

## Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu

Dr. Fadıl ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Dr. Recep SANCAK<sup>1</sup>, Dr. Lütfi İNCESU<sup>2</sup>,

Dr. Davut ALBAYRAK<sup>1</sup>, Dr. Kemal BAYSAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Radyoloji Anabilim Dalı

✓ Hiponatremi, hastanede yatan hastalarda en sık görülen elektrolit bozukluğudur. Şiddetli semptomatik hiponatremi (serum sodyum düzeyi <120 mmol/L) kalıcı beyin hasarına veya ölüme neden olabilir. Buna karşın pek çok yazar hızlı düzeltmenin pontin ve ekstrapontin miyelinolizise neden olduğunu bildirmiştir. Bundan dolayı hiponatreminin tedavisi tartışmalıdır. Biz, şiddetli semptomatik hiponatreminin tedavisi sonrasında gelişen ve osmotik demiyelinizasyon sendromunun tipik klinik bulgularını gösteren ve MR görüntülemesi ile desteklenen bir olgu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Hiponatremi, osmotik demiyelinizasyon.

✓ Hyponatremia is the most common electrolyte disturbance seen in the hospitalized patients. Severe symptomatic hyponatremia (serum sodium concentration < 120 mmol per liter) may be associated with permanent brain damage or death. However, many authorities have reported that rapid correction causes pontine and extrapontine myelinolysis. Therefore, the treatment of hyponatremia is controversial. We present a patient had a neurologic syndrome with clinical findings typical of pontine and extrapontine myelinolysis, which developed after the treatment of severe hyponatremia.

**Key words:** Hyponatremia, osmotic demyelination.

**S**antral pontin ve ekstrapontin miyelinolizis (SMP/EMP) olarak da adlandırılan osmotik demiyelinizasyon sendromu (ODS), beynin diğer bölgelerini de tutabildiği gibi, asıl olarak bazal ponsu etkileyen bir demiyelinizasyon hastalığıdır<sup>(1-3)</sup>. Patogenezi tam anlamıyla açıklanamamıştır. Fakat giderek çoğalan deneysel ve klinik kanıtlar hiponatreminin hızlı veya aşırı düzeltilmesi sonucu geliştiğini gösteriyor<sup>(2,4-6)</sup>. Bunun yanında yakın zamanlarda hiponatremi, hiperglisemi veya azotemi gibi hiperosmolalite durumlarında da görüldüğü bildirilmiştir<sup>(7-9)</sup>. Hastalık genellikle ölümcüldür. Olguların çoğunluğu erişkinlerde görülür. Bununla birlikte 3 yaşındaki kadar küçük çocuklarda da bildirilmiştir. Çocuklarda genellikle adrenal yetmezlik, beyin tümörü, karaciğer hastalığı ve malnütrisyon gibi altta yatan ciddi hastalıklar vardır<sup>(1)</sup>.

Biz, postoperatif olarak gelişen hiponatreminin tedavisi sonrasında ortaya çıkan ve daha sonra geriye dönüş gösteren bir ODS olgusunu sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

Dokuz yaşında kız, havale geçirme yakınmasıyla çocuk acil polikliniğine getirildi. Başka bir hastaneden sevk edilen hastanın epikrizinden ve hemşire olan annesinden öğrenildiğine göre; bir hafta önce trafik kazası geçiren hastaya laparotomi yapılmış. Karaciğer sağ lobunda 6-7 cm'lik kapsül yırtılması ve retroperitoneal hematoma saptanmış. Operasyondan sonra bilinci açık ve genel durumu iyi olan hasta 5. günde baş ağrısı ve bulantıdan yakınmış. Az miktarda kusmuş. Altıncı günde kısa süreli jeneralize tarzda konvülsiyon geçirmiş. Nöbet diazepam ile durmuş. Bu sırada yapılan biyokimya incelenmesinde serum

sodyum (Na) düzeyinin 115 mmol/L olarak saptanması üzerine hiponatremi tedavisine başlanmış. Oniki saat sonra yeni bir konvülsiyon geçirmesi nedeni ile ileri tetkik ve tedavi için hastanemize sevk edilmiş.

