



Central Pontine Myelinolysis : Diagnosis dan Penatalaksanaan

Michael Setiawan

Bagian Neurologi RS Pluit, RS Puri Indah, Siloam Hospital Kebon Jeruk, Jakarta

ABSTRAK

Central Pontine Myelinolysis (CPM) pertama kali dideskripsikan oleh Adams dkk. pada tahun 1959 sebagai penyakit yang mengenai pasien kurang gizi dan pecandu alkohol. Konsep ini makin berkembang dengan ditemukannya lesi di luar pons yang disebut *extrapontine myelinolysis* (EPM). Bila proses patologis mengenai pons dan struktur di luar pons disebut sebagai *osmotic demyelination syndrome* (ODS). Hubungan kelainan ini dengan koreksi natrium yang cepat pada pasien hiponatremia ditemukan pada tahun 1982. Gambaran klinis CPM sangat bervariasi, pada umumnya berupa penurunan kesadaran, kuadriparesis, dan gejala pseudobulbar seperti disartria dan disfagia, kadang-kadang ataksia, gangguan gerak, atau gangguan tingkah laku. Diagnosis ditegakkan dengan kecurigaan klinis dan ditunjang pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI). Penatalaksanaan yang direkomendasikan bersifat suportif. Pernah dilaporkan penggunaan *Thyrotropin-releasing hormone* (TRH), metilprednisolon, *intravenous immunoglobulins* (IVIg), dan plasmaferesis untuk pengobatan CPM atau EPM. Identifikasi pasien dengan risiko CPM, mencegah koreksi natrium yang cepat, diagnosis dini, dan penatalaksanaan komplikasi akan mengurangi angka morbiditas dan mortalitas.

PENDAHULUAN

Myelinolysis adalah kelainan neurologis yang dapat terjadi pasca koreksi hiponatremia secara cepat.¹ Penyakit ini sudah dikenal lebih dari 50 tahun yang lalu.^{1,2} Saat itu penyakit ini dikenal dengan nama *central pontine myelinolysis* (CPM). Akan tetapi akhirnya ini diketahui bahwa penyakit ini mengenai pons dan juga beberapa struktur lainnya.^{3,4}

Central pontine myelinolysis adalah demielinasi simetris non inflamasi yang terjadi di sentral basis pons. Demielinasi dapat juga terjadi di luar pons (misalnya pada mesensefalon, talamus, nuklei basalis, dan serebelum) disebut *extrapontine myelinolysis* (EPM). Bila proses patologis mengenai pons dan struktur di luar pons disebut *osmotic demyelination syndrome* (ODS).^{3,4} Perubahan patologis EPM identik dengan CPM; dari sebuah laporan kasus otopsi, setengahnya ditemukan hanya CPM saja, 2/5 kasus lainnya ditemukan EPM saja, sedang-

kan ODS ditemukan pada 3/5 kasus.⁴

Sejarah *myelinolysis* dimulai pada tahun 1949, saat seorang pria 38 tahun dirawat di rumah sakit Boston dengan diagnosis delirium tremens dan pneumonia. Saat perawatan terjadi kuadriplegia, kelemahan saraf wajah, disfagia, mutism, dan tanda Babinski bilateral. Setelah 22 hari, pasien meninggal dunia. Pada otopsi ditemukan lesi simetris bilateral basis pons. Pada pemeriksaan mikroskopik dijumpai kerusakan mielin hebat, sedangkan neuron dan akson tidak mengalami kerusakan berarti. Setelah observasi selama 10 tahun, Adams dkk. mendeskripsikan *central pontine myelinolysis* sebagai entitas klinis pada tahun 1959.⁵ Mereka menekankan lokasi lesi pada basis pons dan bersifat simetris; oleh karena itu mereka menduga penyebab CPM adalah gangguan metabolik dan mencurigai kemungkinan gangguan nutrisi karena ditemukan pada pasien pecandu alkohol dan kurang gizi. Hubungan kelain-

nan ini dengan koreksi natrium yang cepat pada pasien hiponatremia baru ditemukan pada tahun 1982.

