

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu

Erkan Gökçe^{1b}, Murat Beyhan^{1b}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Osmotik demiyelinizasyon sendromunun etiyolojisi ve fizyopatolojisi
- Osmotik demiyelinizasyon sendromunun klinik bulguları
- Osmotik demiyelinizasyon sendromunun radyolojik görüntüleme bulguları

Gökçe E, Beyhan M. Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu. *Trd Sem* 2023;11(1):53-60.

ÖZ

Osmotik demiyelinizasyon sendromu pons veya ekstrapontin serebral beyaz cevherde miyelin kılıfın sıklıkla hiponatremi veya hipernatremi gibi metabolit anormalliklerine bağlı hasarlanmasıyla oluşan nöbetler, ensefalopati, nöropati, davranış veya hareket bozuklukları ile seyredabilen bir antitedir. Radyolojik olarak osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında en duyarlı görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemesidir. Osmotik demiyelinizasyon sendromu lezyonları genellikle simetrik ve iyi sınırlı olup santral pontin miyelinozide ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler korunurlar. Tutulum alanları T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde hiperintens, T1 ağırlıklı serilerde hipointens görülürler. Ekstrapontin miyelinozide lezyonlar özellikle orta serebellar pediküllerde olmak üzere en sık serebellumda ve lateral genikulat cisimde görülür. Osmotik demiyelinizasyon sendromunun akut evresinde bilgisayarlı tomografi veya konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında bulgu saptanamazken difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tutulum alanlarında difüzyon kısıtlaması saptanabilir. Osmotik demiyelinizasyon sendromlu hastalarda klinik bulguların başlangıcından itibaren 24 saat içinde difüzyon kısıtlaması saptanabilmekte, bir ay içerisinde görünür difüzyon katsayısı değerleri normale dönmektedir. Klinik olarak osmotik demiyelinizasyon sendromu düşünülen hastalara konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme sekansları yanında mutlaka difüzyon ağırlıklı görüntüleme de yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntramiyelitik ödem, demiyelinizasyon, osmotik demiyelinizasyon, sitotoksik ödem

GİRİŞ

Osmotik demiyelinizasyon sendromu (ODS), beyin hücrelerinde miyelin kılıfının hasarlanmasından kaynaklanan nadir görülen bir nörolojik bozukluktur [1, 2]. İlk kez 1959 yılında Adams ve ark. [3] tarafından kronik alkolik veya yetersiz beslenmiş kuadrupleji ve psödobulber felçli dört hastada ponda demiyelinizasyon saptanması üzerine “santral pontin miyelino-

zis” (SPM) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra lezyonların ponsun dışında da gelişebildiği saptanmış ve “ekstrapontin miyelinozisi” (EPM) terimi açığa çıkmıştır [4]. SPM ve EPM başlangıçta yetersiz beslenen alkoliklerde saptanırken daha sonraları çeşitli ciddi hastalıkları olan yetişkinlerde de rapor edilmiştir. Bu hastalıklar ile hiponatremi gibi elektrolit düzensizlikleri ve bu elektrolit düzensizliklerin hızlı düzeltilmesi arasında bir bağlantı kurularak hem SPM hem

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

✉ Erkan Gökçe • drerkangokce@gmail.com

de EPM'yi içeren "osmotik demiyelinizasyon sendromu" terimi türetilmiştir [4, 5].

İlk başlarda oldukça nadir ve fatal bir hastalık olarak tanımlanan ODS'nin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanıma girmesinden sonra insidansında artış olmuştur. Özellikle MRG'de oligosemptomatik hastalarda bile radyolojik bulguların saptanabilmesi ODS'nin erken tanısı ve tedavi edilebilirliğinde artış sağlamıştır [1, 5]. ODS üçüncü basamak hastanelerine yapılan tüm nörolojik başvuruların %0,4-0,56'sını ve tüm tıbbi hastane başvurularının %0,06'sını oluştururken MRG tabanlı çalışmalarda insidans %1,1'e kadar çıkmaktadır. ODS insidansı risk gruplarında %9,5 saptanırken karaciğer nakli sonrası %9,8-29 aralığında bildirilmiştir [1, 5-7].

