gali būti labai sudėtingas; tuo pačiu metu nustatomi besivystantys psichikos, elgesio pokyčiai ir (ar) judėjimo sutrikimai.

EPM metu smegenų pakenkimas yra simetriškas. Mutizmas, parkinsonizmas, distonija ir katonija – dažniausiai literatūroje aprašomi judėjimo sutrikimai. EPM klinikiniai simptomai gali vystytis toliau, pavyzdžiui, pacientui, kuriam dominavo parkinsonizmas su piramidine disfunkcija, šie simptomai išnyko po 4 mėnesių, juos pakeitė

praeinantis retrokolis ir oromandibulinė distonija bei permanentinė židininė rankos distonija su spazmine disfonija. Gydant pacientus su parkinsonizmu dopaminerginiu preparatu, gali būti stebimas simptomų pagerėjimas [14].

Kas ketvirtam pacientui vieninteliai simptomai yra psichikos pokyčiai. Esant šiems simptomams ir normaliems neurovizualiniams tyrimams OM pradžioje, galima pagalvoti apie psichiatrinę ligą [4]. Dažnai psichikos sutrikimai manifestuoja ažituotu delyru, pseudobulbarine būkle su patologiniu juoku ar verkimu, akinetiniu mutizmu, katonija [30]. Kiti stebėti neuropsichologiniai deficitai – dėmesio, koncentracijos, trumpalaikės atminties ir mokymosi sutrikimai [31]. Šie simptomai gali išlikti ilgesnį laiką, tačiau jie nebūtinai koreliuoja su radiologiniais ir neurologiniais radiniais [30].

RADIOLOGINĖ DIAGNOSTIKA

Radiologiniai tyrimai, diagnozuojant OM, atlieka svarbų vaidmenį. Jie ne tik patvirtina klinikinius įtarimus, bet ir padeda paneigti kitas galimas priežastis. Demielinizacija gali būti matoma kompiuterinės tomografijos (KT) vaizduose kaip žemesnio tankio sritis, tačiau KT nepakankamai įvertina proceso išplitimo mastą. MRT yra jautresnis diagnostikos metodas OM sukeltiems pakitimams nustatyti.

MRT tyrime ūminiai demielinizuojantys pažeidimai matomi kaip simetriški ir hipointensiniai pažeidimai T1W sekos vaizduose, o poūmėje fazėje jie yra hiperintensiniai T2W/FLAIR sekos vaizduose. Plačiau aprašyti pakitimai, sergant CTM. Tipišku atveju, nuotraukoje stebima tridantės formos hiperintensinio ar hipointensinio pažeidimo zona centrinėje tilto dalyje su išplitimu į ventrolateralinę tilto dalį („šikšnosparnio sparnų ženklas“ arba „meksikietiškos kepurės ženklas“) [32]. Įprastai CTM metu pakitimai nekaupia kontrasto, tačiau kai kuriais atvejais gadolino kiekio padidėjimas gali būti stebimas periferinėse pakitusios zonos dalyse [16, 33].

Pokyčiai MRT vaizduose gali atsirasti po kelių savaičių nuo simptomų pasireiškimo, gali išnykti ar išlikti, net ir esant daliniam ar visiškam klinikiniam atsistatymui [34, 35].

Difuzijos vaizdinimo seka, arba DWI (angl. *Diffusion weighted imaging*), yra palyginti naujas MRT režimas, jautrus vandens judėjimui [36]. Kadangi pagrindinis CTM patogenezinis procesas yra osmosinis vandens ir elektrolitų disbalanso sutrikimas, DWI yra geresnis ankstyvo patofiziologinio pokyčio nustatymo metodas.

A. Kimberly su kolegomis vieni pirmųjų nurodė difuzijos apribojimus centrinėje tilto dalyje, kaip pirminį centrinės tiltinės (osmosinės) mielinolizės vaizdą. Jų pranešime apibūdinamas padidėjęs difuzijos apribojimas ir sumažėjusios tariamo difuzijos koeficiento (angl. *Apparent diffusion coefficient*, ADC) vertės centrinėje tilto dalyje per pirmąsias 24 valandas nuo kvadriplegijos pradžios ir be reikšmingų kitų signalų pokyčių konvenciniuose MRT

vaizduose. Praėjus 5 dienoms, MRT tyrime stebėtas ribotos difuzijos dažnis tilte padidėja dydžiu ir plotu, ADC vertės grįžta iki pradinio lygio (per 3–4 savaites) ir atsiranda signalų pokyčių T1W, T2W ir FLAIR vaizduose [37–41].

