

Екстрапонтинний мієліноліз: особливості одного клінічного спостереження

М.М. Прокопів¹, М.В. Бондар², М.Я. Орел¹, М.А. Сєркова³, Т.І. Гайнутдінова³

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна

Анотація. Наведено власне клінічне спостереження випадку екстрапонтинного мієлінолізу у пацієнтки з дисциркуляторною гіпертонічною і дисметаболичною енцефалопатією та хронічним захворюванням нирок з курсами гемодіалізу. Детально описаний перебіг захворювання, клінічні симптоми, діагностичні заходи та лікувальна тактика.

Ключові слова: екстрапонтинний мієліноліз, синдром паркінсонізму, діагностика, лікування.

Вступ

Екстрапонтинний мієліноліз (ЕПМ) — захворювання, яке, на відміну від понтинного мієлінозу з локалізацією демієлінізуючого процесу лише в мості головного мозку (ГМ), характеризується локалізацією вогнищ поза мостом. Останні можуть знаходитися в мозочку, латеральних колінчастих тілах, гіпокампі, покритті, таламусі, зовнішній капсулі, хвостатому ядрі і бути як ізольованими, так і поєднаними.

ЕПМ належить до рідкісних синдромів. Статистика поширеності його невідома як в Україні, так і у світі.

Вперше ЕПМ описали D.G. Wright та співавтори у 1979 р. як процес, що супроводжує системні дисметаболичні розлади та клінічно проявляється синдромом Верніке — Корсакова [1]. Згодом інші автори описували ЕПМ, що характеризувався синдромом паркінсонізму, порушеннями свідомості, дистонічними явищами, кататонічним ступором, спастичними парезами з постуральним тремором кінцівок, які могли розвиватися ізольовано або в поєднанні один з одним [2–6]. Зазвичай клінічні прояви ЕПМ розвиваються в дорослому віці, однак в літературі описані випадки дебюту і у дітей [7].

Патогенез ЕПМ остаточно не визначений. Є дані про розвиток цього синдрому у пацієнтів, що перенесли нейрохірургічні втручання [3], мають внутрішньомозкові пухлини [5], неконтрольований цукровий діабет 2-го типу [8], хворіли на тяжку форму COVID-19 [6]. Разом з тим вважається, що виникнення ЕПМ не пов'язане з конкретним захворюванням, тому його часто розглядають як окремий клінічний синдром. У цілому ЕПМ патогенетично пов'язаний з розвитком у пацієнтів гострої або хронічної гіпонатріємії при рівні натрію <120 ммоль/л та її подальшої корекції, що призводить до осмотичного лізису олігодендрогліальних клітин та формування ділянок демієлінізації в речовині ГМ.

Основний метод діагностики — магнітно-резонансна томографія (МРТ) ГМ в аксіальній площині в режимах FLAIR, T2WI та DWI [9]. Однак час появи типових МРТ-змін та клінічних симптомів може не збігатися, що обмежує використання цього методу для ранньої діагностики. Зафіксовано також відсутність кореляції між розмірами вогнищ на МРТ та вираженістю неврологічної симптоматики [10].

Системні мультицентрові дослідження стосовно терапії ЕПМ на сьогодні відсутні через низьку поширеність патології. У різний час пропонували такі методи, як кортикостероїдна терапія, плазмаферез, терапія внутрішньовенними імуноглобулінами [11–14], однак остаточного рішення на користь одного із зазначених методів не прийнято.

Клінічний випадок

Пацієнтка Г., 51 рік. Звернулася до поліклініки КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» 4 міс тому. Скарги на слабкість та скутість у кінцівках, утруднення при пересуванні, складнощі в самообслуговуванні, насильницькі викручування правої ступні, погіршення слуху та зору, знижений фон настрою. Вищезазначені симптоми виникли за 1 міс до звернення, поступово їх вираженість збільшувалася.