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromunun Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Osmotik demiyelinizasyon sendromu başlangıçta alkoliklerde tanımlanırken daha sonraları hiponatremili hastalar ve hızlı düzeltme tedavisi uygulananlarda geliştiği görülmüştür. Etiyolo-

jik olarak çok sayıda altta yatan neden ve ilişkili komorbiditeler vardır. Hepsinde ortak olan ise ODS'nin önceki ciddi bir hastalık veya tedavinin sonucu olarak gelişmesidir [1-5]. Tablo 1'de ODS riskini artıracı durumlar belirtilmiştir [1-5]. ODS'nin fizyopatolojisinde elektrolit imbalansı ve osmolalite değişikliklerine bağlı vazojenik ödem, aksonal traktların kompresyonu ve miyelinolizis ile sonuçlanan kan-beyin bariyerinin bozulması saptanmıştır. Bunlara ilaveten serebral dehidratasyon, intramiyelink ödem ve oligodendrosit dejenerasyonu da fizyopatolojide yer almaktadır [8].

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromunun Klinik Bulguları

Osmotik demiyelinizasyon sendromunda klinik bulgular pons veya ekstrapontin tutulum alanlarının varlığına göre değişiklik gösterebilir. Klasik olarak SPM, başlangıçta nöbetler veya ensefalopati ile giden ve yavaş yavaş düzelebilen, ancak ardından dizartri, disfaji, okulomotor disfonksiyon ve değişken derecelerde kuadriparezi ile kendini gösteren ciddi bozulma ile giden bifazik bir seyir gösterir. Ağır olgularda, yalnızca vertikal göz hareketleri ve göz kırp-

Tablo 1. Osmotik demiyelinizasyon sendromu etiyopatogenezinde yer alan nedenler

Osmotik demiyelinizasyon sendromu riskini artıracı durumlar	
Kronik alkolizm	Anoreksiya nervoza
Hiponatremi (akut/kronik)	Yanıklar
Hipernatremi (akut/kronik)	Koagülopatiler
Karaciğer yetmezliği (akut/kronik)	Amiyotrofik lateral sklerozis
Karaciğer transplantasyonu	Orak hücreli anemi krizi
Diyabetik hiperosmolarite	Hipotalamik tümörler
Diyabetik ketoasidoz	Pineal bölge tümörleri
Renal yetmezlik (akut/kronik)	Polidipsi
Akut hemorajik pankreatit	Sistemik lupus eritomatozis
Sepsis	Hipofosfatemi
Viral enfeksiyonlar (kabakulak, hepatitler)	Hipokalemi
Wilson hastalığı	Ornitin karbomil transferaz eksikliği
Diabetes insipidus	Hipertonik salin ile kist hidatik lavajı
Hiperemesis gravidarum	Doğum sonrası dehidrasyon

ma korunarak kilitleme (locked-in sendromu) meydana gelebilir [2, 8]. EPM'de davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları (parkinsonizm, distoni ve titreme), nöbetler, depresyon, poliradikülopati ve nöropatik semptomlar görülebilmektedir [2, 6-8].

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromunun Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Osmotik demiyelinizasyon sendromlu olguların yaklaşık %50'sinde lezyonlar sadece ponsa, %30'unda hem pons hem de ekstrapontin alanlarda, %20'sinde ise sadece ekstrapontin alanlarda saptanmaktadır [8-10].

