

Trường hợp lâm sàng: Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu, hậu quả của việc điều chỉnh quá mức tình trạng hạ natri máu nặng

Osmotic demyelination syndrome, overcorrection of severe hyponatremia: A case report

Lưu Thúy Quỳnh, Phạm Văn Cường, Nguyễn Thị Thủy, Vũ Thị Loan, Nguyễn Thị Thùy Linh, Lê Bích Nhân, Nguyễn Văn Mạnh, Phạm Hồng Nhung, Lê Thu Hiền, Ngô Thị Phượng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu (Osmotic Demyelination Syndrome - ODS) được ghi nhận là một biến chứng của việc điều chỉnh quá nhanh tình trạng hạ natri máu. Sinh lý bệnh của ODS được lý giải là do rối loạn thẩm thấu ở tế bào não gây phá huỷ myelin ở các tế bào thần kinh. Bệnh có tỷ lệ tử vong cao và việc điều trị thường được thực hiện chủ yếu ở các trung tâm hồi sức. Chúng tôi báo cáo trường hợp lâm sàng hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu, hậu quả của việc điều chỉnh quá mức tình trạng hạ natri máu. Các triệu chứng lâm sàng về thần kinh cũng như tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh của bệnh nhân sau điều trị hồi phục gần hoàn toàn. *Kết luận:* Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu là biến chứng của việc điều trị quá nhanh tình trạng hạ natri máu. Việc điều trị ODS đều chỉ dừng ở các báo cáo lâm sàng tuy nhiên với sự kết hợp của immunoglobulin, steroid và lọc huyết tương cho thấy hiệu quả không chỉ trong giai đoạn cấp mà còn giúp cải thiện kết cục thần kinh sau này.

Từ khóa: Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu, hạ natri máu.

Summary

The osmotic demyelination syndrome (ODS) has been recognized as a complication of the rapid correction of hyponatremia. The pathophysiology of ODS consists loss of myelin due to osmotic stress. It has a high mortality and usually need aggressive supportive management in the intensive care unit. We report a case of ODS due to overcorrection of severe hyponatremia with pathognomonic clinical and radiologic signs making a nearly complete neurological recovery. *Conclusion:* Osmotic demyelination syndrome is a complication of overcorrection of severe hyponatremia. Treatment options for ODS are limited to case report however a combination of immunoglobulin, steroid and plasma exchange was administered not only during the early stage of illness but also helped to improve the neurological outcome.

Keywords: Osmotic demyelination syndrome, hyponatremia.

Ngày nhận bài: 12/8/2022, ngày chấp nhận đăng: 17/10/2022

Người phản hồi: Lưu Thúy Quỳnh, Email: quynhluuthuy@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu (Osmotic demyelination syndrome-ODS) được biết đến là tình trạng phá huỷ gây tổn thương các bao myelin trung tâm được mô tả đầu tiên bởi tác giả Adams và cộng sự vào năm 1958 ở những người nghiện rượu và suy dinh dưỡng. Tình trạng này gây ra bởi tổn thương cấp tính, không do viêm vùng cầu não [1]. Các đối tượng sau đó xuất hiện liệt 2 chân, thậm chí liệt tứ chi và hôn mê, cùng các tổn thương não ở các mức độ khác nhau. Trên lâm sàng, ODS chủ yếu xảy ra khi điều chỉnh quá nhanh tình trạng hạ natri máu nặng (natri huyết thanh < 120mmol/l) và phần lớn các trường hợp ODS xảy ra khi nồng độ natri ban đầu là $\leq 105\text{mmol/l}$ [2]. Sterns và cộng sự cho thấy, khi nồng độ natri ban đầu là $\leq 105\text{mmol/l}$ việc hiệu chỉnh natri máu quá nhanh, cụ thể là lớn hơn 12mmol/l trong 24 giờ hoặc 18mmol/l trong 48 giờ có liên quan đến các biến chứng thần kinh do điều trị. Một số yếu tố được nhắc đến do làm tăng nguy cơ bị ODS bao gồm nghiện rượu, suy dinh dưỡng, bệnh gan mật, tình trạng hạ kali máu và thời gian hạ natri máu [3, 4].