Panašūs pakitimai gali būti EPM metu, kai MRT stebimi abipusiai hiperintensiniai pamato branduoliai T2W ir FLAIR sekose, jie yra hipointensiniai T1W vaizduose ir fiksuojama difuzijos restrikcija. Diferencijuojant minėtus MRT požymius, pirmiausia reikėtų pagalvoti apie hipoglikemiją ir hipoksinę išeminę encefalopatiją. Hipoglikemija gali būti atmetama tiriant gliukozės kiekį kraujyje, o hipoksija – išsiaiškinus ligos anamnezę. Ūminis metabolinių toksinų poveikis CNS, pavyzdžiui, apsinuodijimas anglies monoksidu ir hiperamonemija, taip pat pasireiškia panašiais MRT požymiais kaip EPM, tačiau apsinuodijimą galima atmesti, remiantis ligos anamneze. Wernicke encefalopatijos metu dažniausiai pasitaiko asimetriškas pažeidimo vaizdas; būdingas gumburo, periakvedukinės zonos, speninių kūnų, keturkalnio pakenkimas ir kontrasto kaupimas, petechinės hemoragijos. Be to, stebimi klinikiniai vitamino B1 trūkumo požymiai. Creutzfeldt-Jakobo ligai yra būdingi T2W/FLAIR sekose hiperintensiniai pamato branduoliai, gumburas, žievė ir difuzijos restrikcija DWI/ADC sekose. Giliųjų smegenų venų trombozė gali būti atmetama, atlikus MRT su kontrastu. Flaviviruso encefalitą (pvz., Japonijos encefalitą) galima patvirtinti, jei yra karščiavimas ar klinikiniai encefalito požymiai. Kaip galimos ligos, taip pat svarstyti užpakalinės grįžtamios encefalopatijos sindromas, tačiau jam būdingas aukštas ADC, o OM atveju priešingai – mažas ADC, ir smegenų kamieno glioma, kuriai būdingas masės efektas ketvirtam skilveliui, tačiau tai nepasireiškia OM metu [42].

GYDYMO GALIMYBĖS

Patvirtintų CTM gydymo rekomendacijų nėra. Literatūroje aprašytos keturios gydymo galimybės. Tai tirotropiną išskiriančio hormono (TIH) (angl. *Thyrotrophin Releasing Hormone*, TRH) paskyrimas, gydamosios aferezės, gliukokortikoidų, kaip monoterapijos kartu su gydamosiomis aferezėmis (GA), ir intraveninių imunoglobulinų (IVIG) vartojimas.

Aprašytos kelios sėkmingos TIH vartojimo istorijos [43–45]. Vieno klinikinio atvejo metu kasdien 6 savaites į veną buvo skiriama 0,6 mg TIH [45]. Būklė pradėjo gerėti po kelių dienų ir, pabaigus gydymo kursą, ligonis visiškai pasveiko. Tikslus terapinis TIH veikimo mechanizmas nėra žinomas. Greičiausiai TIH poveikis panašus į levodopos, kartu jis pagerina vietinę kraujotaką.

Paskelbtas klinikinis atvejis [46], kai, siekiant perspėti tolesnį OM vystymąsi, paskirta 375 mg/d metilprednizolono į veną, gautas teigiamas efektas. Manoma, kad gliukokortikoidai stabilizuoja hemoencefalinį barjerą, slopina mielotoksinių citokinų patekimą ir skatina remielinizaciją [47]. Tačiau imunosupresuotiems pacientams po kepenų transplantacijos, ypač tiems, kurie vartojo ciklosporiną, šis gydymo metodas netinka [48].