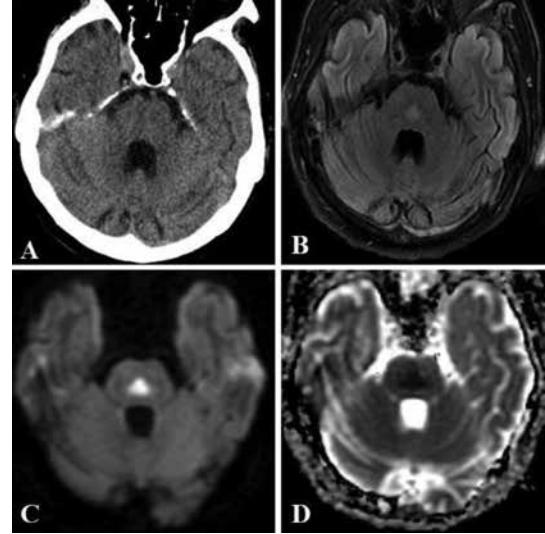
Genellikle ilk basamak nöroradyolojik inceleme olan beyin BT, ODS hastalarında normal olabilir (Resim 1) veya tutulum alanlarında hipodansite gösterebilir (Resim 2) [8, 9]. Beyin BT'de lezyon saptanmasa bile beyin BT ayırıcı tanılarının hızlı bir şekilde dışlanmasında yardımcı olur [5]. Beyin BT'de oluşabilen ışın sertleşmesi artefaktları ponsa ODS'ye bağlı gelişen hipodansitelerin saptanmasını güçleştirebilmektedir [8, 9].

Osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında MRG en duyarlı görüntüleme yöntemidir [1, 2, 5, 8, 9]. MRG'deki lezyonlar semptomların başlamasından günler ile haftalar sonra ortaya çıkabilir ve aylar içinde tamamen düzelebilir [1]. ODS lezyonları genellikle simetrik ve iyi sınırlıdır. SPM'de ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler korunurlar (Resim 1, 3). SPM lezyonları sıklıkla yuvarlak bazen de üç dişli mızrak (trident) şeklindedirler. T1 ağırlıklı serilerde lezyonlar hipointens, T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde ise hiperintens görülürler [8-10]. SPM lezyonlarında gliozis gelişmesine rağmen T2 hiperintensitesi zamanla normale dönebilmektedir [8]. Bu lezyonlarda geç takip görüntülemelerde artmış T1 sinyali saptanabilmesi, muhtemelen demir ve/veya diğer mineralerin biriktiğini düşündürmektedir [8].

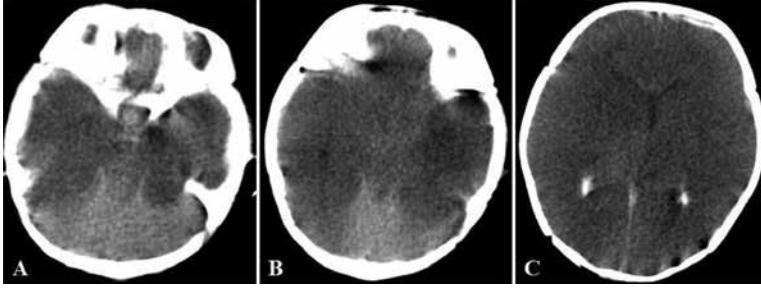
Ekstrapontin miyelinolizisin, tutulum alanlarında metabolik süreci vurgulayan simetrik T2 sinyal artışı görülmektedir. EPM'de lezyonlar en sık serebellumda (özellikle orta serebellar

pedinküllerde) ve lateral genikulat cisimde görülür (Resim 4). Ek olarak eksternal ve ekstrem kapsüller, bazal ganglionlar, talamuslar, serebral juktakortikal-subkortikal beyaz cevher alanları ve hipokampuslar tutulabilmektedir [8, 10]. Nadir olmakla birlikte, omurilikte, mamiller cisimlerde, forniks kolonlarında, amigdalada, ön komissürde, optik yollarda ve subtalamik çekirdeklerde de lezyonlar tanımlanmıştır [8].

