

Diensefalik Sendromlu Bir Olgu Takdimi

Uzm. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU*

Uzm. Dr. Emil BAŞEŞME*

Prof.Dr. Nuri KAMEL*

1991 yılında Russel tarafından infant ve çocukların kaşeksisi olarak tanımlanan diensefalik sendromun diğer adı da Russel sendromudur (1,2,3). Sendrom kaşeksi ve plazma bazal somatotropik hormon (STH) düzeylerinde artma ile STH dinamiklerinin anormallikleri ile karakterizedir (1). Vakaların %85'i anterior diensefalik yapıların glioması, %4'ü ise benign suprasellar lezyonlarla birlikte görülmüştür (2). Diensefalik sendroma ait klinik ve laboratuvar diğer önemli özellikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Bildirilen vakaların %95'inde diensefalik sendrom. 2 yaşından önce görülmektedir (1,2). En çok 6 aylık bebeklerde rastlanılmaktadır (1,2). Sendromun erişkin yaşlarda görülmesi ise oldukça nadirdir (2). Sharma ve arkadaşları kraniyofainjiozması olan 45 yaşında bir erkek hastada bu sendromu tanımladıklarını bildirmişlerdir.

Sendromun en önemli klinik belirtisi vakaların hemen hepsinde gözlenen kaşeksidir (1,2,3). Ancak, kaşeksiye sebep olan hastalıklar arasında diensefalik sendrom gözden kaçabilmekte ve tanı güçlüklerine sebep olabilmektedir.

Biz, bu bildirimizde diensefalik sendromlu erkek hastamızı sunacağız. Vakayı sunmaktaki amacımız: diensefalik sendromun nadir olması nedeniyle klinisyenin gözünden kaçabileceğine dikkat çekmenin yanında, bizim vakamızın diensefalik sendromun çok seyrek görüldüğü bir yaşta meydana çıkmasıdır.

VAKA TAKDİMİ

Hastamızın fizik muayenesinde ilk bakışta kaşeksi, genel fiziki aktivite eksikliği, düşkünlük hali göze çarpıyordu. Kilosu: 37.5 kg (ideal kilosu: 58 kg), beden kitle indeksi (B.K İ.)-14.6, vücut ısısı: 35°C idi. Sol inguinal bölgede 1x1 cm. çaplarında lenfadenopatisi vardı. Gözlerin muayenesinde iki taraflı lagoftalmus. sağ gözde yüzeysel kornea erozyonu, sol gözde kornea ülseri saptandı. Yapılan psikiyatri konsültasyonunda: psikomotor aktivitede ve kısa bellekle azalma, elem tarzında duygulanım, yeme bozukluğu tesbit edildi. Organik hastalığına sekonder olduğu düşünüldü. Bizim gözlemlerimizde de su içme bozukluğu tesbit edildi.

Vakamızı öncelikle gastrointestinal sistem, hemopoetik sistem ve diğer sistem maligniteleri ile tiroid disfonksiyonu (tirotoksikoz) yönünden araştırdık (Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4). Bu patolojilerin olmadığı gözlenince, vaka olası hipotalamik bir lezyon açısından araştırıldı. Bu nedenle bilgisayarlı beyin tomografisi yapıldı. Optik kiazma arka kesiminden başlayan her iki taraf hipotalamik lokalizasyonlara doğru uzanan tektum yerleşimli tümoral kitle tesbit edildi. Bildirilen lezyonun komşu do-

Tablo 1. "Diensefalik Sendrom" klinik, laboratuvar ve endokrin özellikleri (6)

