

# Kolon Kanserine Bağlı Leptomeningeal Metastazlı Genç Bir Hastada Santral Diabetes Insipidus

## Central Diabetes Insipidus in a Young Patient with Leptomeningeal Metastasis Related Colon Cancer: Case Report

Mehmet Güney ŞENOL,<sup>a</sup>  
Serkan DEMİR,<sup>a</sup>  
Mustafa Tansel KENDİRLİ,<sup>a</sup>  
Bora GÜLAY,<sup>a</sup>  
Fatih ÖZDAĞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji Servisi,  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 28.02.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.10.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Mehmet Güney ŞENOL  
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi,  
Nöroloji Servisi, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
mgsenol@yahoo.com

**ÖZET** Leptomeningeal metastaz birçok sistemik tümörün nörolojik bir komplikasyonu olup, leptomeninks ve subaraknoid alanların neoplastik hücreler tarafından tutulması ile karakterizedir. Kolorektal kansere bağlı leptomeningeal metastazlar genç hastalarda hayli nadirdir. Kanser hücrelerinin meningeal zarlara yayılımı baş ağrısı, epileptik nöbetler ve hidrosefaliye neden ol-maktaysa da, diabetes insipidus bu durumda epeyce seyrek rastlanılan bir komplikasyondur. Bu makalede, sistemik maliniteye bağlı nörojenik (santral) diabetes insipidus gelişen özgün bir olgu sunulmaktadır. Yirmi yaşında erkek hasta karın ağrısı, ishal ve dalgahı seyreden ateş yakınmaları ile bir süre bruselloz ön tanısı ile takip edilmiş, ileri incelemelerden sonra kolorektal kanser teşhisi almıştır; sonradan genel durumu bozulan hastada yaygın kemik ve leptomeningeal metastazlar saptanmıştır. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastada santral diabetes insipidus gelişmiş ve ardından hasta kaybedilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes insipidus, nörojenik; diabetes insipidus, pirimer merkezli; menengial karsinomatozis; menengial neoplaziler; kolon tümörleri

**ABSTRACT** Leptomeningeal metastasis is a neurological complication of several systemic tumors and is characterized by multifocal invasion of the leptomeninges and subarachnoid space by neoplastic cells. Leptomeningeal metastases from colorectal carcinoma are very rare in young patients. Spread of cancer cells to the meningeal layers may cause headache, epileptic seizures, hydrocephalus but diabetes insipidus is an uncommon complication. In this report, we presented a unique case of central diabetes insipidus in a patient with systemic malignancy. Twenty-year-old male patient with abdominal pain, diarrhea and alternating fever with a presumptive diagnosis of brucellosis was diagnosed with colorectal cancer; upon deterioration multiple bone and leptomeningeal metastases were detected. Central diabetes insipidus developed in the patient while he was hospitalized in the intensive care unit, which led to death.

**Key Words:** Diabetes insipidus, neurogenic; diabetes insipidus primary central; menengial carcinomatosis; menengial neoplasms; colonic neoplasms

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(3):894-7**

**K**olorektal kanser görülme sıklığı gençlerde, ileri yaştaki bireyler ile karşılaştırıldığında epeyce azdır. Amerikan Kanser Birliği'nin 2011 istatistiklerine göre 40 yaş ve altındaki bireylerde kolon ve rektum kanseri görülme oranı her 1270 bireyde 1 iken, bu oranın 70 yaş ve üzerindeki kişilerde 23 kişide 1'e kadar düştüğü belirtilmiştir.<sup>1</sup> Gençler arasında kolorektal kansere erkek cinsiyette görece daha sık rastlanılmakta ve tanı konulduğunda diğer yaş gruplarına göre çoğunlukla daha ileri evrede olduğu görülmektedir.<sup>2</sup> Metastaz, hastalığın seyri boyunca vakaların yaklaşık