З анамнезу відомо, що у пацієнтки відмічено спадкову дисплазію обох нирок; у віці 48 років розвинулася хронічна ниркова недостатність, яка досягла V ступеня. Впродовж останніх 6 міс 3 рази на тиждень проходить сеанси гемодіалізу. Артеріальна гіпертензія III стадії 3-го ступеня, ризик 4. Ішемічна хвороба серця: дифузний кардіосклероз, гіпертензивне серце, серцева недостатність I стадії. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, стадія компенсації. Анемія легкого ступеня. Вторинний гіперпаратиреоз. Вторинна гіперурикемія. Влітку 2022 р. проведено нейрохірургічне лікування з приводу видалення міжхребцевої кили на рівні L4–L5 та стенозу хребтового каналу.

На момент первинного звернення загальний стан середньої тяжкості. Пацієнтка гіперстенічної статури. Шкіра чиста, звичайного кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені, молочні залози без особливостей. Пастозність гомілок і стоп. Гіпотрофія м'язів правої гомілки. Температура тіла 36,6 °C. Пульс 72 уд./хв, ритмічний. Артеріальний тиск 130/70 мм рт. ст. Частота дихання 16 за хв. У легенях дихання жорстке. Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, збільшений, безболісний при пальпації, печінка біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний. Тазові функції контролює.

Неврологічний статус. Свідомість ясна, правильно орієнтована, емоційно лабільна, менінгеальні знаки відсутні. Очні щілини симетричні, зіниці D=S, фотореакції збережені. Об'єм рухів очних яблук повний, конвергенція ослаблена з обох боків, ністагм відсутній. Носогубні зморшки симетричні, кути рота D=S. Гіпомімія, сповільнене моргання. Мова тиха, затухаюча. Бульбарні розлади відсутні. Язик по середній лінії. Субкортикальні рефлекси позитивні. М'язовий тонус в кінцівках підвищений за пластичним типом. Зниження сили в руках до 4 балів, у ногах — до 3 балів. Рефлекси з рук пожвавлені, симетричні; черевні — відсутні, колінні пожвавлені D=S, ахіллові — відсутні з двох боків. Позитивний симптом Бабінського з обох боків. Дистонічний гіперкінез у правій стопі. Гіпестезія в сегменті L4 справа. Координаторні проби виконує з прома-

хуванням. У позі Ромберга не стійка. Таким чином, у неврологічному статусі відмічаються прояви синдрому паркінсонізму, локальної дистонії правої стопи, центрального тетрапарезу з переважанням його в ногах. Органічні неврологічні симптоми поєднуються з помірним когнітивним зниженням (21 бал за шкалою MoCA) з найбільш вираженим зниженням концентрації уваги та короткочасної пам'яті; пасивністю, безініціативністю, байдужим ставленням до свого стану.

Оглянута інфекціоністом, ревматологом, нейрохірургом.

Загальний аналіз крові (15.09.2022 р.): гемоглобін 98 г/л, еритроцити $3,41 \cdot 10^{12}$ /л, гематокрит 31,8%, лейкоцити $6,04 \cdot 10^9$ /л (нейтрофіли 50,5%, лімфоцити 40,5%, моноцити 6,2%, еозинофіли 0,9%, базофіли 0,9%), тромбоцити $293 \cdot 10^9$ /л, швидкість осідання еритроцитів 22 мм/год.

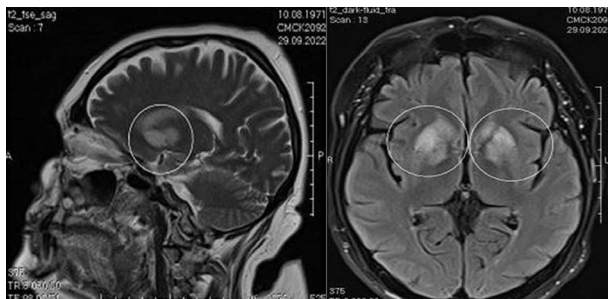
Біохімічний аналіз крові: глюкоза 8,61 ммоль/л, сечовина 13,97 ммоль/л, креатинін 945,4 ммоль/л, загальний білок 64,8 г/л, альбумін 39,1 г/л, феритин 412 нг/мл, аланінаміно-трансфераза 17,3 Од./л, аспартатаміно-трансфераза 13,2 Од./л, білірубін пряий 2,2 Од./л, холестерин 3,34 ммоль/л. Натрій 112 ммоль/л, калій 3,58 ммоль/л, хлор 95,2 ммоль/л, кальцій 2,3 ммоль/л, залізо 16,46 мкмоль/л, фосфор 1,38 ммоль/л. Паратиреоїдний гормон 36,9 нг/мл. Антитіла IgG до цитомегаловірусу 185,7 Од./мл, вітамін D 4,9 нг/мл, антитіла IgG до вірусу простого герпесу 1/2 типу 24,1 Од./мл. Фібриноген 254 мг/дл, протромбін за Звіком 81,3%. Таким чином, лабораторні дані підтверджують анемію I ступеня, підвищення рівня глюкози, сечовини та креатиніну у крові, зниження — натрію.