	% Oranı
KLİNİK	
- Bir deri, bir kemik kalma -kaşeksi-	100
- Atıpk görünme	87
- Hipokinezi ve/veya hiperkinezi	72
- Kan basıncı anormallikleri	
- Kusma	68
- Öfori	59
-- Solukluk	55
- Nistagmus	55
-- iritabilite	32
- Hidrosefalus	33
- Optik atrofi	24
- Tremor	23
- Terleme	15
- Büyük eller, kollar	5
- Büyük genitalya	5
- Poliüri	5
- Papil ödemi	5
LABORATUVAR	
- Pnömoensefalogram (+)	98
- BOS'da protein	64
- BOS'da anormal hücreler	23
- Eozinofili	
ENDOKRİN	
- STH yüksekliği,	
- Hipoglisemi veya hiperglisemiye paradoks STH cevabı,	
- Hipofiz-adrenal regülasyon bozuklukları,	
- Elektrolit anormallikleri	

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji BD, ANKARA

kulara infiltrasyonunu daha iyi anlayabilmek için yapılan manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile optik kiazma arka kesiminden başlayan hipotalamusa uzanan tümör kitle saptandı.

Tablo 2. Sistemlerin değerlendirilmesi

- **GASTROİNTESTİNAL SİSTEM**
 - Üst gastrointestinal sistemde motilite azalması
 - Geçirilmiş A ve B hepatiti
- **HEMOPOETİK SİSTEM**
 - Periferik yaymada lenfomonositoz yer yer atipik hücreler
 - Kemik iliği aspirasyonunda eritrositler seri hücrelerinde belirgin depresyon, miyositer hücrelerde normal aktivite, adacıklar halinde lenfomonositer hücre infiltrasyonu, megakaryositler normal bulundu.
- **NÖROLOJİK SİSTEM**
 - Hipotermi
 - Kooperasyon güçlüğü
 - ENMG : Periferik sinirlerin distal segmentlerinde demiyelinizasyonla karakterize hafif derecede dejenerans

Tablo 3. Vakanın biyokimyasal incelemeleri

-BUN (mg/dl):	35-24-29	(5-25)
-KREA (mg/dl):	1.8-1.2-1.5	(0.5-1.4)
-AKS (mg/dl)	76-68-66:	(70-110)
-NA (mmol/L):	165-158-154	(135-153)
-K (mmol/L):	4,8-4.2-3.7	(3.5-5.5)
-CL (mmol/L):	134-132-130	(95-105)
-T. BİL (mg/dl):	1.2	(0.2-1.2)
-D.BİL (mg/dl):	0.2	(0-0.2)
-AP (IU/L):	74	(26-88)
-SGOT (IU/L):	70-63	(10-42)
-SGPT (IU/L):	104-88	(10-60)
-GGT (IU/L):	9-16-15	(7-64)
-CPK (U/L):	90	(0-192)
-LDH (U/L):	273-286	(50-380)
-T. P (g/dl):	7.7-7.5	(6.0-8.0)
-ALBUMİN (g/dl):	4.5-4.7	(3.5-5.0)
-HDL KOL (mg/dl):	23	(41-59)
-T. KOL (mg/dl):	94	(1400-280)
-TRİGLİSERİT (mg/dl):	122	(60-165)
-Ca (mg/dl):	9.9	(8.5-10.5)
-P (mg/dl):	3.9	(2.5-4.5)
-Mg (mg/dl):	>23.0	(0.23)
-PROTEİN ELEKTROFEREZİ:		
-ALBUMİN:	%52.6	(%56.68)
-B:	%13.6	(%8.0-12.0)
-GAMA:	%22.5	(%10.0-18.0)
-α 2:	%8.9	(%9.0-14.0)
-α 1:	%2.5	(%2.5-4.5)
-ASO:	800 TODD Ü.	
-GRPİ	(-)	
-LATEX:	(-)	
-İMMÜN GLOBÜNLER :	A, G, M NORMAL	
-C 4 (ml/100ml):	36.6	(20-50)
-ANTİ ds DNA (IU/ml):	4.6	(0-7)