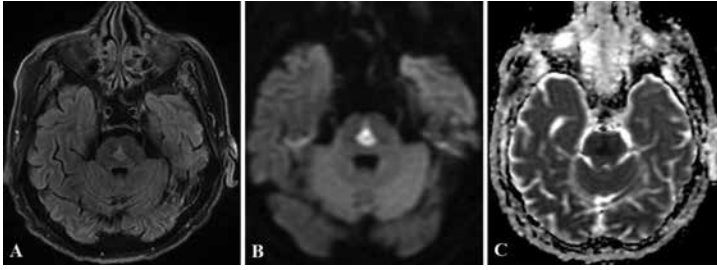
Osmotik demiyelinizasyon sendromu lezyonlarında T2 ağırlıklı gradient eko sekanslarda veya manyetik duyarlılık sekanslarında (SWI, ESWAN vb.) kanama ürünlerine ait sinyal kaydı saptanmaz [10]. Akut ODS'li olguların yaklaşık %20'sinde lezyon santrali ve periferinde kontrastlanma saptanabilir ve ponsa trident şeklini belirginleştirebilir. Geç akut veya subakut lezyonlarda orta derecede birleşen kontrastlanma görülebilir. Kontrastlanma lezyonların başlangıcından birkaç hafta sonra kaybolur [9, 10]. Akut ODS'de konvansiyonel MRG sekanslarında bulgu saptanmaz-



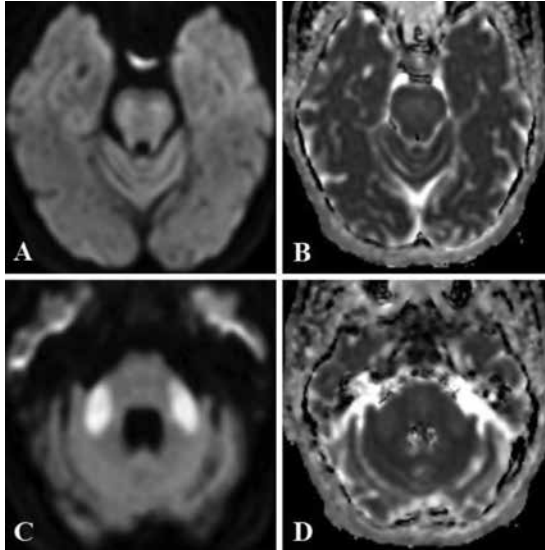
Resim 1. Karaciğer sirozlu 49 yaşında alkolik erkek hastaya yürüme bozukluğu ve bilinçte bozulma nedeniyle yapılan A: kontrastsız aksiyel beyin BT görüntülemesinde akut patoloji saptanmazken; 4 gün sonra yapılan aksiyel MRG'lerde B: T2 FLAIR sekansında pons santralinde hiperintensite; C: B1000 difüzyon ağırlıklı; D: ADC incelemelerinde pons orta kesiminde santral pontin miyelinolizis ile uyumlu difüzyon kısıtlaması görülmektedir. BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 2. Sepsis nedeniyle yapılan tetkiklerinde kan sodyum düzeyi 198 mEq/L olması üzerine hipernatremi saptanan 2 aylık erkek hastanın yapılan kontrastsız aksiyel beyin BT görüntülemelerinde; A, B: Serebellumun korunarak beyin sapında pontin miyelinozise bağlı diffüz ödeme sekonder dansite azalmaları ile; C: Serebral parankimde ekstrapontin miyelinozise bağlı diffüz ödem ile uyumlu dansite azalmaları görülmektedir. BT: Bilgisayarlı tomografi.



Resim 3. Mezotelyoma nedeniyle kemoterapi alan 67 yaşında erkek hastanın oral alımında bozulma ve bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine yapılan aksiyel MRG'lerde A: T2 FLAIR sekansında pons santralinde hiperintensite; B: B1000 difüzyon ağırlıklı; C: ADC incelemelerinde pons orta kesiminde santral pontin miyelinoziz ile uyumlu difüzyon kısıtlaması görülmektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 4. Koroner arter hastalığı ve diabetes mellituslu 63 yaşında kadın hastaya kan şekerindeki düzensizlik ve baş dönmesi nedeniyle yapılan aksiyel MRG'lerde; A: B1000 difüzyon ağırlıklı; B: ADC incelemelerinde ponsta periferel alanların korunduğu santral pontin miyelinoziz ile uyumlu difüzyon kolaylaşması; C: B1000 difüzyon ağırlıklı; D: ADC incelemelerinde pons dışında orta serebellar pedinküllerde ekstrapontin miyelinoziz ile uyumlu difüzyon kolaylaşması görülmektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.