Gydamosios aferezės taip pat buvo efektyvios gydant CTM, kadangi jų metu pašalinamos mielotoksinės medžiagos. GA kiekis ir gydymo trukmė kiekvienam pacientui skiriasi, atsižvelgiant į būklės sunkumą, simptomų manifestaciją ir atsaką į gydymą [49]. D. Bibl su kolegomis sėkmingai gydė tris jaunas moteris su CTM gydamosiomis aferezėmis [49]. Šioms trims pacientėms gydymo kursas užtruko nuo trijų iki septynių savaičių, o jų neurologinės būklės pagerėjo per du–dvylika mėnesių. Kitas gydymo būdas – IVIG 0,4 g/kg per dieną 5 dienų kursas. Šio gydymo poveikis yra susijęs su mielotoksinių medžiagų ir anti-mielininių antikūnų susidarymo sumažėjimu ir remielinizacijos palaikymu [48]. K. Atchaneeyasakul su bendradarbiais apžvelgė daugumą paskelbtų CTM atvejų, kai gydymui buvo skirta IVIG ir (ar) GA [50]. Visų tiriamųjų pacientų neurologinė būklė pagerėjo, tačiau dalis jų liko su neurologiniu deficitu. Daugeliu aprašytų CTM atvejų, sėkmingai gydytų IVIG ir (ar) GA, gydymas buvo pradėtas pirmąją simptomų atsiradimo savaitę. Kai gydymas būdavo inicijuotas praėjus daugiau laiko, neurologinis pagerėjimas būdavo ne toks ryškus [50].

SIMPTOMINIS GYDYMAS

Išsivysčius hiponatremijai, yra nelengva suvaldyti psichikos ir elgesio sutrikimus. Pirmiausia reikėtų gydyti pagrindinę ligą, nes daugelis ligonių turi sunkių kepenų ir kitų organų funkcijos sutrikimų, kurie gali sustiprinti encefalopatiją, susijusią su CTM. Nors simptominis ūmios sumišimo būklės gydymas yra sudėtingas ir nestandartizuotas, tačiau skiriami atipiniai antipsichotiniai vaistai mažomis dozėmis ribotą laiką gali padėti suvaldyti elgesio sutrikimus. D. Bridgeford ir kolegų straipsnyje [52] pažymėta, kad, paskyrus metilfenidato, pagerėjo nuotaika, eisena, sustiprėjo motyvacija.

Daugeliu atvejų OM pasekmės gali būti gydomos. Pavyzdžiui, ekstrapiramidiniams parkinsoniniams simptomams mažinti skiriami levodopos preparatai, pasikartojantiems traukulių priepuoliams slopinti – vaistai nuo epilepsijos [53].

Ypač svarbios bendrosios terapinės priemonės, kurios turi būti taikomos pradinėje gydymo fazėje. Joms priskiriama: visavertė mityba, vandens ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimų korekcija, priešedeminis gydymas, taip pat pneumonijos, trombozių, kontraktūrų ir pragulų profilaktika, reabilitacinės priemonės [9].

TINKAMA HIPONATREMIJOS KOREKCIJA – PAGRINDINĖ PROFILAKTIKOS PRIEMONĖ

Pagrindinė osmosinės demielinizacijos profilaktika yra tinkamas hiponatremijos gydymas. Hiponatremiją galima koreguoti hipertoniiniu natrio chlorido tirpalu. Gydant hiponatremiją, svarbu užkirsti kelią tolesniam natrio koncentracijos serume kritimui, sumažinti intrakranijinį spau-

dimą, palengvinti hiponatremijos simptomus ir išvengti per greitos Na⁺ korekcijos. Balanso atstatymo greitis priklauso nuo to, ar yra neurologinių simptomų. Kai hiponatremija išsivysto greitai ir pasireiškia kartu su neurologiniais simptomais, būtina sparčiau koreguoti disbalansą, ir priešingai, jeigu ji vystosi lėtai [54].