Tablo 4. Vakanın hormon profili

- STH	(ng/ml)	6.3	(0-6.5)
- ACTH	(pg/ml)	48	(10-100)
- PI.KORTİZOL	(M9%)	3.0	(7.0-25)
- S.KORTİZOL (mg/24 saat)		6.6	(35-120)
- FSH	(mU/ml)	1.0-2.8	(1.0-8.0)
- LH	(mU/ml)	36.9-38.9	(2.7-12.5)
- PRL	(ng/ml)	52.0-47.6	(1.8-15.9)
- TT	(ng%)	412.2-668.2	(270-1070)
- ST	(pg/ml)	12.6	(9.0-47.0)
- E	(pg/ml)	46.9	(15-45)
- TT3	(ng/ml)	0.7-0.34	(0.7-2.6)
- TT4	<M9%	7.0-7.0	(4.5-13.0)
- ST3	(pmol/L)	3.6-2.14	(2.5-8.5)
- ST4	(pmol/L)	9.5-8.7	(9.4-25.0)
- u-TSH	(MU/ml)	4.0-2.5	(0.25-4,30)
- ANTİ-M	(U/ml)	178	(<400)

DİNAMİK TESTLER İLE HORMONAL DEĞERLENDİRME

-İNSÜLİN HIPOGLİSEMİSİ

- STH cevabı mevcut
- ACTH cevabı yok
- Kortizol cevabı yok
- **SUSUZLUK TESTİ**
 - Hasta koopere olamadığından devam ettirilemedi (1013-1015)

Bu sonuçlar üzerine yapılan göz dibi ve görme alanı muayenesinde göz dibinin normal, görme alanında ise iki taraflı konstriktör daralma olduğu tesbit edildi.

Hastamızın kaşeksi, hipotermi, yeme ve su içme bozuklukları ile psikiyatri konsültasyonunda belirtilen değişiklikler, bilgisayarlı kranium tomografisi ve manyetik rezonans incelemeleri ile tesbit edilen suprasellar tümörle birlikte dikkatle alındığında, vakada diensefalik sendrom olabileceğini düşündük. Bu bulgular üzerine, vakanın TSH'a ilaveten diğer hipofizer hormon seviyelerini ve tümör belirleyicileri yönünden a-feta protein ve p-HCG düzeylerini ölçtük (Tablo 4). Tablo 4'de görüldüğü gibi hastamızın TT3 ve ST3 düzeyleri normal ve düşük, TT4 ve ST4 düzeyleri normalin alt sınırında ve normal, TSH ise normal ve normalin üst sınırındaydı. Tablo 4'de verilen bazal plazma ve idrar kortizol düzeyleri düşük, hipoglisemiye ACTH ve kortizol cevapları yoktu. Vakamızın bazal plazma STH seviyesi ve insülin hipoglisemisine plazma STH cevapları normaldi. p-HCG düzeyleri çok yüksek olan (100.7 uIU/ml "range 0-10") vakamızda; çapraz reaksiyon nedeniyle plazma LH düzeyleri yüksek iken, plazma FSH seviyeleri normalin alt sınırında ve normaldi. Serum total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri normaldi.

Bu klinik ve laboratuvar bulguları olan hastamızda, h-CG salgılayan suprasellar tümöre bağlı diensefalik sendrom düşünüldü ve operasyon için nöroşirurji kliniğine sevk edildi. Hastanın tümörü subtotal olarak eksize edilebildi. Tümörün histopatolojik değerlendirilmesiyle preoperatif dönemdeki yüksek p-hCG düzeylerini doğrulayacak şekilde germ hücre kökenli tümör (germinoma) saptandı.

Tablo 5. Diensefalik sendromun en sık birlikte görüldüğü tümörler (6)

Glioma	55
Astrositoma	37
Subklasifiye	10
Spongioblastoma	5
Astroblastoma	1
Oligodendroglioma	1
Miks astrositoma/spongioblas.	1
Miks astrositoma/oligodendro.	1
Ependimoma	2
Ganglioglioma	1
Disgerminoma	1
Histolojisi olmayan	10

Hastamız operasyondan 8 gün sonra ani gelişen kardiyopulmoner arrest nedeni ile kaybedildi.