Các biểu hiện lâm sàng của ODS thường bộc lộ ở thời điểm 2-6 ngày sau khi bệnh nhân được điều chỉnh tình trạng hạ natri máu nhanh và quá mức. Các triệu chứng thường gặp gồm: Rối loạn tiêu hoá, khó nuốt, liệt nửa người hoặc liệt tứ chi, rối loạn vận động, lú lẫn mất phương hướng và hôn mê. Một số bệnh nhân có thể rơi vào tình trạng "locked in", họ hoàn toàn tỉnh táo nhưng không thể di chuyển hoặc giao tiếp [5].

Việc chẩn đoán ODS hiện tại chủ yếu dựa trên lâm sàng với biểu hiện: Tổn thương thần kinh tiến triển sau bù natri máu nhanh và hình ảnh tổn thương trung tâm cầu não trên MRI [1, 6]. Việc điều trị chủ yếu thường được thực hiện tại ICU hoặc các trung tâm hồi sức thần kinh. Một số biện pháp điều trị cho thấy bước đầu hiệu quả, bao gồm "hạ thấp lại" nồng độ natri, liệu pháp corticoid, truyền globulin miễn dịch, lọc thay huyết tương. Nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân thường liên quan đến tình trạng nằm lâu và phụ thuộc vào máy thở như viêm phổi, huyết khối tĩnh mạch, thuyên tắc phổi và nhược cơ. Bệnh nhân có thể hồi phục một phần sau vài tháng [7, 8].

2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nam 47 tuổi, không có tiền sử bệnh lý thần kinh, không nghiện rượu, không bệnh gan mạn tính, không có suy dinh dưỡng vào viện do có tình trạng rối loạn điện giải nặng. Bệnh sử diễn biến khoảng 2 ngày từ tuyến trước với biểu hiện bệnh nhân buồn nôn, nôn kèm nấc rất nhiều. Lúc nhập viện tại tuyến, bệnh nhân hoàn toàn tỉnh táo, không có triệu chứng thần kinh khu trú, xét nghiệm natri máu rất thấp 103mmol/l , kali máu $1,9\text{mmol/l}$, sau đó bệnh nhân được truyền natri ưu trương cùng kali và được chuyển đến bệnh viện chúng tôi sau khoảng 8 giờ, lúc này natri máu đã được nâng lên đến 116mmol/l (nghĩa là tăng lên 13mmol/l trong vòng 8 giờ).

Khi vào Khoa Nội tiết-Đái tháo đường, bệnh nhân vẫn tỉnh táo, không có liệt khu trú, tiếp cận bệnh nhân với tiền sử nôn nhiều và tình trạng giảm thể tích máu trên lâm sàng (da khô, môi se, dấu hiệu véo da dương tính), áp lực thẩm thấu máu thấp 250mosmol/l , nồng độ natri niệu thấp 10mmol/l nên chúng tôi nghĩ đến tình trạng mất natri qua đường tiêu hoá. Kết quả khảo sát chụp CT ngực bụng phát hiện thoát vị hoành lý giải phù hợp cho tình trạng nôn nhiều của bệnh nhân, bệnh nhân được hội chẩn chuyên khoa Ngoại tiêu hoá nhưng không có chỉ định can thiệp, sau đó được điều trị và có đáp ứng tốt với thuốc giãn cơ trơn.