Öz ve soygeçmiş sorgulamasında özellik yoktu.

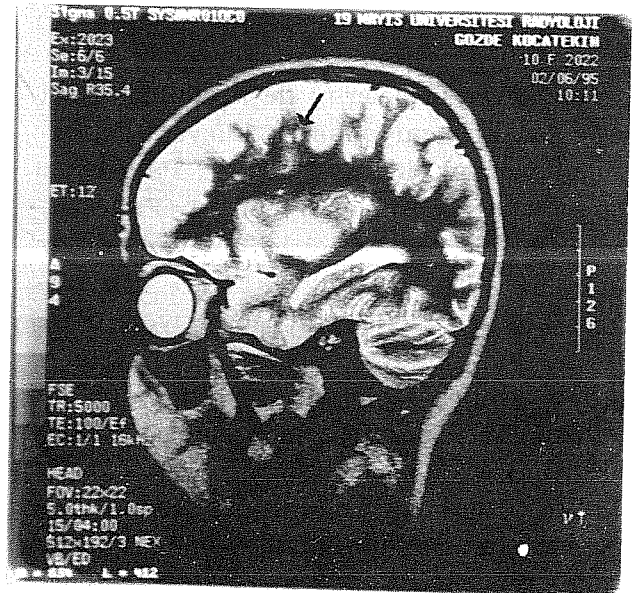
Fiziksel incelemede genel durumu kötü, uykuya eğilimliydi. kooperasyon kuramıyordu fakat sözel uyarıyla gözlerini açıyordu. Alında sütüre edilmiş cilt kesisi vardı. Pupiller midriyatikti. Periferik nabızları dolgun ve ritmik, solunumu yeterli ve düzenliydi. Karın normal bombeliktaydı. Defans ve rebound yoktu. Median operasyon kesisinin sağ yanında Douglas ve karaciğer kapsülünün lasere olduğu bölgeden çıkan iki adet diren mevcuttu. Sağ kol 1/3 distal kısmında yumuşak doku şişliği ve krepitasyon vardı. Nörolojik incelemede DTR'ler simetrik ve hipoaktif, her iki plantar yanıt ekstensör idi.

Rutin idrar incelemesi normaldi. İdrar dansitesi 1010, idrar Na'u 20 mmol/L idi. Hb: 9.9 g/dl, Hct: %28.9, BK: 9000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı: 288000/mm<sup>3</sup>, periferik kan yayması incelemesi normaldi. Serum Na düzeyi 111mEg/L K: 4.6 mEg/L, ALT: 45IU, AST: 50IU, PO<sub>2</sub>: 85 mmHg idi Kranial BT normal olarak değerlendirildi. BOS incelemesi normaldi.

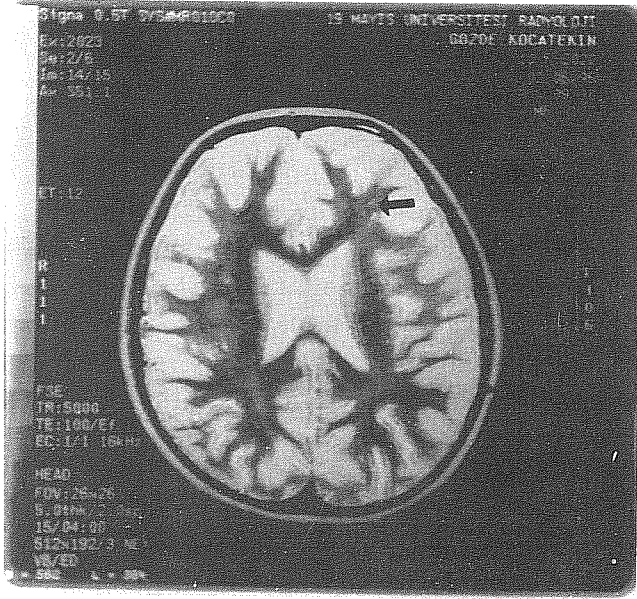
Yaklaşık olarak izotonik saline eşdeğer sıvının 80 ml/saat hızında (vücut yüzeyi 1.4 m<sup>2</sup>) IV verilmesiyle hiponatremi tedavisine başlandı. Sekiz saat sonunda serum Na düzeyi 115 mEg/L 16 saat sonunda 125 mEg/L olarak bulundu. Tedavi sıvısındaki Na miktarı 1/2 oranında azaltılarak tedaviye devam edildi. Hastanın yatışından yaklaşık 27 saat sonra Na 142 mEg/L K 3.4 mEg/L idi. Tedaviye başladıktan yaklaşık 12 saat sonra hastanın genel durumunda belirgin iyileşme görülmeye