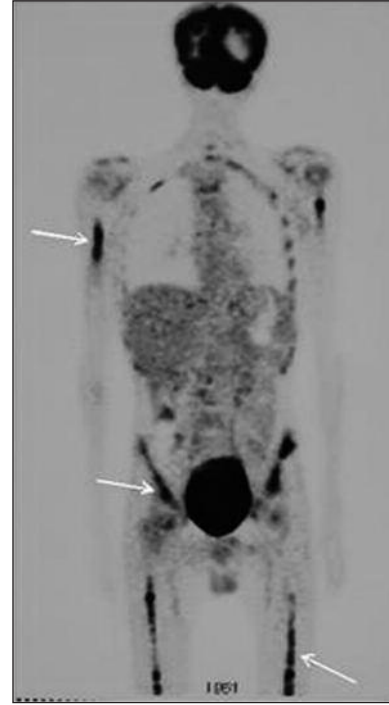
%50'sinde gelişmektedir ve en sık karşılaştığı yerler sırasıyla karaciğer, periton, akciğer ve kemik dokusudur.<sup>3</sup> Sindirim sistemi malinitelerinin beyin metastazı yapabilme oranı kısmen düşük olsa da, akciğer tutulumundan sonra beyine yayılım gösterebileceği kabul edilmektedir.<sup>4</sup>

Sistemik tümörlerde neoplastik hücrelerin leptomeninks ve subaraknoid mesafeye yayılım göstermesine "leptomeningeal karsinomatosis (LK)" adı verilir.<sup>5</sup> Solid tümörlü olguların %1-8'inde, lösemilerde %11-70 oranında LK görülebileceği belirtilmiştir.<sup>5,6</sup> Kanserli hücrelerin meningeal yayılımı baş ağrısı, ense sertliği gibi meningeal iritasyon bulgularının yanı sıra mental durum değişikliği, bulantı-kusma ve epileptik nöbetlere de sıklıkla sebep olabilmekte, ancak nörojenik (santoral) diabetes insipidus tablosu ile nadir olarak karşılaşılmaktadır.<sup>7</sup>

Bu makalede, kolon kanseri tanısı konulan ve izlemlerinde leptomeningeal metastaza bağlı diabetes insipidus geliştiği düşünülen genç bir hasta sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

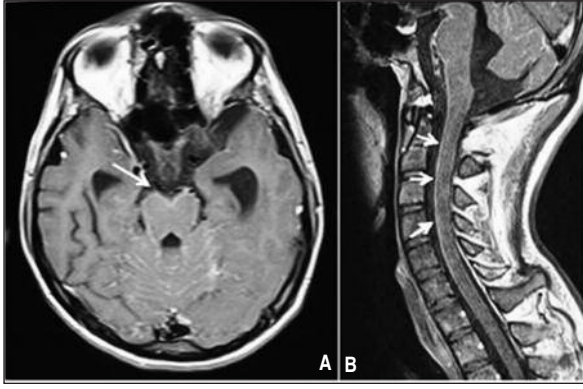
Karın ağrısı, ishal, dalgalı seyreden ateş yakınmaları olan ve bir süre bruselloz ön tanısı ile izlenen 20 yaşındaki erkek hastaya ileri inceleme amacıyla endoskopi uygulanmış ve görülen kitleden alınan biyopsi sonucunda kolon adenokarsinomu teşhisi konulmuştur. Tanıyı takiben metastaz araştırılması için istenen pozitron emisyon tomografisi (PET) incelemesinde, hastanın birden çok sayıda vertebral, kostal ve pelvik kemik yayılımları olduğu görülmüştür (Resim 1). Hastanemizin onkoloji servisinde hastanın takip ve tedavisine başlanmıştır. Her küründe 150 mg oksaliplatin ve 1200 mg 5-florourasil olacak şekilde başlanan kemoterapinin ikinci küründen sonra genel durum bozukluğu ve kompleks parsiyel özellikte epileptik ataklar ortaya çıkmıştır. Şuur bozukluğu sebebi ile tarafımızdan istenilen ilk konsültasyon sırasında yapılan değerlendirmede hastanın şuuru uykuya meyilli, koopereasyonu zayıf ve yer ile zaman oryantasyonu bozuk olarak değerlendirilmiştir. Bu muayenede hastanın sözel ve ağırlı uyaranlar ile gözünü açtığı, iletişim kurulmak istendiğinde anlaşılmasayan sesler çıkar-