Gydant ūminę simptominę hiponatremiją ir vidutinio sunkumo ar labai sunkią lėtinę hiponatremiją, natrio koncentracija plazmoje turi padidėti tik 1–2 mmol/l per valandą ir ne daugiau kaip 4–6 mmol/l per pirmąsias 24 valandas bei neviršijant 8 mmol/l per bet kurias kitas 24 valandas, iki kol bus pasiekta 130 mmol/l Na⁺ koncentracija serume. Pacientams, kuriems reikalingas neatidėliotinas gydymas, Na koncentracija 4–6 mmol/l turi būti padidinta greitai – per 6 valandas ar trumpiau. Likusias 24 valandas turi būti palaikoma pastovaus lygio natrio serumo koncentracija, kad būtų išvengta pernelyg sparčios korekcijos. Rekomenduojama kas valandą tirti natrio koncentraciją serume, kad būtų užtikrintas natrio didėjimas norimu greičiu, o lėtinės hiponatremijos metu – kas 4 valandas [54, 55]. Jei natrio kiekis padidėja pernelyg greitai, į veną lašinama dekstrozės tirpalo arba skiriama gerti, arba lašinama per zondą vandens, kad natrio lygis vėl sumažėtų. Taip pat turėtų būti stebima diurezė. S. Oya su kolegomis [51] aprašė klinikinę situaciją, kai 76 metų vyro, sergančio ūminiu antinksčių nepakankamumu, būklė po ryškios hiponatremijos korekcijos (pradinė natrio koncentracija serume – 106 mmol/l), neviršijant 12 mmol/l per 24 valandas natrio didinimo ribos, ketvirtą parą labai pablogėjo: išsivystė koma, tetraparezė, abipusė hiperrefleksija. Natrio koncentracija tuo metu buvo 132 mmol/l. Įtariant CTM, ligoniui buvo sukelta hiponatremija, intranasaliai skiriant desmopresino ir 2 litrus 5 % dekstrozės tirpalo į veną per 12 valandų. Pasiekta 120 mmol/l natrio koncentracija, kuri per 48 valandas pamažu koreguota iki 129 mmol/l – neurologinė simptomatika išnyko. Atliktose galvos smegenų KT po 13 dienų ir galvos smegenų MRT po 20 dienų pakitimų nestebėta. Ligonis išrašytas į namus be neurologinio deficito.

Atsižvelgiant į hiponatremijos etiologiją, kitos gydymo galimybės gali būti kilpiniai diuretikai, geriamosios druskos tabletės, šlapalas enteraliai su saldikliais, kalio papildai ar vazopresino receptorių antagonistai [54, 55].

PROGNOZĖ

Kadangi OM klinikiniai simptomai ir radiologiniai vaizdai tarpusavyje nekoreliuoja [30, 33], todėl sunku nuspėti klinikinės eigos vystymąsi ir prognozę. R. Abbott su kolegomis, ištyrę 34 OM pacientus, pranešime paskelbė, kad mirtingumas tarp jų buvo 6 %, 30 % – simptomai išnyko visiškai, 32 % – liko tam tikrų simptomų, tačiau jie buvo nepriklausomi nuo kitų asmenų. Likusių pacientų (32 %) būklė taip pat pagerėjo, tačiau jiems reikėjo kito asmens pagalbos [56]. Kitame tyrime R. Martin su kolegomis nurodo, kad bendras OM pacientų mirštamumas yra 40–50 % [14]. P. B. Rao su kolegomis [8] aprašė 17 intensyvios terapijos