başlandı. Hasta konuşabiliyor ve kooperasyon kurulabiliyordu. Ancak 48 saat kadar süren bu geçici iyileşme döneminden sonra, hastanın bilinci giderek kapandı. Antikonvülsif tedaviye yanıt vermeyen sol yüz yanısına ve sol koluna lokalize sürekli konvülsiyonları ortaya çıktı. DTR'leri hiperaktif idi. İki taraflı Babinski refleksi pozitif idi. Kranial BT si yaygın minimal serebral ödem olarak rapor edildi. 4 gün sonra çekilen MR görüntülenmesi normal olarak değerlendirildi. Aynı gün yapılan BOS incelemesi normaldi. Onbeş gün sonra tekrarlanan FSE T<sub>2</sub>-ağırlıklı (5000/100) MR görüntülenmesinde C1-7 düzeyinde santral s spinal kanalda hafif genişleme, frontal bölgelerde daha belirgin olmak üzere beyaz cevher içinde milimetrik boyutlarda birden çok hiperintens odaklar gözlemlendi (Şekil 1,2).

Komada kaldığı yaklaşık 5 haftalık süre boyunca yoğun destekleyici tedavi uygu-



**Resim-1** :Sagittal düzlemde FSE T<sub>2</sub>-ağırlıklı (5000/100) MR görüntülenmesinde milimetrik boyutlu hiperintens odaklar.



**Resim-2** : Aksiyel düzlemde FSE T<sub>2</sub>-ağırlıklı (5000/100) MR görüntülemesinde milimetrik boyutlu hiperintens odaklar.

landı. Sol vücut yarısına lokalize miyoklonik tarzdaki nöbetler kısmen kontrol altına alınabildi. Yatışından 5 hafta kadar sonra hastanın klinik durumunda dramatik bir iyileşme gözlenmeye başlandı. Yatışının 46. günü taburcu edilirken söylenenleri anlıyor, elini başına götürebiliyor, yardım edilirse ataksik tarzda yürüyebiliyordu. Boğuk sesler çıkarıyordu (hipofoni). Belirgin derecede yutma güçlüğü vardı. Farinks refleksi iki taraflı pozitif. DTR'ler solda hiperaktif, sağda normaldi. Babinski refleksi iki taraflı pozitif idi.

Hastaneden çıktıktan 15 gün sonra tekrar görülen hasta yardımsız yürüyebiliyordu. Yutma güçlüğü azalmıştı ve dizartrik biçimde konuşabiliyordu. annesi karbamazepin tedavisine rağmen günde birkaç kez sol kol ve yüzünün sol yarısına lokalize çok kısa süreli konvülsiyonlarının olduğu

nu söyledi. 1 ay sonra telefonla yapılan görüşmede, konvülsiyonlarının ve konuşma güçlüğüünün sürdüğü öğrenildi.