**RESİM 1:** 18-Floro-deoksi-Glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) incelemesi ekstremitte kemikleri ve pelviste daha belirgin metastaz olarak değerlendirilen yaygın metabolizma artışı gösteriyor.

dığı ve ekstremitelerini hareket ettirmesi istenildiğinde belirgin bir asimetri olmaksızın kısmen tüm uzuvlarını hareket ettirebildiği (Glasgow Koma Skalası G4 V4 M6) tespit edilmiştir. Kraniyel sınırlar değerlendirilmesi normal bulunmuştur. Hastada meningeal iritasyon bulgusu olarak ense sertliği, pozitif Kernig ve Brudzinski bulguları saptanmıştır. Aynı gün içerisinde gelişen jeneralize status epileptikus tablosu ile servismizin yoğun bakım ünitesine nakil alınan hastanın nöbetleri damar içi diazepam ile kontrol altına alındıktan sonra, tedavisine 1000 mg/gün dozunda levitirasetam (LVT) eklenmiştir. Hastanın kranial ve servikal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taramalarında metastaz olarak değerlendirilen leptomeningeal kontrastlanma tespit edilmiştir (Resim 2). Lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde glikoz 46 mg/dL, protein 565 mg/dL saptanmış ve mikroskopisinde atipik hücreler tespit edilmiştir. BOS açılış basıncı ise normal bulunmuştur.

Genel durumu hızla bozulan hasta entübe edilerek izlenmeye devam edilmiştir. İkinci günlük ta-



**RESİM 2: A:** Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T1 sekansı aksiyel post-kontrast serilerde leptomeningeal kontrast tutulumu görülüyor. **B:** Servikal MRG T1 sagittal post-kontrast kesitte beyin sapından torakal medulla spinalise uzanım gösteren meningeal kontrast tutulumu izleniyor.

kibinde hastanın idrar çıkışının aşırı miktarda arttığı (yaklaşık 10 lt/gün) ve kan sodyum değerinin yükseldiği (185 mmol/L) görülmüştür. Kan osmolaritesi yüksek, idrar osmolaritesi düşük, idrar dansitesi <1005 olarak saptanmıştır. Endokrinoloji servisi ile konsülte edilen hastaya nörojenik diabetes insipidus tanısı konulmuş ve bir vasopressin analogu olan desmopressin damar içi yoldan 4 mcg/ml/gün dozunda başlanmıştır. Ancak hasta bu tedavinin başlamasından bir gün sonra solunum ve dolaşım yetersizliği sonucu kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaş ve altındaki kişilerde ileri yaştaki hastalara göre daha azdır. Yapılan çalışmalar, genç erişkin gruptaki kolorektal kanser olgularının, tüm hastaların %1 ila %17'sini oluşturduğunu belirtmektedir.<sup>1</sup> Tanı konulduktan sonra prognoz gençlerde genel olarak olumsuz seyretmekte, bunun sebebi olarak da tanı aşamasında gecikme ve muhtemelen hastalığın daha ileri evrede olması ile musin üreten tümöre rastlanılma oranının daha sık oluşu gösterilmektedir.<sup>8</sup>

Leptomeningeal karsinomatozis birçok sistemik tümörün nörolojik bir komplikasyonu olup, leptomeninks ve subaraknoid alanların neoplastik hücreler tarafından multifokal invazyonu ile karakterizedir.<sup>5</sup> Meme ve akciğer kanserleri, primer beyin tümörleri (malin astrositoma, medulloblas-