ken difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tutulum alanlarında difüzyon kısıtlaması saptanabilir [8, 10]. ODS'li hastalarda tetraplejinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde difüzyon kısıtlaması saptanmakta, 3-4 hafta içinde de görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri normale dönmektedir [8]. Difüzyon tensör görüntülemesinde SPM'de santral pontin liflerde hasarlanma saptanırken periferik ve transvers pontin liflerin korunmuş olduğu görülmektedir [8, 10]. ODS lezyonlarında MR spektroskopide nöronal kayıp ve gliozisi düşündüren düşük kolin (Cho) seviyeleri, artan Cho/Cr oranı, düşük N-asetilaspartat seviyeleri ve düşük lipid seviyeleri bildirilmiştir [8, 11]. MR perfüzyon görüntülemesinde semptomların başlangıcında vazodilatasyon nedeniyle serebral kan volümünde (CBV) artış, sonraki günlerde gliozisin gelişmesiyle CBV değerlerinde azalma görülmektedir [8, 11].

Osmotik demiyelinizasyon sendromunda T2 sinyal değişiklikleri semptom başlangıcından 14-21 gün sonrasına kadar gecikebileceğinden, başlangıç görüntülemesinde lezyon saptanmayan hastalarda tanıyı doğrulamak için takip görüntüleme gerekebilir [8].

Santral pontin miyelinoz lezyonlarının ayırıcı tanısında pontin iskemi, multipl skleroz gibi diğer demiyelinizan hastalıklar, pontin gliomlar yer almaktadır. Bu lezyonlar genellikle asimetrik olmalarıyla ve klinik bulgularıyla SPM'den ayrılırlar [8, 10].

Ekstrapontin miyelinoz lezyonlarının ayırıcı tanısında ön sırayı Wilson hastalığı ve mitokondriyal hastalıklar gibi bazal ganglionları ve/veya korteksi tutan metabolik hastalıklar yer almaktadır. Posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES), Wernicke ensefalopatisi veya vaskülitler gibi hastalıklarda ayırıcı tanı düşünülmemelidir [8, 10].

SONUÇ

Osmotik demiyelinizasyon sendromu lezyonları sıklıkla hiponatremi gibi elektrolit anormalliklerine yol açan hastalıklar ve bunların

düzeltilme tedavileri sonucu ortaya çıkar. ODS düşünülen hastaların çoğunda beyin BT'de bulgu saptanamayabileceğinden hastalığın erken aşamalarında lezyonları saptamada en duyarlı yöntem olan difüzyon ağırlıklı görüntülemenin uygulanması gereklidir. ODS lezyonları konvansiyonel MRG sekanslarında günler veya haftalar sonra açığa çıkabileceğinden takip MRG görüntülemeleri ile tanısal doğrulama yapılmalıdır.

Kaynaklar

- [1]. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 691-97. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Singh TD, Fugate JE, Rabinsteinet AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1443-50. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Adams RA, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto underdescribed disease occurring in alcoholics and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 154-72. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Ismail FY, Szóllics A, Szóllics M, Nagelkerke N, Ljubisavljevic M. Clinical semiology and neuroradiologic correlates of acute hypernatremic osmotic challenge in adults: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 2225-32. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 600-6. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP: 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. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 709-16. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Alleman AM. Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 153-9. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Hsu CCT, Krings T. Toxic and acquired metabolic conditions, acquired metabolic diseases. In: Barkhof F, Jäger HR, Thurnher MM, Rovira A, editors. *Clinical Neuroradiology*. Springer Nature Switzerland AG; 2019; p. 1459-98. [\[CrossRef\]](#)

- [10]. Osborn AG. Acquired metabolic and systemic disorders. Osborn AG, editor. Osborn's Brain 2nd Edition Imaging, Pathology, and Anatomy. Elsevier Canada; 2018.p.1062-68. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Guo Y, Hu J, Zheng K, Lin W. Central pontine myelinolysis after liver transplantation: MR diffusion, spectroscopy, and perfusion findings. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 1395-98. [\[CrossRef\]](#)

Eđitici Noktalar

Sayfa 54

ODS'nin fizyopatolojisinde elektrolit imbalansı ve osmolalite değişikliklerine bağlı vazojenik ödem, aksonal traktların kompresyonu ve miyelinolizis ile sonuçlanan kan-beyin bariyerinin bozulması saptanmıştır. Bunlara ilavaten serebral dehidratasyon, intramiyelitik ödem ve oligodendrosit dejenerasyonu da fizyopatolojide yer almaktadır.