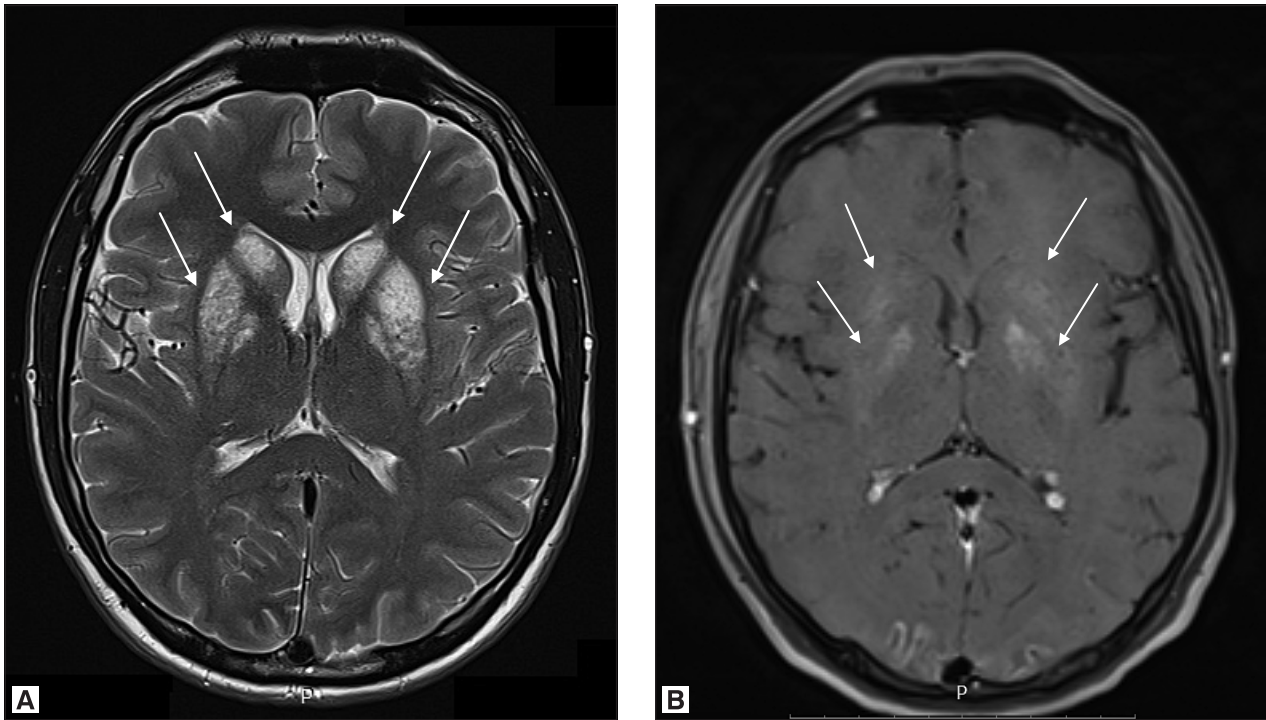


1 pav. Paciento galvos smegenų kompiuterinė tomografija. Pamato branduoliuose rodyklėmis parodytos simetriškos žemo tankio zonos.

skyriaus OM pacientų, iš kurių 24 % išnyko neurologinė simptomatika, 47 % išliko neurologinis deficitas, 18 % liko vegetacinės būklės. Mirtingumas siekė 12 %. Taigi, OM išėjimi gali būti tiek mirtis, tiek negalios atsistatymas iki buvusio funkcinio lygio.

KLINIKINIS ATVEJIS

30 metų vyras 2017 m. liepos mėn. kreipėsi į Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Skubios pagalbos skyrių (VUL SK SPS) dėl pablogėjusios regos, galvos skausmo epizodų (iki 6–7 balų pagal vizualinę analoginę skalę), sutrikusios koordinacijos, drebulio priepuolių, dėl ko būdavo sunku rašyti, valgyti. Iš anamnezės sužinota, kad pacientas prieš tris savaites gausiai vartojo alkoholio, rūkė kanabinoidų ir buvo netekęs sąmonės apie dvi valandas. Kitą dieną sukarščiavo, pradėjo vartoti antibiotikų (ciprofloksacino 500 mg 2 kartus per dieną, visą kursą) ir nesteroidinių vaistų nuo uždegimo. Minėti nusiskundimai, išryškėję po šešių dienų, pamažu progresavo. Apžiūrint į VUL SK SPS atvykusį pacientą, objektyviai stebėtos sulėtintos akių sakados, hipomimija, padidėjęs raumenų ekstrahiramidinis tonusas (ryškesnis rankose, kairėje labiau nei dešinėje), intencinis rankų tremoras, bradikinezija. Kraujo serume nustatytas padidėjęs kepenų fermentų kiekis (alanininė transaminazė – 103 TV/l, aspartato aminotransferazė – 71 TV/l, gama gliutamiltanspeptidazė – 175 TV/l, šarminė fosfatazė – 72 TV/L), narkotinių medžiagų šlapime neaptikta; geležies, feritino, vario ir ceru-



2 pav. Paciento galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija

(A) T2 sekose abipus lęšiniai, uodeguotieji branduoliai padidėjusio signalo intensyvumo. Parodyta rodyklėmis.
(B) T1 sekose abipus lęšiniai, uodeguotieji branduoliai netolygiai hiperintensiniai. Parodyta rodyklėmis.

loplazmino koncentracijos atitiko normą. Atliktas smegenų skysčio tyrimas buvo be nuokrypių, antikūnų prieš erkinio encefalito virusą ir *Borrelia burgdorferi* nenustatyta. Paciento galvos smegenų KT tyrime stebėtos abipus pamato branduoliuose simetriškos žemo tankio zonos (1 pav.). Patikslinimui atlikta galvos smegenų MRT. T2 sekose abipus lęšiniai ir uodeguotieji branduoliai buvo padidėjusio signalo intensyvumo, T1 sekose stebėti netolygūs hiperintensiniai židiniai (2 pav.), be difuzijos restrikcijos ir patologinio kontrastinės medžiagos kaupimo. Pagal ligos kliniką (ūmiai išsivystęs parkinsoninis sindromas), esant pakitimams galvos smegenų MRT tyrime, kuriuos radiologas įvertino kaip atitinkančius ekstrapontinės mielinolizės vaizdą, ir atmetus kitus susirgimus, ligoniui diagnozuota ekstrapontinė mielinolizė su parkinsoniniu sindromu. Gydymui paskirta levodopos su benserazidu 200 mg/50 mg 3 kartus per dieną. Gydomas ligoninėje pacientas pajuto subjektyvų pagerėjimą, jo nuomone, judesiai tapo laisvesni, sumažėjo drebulys, tačiau objektyviai ryškių pokyčių nestebėta. Ligonis toliau prižiūrimas ambulatoriškai.