toma), malin melanom, non-Hodgkin lenfoma ve lösemiler gibi hematolojik tümörler leptomeningeal yayılıma en sık neden olabilen malinitelerdir.<sup>5,7,9,10</sup> LK sıklığı kanserin niteliğine göre değişebilmektedir. Bir araştırmada bu oranın solid tümörler için %15'e kadar yükselebildiği belirtilmişken, başka bir çalışmada ilerlemiş sistemik kanser öyküsü bulunan bireylerin post-mortem incelemelerinde ortalama %9 civarında saptandığı rapor edilmiştir.<sup>11,12</sup> Genellikle LK hastalığın son evrelerinde yaygın hastalıkla birlikte ortaya çıkmaktadır; ancak bu durumun, henüz saptanmamış bir tümörün ilk bulgusu olabileceği de belirtilmiştir (%6).<sup>11</sup> Bulgular genellikle multifokaldir. Tümör öyküsü bulunan bir hastada, santral sinir sisteminin birden çok lokalizasyonunu tutan bulguların varlığında, LK mutlaka ayırıcı tanılar arasında olmalı ve bu gözle ileri incelemeler yapılmalıdır. En sık karşılaşılan yakınmalar baş ağrısı, radiküler ağrılar, kraniyal sinir tutulumları, epileptik nöbetler ve kafa içi basınç artışı (KİBAS) nedeniyle ortaya çıkan belirtilerdir.<sup>5,9</sup> Nadir olarak santral hipoventilasyon, diensefalik sendrom ve diabetes insipidusa yol açabileceği de belirtilmiştir.<sup>5</sup>

Tanı için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı'nın (The National Comprehensive Cancer Network-NCCN) önerileri doğrultusunda, beyin ve/veya omurilik MRG taraması ve BOS'nin biyokimyasal ve sitopatolojik analizleri yapılmalıdır.<sup>13</sup> BOS incelemesinde protein düzeyinde artış (%25-30), hemen hemen aynı oranlarda glikoz düzeyinde düşme ve BOS basıncında artma (%50) saptanabileceği belirtilmiştir. Sitopatolojik incelemede malin hücre tespit edilme oranı %50 iken, tekrarlanan incelemeler ile bu oranın %80 düzeyine yükselebileceği gösterilmiştir.<sup>5,14,15</sup> Bizim vakamızda yapılan incelemelerde BOS proteini hafif yüksek (565 mg/dL), glikoz değeri düşük (46 mg/dL), ancak BOS basıncı normal bulunmuştur. Bu verilerin yanında sitopatolojik incelemede atipik hücreler, kraniyal ve servikal bölgelerin MRG taramalarında ise meningeal kontrastlanmalar tespit edilmiştir.

Görüntüleme yöntemlerinde meningeal karsinomatoz, yaygın bir kalınlaşma ya da nodüler veya plak benzeri tutulum şeklinde görülebilir. Yaygın kalınlaşma şeklindeki tutulum özellikle lenfoma ve

lösemiler gibi hematolojik malinitelerde daha sık iken, plak benzeri veya nodüler tutulum solid tümörlere eşlik edebilmektedir.<sup>5</sup> Bizim hastamızda her iki parietal lobun silvian fissüre kadar uzanan bölümünde, her iki serebellar hemisferde, mezensefalonu saran ve pons ön bölümünde kontrast madde tutan yaygın kalınlaşma göze çarpmaktadır (Resim 2). LK, kanserli hastalarda giderek daha sık tanımlanan ve ciddi nörolojik problemlere yol açabilen bir durumdur. Bu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi seçenekleriyle semptomlarda önemli düzelmeler sağlanabilir ve hastanın yaşam kalitesi artırılabilir.<sup>16,17</sup> Hastaların prognozu zemindeki primer hastalıkla ilişkili bulunsa da genel olarak kötüdür. Bir çalışmada, intratekal kemoterapi ve radyoterapinin de uygulandığı agresif tedaviden sonra hastaların %16'sının bir yıldan uzun yaşadığı rapor edilmiştir.<sup>9</sup> Başka bir çalışmada, kolon kanseri zemininde gelişen tüm beyin metastazlı olgularda ortalama yaşam süresinin 8 ay kadar olduğu belirtilmiştir.<sup>18</sup>