Sayfa 54

Klasik olarak SPM, başlangıçta nöbetler veya ensefalopati ile giden ve yavaş yavaş düzelebilen, ancak ardından dizartri, disfaji, okulomotor disfonksiyon ve değişken derecelerde kuadriparezi ile kendini gösteren ciddi bozulma ile giden bifazik bir seyir gösterir. Ağır olgularda, yalnızca vertikal göz hareketleri ve göz kırpmaya korunarak kilitlenme (locked-in sendromu) meydana gelebilir. EPM'de davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları (parkinsonizm, distoni ve titreme), nöbetler, depresyon, poliradikülopati ve nöropatik semptomlar görülebilmektedir.

Sayfa 55

Osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında MRG en duyarlı görüntüleme yöntemidir. MRG'deki lezyonlar semptomların başlamasından günler ile haftalar sonra ortaya çıkabilir ve aylar içinde tamamen düzelebilir. ODS lezyonları genellikle simetrik ve iyi sınırlıdır. SPM'de ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler korunurlar. SPM lezyonları sıklıkla yuvarlak bazen de üç dişli mızrak (trident) şeklindedirler. T1 ağırlıklı serilerde lezyonlar hipointens, T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde ise hiperintens görülürler.

Sayfa 55

Ekstrapontin miyelinolizisin, tutulum alanlarında metabolik süreci vurgulayan simetrik T2 sinyal artışı görülmektedir. EPM'de lezyonlar en sık serebellumda (özellikle orta serebellar pedinküllerde) ve lateral genikülat cisimde görülür.

Sayfa 55

Akut ODS'de konvansiyonel MRG sekanslarında bulgu saptanmazken difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tutulum alanlarında difüzyon kısıtlaması saptanabilir. ODS'li hastalarda tetraplejinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde difüzyon kısıtlaması saptanmakta, 3-4 hafta içinde de görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri normale dönmektedir.

Çalışma Soruları

1. Osmotik demiyelinizasyon sendromunun fizyopatolojisinde aşağıdakilerden hangisi yer almaz?
 - a. Elektrolit imbalansı
 - b. Kan-beyin bariyerinin korunması
 - c. Serebral dehidratasyon
 - d. İntramiyelitik ödem
 - e. Oligodendrosit dejenerasyonu
2. Santral pontin miyelinolizisin klinik bulgularından olmayan aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Dizartri
 - b. Disfaji
 - c. Okulomotor disfonksiyon
 - d. Kuadriparezi
 - e. Parkinsonizm
3. Santral pontin miyelinolizisin görüntüleme bulguları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Lezyonlar genellikle simetrik ve iyi sınırlıdır.
 - b. Lezyonlar sıklıkla yuvarlak bazen de üç dişli mızrak (trident) şeklindedirler.
 - c. Ponsun periferi, kortikospinal yollar ve tranvers pontin lifler tutulur.
 - d. T1 ağırlıklı serilerde lezyonlar hipointens görülürler.
 - e. Lezyonlar T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde hiperintens görülürler.
4. Osmotik demiyelinizasyon sendromu hastalığının erken (akut) aşamalarında lezyonları saptamada aşağıdakilerden hangisi en duyarlı görüntüleme yöntemidir?
 - a. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
 - b. MR spektroskopisi
 - c. MR perfüzyon görüntüleme
 - d. Manyetik duyarlılık sekansları
 - e. Bilgisayarlı tomografi
5. Ekstrapontin miyelinolizis lezyonlarının ayırıcı tanısında aşağıdakilerden hangisi yer almaz?
 - a. Wernicke ensefalopatisi
 - b. Posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES)
 - c. Wilson hastalığı
 - d. Pontin gliom
 - e. Vaskülit