Загальний аналіз сечі: без патології.

Електрокардіограма (15.09.2022 р.): ритм синусовий, правильний, положення електричної осі серця горизонтальне, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

МРТ ГМ (рисунок): у проекції голівок хвостатих ядер, огорожі та лушпини симетрично з обох боків візуалізуються без чітких контурів ділянки гіперінтенсивного на T2WI та гіперінтенсивного на T1WI МРТ-сигналу. Висновок: зміни, що описані в ділянці підкіркових структур симетрично з обох боків, не виключають можливості ЕПМ (бліди кулі не залучені). Однак не виключаються токсико-метаболическі розлади або порушення церебрального метаболізму на фоні основного захворювання (хронічна ниркова недостатність, проведення гемодіалізу). На момент обстеження об'ємних змін у ГМ не визначено. Рекомендовано: клініко-лабораторно-томографічне зіставлення.

Рисунок МРТ головного мозку пацієнтки Г.



МРТ-знімки проконсультовані у кількох рентгенологів, які зійшлися на думці щодо відповідності змін ЕПМ.

Обговорення

На основі виявлених змін у неврологічному статусі, лабораторних показниках, МРТ-картини, наявних основних захворювань (хронічна ниркова недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет) схилиємося

до думки про наявний у пацієнтки синдром ЕПМ. Однак клінічний діагноз сформульовано так: «дисциркуляторна гіпертонічна і дисметаболическа енцефалопатія з екстрапонтинним мієлінолізом у вигляді центрального тетрапарезу, синдрому паркінсонізму, вираженого астенодепресивного синдрому».

Як зазначено вище, сучасні уявлення про патогенез ЕПМ пов'язують зі зниженням осмолярності плазми крові і розглядають його як осмотичний демієлінізуючий синдром.