EPIDEMIOLOGI

CPM dan ODS adalah kelainan medis yang jarang. Insidensi yang tepat tidak diketahui, dan hanya berdasarkan laporan otopsi atau laporan kasus. Pada suatu laporan otopsi 3548 pasien dewasa, CPM atau ODS hanya ditemukan pada 0,25% kasus.⁶ Musana dkk. melaporkan 6 kasus yang didiagnosis CPM atau ODS selama tahun 1986-2003 di klinik Marshfield/RS St Joseph, Amerika Serikat.³ Insidensi lebih tinggi dijumpai pada pasien pecandu alkohol dan penerima transplantasi hati. Insidensi tertinggi pada usia 30-50 tahun; anak-anak juga dapat terkena CPM atau ODS.^{2,7} CPM lebih sering mengenai wanita.

ETIOLOGI

CPM berhubungan dengan koreksi cepat hiponatremia, tetapi penyebab pastinya belum diketahui. Pada lapo-



ran kasus 442 pasien, ditemukan 39,4% pecandu alkohol, 21,5% mendapat koreksi natrium karena hiponatremia, 17,4% penerima transplantasi hati.⁸ Walaupun beberapa artikel melaporkan banyak penyebab metabolik sebagai etiologi, para ahli berpendapat bahwa penyebab CPM yang sering ditemukan adalah kenaikan kadar natrium yang cepat pada koreksi hiponatremia.^{1,2,3,4}

Terdapat beberapa kondisi yang merupakan predisposisi CPM², yaitu : Pecandu alkohol, Penyakit hati, Malnutrisi, Hiponatremia.

Faktor-faktor risiko terjadinya CPM pada penderita hiponatremia adalah:

- Kadar natrium dalam darah kurang dari 120 mEq/L selama lebih dari 48 jam.
- Terapi cairan intravena yang agresif menggunakan NaCl hipertonic.
- Terjadinya hipernatremia saat perawatan.

Banyak pasien hiponatremia yang dikoreksi dengan cepat tidak mengalami CPM. Oleh karena itu mungkin masih terdapat faktor risiko lain yang belum diketahui. Akan tetapi, sangat jarang pasien hiponatremia akut (kurang dari 48 jam) yang mengalami CPM pasca koreksi natrium.²

PATOFISIOLOGI

Berdasarkan penelitian binatang, terdapat hubungan antara timbulnya *myelinolysis* dengan koreksi natrium. Binatang percobaan dibuat hiponatremia dengan pemberian vasopresin selama beberapa hari, kemudian diberi infus NaCl hipertonic. Binatang percobaan yang awalnya lemah karena hiponatremia mengalami perbaikan sementara. Umumnya dalam 48 jam setelah kadar natrium normal, binatang mengalami kelumpuhan. Setelah otopsi, ditemukan *myelinolysis* simetris pada sentral pons. Penelitian binatang juga memperlihatkan korelasi kenaikan kadar natrium dengan insidensi CPM. Bila kadar natrium serum naik lebih dari 14 mmol/L selama

24 jam, 71% binatang percobaan mengalami *myelinolysis*. *Myelinolysis* tidak ditemukan pada binatang dengan hiponatremia yang tidak dikoreksi, dan tidak ditemukan pada binatang yang dikoreksi natriumnya secara bertahap.³