Mūsų pacientui diagnozavome retesnę osmosinės mielinolizės sindromą – ekstrapontinę mielinolizę. Jis turėjo bent vieną iš pripažintų OM rizikos veiksnių – užsitęsusi girtavimą. Kanabinoidų rūkymo įtaka neaiški, literatūroje duomenų apie su kanabinoidais susietą OM nėra. Galima tik spėlioti apie hipoksijos įtaką EPM išsivystymui. Nors pacientas apie 2 valandas buvo be sąmonės, nebūtinai turėjo būti hipoksijos epizodas. Paciento vartoti vaistai nesiejami su OM.

APIBENDRINIMAS

Išsivysčius osmosinei mielinolizei ir praėjus ilgesniam laikui nuo simptomų pradžios, didėja negrįžtamų sveikatos pokyčių rizika. Dėl to būtina laiku nustatyti pirminę priežastį ir atsižvelgti į patogenezinį mechanizmą. Svarbiausia – tinkamu greičiu koreguoti hiponatremiją, įvertinus greitos hiponatremijos korekcijos keliamus pavojus. Atstatant natrio disbalansą, reikia dažnai tirti natrio koncentraciją serume ir, esant per greitai korekcijai, reindukuoti hiponatremiją.

Literatūra

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: 154–72. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1959.02340140020004>
2. Victor M, Lauren R. Neurologic complications of alcohol abuse: epidemiologic aspects. *Adv Neurol* 1978; 19: 603–17.
3. Newell KL, Kleinschmidt-Demasters BK. Central pontine myelinolysis at autopsy: a twelve-year retrospective analysis. *J Neurol Sci* 1996; 142: 134–9. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(96\)00175-X](https://doi.org/10.1016/0022-510X(96)00175-X)
4. Berlitz P. Die zentrale pontine Myelinolyse. *Nervenarzt* 1986; 57: 624–33.
5. Valsamis MP, Peress NS, Wright LD. Central pontine myelinolysis in childhood. *Arch Neurol* 1971; 25: 307–12. <https://doi.org/10.1001/archneur.1971.00490040033004>
6. McKee A, Winkelmann M, Banker B. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: Relationship to serum