Sau khi tiếp cận đầy đủ và dựa theo Guideline của Hiệp hội Nội tiết châu Âu năm 2014 (European Society of Endocrinology 2014), chúng tôi chẩn đoán đây là một tình trạng hạ natri mạn tính (do thời gian diễn biến trên 48 giờ), mức độ nặng (do natri máu < 125mmol/l) và khẳng định đây là tình trạng hạ natri máu kèm giảm thể tích dịch ngoại bào, cụ thể ở đây là mất natri ngoài thận (mất qua đường tiêu hoá do nôn). Từ đánh giá này, theo khuyến cáo, chúng tôi ghi nhận mục tiêu bù natri máu nên ở mức tối đa 10mmol/l trong 24 giờ đầu và chỉ số natri máu tăng không quá $125\text{-}130\text{mmol/l}$ [9]. Như vậy, với tình trạng nhập viện như trên có thể nhận định, tại tuyến trước, bệnh nhân được nâng natri máu nhanh và vượt quá mục tiêu khuyến cáo.

Trong ngày đầu tiên của quá trình điều trị tại khoa, xử trí theo khuyến cáo khi tình trạng hạ natri được điều chỉnh quá nhanh, chúng tôi "hạ thấp lại"

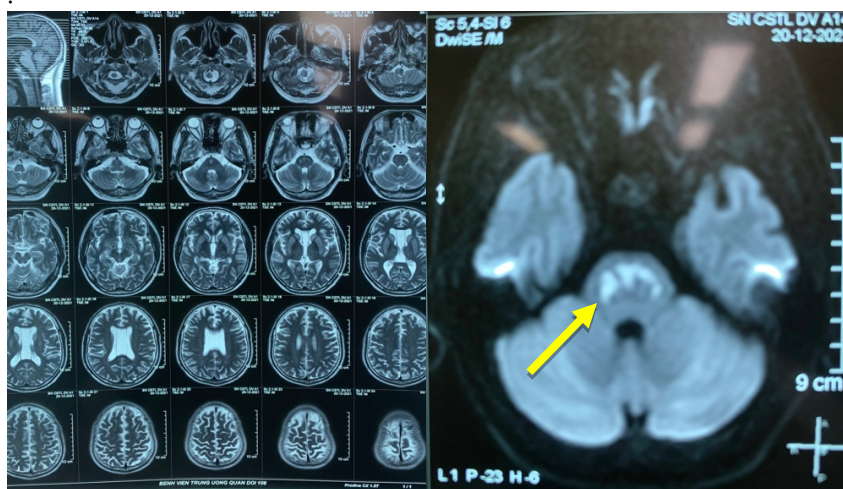
Natri máu bằng việc truyền glucose đẳng trương, lâm sàng bệnh nhân ghi nhận lúc này hoàn toàn tỉnh táo và minh mẫn, định hướng đúng về không gian và thời gian. Sau 2 ngày, chúng tôi bắt đầu nâng natri máu lên hết sức từ từ bằng natri chlorid 3% với mục tiêu nồng độ natri là 130mmol/l và bù natri không quá 10mmol/l trong 24 giờ. Bệnh nhân được theo dõi thường xuyên về ý thức, lâm sàng và xét nghiệm (điện giải đồ được thực hiện sau mỗi 3-6 giờ, nồng độ các chất theo dõi vào thời điểm 6 giờ sáng hàng ngày và thuốc điều trị được trình bày ở Bảng 1. Từ ngày thứ 5, bệnh nhân bắt đầu có biểu hiện liệt yếu tứ chi kiểu trung ương, sức cơ tứ chi 4/5 (theo “thang điểm sức cơ Hội đồng nghiên cứu y khoa Vương quốc Anh”), run, tăng trương lực cơ và

rối loạn nuốt (điểm GUSS: 12/20). Trong những ngày sau đó, các tổn thương thần kinh ngày càng nặng dần, bệnh nhân bắt đầu xuất hiện rối loạn ý thức và vận động với các biểu hiện chậm chạp, giảm khí sắc và liệt tứ chi tiến triển, sức cơ hai tay 3/5, hai chân 2/5. Khi phát hiện các dấu hiệu tổn thương thần kinh trên lâm sàng, bệnh nhân được mời hội chẩn ngay chuyên khoa thần kinh, chẩn đoán hướng đến Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu dựa trên biểu hiện lâm sàng tổn thương thần kinh tiến triển sau bù natri máu nhanh và hình ảnh tổn thương trung tâm cầu não trên MRI cũng như loại trừ các tổn thương thần kinh khác nhờ MRI như: Nhồi máu cầu não, bệnh xơ cứng rải rác hoặc các khối u vùng cầu não...