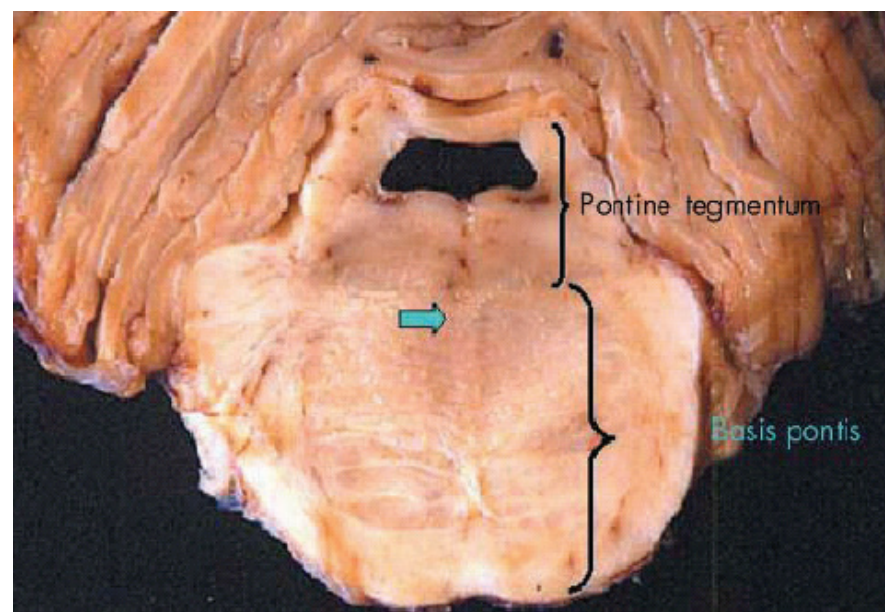
Beberapa penelitian menunjukkan bahwa otak memiliki mekanisme proteksi untuk mencegah edema pada kondisi hiponatremia. Hiponatremia akan menyebabkan penurunan konsentrasi natrium dan kalium di dalam otak. Otak juga akan kehilangan anion dalam bentuk klorida dan osmolit organik yaitu fosfokreatin, mioinositol, asam amino glutamin, taurin, dan asam glutamat. Dengan adanya mekanisme proteksi ini, kandungan air dalam otak akan normal kembali dalam waktu 48 jam.

Saat otak sudah beradaptasi terhadap hiponatremia, otak akan rentan terhadap stres osmotik yang disebabkan koreksi natrium. Dengan koreksi, kadar natrium dan kalium dalam otak akan kembali seperti semula dalam beberapa jam, tetapi osmolit organik membutuhkan waktu 5-7 hari untuk kembali ke kadar yang normal. Selama koreksi cepat natrium, darah menjadi lebih hipertonic dibandingkan dengan otak. Hal ini menyebabkan edema

intra mielin, kerusakan sawar darah-otak, dan degenerasi oligodendrosit. Peneliti lain menemukan adanya proses oksidasi pada koreksi natrium. Akan tetapi saat ini belum diketahui hubungan perubahan osmolit otak, hidrasi, kompetensi sawar darah-otak, dan stres oksidatif terhadap kerusakan mielin.^{9,10}

GAMBARAN KLINIS

Tampilan klinis CPM sangat bervariasi. CPM mempunyai perjalanan klinis yang bifasik, awalnya menunjukkan gejala ensefalopati atau kejang akibat hiponatremia, kemudian terjadi perbaikan akibat koreksi natrium, beberapa hari kemudian kondisi memburuk kembali. Gambaran khas pada pemeriksaan fisik neurologis adalah penurunan kesadaran (delirium), kelumpuhan gerak mata horisontal, dan kuadruplegia. Gejala awal CPM pada fase perburukan kedua berupa disartria, disfagia dan kelemahan otot leher (akibat gangguan traktus kortikobulbar), kuadriparesis *flaccid* (akibat gangguan traktus kortikospinal) yang akan berubah menjadi spastik. Gejala-gejala ini timbul karena adanya lesi basis pons. Bila lesi meluas ke tegmentum pontis, timbul gangguan refleks pupil, dan gangguan gerak bola mata dapat berupa