### TARTIŞMA

Santral pontin miyelinolizis (SPM) ilk olarak 1959'da Adams ve arkadaşları<sup>(10)</sup> tarafından tanımlandı. Bu araştırmacıların sundukları 4 alkolik ve malnütrisyonlu olgunun nekropsilerinde, ponsun santral bölgesini tutan simetrik lezyonlar vardı. 1960'dan itibaren simetrik demiyelinize lezyonların (pons tutulumu ile birlikte veya yalnız) serebellum, putamen, talamus, korpus kollozum, subkortikal beyaz cevher, hipotalamus, lateral genikulat cisimler, subtalamik çekirdekler ve substansia nigra gibi beyin diğer pekçok bölgesinde saptanması üzerine hastalık "pontin ve ekstra-pontin miyelinolizis" (EPM) olarak tanımlandı<sup>(6,11)</sup>. Daha sonraları klinik olarak hastalığın tipik bulgularını ve klinik gidişini gösteren fakat otopsi, BT yada MR incelenmesi ile kanıtlanmayan çok sayıda olgunun bildirilmesi nedeni ile Sterns ve arkadaşları<sup>(2)</sup> anatomik bir tanımlamayı nitelleyen SPM/EMP yerine klinik tanımlama için daha uygun olan ODS terimini öneriler.

Osmotik demiyelinizasyon sendromu, genellikle hiponatreminin hızlı düzeltilmesi sonucu gelişen nörolojik bir komplikasyondur. Bununla birlikte bazı araştırmacılar, ODS'nin hiponatremiye bağlı ensefalopatinin bir komponenti olduğunu ileri sürmüşlerdir<sup>(12)</sup>. Bu savın karşısında olanlar hiponatremik hastaların ve akut veya kronik su entoksikasyonu sonucu ölen hayvanların nekropsilerinde demiyelinizasyon gelişmediğini, yaygın beyin ödemi ve herniasyon dışında özgül nöropatolojik lezyon saptanmadığını bildirmektedirler<sup>(4,13)</sup>. Ayrıca köpek, tavşan ve sıçanlarla yapılan

kontrollü çalışmalar hiponatreminin hızlı düzeltilmesi sonucu miyelionolizis geliştiğini fakat hiponatreminin düzeltilmediği hayvanlarda miyelinolitik lezyon oluşmadığını göstermiştir<sup>(4,2,13,14)</sup>. Tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, genel olarak klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri 24 saatte 12 mEq/L, ve 48 saate 25 mEq/L'den daha fazla düzeltmenin ODS'ye neden olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalar özellikle ilk 24 saat içindeki hızlı düzeltmenin büyük önemini olduğunu vurgulamaktadır<sup>(2,6,15)</sup>.

Miyelinolitik lezyonun nasıl geliştiği belli değildir. Kapiller geçirgenlik artışı ve takiben ödeme yol açan vasküler değişiklikler olası mekanizma olarak ileri sürülmüştür. Vasküler değişikliklerin, endotel hücrelerinde incinmeye neden olan serum sodyumundaki hızlı yükselmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. Vasküler incinme kan beyin bariyerini etkileyebilir ve demiyelinizasyonu ilerleten enzimlerin (miyelinolitik faktörlerin) salınımına neden olabilir<sup>(1,2)</sup>. Asıl patolojik lezyon miyelin kılıflarının destrüksiyonudur. Aksonlar ve nöronlar görece olarak korunmuştur. Lezyonlar genellikle simetriktir ve gri beyaz cevher komşuluğunun geniş olduğu beyaz cevher alanları en sıklıkla etkilenirler<sup>(1)</sup>.

Klinik olarak hiponatreminin düzeltilmesinden kısa bir süre (ortalama 2-6 gün) sonra (bizim olgumuzda olduğu gibi) hiponatreminin düzeltilmesine paralel olarak gözlenen geçici bir iyileşme dönemini izleyerek ponsun ve/veya internal kapsül, bazal gangliyalara, serebellumun beyaz cevheri gibi, pons dışındaki bölgelerin disfonksiyonunu yansıtan bulgularla belirlenen progresif nörolojik bir sendrom gelişir. Konuşma ve yutma güçlüğü gibi psödosulber paralizi belirtileri, kortikospinal refleks değişiklikleri, tetraparazi veya pleji, ekstra

oküler kas felçleri, pupil değişiklikleri, konvülyonlar, tremor, inkontinans ve koma görülebilir. Genellikle ölümcüldür. Hasta sağ kalırsa "akinetik mutizm" gibi ağır veya dizartri gibi daha az cildi nörolojik defisitler kalabilir<sup>(1,2,15,16)</sup>.