- hyperosmolarity. *Neurology* 1988; 38: 1211–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.8.1211>
7. Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: A report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987; 6: 262–70.
 8. Rao PB, Azim A, Singh N, et al. Osmotic demyelination syndrome in Intensive Care Unit. *Indian J Crit Care Med* 2015; 19: 166–9. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.152760>
 9. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002; 47: 3–10. <https://doi.org/10.1159/000047939>
 10. Murdoch M, Chang M, McVicar J. Central pontine myelinolysis after liver transplantation: A case report. *Transpl Int* 1995; 8: 399–402. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.1995.tb01543.x>
 11. Chang Y, An D, Xing Y, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis associated with acute hepatic dysfunction. *Neurol Sci* 2012; 33: 673–6. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0838-3>
 12. Cui R, Fayek S, Rand EB, et al. Central pontine myelinolysis: A case report and clinical-pathological review. *Pediatr Transplant* 2012; 16: E251–6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2011.01591.x>
 13. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, et al. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 326–31. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.201764>
 14. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(Suppl III): iii22–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045906>
 15. Tarhan NC, Agildere AM, Benli US, et al. Osmotic demyelination syndrome in end stage renal disease after recent hemodialysis: MRI of the brain. *AM J Roentgenol* 2004; 182: 809–16. <https://doi.org/10.2214/ajr.182.3.1820809>
 16. Venkatanarasimha N, Mukonoweshuro W, Jones J. AJR teaching file: Symmetric demyelination. *AM J Roentgenol* 2008; 191(3 Suppl): S34–6. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.7052>
 17. Norenberg MD. A hypothesis of osmotic endothelial injury: A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1983; 40: 66–9. <https://doi.org/10.1001/archneur.1983.04050020028004>
 18. Kleinschmidt-DeMasters BK, Norenberg MD. Rapid correction of severe hyponatremia causes demyelination: Relation to central pontine myelinolysis. *Science* 1981; 211: 1068–70. <https://doi.org/10.1126/science.7466381>
 19. Aslan H, Donmez FY, Hekimoglu OK, et al. The magnetic resonance spectroscopy findings of extrapontine myelinolysis in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Neurol Sci* 2012; 33: 391–4. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0729-7>
 20. Sterns RH, Thomas DT, Herndon RM. Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia. *Kidney Int* 1989; 35: 69–75. <https://doi.org/10.1038/ki.1989.9>
 21. Renjen PN, Chaudhari D, Namala V. Central pontine and extrapontine myelinolysis. *Apollo Medicine* 2016; 21: 220–3. <https://doi.org/10.1016/j.apme.2016.11.001>
 22. Kucharczyk J, Arief AI. Hypoxic and ischemic hypoxia exacerbate brain injury associated with metabolic encephalopathy in laboratory animals. *J Clin Invest* 1994; 93: 256–64. <https://doi.org/10.1172/JCI116953>
 23. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Lopez-Chozas JM, Fernandez-Bolanos R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006; 47(12): 1990–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00861.x>
 24. Casulari LA, Costa KN, Albuquerque R, Naves LA, et al. Differential diagnosis and treatment of hyponatremia following pituitary surgery. *J Neurosurg Sci* 2004; 48: 11–8.
 25. Tanneau RA, Pennec YL, Jouquan J, Le Menn. Cerebral salt-wasting in elderly patients. *Ann Intern Med* 1987; 107(1): 120. https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-1-120_1
 26. Maesaka JK. An expanded view of SIADH, hyponatremia and hypouricemia. *Clinical Nephrology* 1996; 46: 79–83.
 27. Ishikawa SE, Saito T, Kaneko T, Okada K, et al. Hyponatremia responsive to flurocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 1987; 106: 187–91. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-106-2-187>
 28. Al Mufti H, Arief AI. Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome. Combined cerebral and distal tubular lesion. *Am J Med* 1984; 77: 740. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90377-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90377-2)
 29. Pfister HW, Einhäupl KM, Brandt T. Mild central pontine myelinolysis: A frequently undetected syndrome. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1985; 235: 134–9. <https://doi.org/10.1007/BF00380982>
 30. Chalela J, Kattah J. Catatonia due to central pontine and extrapontine myelinolysis: case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 692–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.5.692>
 31. Goebel HH, Zur PH. Central pontine myelinolysis: A clinical and pathological study of ten cases. *Brain* 1972; 95: 495–504. <https://doi.org/10.1093/brain/95.3.495>
 32. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci* 2010; 339: 561–7. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181d3cd78>
 33. Graff-Radford J, Fugate J, Kaufmann T, et al. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(11): 1063–7. <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0239>
 34. Menger H, Jörg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n=44). *J Neurol* 1999; 246: 700–5. <https://doi.org/10.1007/s004150050435>
 35. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: Central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 691–7. <https://doi.org/10.1097/00019052-200012000-00014>
 36. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 591–9. <https://doi.org/10.2214/ajr.159.3.1503032>
 37. Chu K, Kang DW, Ko SB, Kim M. Diffusion-weighted MR findings of central pontine and extrapontine myelinolysis. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 385–8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.00096.x>
 38. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217: 331–45. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv24331>
 39. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM, et al. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion weighted imaging. *AM J Neuroradiol* 2004; 25: 210–3.
 40. Cramer SC, Stegbauer KC, Mukai J, et al. Decreased diffusion in central pontine myelinolysis. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1476–9.
 41. Dervisoglu E, Yegenaga I, Anik Y, et al. Diffusion magnetic resonance imaging may provide prognostic information in