Gambar 1. Gambaran patologi central pontine myelinolysis⁴



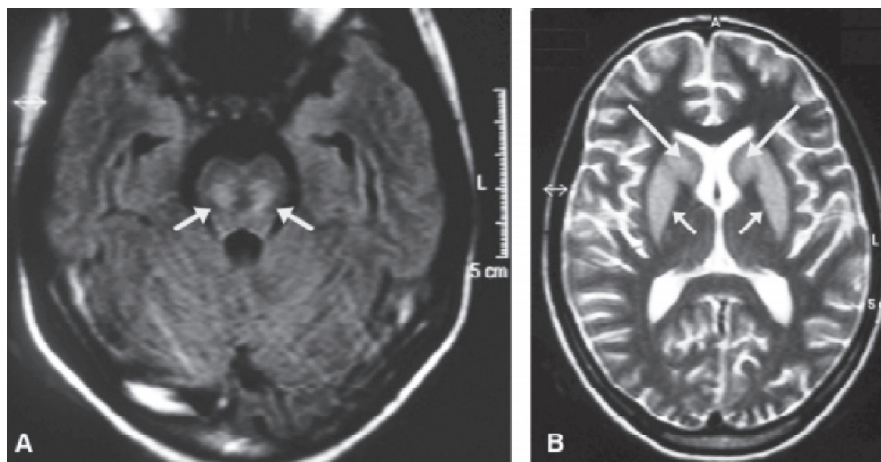
kelumpuhan gerak mata horisontal akibat lesi di pons, dan bila sudah meluas ke mesensefalon menyebabkan kelumpuhan gerak mata vertikal. Penurunan kesadaran bervariasi dari delirium (paling sering ditemukan), sampai koma. Tidak pernah dijumpai kelainan sensorik. Lesi luas basis pons akan menyebabkan *locked-in syndrome*, kelumpuhan semua saraf wajah bagian bawah dan kelumpuhan ekstremitas bilateral; gerak bola mata vertikal tidak terganggu, pasien tetap sadar, dapat mengedipkan mata, dan pernafasan normal.^{1,2} Kadang-kadang manifestasi klinis berupa ataksia, gangguan gerak, atau gangguan tingkah laku.

EPM dapat memberikan gejala mutism, parkinsonism, distonia, dan kataton. Gambaran klinis EPM bervariasi dan dapat berubah-ubah. Pernah dilaporkan pasien dengan tremor ekstremitas dan mioklonik, kemudian berubah menjadi parkinsonism dan koreoatetosis.⁴ Gangguan gerak akibat EPM merepresentasikan manifestasi ODS yang dapat diobati. Gejala parkinsonism dapat mengalami perbaikan dengan pengobatan simptomatik obat-obat golongan dopaminergik.

DIAGNOSIS

Diagnosis CPM didasarkan atas kecurigaan klinis dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan *neuroimaging*. *Magnetic resonance imaging* (MRI) adalah metode *imaging* pilihan untuk diagnosis. Sensitivitas MRI lebih tinggi dibanding *CT scan*, dan dapat lebih baik memperlihatkan EPM. Gambaran CPM atau EPM berupa lesi hipointens pada T1, lesi hiperintens pada T2 dan FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*), serta tidak menyangat (*enhanced*) pada pemberian kontras. Munculnya gambaran lesi pada MRI mungkin sangat terlambat, dan bila secara klinis dicurigai CPM, pemeriksaan *imaging* dapat diulang dalam 10-14 hari.

Pernah dilaporkan perubahan gambaran *Diffusion weighted imaging* (DWI).



Gambar 2. Gambaran MRI CPM (A) dan EPM (B)⁷

DWI mungkin mampu mendeteksi CPM. Pada satu laporan kasus, terlihat perubahan gambaran DWI pada pasien kuadriplegia dalam 24 jam onset, yang belum dapat terdeteksi dengan MRI konvensional.^{3,11}

Pemeriksaan lumbal punksi tidak rutin dilakukan, apalagi bila etiologi dan diagnosis sudah jelas. Pemeriksaan likuor serebrospinalis memperlihatkan gambaran peningkatan tekanan pembukaan, peningkatan protein, pleositosis mononuklear, dan peningkatan *myelin basic protein*. Pemeriksaan *brain stem auditory evoked potentials* memperlihatkan abnormalitas berupa gambaran perlambatan konduksi batang otak. Pemeriksaan *electroencephalography* (EEG) memperlihatkan gambaran perlambatan simetris difus pada kedua hemisfer bilateral. Pada pemeriksaan patologi anatomi ditemukan demielinisasi, penurunan jumlah oligodendroglia, sedangkan akson dan neuron relatif tidak mengalami kerusakan.²

PENATALAKSANAAN

Langkah paling penting dalam penatalaksanaan CPM adalah mengenali pasien yang memiliki risiko, dan mencegah koreksi natrium yang cepat, terutama pada pasien dengan hiponatremia kronis. Hiponatremia kronis didefinisikan sebagai hiponatremia yang terjadi lebih dari 48 jam. Apabila diagnosis sudah ditegakkan, penatalaksanaan CPM terutama

adalah suportif, sekaligus mencegah timbulnya komplikasi sekunder yang dapat memperberat morbiditas dan mortalitas.