Bảng 1. Nồng độ các chất được theo dõi và biện pháp điều trị

Thời gian	Na (mmol/l)	Kali (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	HCO ₃ (mmol/l)	Điều trị
Vào viện	103	1,9	60,2	42,2	Tại tuyến trước
Ngày 1	116	2,3	76,4	41,2	Glucose 5%
Ngày 2	112	3,2	83,2	29,9	NaCl 3%
Ngày 3	120	3,4	88,7		NaCl 3%
Ngày 4	128	3,6	96,8		NaCl 0,9%
Ngày 5	130	3,8	99		NaCl 0,9%
Ngày 6	130	4,1	100,6		NaCl 0,9%
Ngày 7	132	4,0	100,8		NaCl 0,9%
Ngày 8	138	3,8	105		NaCl 0,9%

MRI sọ não được thực hiện vào ngày thứ 9 và đã ghi nhận các tổn thương huỷ myelin vùng trung tâm và phù não vùng lân cận.



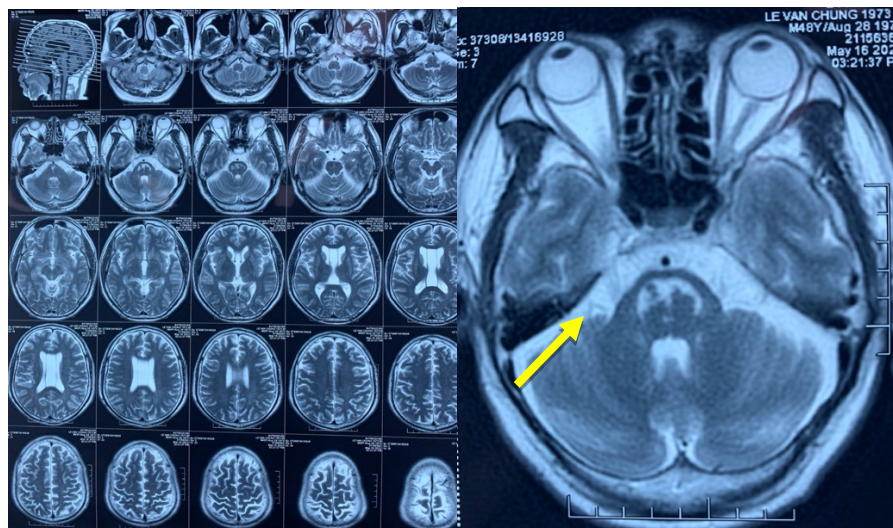
Hình 1. MRI sọ não ngày thứ 9. Tổn thương huỷ myelin vùng trung tâm (mũi tên) và phù não vùng lân cận

Sau khi có chẩn đoán xác định Hội chứng huỷ myelin do thâm thẩu, bệnh nhân được chuyển sang Trung tâm Đột quỵ não vào ngày thứ 10 của bệnh trong tình trạng: Lơ mơ, Glassgow Score Scale (GCS) 13 điểm, hội chứng ngoại tháp biểu hiện rõ với các triệu chứng của hội chứng Parkinson: Run, giảm động, tăng trương lực cơ. Tổn thương hệ tháp được biểu hiện các triệu chứng: Liệt tứ chi sức cơ tay 2/5, chân 3/5, khó nói, rối loạn nuốt (điểm GUSS: 6/20 điểm), dấu hiệu Babinski dương tính. Bệnh nhân đã được điều trị methylprednisolon (1,5mg/kg/ngày), thuốc điều trị triệu chứng ngoại tháp (Levodopar 250mg/ngày). Điều trị phục hồi chức năng được bắt