В основі розвитку демієлінізуючого синдрому лежить осмотичне зневоднення структур ГМ (в першу чергу демієлінізація моста, що носить назву центрального мієлінолізу) на фоні відносної гіпернатріємії, яка розвивається у хворих з тривало існуючою гіпонатріємією в результаті швидкої корекції гіпонатріємії гіпертонічними розчинами натрію хлориду, як правило 3% розчином. Механізм розвитку осмотичного зневоднення структур центральної нервової системи і їх демієлінізації уявляється наступним чином. У нормі осмолярність внутрішньоклітинного середовища дорівнює осмолярності позаклітинного водного простору і за нормальної плазматичної концентрації натрію становить 285–290 мосм/л (1 мосм=17 мм рт. ст.). Осмос — фізичний процес переміщення розчинника через напівпроникну мембрану (для організму людини це переміщення води через біологічні мембрани) із розчину з нижчою концентрацією осмотично активних часток (іонів і недисоційованих молекул) у розчин з вищою концентрацією осмотично активних часток — у розчин з більш високою осмолярністю, з більш високим осмотичним тиском, до вирівнювання концентрацій осмотично активних часток. Осмолярність внутрішньоклітинного середовища створюють в основному солі калію, а осмолярність позаклітинного водного середовища/сектору — солі натрію. У разі тривалого існування гіпонатріємії виникає небезпека розвитку набряку/набухання нейронів і гліальних клітин ГМ через переміщення води під дією осмотичних сил із розчину з низькою осмолярністю (позаклітинний водний простір) у розчин з більш високою осмолярністю (внутрішньоклітинний водний простір) для вирівнювання осмолярності по обидва боки клітинної мембрани. У зв'язку з такою небезпекою клітини ГМ (нейрони і гліальні клітини) розпочинають виводити в позаклітинний водний сектор осмотично активні часточки — іони і недисоційовані молекули з метою урівноважити внутрішньоклітинний і позаклітинний осмотичний тиск. Але процес виведення з клітин ГМ осмотично активних часточок відбувається дуже повільно — протягом 5–7 діб, так само повільно відбувається і закачування в клітину осмотично активних часточок. Тому на фоні тривало існуючої гіпонатріємії в клітинах ГМ теж розвивається компенсаторна гіпоосмолярність. У разі швидкої корекції гіпонатріємії до нормальних концентрацій плазматичного натрію виникає стан, коли осмотичний тиск плазми крові і позаклітинного водного простору перевищує осмотичний тиск всередині нейронів і гліальних клітин, що викликає переміщення рідини з клітин у позаклітинний сектор з розвитком осмотичної дегідратації клітин і процесів демієлінізації. Вважається, що найбільш чутливими до осмотичного зневоднення є клітини кори ГМ, гіпокампа й епітелію ниркових каналців. Для уникнення процесу осмотичного зневоднення клітин на фоні тривало існуючої гіпонатріємії рекомендують проводити корекцію гіпонатріємії повільно — не швидше, ніж на 8 ммоль/л на добу, максимально допустима швидкість корекції плазматичної концентрації натрію — на 15 ммоль/л на добу — до рівня натріємії — 130 ммоль/л. Корекцію гіпонатріємії здійснюють 3% розчином натрію хлориду. Для того щоб підвищити концентрацію натрію в плазмі крові на 1 ммоль/л, необхідно перелити внутрішньовенно таку кількість 3% розчину натрію хлориду

в мілілітрах, яка відповідає масі тіла пацієнта в кілограмах. Щоб приготувати 100 мл 3% розчину натрію хлориду, необхідно до 80 мл 0,9% розчину натрію хлориду додати 20 мл 10% розчину натрію хлориду. Водночас пацієнтам із гіпонатріємією можуть бути призначені глюкокортикоїдні препарати, які виявляють високу мінералокортикоїдну активність, — гідрокортизон і флудрокортизон, які сприяють затримці натрію в організмі.

Разом з тим останні лабораторні аналізи пацієнтки вказують, крім зниження рівня натрію, на підвищення рівня креатиніну і сечовини. Вважають, що ЕПМ не розвивається у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, яким проводять гемодіаліз. Отже, можна припустити, що наявний у пацієнтки ЕПМ має певну давність і не є «свіжим», гострим процесом. Враховуючи цей факт, методи лікування, які можуть бути призначені таким хворим, для цієї пацієнтки є неприйнятними.

Призначено симптоматичне (синдромологічне) лікування. Для швидкого досягнення терапевтичного ефекту розпочато лікування з внутрішньовенного введення амантадину 200 мг на добу в комбінації з препаратом карбідопи/леводопи 250 мг та дулоксетином 30 мг. Через 4 тиж після вираженого клінічного покращання (збільшення обсягу та сили рухів кінцівок, вирівнювання фону настрою) схема лікування скоригована: постійний прийом карбідопи/леводопи 250 мг: о 7:00 — ½ табл., о 15:00 — ¼ табл., о 19:00 — ¼ табл., о 23:00 — ¼ табл.; додано разагілін 1 мг (½ табл.) о 15:00 щоденно; продовжено застосування антидепресанту.

Висновок

Осмотичні демієлінізуючі синдроми в цілому, і особливо ЕПМ, є рідкісними неврологічними станами. Клінічні прояви цього захворювання є неоднорідними та неспецифічними, що утруднює вчасне встановлення діагнозу. Етіологія кожного випадку ЕПМ часто є невизначеною, а підходи до лікування досі залишаються значною мірою емпіричними внаслідок недостатнього обсягу релевантних даних у науковій літературі. Тому для подальшого розвитку доказових методів діагностики та лікування ЕПМ необхідне ретельне вивчення кожного клінічного випадку.