- osmotic demyelination syndrome: report of a case. *Acta Radiol* 2006; 47: 208–12. <https://doi.org/10.1080/02841850500479677>
42. Babanrao SA, Prahladan A, Kalidos K, Ramachandran K. Osmotic myelinolysis: Does extrapontine myelinolysis precede central pontine myelinolysis? Report of two cases and review of literature. *Indian J Radiol Imaging* 2015; 25(2): 177–83. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.155870>
 43. Konno S, Nakagawa T, Hayashibe Y, et al. A case report of myelinolysis associated with serum hyperosmolality after open heart surgery. *Kyobu Geka* 1993; 46: 150–4.
 44. Wakui H, Nishimura S, Watahiki Y, Endo Y, et al. Dramatic recovery from neurological deficits in a patient with central pontine myelinolysis following severe hyponatremia. *Jpn J Med* 1991; 30: 281–4. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.30.281>
 45. Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, et al. Extrapontine myelinolysis: treatment with TRH. *Rev Neurol* 1998; 154: 163–5.
 46. Nishino K, Yasuda T, Kowoda M. A case of central pontine myelinolysis with neurological recovery after administration of glucocorticoid. *No To Shinkei* 1991; 43: 483–8.
 47. Rodriguez M, Miller DJ, Lennon VA. Immunoglobulins reactive with myelin basic protein promote CNS remyelination. *Neurology* 1996; 46: 538–45. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.538>
 48. Finsterer J, Engelmayr E, Trinkla E, Stiskal M. Immunoglobulins are effective in pontine myelinolysis. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 110–3. <https://doi.org/10.1097/00002826-200003000-00009>
 49. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, Jüngling G, et al. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999; 353: 55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01145-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01145-9)
 50. Atchaneeyasakul K, Tipirneni A, Gloria S, Berry AC, et al. Osmotic demyelination syndrome: plasmapheresis versus intravenous immunoglobulin. *Intern Emerg Med* 2016; 12: 123. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1452-4>
 51. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology* 2001; 57: 1931–2. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1931>
 52. Bridgeford D, Arciniegas DB, Batkis M, et al. Methylphenidate treatment of neuropsychiatric symptoms of central pontine myelinolysis. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 657–60. <https://doi.org/10.15288/jsa.2000.61.657>
 53. Alleman AM. Osmotic demyelination syndrome: Central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35(2): 153–9. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2013.09.009>
 54. Hsu MT, Choi WC. Extrapontine myelinolysis: A case report. *J Emerg Crit Care Med* 2008; 19: 4.
 55. Sterns RH. Overview of the treatment of hyponatremia in adults. In: Forman JP, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2017. Inc. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-hyponatremia-in-adults> (Accessed 3 November, 2017).
 56. Abbott R, Silber E, Felber J, Ekpo E. Osmotic demyelination syndrome. *BMJ* 2005; 331: 829–30. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7520.829>
 57. Guerrero R, Pumar A, et al. Early hyponatraemia after pituitary surgery: cerebral salt-wasting syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 611–6. <https://doi.org/10.1530/EJE-06-0659>

G. Rutkauskaitė, A. Klimašauskienė

OSMOTIC MYELINOLYSIS SYNDROME (PONTINE MYELINOLYSIS AND EXTRAPONTINE MYELINOLYSIS): LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

Summary

Central pontine myelinolysis is described as osmotic myelinolysis syndrome which usually occurs as a consequence of rapid correction of hyponatremia. Pontine myelinolysis is divided into central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. Hyponatremia is commonly found in patients with chronic alcoholism and malnutrition and can be caused by liver diseases, the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, as well as adrenal insufficiency and iatrogenic disorders. There are several pathophysiologic mechanisms that explain the development of osmotic myelinolysis. A biphasic clinical course is characteristic. The primary symptoms are encephalopathy and/or seizure attacks due to hyponatremia followed by regeneration during normonatremia and, after several days, a deterioration may manifest with focal neurological symptoms, mental and behavioral disorders. The earliest intrinsic brain changes can be seen in the MRT DWI images. There are no approved recommendations for the treatment of osmotic myelinolysis, however, the literature describes four successful cases when treating patients with thyrotropin-releasing hormone, plasmapheresis therapy, corticosteroids and intravenous immunoglobulins. Osmotic myelinolysis can be prevented by increasing the serum sodium concentration by 4 to 6 mmol/L in a 24-hour period and the maximum rate of correction should be 8 mmol/L in other 24-hour periods. With proper recognition and therapy, the outcomes of osmotic myelinolysis can improve. We present a case report of a 30-year-old male patient with parkinsonian syndrome when magnetic resonance imaging confirmed extrapontine myelinolysis.

Keywords: osmotic myelinolysis, central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis, hyponatremia.

Gauta:
2018 01 02

Priimta spaudai:
2018 01 26