đầu từ ngày thứ 11. Các triệu chứng lâm sàng bắt đầu có cải thiện rõ rệt từ ngày thứ 21: Bệnh nhân nói rõ lời, ăn được các thức ăn đặc, sức cơ tứ chi cải thiện 4/5, có thể đi lại chậm nếu có hỗ trợ.

Bệnh nhân ra viện tại ngày 37 trong tình trạng đi lại chậm được, sức cơ tứ chi 4/5, nói rõ, rối loạn nuốt cải thiện nhiều (điểm GUSS: 18/20), các triệu chứng ngoại tháp cải thiện nhiều.

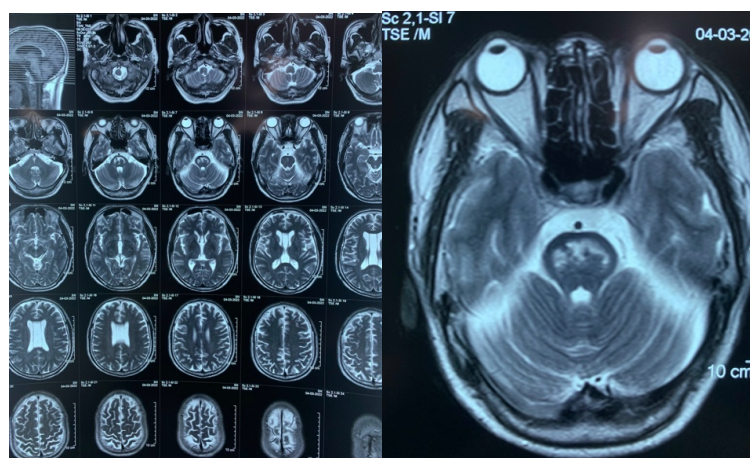
Tại ngày 58 bệnh nhân phục hồi gần như hoàn toàn, đi lại tốt, hết run, nói rõ lời. Kết quả MRI sọ não cho thấy tổn thương trung tâm cầu não vẫn còn tồn tại, nhưng vùng phù não đã biến mất.



Hình 2. MRI sọ não ngày thứ 58

Tổn thương trung tâm vùng cầu não vẫn còn (mũi tên) nhưng vùng phù não đã biến mất

Tại ngày 88, bệnh nhân phục hồi hoàn toàn, bệnh nhân đi lại bình thường và có thể tham gia các hoạt động thể thao (đánh bóng hơi, chạy bộ...). MRI sọ não thời điểm này không thay đổi so với ngày 58.



Hình 3. MRI sọ não ngày thứ 88 (không có thay đổi nhiều so với ngày 58)

3. Bàn luận

Hạ natri máu được xác định là tình trạng nước dư thừa một cách tương đối so với nồng độ natri huyết thanh. Hạ natri máu ảnh hưởng đến não do gây ra sự xâm nhập của nước vào não, dẫn đến phù não. Theo sinh lý, các tế bào não sẽ đáp ứng để phục hồi thể tích não bằng cách: Ban đầu gây mất điện giải trong vòng vài giờ (thích ứng nhanh), sau đó sẽ bình thường hoá thể tích não bằng cách đào thải các chất thẩm thấu hữu cơ (như carbohydrat, amino acid, methylamin, ure) trong vài ngày (đáp ứng chậm). Việc điều chỉnh tình trạng hạ natri máu nếu quá chậm chạp hoặc quá cấp tập đều có thể gây nên các rối loạn chức năng thần kinh trung ương.

Hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu (ODS) là một tình trạng thần kinh hiếm gặp trên lâm sàng. Cơ chế tổn thương gây ra là do sự thay đổi đột ngột nồng độ thẩm thấu trong huyết thanh làm ảnh hưởng đến nồng độ thẩm thấu tại các tế bào não. Sự thay đổi về thẩm thấu này sẽ gây phá huỷ lớp vỏ myelin bao phủ các tế bào thần kinh. Bao myelin là cấu trúc đặc biệt giúp bảo vệ, dinh dưỡng và đảm bảo cho xung động thần kinh được dẫn truyền nguyên vẹn. Khi các bao myelin này bị phá huỷ sẽ dẫn đến dây thần kinh bị tổn thương, bị thoái hoá, đứt gãy và dây thần kinh sẽ bị mất chức năng.

Thông thường ODS sẽ gặp sau khi có sự điều chỉnh quá mức nhanh chóng natri huyết thanh ở những bệnh nhân có hạ natri, đặc biệt là các tình trạng hạ natri nặng (natri huyết thanh ban đầu < 105mmol/l). Trong trường hợp hạ natri máu nặng, việc điều chỉnh natri huyết thanh nhanh chóng dẫn đến tăng trương lực ngoại bào, vì vậy nước sẽ được dịch chuyển ra khoang ngoại bào và làm mất nước bên trong tế bào não. Các oligodendrocyte (các tế bào thần kinh đệm ít gai, tạo bao myelin cho các tế bào thần kinh trung ương tại não và tủy sống) là các tế bào dễ tổn thương, khi có huỷ hoại các tế bào này sẽ dẫn đến sự thoái hoá và phá huỷ myelin [3].

Nghiện rượu, suy dinh dưỡng, bệnh gan, thiếu oxy máu và hạ kali máu là những yếu tố thuận lợi dễ phát triển ODS [3]. Ở bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân hoàn toàn không có uống rượu, không có tăng/giảm glucose máu, không có tăng triglycerid

máu nhưng có hạ kali máu (yếu tố đóng góp một phần gây ra ODS).

Các triệu chứng lâm sàng của ODS thường xuất hiện từ ngày thứ 2-6 của bệnh. Việc chẩn đoán ODS hiện tại chủ yếu dựa trên lâm sàng và hình ảnh tổn thương trung tâm cầu não trên MRI. Đối với bệnh nhân của chúng tôi, triệu chứng xuất hiện ngày thứ 5 của bệnh và biểu hiện ban đầu là yếu 2 chân sau đó liệt rung và rối loạn nuốt phù hợp với y văn.

Do sinh lý bệnh của ODS là sự mất cân bằng giữa áp lực thẩm thấu môi trường trong-ngoài tế bào, dẫn đến phù nề, các tế bào bị phá huỷ sinh ra các mediator viêm, phá huỷ myelin càng lan rộng, vì vậy trong điều trị: Nhóm thuốc corticoid đã chứng minh được hiệu quả trong ngăn chặn tạo các mediator viêm và chống phù nề [10]. Một số biện pháp điều trị khác bước đầu cho thấy hiệu quả bao gồm: "Hạ thấp lại" nồng độ natri, truyền globulin miễn dịch, lọc thay huyết tương.

Với bệnh nhân này, sau các triệu chứng ban đầu được mô tả, sự cải thiện đáng chú ý ghi nhận từ tháng thứ 1, hồi phục gần như hoàn toàn sau 3 tháng.