Nörojenik diabetes insipidus, hipotalamusta antidiüretik hormon (ADH) sentezi veya bu hormo-

nun nörohipofize transportu ile ilgili bir kusur, salgılanmasını uyaran reseptörlerin duyarlılığı ya da salınan ADH'nin antikor aracılığıyla veya enzimsel yıkımı sonucunda ortaya çıkan, klinikte poliüri ve polidipsi ile seyreden bir hastalıktır.<sup>19</sup> Tespit edilebilen başlıca nedenleri arasında santral sinir sisteminin tümöral veya granülomatöz hastalıkları, kafa travması, hipoksik ansefalopati ve nörohipofizyel traktusa yapılan cerrahi müdahaleler sayılabilir.<sup>20</sup> Çalışmalar, olguların yaklaşık 1/3'ünde zeminde belirli bir nedenin bulunmadığını belirtmektedir.<sup>21</sup> Tedavisi için başlıca öneriler, hastanın kaybettiği sıvının elektrolit dengesi korunmaya çalışılarak dengeli bir şekilde yerine konulmasıdır. Tercih edilecek sıvı %5 dekstroz çözeltisidir. Hastalarda sıvı kaybındaki artış, vazopressin uygulanarak azaltılmaya çalışılabilir. Ancak asıl hedef, zemindeki primer hastalığın tedavi edilmesi olmalıdır.

Sonuç olarak hastamızın genç olması, bu yaş grubunda ender rastlanılan sistemik bir tümöre bağlı kraniyal tutulum ve takiben diabetes insipidus gelişmesi nedeniyle bu olgu sunuma değer görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212-36.
2. Lin JT, Wang WS, Yen CC, Liu JH, Yang MH, Chao TC, et al. Outcome of colorectal carcinoma in patients under 40 years of age. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(6):900-5.
3. Kindler HL, Shulman KL. Metastatic colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2(6):459-71.
4. Onodera H, Nagayama S, Tachibana T, Fujimoto A, Imamura M. Brain metastasis from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2005;20(1):57-61.
5. Özdoğan M, Çoban E. [Leptomeningeal carcinomatosis]. *Turkish Journal of Oncology* 2004;19(2):76-9.
6. Su PJ, Hsieh CH, Yang TS. Leptomeningeal carcinomatosis from a primary colon cancer patient. *J Cancer Res Pract* 2011;27(3):113-6.
7. Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49(4):759-72.
8. Varma JR, Sample L. Colorectal cancer in patients aged less than 40 years. *J Am Board Fam Pract* 1990;3(1):54-9.
9. Balm M, Hammack J. Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996;53(7):626-32.
10. Bruno MK, Raizer J. Leptomeningeal metastases from solid tumors (meningeal carcinomatosis). *Cancer Treat Res* 2005;125:31-52.
11. Martins SJ, Azevedo CR, Chinen LT, Cruz MR, Peterlevitz MA, Gimenes DL. Meningeal carcinomatosis in solid tumors. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(6):973-80.
12. Laigle-Donadey F, Taillibert S, Mokhtari K, Hildebrand J, Delattre JY. Dural metastases. *J Neurooncol* 2005;75(1):57-61.
13. Grossman SA, Spence A. NCCN clinical practice guidelines for carcinomatous/lymphomatous meningitis. *Oncology* 1999; 13(11A-supplement):144-52.
14. Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995;38(1):51-7.
15. Jeyapalan SA, Batchelor TT. Diagnostic evaluation of neurologic metastases. *Cancer Invest* 2000;18(4):381-94.
16. Chamberlain MC, Sandy AD, Press GA. Leptomeningeal metastasis: a comparison of gadolinium-enhanced MR and contrast-enhanced CT of the brain. *Neurology* 1990;40(3 Pt 1):435-8.
17. River Y, Schwartz A, Gomori JM, Soffer D, Siegal T. Clinical significance of diffuse dural enhancement detected by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1996;85(5):777-83.
18. Jiang XB, Yang QY, Sai K, Zhang XH, Chen ZP, Mou YG. Brain metastases from colorectal carcinoma: a description of 60 cases in a single Chinese cancer center. *Tumour Biol* 2011;32(6):1249-56.
19. Bode HH, Crawford JD, Danon M. Disorders of antidiuretic hormone homeostasis. *Diabetes insipidus and SIADH*. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc; 1996. p.731-51.
20. Yakıncı C, Müngen B, Aladağ A, Akyol A, Bulut S, Tahtal C. [An intracranial arachnoid cyst causing diabetes insipidus]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1992;1(1):38-40.
21. Cooper PE. Neuroendocrinology. Tan E, çevirmen. *Nörolojide Klinik Pratik*. 5. Baskı. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. p.845-6.