Beberapa rekomendasi koreksi hiponatremia yang pernah dipublikasikan:⁴

- 2,5 mmol/L/jam dan tidak boleh lebih dari 20 mmol/hari (Berl 1990).
- Tidak lebih dari 12 mmol/L/hari pada hari pertama, kecepatan koreksi dikurangi pada hari-hari berikutnya (Sterns 1987-1992).
- 15 mmol/L dalam 24 jam (Kumar dan Berl 1998).
- Kurang dari 10 mmol/L/hari dalam 24 jam pertama, dan kecepatan koreksi dikurangi pada hari-hari berikutnya (Karp dan Laureno 2000).
- Tidak melebihi 1-2 mmol/L/jam dan tidak lebih dari 8 mmol/L/hari (Brown 2000)
- Tidak melebihi 8 mmol/L/hari (Adroque 2000).

Empat modalitas penatalaksanaan yang pernah dilaporkan adalah :

1. *Thyrotropin-releasing hormone* (TRH). Chemaly dkk. melaporkan pengobatan EPM dengan TRH 0,6 mg IV selama 6 minggu pada anak perempuan berusia 13 tahun. Terjadi perbaikan klinis dalam beberapa hari, dan TRH dilanjutkan sampai pasien sembuh.¹²
2. Metilprednisolon. Konno dkk.



- melaporkan metilprednisolon 375mg IV/hari merupakan pengobatan yang efektif untuk CPM.¹³ Nishino dkk. melaporkan satu kasus CPM yang mengalami perbaikan setelah terapi metilprednisolon dan koreksi hiponatremia.¹⁴
3. *Intravenous immunoglobulins* (IVIg). Finsterer dkk. melaporkan IVIg 0,4mg/kgBB/hari selama 5 hari efektif untuk pengobatan CPM. IVIg mempunyai efek mengurangi jumlah zat mielotoksik, menurunkan pembentukan antibodi antimielin, dan membantu remielinisasi.¹⁵
 4. Plasmaferesis pernah digunakan untuk pengobatan CPM. Bibl dkk. melaporkan 3 kasus yang diterapi dengan plasmaferesis, dan ketiganya mengalami perbaikan.¹⁶

Mekanisme ke-empat modalitas pengobatan di atas belum dapat dijelaskan dengan pasti. Sampai saat ini belum ada studi acak untuk mengkonfirmasi efektivitas cara-cara pengobatan di atas. Oleh karena itu para ahli belum dapat merekomendasikan terapi-terapi tersebut.^{3,4}

Pendekatan konservatif, berupa pengobatan kondisi yang mendasari atau faktor pencetus, dan perawatan suportif yang baik masih dibenarkan sambil menunggu studi yang mengkonfirmasi efektivitas pengobatan di atas.^{3,4}

KOMPLIKASI

Komplikasi mungkin terjadi akibat cedera sistem saraf pusat yang berat, serta akibat berkurangnya aktivitas fisik. Komplikasi yang dapat terjadi adalah²: Ketergantungan ventilator, Pneumonia aspirasi, Trombosis vena, Emboli paru, Kontraktur, Atrofi otot, Ulkus dekubitus, Infeksi traktus urinarius, Depresi

PROGNOSIS

Beberapa laporan kasus CPM awal mengindikasikan angka kematian hampir 100% dalam 3 bulan perawatan. Perbaikan maksimal biasanya membutuhkan waktu beberapa bulan. Defisit neurologis kronis yang dapat