Trong các báo cáo trước đây, khả năng hồi phục của các bệnh nhân ODS cũng được ghi nhận khá nhiều. Louis G và cộng sự đã nhắc đến trong một nghiên cứu thuần tập gồm 36 bệnh nhân ODS được quản lý trong điều kiện chăm sóc nghiêm ngặt, trong đó có 32 bệnh nhân cần thở máy, 69% trong số họ vẫn sống sót và có tới 56% số người sống sót chỉ bị di chứng thần kinh ở mức tối thiểu, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng mức độ nghiêm trọng ban đầu của bệnh không phải là yếu tố dự báo tiên lượng lâu dài, rất nhiều ca bệnh có triệu chứng khởi phát rầm rộ nhưng hồi phục rất nhanh [8]. Singh và cộng sự đã thực hiện phân tích tổng hợp dựa trên cơ sở dữ liệu của 2.602 bài báo về ODS được ghi nhận từ năm 1959 đến tháng 1/2013, báo cáo chỉ ra rằng: Tỷ lệ tử vong của ODS là 24,8% nhưng tỷ lệ hồi phục một cách đáng kể cũng rất cao, lên tới 51,9% [11].

4. Kết luận

Việc điều chỉnh quá nhanh tình trạng hạ natri máu có thể gây hội chứng huỷ myelin do thẩm thấu

(ODS). Bước đầu, khi nghi ngờ đến tình trạng bệnh lý này cần khẩn trương chụp MRI sọ não để có đánh giá các tổn thương vùng trung tâm cầu não. Khi đã có chẩn đoán xác định, bệnh nhân cần được chuyển đến ICU hoặc các trung tâm hồi sức thần kinh. Việc điều trị hiện nay chủ yếu là điều trị hỗ trợ, một số biện pháp bước đầu cho thấy hiệu quả trong giai đoạn cấp bao gồm: Tái hạ natri máu, liệu pháp corticoid, truyền globulin miễn dịch và lọc thay huyết tương. Qua trường hợp lâm sàng này, chúng tôi nhận thấy: Quá trình hồi phục của bệnh nhân có thể kéo dài vài tháng và trong giai đoạn này vai trò của liệu pháp dinh dưỡng, vận động cũng như trị liệu về ngôn ngữ cần được chú trọng. Do đó, với bất kỳ tình trạng hạ natri máu nào, chúng tôi khuyến khích nên bù natri một cách từ từ, đảm bảo không quá 10mmol/l trong 24 giờ đầu tiên và không quá 8mmol/l trong mỗi 24 giờ tiếp theo cho đến khi nồng độ natri máu đạt 130mmol/l [9], [12].

Tài liệu tham khảo

1. Wright DG, Lauren R, Victor M (1979) *Pontine and extrapontine myelinolysis*. Brain J Neurol 102(2): 361-385.
2. Sterns RH (1987) *Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. A study of 64 cases*. Ann Intern Med 107(5): 656-664.
3. Sterns RH, Thomas DJ, Herndon RM (1989) *Brain dehydration and neurologic deterioration after rapid correction of hyponatremia*. Kidney Int 35(1): 69-75.
4. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR (2018) *Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia*. Clin J Am Soc Nephrol CJASN 13(7): 984-992.
5. Martin RJ (2004) *Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic demyelination syndromes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75(3): 22-28.
6. Ahmed A, Asimi R, Sharma A, Nazir S (2007) *Diagnosis: Osmotic myelinolysis (central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis)*. Ann Saudi Med 27(4): 308-311.
7. Menger H, Jörg J (1999) *Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44)*. J Neurol 246(8): 700-705.
8. Louis G, Megarbane B, Lavoué S, Lassalle V, Argaud L, Poussel JF et al (2012) *Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis*. Crit Care Med 40(3): 970-972.
9. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al (2014) *Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia*. Eur J Endocrinol 170(3): 1-47.
10. Bansal LR (2018) *Therapeutic effect of steroids in osmotic demyelination of infancy*. Child Neurol Open 15(5): 2329048X18770576.
11. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA (2014) *Central pontine and extrapontine myelinolysis: A systematic review*. Eur J Neurol 21(12): 1443-1450.
12. Tandukar S, Sterns RH, Rondon-Berrios H (2021) *Osmotic Demyelination Syndrome following Correction of Hyponatremia by $\leq 10\text{mEq/L}$ per Day*. Kidney 2(9): 1415-1423.