Olguların çoğunda tanının ancak otopside konulmuş olmasına rağmen, antemortem olarak da tanı konulabilir. Klinik tanı radyolojik incelemelerle desteklenir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde BT normal olabilir. anormal BT bulguları, ponsun bazal kısmında veya pons dışı beyaz cevher alanlarında görülen, kitle etkisi göstermeyen hipodens lezyonlardan oluşur<sup>(17)</sup>. Tanıda MR görüntülemesi daha duyarlıdır. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde uzamış relaksasyon zamanları (T1 de hipointens, T2 de hiperintens odaklar) görülür<sup>(18,19)</sup>. Bütün bunların yanında literatürde yalnızca tipik klinik bulgular ve hastalığın klinik gidişine dayanılarak bildirilmiş pek çok olgu vardır.

Hastamızda postoperatif dönemde gelişen hiponatreminin düzeltilmesinden sonra, ODS'nin tipik klinik bulgularını gösteren bir klinik tablo gelişti. Hastanın T2 ağırlıklı MR görüntülenmesinde ODS ile uyumlu artmış intensite gösteren periventriküler ve subkortikal multipl odaklar gözlemlendi. Klinik bulgular, klinik gidiş ve MR görüntülemesi ile hastamıza ODS tanısı konuldu.

Hastamızdaki klinik gidiş "gecikmiş anoksik ansefalopati"ye de benzemektedir<sup>(3,16)</sup>. Ancak hastamızın öyküsünde anoksik bir evre yoktu. Ayrıca kliniğimizde takip sırasında hipoksinin klinik ve laboratuvar bulguları gözlenmedi. Solunumu her zaman yeterli düzeyde sürdürdü. Toplam 3 kez geçirilen jeneralize tarzındaki kısa süreli konvülsiyonların solunum fonksiyonunu bozarak şiddetli serebral anoksiye neden

olabileceği de düşünülemez. Bunun yanında, hastamızda olduğu gibi, miyelinolizise bağlı nörolojik kötüleşme hipoksiyi izleyenden daha erken ve daha hızlıdır. Ek olarak MR görüntülenmesinde saptanan simetrik, küçük, multipl lezyonlar geçikmiş anoksik ensefalopatide gözlenen diffüz lezyonlarla uyumlu değildir<sup>(16)</sup>.

Çocuklarda karaciğer hastalığına bağlı ODS gelişebileceği bildirilmiştir. Bizim hastamızda karaciğer kapsül yırtılması olmasına karşın, karaciğer parankiminde bir incinme yoktu ve karaciğer enzimleri normaldi. Bu nedenle ODS gelişimini açıklayabilecek en önemli etken hiponatreminin hızlı düzeltilmiş olmasıdır. Hızlı düzeltme kliniğimizin genel politikası değildir ve kliniğimizde hiponatreminin düzeltilmesi için hipertonic salin ender olarak kullanılmaktadır. Bu hastamızda da başlangıçta uygulanan sıvının sodyum içeriği yaklaşık 148 mEq/L idi. Hastanın 16 saat sonraki serum sodyum düzeyinin 125 mEq/L olarak saptanması üzerine verilen sıvının sodyum içeriği 1/2 oranında azaltıldı. Buna rağmen yatışın yaklaşık 27. saatinde serum sodyum düzeyinde total olarak 31 mEq/L'lik bir artış saptandı. Böyle bir artış istenmediği halde, bu sonuç, hiponatremi tedavisi sırasında karşılaşılan en önemli sorunlardan biri olan hastaya ait kişisel yanıt farklılığı ile açıklanabilir<sup>(14)</sup>.