terjadi berupa kuadriparesis spastis sampai dengan *locked-in syndrome* pada CPM, sedangkan pada EPM dapat berupa tremor dan ataksia. Lohr dkk. melaporkan 34 kematian dari 74 pasien CPM pasca koreksi hiponatremia antara tahun 1962-1994, dan terjadi defisit neurologis yang berat pada pasien yang dapat bertahan hidup.¹⁷ Menger dan Jorg melaporkan 44 pasien CPM dan EPM antara tahun 1990-1996. Dari 44 pasien, hanya 34 yang memiliki data *follow up*, 32 pasien dapat bertahan hidup. Dari 32 pasien tersebut, 10 dengan defisit neurologis berat, 11 dengan defisit neurologis ringan, 11 tanpa defisit neurologis.¹⁸ Musana dkk. melaporkan 6 pasien dengan CPM atau ODS, semuanya mengalami perbaikan klinis saat pulang dari rumah sakit.³ Prognosis ODS tidak lebih berat daripada CPM. Secara statistik, tidak ada hubungan bermakna antara beratnya gejala neurologis dengan perjalanan penyakit. Tidak ada hubungan bermakna antara besarnya lesi basis pons dengan perjalanan klinis pasien.

SIMPULAN

CPM dan EPM adalah komplikasi pengobatan hiponatremia dengan gejala yang berat dan dapat mengancam jiwa. Hal ini terjadi karena peningkatan tonisitas serum secara cepat pada pasien dengan hiponatremia kronis berat yang sudah beradaptasi dengan kondisi hipotonik. Penatalaksanaan berupa identifikasi pasien dengan resiko CPM, mencegah koreksi natrium yang cepat, diagnosis dini, dan penatalaksanaan komplikasi. Penatalaksanaan yang baik dapat mengurangi angka morbiditas dan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Laureano R, Karp Bl. Myelinolysis after Correction of Hyponatremia. *Ann. Intern. Med.* 1997; 126:57-62.
2. Luzzio C. Central Pontine Myelinolysis. <http://emedicine.medscape.com/article/1174329-overview>. (diunduh 13 Januari 2010).
3. Musana AK, Steven H. Central Pontine Myelinolysis: Case Series and Review. *Wisconsin Med.J.* 2005;104(6):56-60.
4. Martin RJ. Central Pontine Myelinolysis and

Extra Pontine Myelinolysis: The Osmotic Demyelination Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(suppl III):iii22-28.

5. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcohol and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:154-172.
6. Adams RD, Victor M. The acquired metabolic disorders of the nervous system. Dalam: *Principles of Neurology* 5th ed. New York: McGraw Hill, Inc;1993:891-893.
7. Brito AR, Vasconcelos MM, da Cruz LCH, de Oliveira MEDCO, dkk. Central pontine and extrapontine myelinolysis: report of a case with a tragic outcome. *Jornal de Pediatria* 2006;82:157-160.
8. Lampi C, Yazdi K, Central Pontine Myelinolysis. *Eur Neurol* 2002;47:3-10.
9. Rojiani AM, Prineas JW, Cho ES. Electrolyte-induced demyelination in rats. 1. Role of the blood-brain barrier and edema. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1994; 88:287-292.
10. Mickel HS, Oliver CN, Starke-Reed PE. Protein oxidation and myelinolysis occur in brain following rapid correction of hyponatremia. *Biochem Biophys Res Commun.* 1990;172:92-97.
11. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early Diagnosis Central Pontine Myelinolysis with Diffusion Weighted Imaging. *Am J Neuroradiol* 2004;25:210-213.
12. Chemaly R, Halaby G, Mohasseb G, Medlej R, Tamraz J, el-Koussa S. Extrapontine Myelinolysis: treatment with TRH. *Rev Neurol (Paris)* 1998;154:163-165.
13. Konno S, Nagawa T, Yoshida T, et al. A Case Report of Central Pontine Myelinolysis associated with serum hyperosmolality after open heart surgery. *Kyobu Geka* 1993;46:150-154.
14. Nishino K, Yasuda T, Kowada M. A case of central pontine myelinolysis with neurological recovery after administration of glucocorticoid. *No To Shinkei* 1991;43:483-488.
15. Finsterer J, Engelmayer E, Timka E, Stiskal M. Immunoglobulins are effective in pontine myelinolysis. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:110-113.
16. Bibl D, Lampi C, Gabriel C, Jungling G, Brock H, Kostler G. Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 1999;353:1155.
17. Lohr JW. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med.* 1994;96:406-413.
18. Menger H, Jorg J. Outcome of central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *J Neurol.* 1999;246:700-705.