Список використаної літератури

1. Wright D.G., Lauren R., Brain M.V. (1979) Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain*, p. 102. DOI: 10.1093/brain/102.2.361.
2. Gocht A., Colmant H.J. (1987) Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin. Neuropathol.*, 6(6): 262–270.
3. Salvesen R. (1998) Extrapontine myelinolysis after surgical removal of a pituitary tumour. *Acta Neurol. Scand.*, 46–48 p. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb07297.x.

Інформація про авторів:

Прокопів Марія Мирославівна — доктор медичних наук, професор кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Бондар Михайло Володимирович — кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НУОЗ України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

Орел Марія Яківна — лікар-інтерн кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна.

Серкова Марина Анатоліївна — лікар-невролог КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», Київ, Україна.

Гайнутдінова Тетяна Ільдарівна — лікар-інфекціоніст КНП «Олександрівська клінічна лікарня міста Києва», Київ, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Прокопів Марія Мирославівна
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

4. Stetkarova I., Svobodova Z., Soltez J., Svatova J. (2016) Extrapontine myelinolysis manifested selectively by acute severe parkinsonian syndrome. *Case Report. Neuro Endocrinol. Lett.*, 37(6): 415–418.
5. Coça K.L., Bergmann A., Ferman S. et al. (2017) Speech, swallowing and quality of life outcomes in extrapontine myelinolysis: a case report of a teenager with central nervous system germ cell tumor. *CEFAC*, p. 28.
6. Rehman M.A.U., Abdulrahman A.F., Zainab A. et al. (2021) Hyponatremia and extrapontine myelinolysis in a patient with COVID-19: a case report. *Wiley Online Library*, p. 16.
7. Bonkowsky J.L., Filloux F. (2003) Extrapontine Myelinolysis in a Pediatric Case of Diabetic Ketoacidosis and Cerebral Edema. *J. Child Neurol.*, 18: 144–147.
8. Zunga P.M., Farooq O., Dar M.I. et al. (2015) Extra pontine osmotic demyelination syndrome. *Ann. Neurosci.*, 22(1): 51–53. DOI: 10.5214/ans.0972.7531.220212.
9. Lee C., Ko C. (2021) Temporal Brain MRI Changes From Extrapontine Myelinolysis to Central Pontine Myelinolysis: a Case Report. *Cureus*, p. 13–15.
10. Martin R.J. (2004) Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 75(suppl. 3): iii22–iii28.
11. Oya S., Tsutsumi K., Ueki K., Kirino T. (2001) Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology*, p. 22. DOI: 10.1212/wnl.57.10.1931.
12. Krishnan G.D., Krishnan D., Khet F.Y., Kang C.Y. (2019) Plasmapheresis to treat osmotic demyelination syndrome from overly rapid plasma sodium correction. *Med. J. Malaysia*, p. 44–45. DOI: 10.1159/000521814.
13. Wijesundara D., Senanayake B. (2022) Plasmapheresis for Extrapontine Myelinolysis: a Case Series and a Literature Review. *Case Rep. Neurol.*, p. 12.
14. Karp B.I., Lauren R. (2000) Central pontine and extrapontine myelinolysis after correction of hyponatraemia. *The Neurologist*, p. 62.

Extrapontine myelinolysis: features of one clinical observation

M.M. Prokopiv¹, M.V. Bondar², M.Ya. Orel¹, M.A. Serkova³, T.I. Gaynutdinova³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

Abstract. We present the actual clinical observation of the detected case of extrapontine myelinolysis in a patient with dis-circulatory hypertensive and dysmetabolic encephalopathy and chronic kidney disease with courses of hemodialysis. The course of the disease, clinical symptoms, diagnostic measures and treatment tactics were carried out.

Key words: extrapontine myelinolysis, parkinsonism syndrome, diagnosis, treatment.

Information about the authors:

Prokopiv Maria M. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Bondar Mykhailo V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Orel Maria Ya. — Intern at the Department of Neurology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Serkova Marina A. — Neurologist of the Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Gaynutdinova Tetyana I. — Infectious disease doctor of the Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Maria Prokopiv
01601, Kyiv, Taras Shevchenko Ave., 13
E-mail: prokopivmm@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 18.02.2023

Прийнято до друку/Accepted: 01.03.2023