### SONUÇ

Sonuç olarak, hekim hiponatremik bir hasta ile karşılaştığında hiponatremi yanında hızlı düzeltmenin riskini de gözönünde tutmalıdır. Eğer hasta konvülziyon geçirmiyorsa, su kısıtlaması, diüretiklerin veya hiponatremiye neden olabilecek diğer ilaçların kesilmesi gibi konservatif yöntemler serum Na düzeyinde yavaş bir

yükselme sağlayacaktır. Konvülziyon sırasında hipertonic (%3'lük) salin 1ml/kg/dakika hızda ve 12 dakikayı aşmayacak şekilde damardan verilebilir. Konvülziyon durunca Na düzeyini kabul edilebilir hiponatremik seviyeye çıkaracak kadar Na 6-8 saatlik sıvıya katılarak verilir. İstemeden fazla Na verilmesinden kaçınmak için sıvının küçük volümlü (50-100 ml'lik) şişelerle verilmesi uygundur. Sodyum düzeyi ilk 24 saatte 12 mEq/L den fazla yükseltilmemelidir. Daha sonraki günlerde çok daha küçük artışlar sağlanmalıdır. Tedaviye yanıtta önemli bireysel farklılıklar olabileceği unutulmamalıdır ve serum Na düzeyi yakından takip edilmelidir.

**Geliş Tarihi:** 18.09.1995

**Yayına Kabul Tarihi:** 04.10.1995

### KAYNAKLAR

1. Fishman MA. Disorders primarily of white matter. In Swaiman KF (ed.) Pediatric Neurology. Principles and Practices. Vol. 2. St louis. The C.V. Mosby Company, 1989; 755-775.
2. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. N Engl J Med 1986; 314:1535-1542.
3. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A protective study. N Engl J Med 1987; 317:1190-1195.
4. Kleinschmidt - De Masters BK, Norenberg MD. Rapid correction of prolonged hyponatremia causes demyelination: relation to central pontine myelinolysis. Science 1981; 211:1068-1070.
5. Ayus JC, Krothapalli RK, Armstrong

- DL. Rapid correction of severe hyponatremia in the rat: histopathological changes in the brain. *AM J Physiol* 1985; 248:F711-F719.
6. Lauren R, Karp BI. Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Lancet* 1988; I:1439-1441.
  7. McComb RD, Pfefier RF, Casey JH, et al. Lateral pontine and extrapontine myelinolysis associated with hypernatremia and hyperglycemia. *Neuropathol* 1989; 8:284-288.
  8. Esforzado N, Poch E, Cases A, et al. Central pontine myelinolysis secondary to frequent and rapid shifts in plasma glucose in diabetic hemodialysis patient. *Nephrol Dial Trasplant* 1993; 8:644-646.
  9. McKee AC, Winkelman MD, Banker MQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: Relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988; 38:1211-1217.
  10. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *arch Neurol Psychiatr* 1959; 81:154-172.
  11. Wright DG, Lauren R, Victor M. Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979; 102:361-3685.
  12. Tien R, Arieff AI, Kucharczyk W, et al. Hyponatremic encephalopathy: is central pontine myelinolysis a component? *Am J Med* 1992; 92:513-522.
  13. Lauren R. Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 1983; 13:232-242.
  14. Hlowsky BP, Loureno R. Encephalopathy and myelinolysis after rapid correction of hyponatremia. *Brain* 1987; 110:855-867.
  15. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med* 1994; 96:408-413.
  16. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314:1529-1535.
  17. Thompsson DS, Hutton JT, Stears JC, et al. Computerized tomography in the diagnosis of central and extrapontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1981; 38:243-246.
  18. Morlan L, Rodriguez E, Gonzales J, et al. Central pontine myelinolysis following correction of hyponatremia: MRI diagnosis. *Eur Neurol* 1990; 30:149-152.
  19. Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, et al. Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction hyponatremia: a prospective magnetic resonans imaging study. *Ann neurol* 1990; 27:61-66.