TARTIŞMA

Vakamızın bir çok klinik özellikleri, Tablo 5'te gösterilen bulgularla uyum gösteriyordu. Gerçekten, hastamızdaki kaşeksi, hipokinezi, solukluk, hipotermi, hipotermi, psikomotor anormallikler, gıda ve su alımındaki bozukluklar, diensefalik sendromda rastlanılan belirtiler ve bulgular arasındadır. Özellikle, kaşeksiye hemen bütün vakalarda rastlanılmaktadır. Bununla birlikte hastamızın literatürde sunulan vaka çoğunluğu dikkate alındığında bazı önemli özellikleri vardır.

1. Diensefalik sendrom vakaların büyük çoğunluğunda çok genç yaşlarda görülmesine rağmen bizim vakamız 22 yaşındaydı (1, 2).

2. Vakamızda plazma bazal STH düzeylerinin ve insülin ile yapılan hipoglisemiye STH cevaplarının normal bulunması diensefalik sendromda genellikle beklenmeyen bir sonuçtur (1). Tablo 1'de gösterildiği üzere bu vakalarda plazma bazal STH düzeylerinin yüksek olmasının yanısıra, hipoglisemiye cevap olarak STH düzeylerinin artmaması, oral glukoz verilmesiyle ise hormon düzeylerinin paradoks olarak artış göstermesi iyi bilinmektedir (2). Bununla birlikte yaşın ilerlemesiyle bazal plazma STH incelmeleri ile gözlenen bu anormalliklerin düzelebileceği bildirilmektedir (1).

3. Vakamızdaki diğer bir özellik, tümörün h-CG salgılamasıdır. h-CG'in subünitesi olan p-hCG "radioimmünoassay"de, p-LH ile %67 oranında çapraz reaksiyon verdiği için hastamızın plazma LH düzeyleri yüksek bulunmuştur. Tümörün h-CG salgılamasına bağlı olarak plazma total ve serbest testosteron düzeyleri normal olarak saptanmıştır.

Bilindiği üzere vakamızdaki tümörün histopatolojik tanısı germinoma idi. Germinomanın, bütün diensefalik sendrom vakalarının %1 kadarını oluşturduğu bildirilmiştir (Tablo 5). Diğer taraftan, germinoma vakalarının ancak %5-10'unda h-CG salgılandığı gözlenmiştir. Ayrıca h-CG salgılayan Germinoma vakalarının sıklıkla infantlarda görüldüğü bildirilmektedir (4). Vakamızda diensefalik sendromun çok nadir bir sebebi olan h-CG salgılayan germinoma bulunması diğer önemli bir özelliğidir.

Vakamızın hormon profilinin değerlendirilmesiyle dikkati çeken diğer önemli noktalar şunlar olmuştur:

a. Bazal plazma prolaktin düzeyleri orta derecede yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik muhtemelen tümörün hipofiz sapını infiltre etmesi ve PIF'in (Prolaktin inhibe eden Faktör) hipofize taşınmasını engellemesine bağlıdır.

b. Gerek bazal plazma kortizol ve 24 saatlik idrardaki serbest kortizol düzeyleri düşük, gerekse insülinle yapılan hipoglisemiye ACTH-kortizol cevapları yoktu.

c. Plazma serbest tiroid hormon düzeylerinin normalin alt sınırında veya düşük olmasına karşılık, u-TSH normal veya normalin üst sınırındaydı. Serum tiroid hormon düzeylerinin düşük olmasında hipotalamik TRH noksanlığına bağlı hipotiroidinin yanısıra ileri derecedeki kaşeksinin tiroid hormon metabolizmasını etkilemesi de söz konusu edilebilir. Vakamızda TRH'a TSH cevaplarını inceleyemediğimizden dolayı bu iki durumun nisbi katkıları hakkında kesin bir fikir ileri sürmek mümkün değildir. Tiroid hormon düzeylerinin düşük olmasına karşın, serum u-TSH düzeylerinin normalin üst sınırında veya normal düzeylerde bulunmasının sebebi, muhtemelen tümörün salgıladığı h-CG'nin, TSH tayini sırasında çapraz reaksiyon vermesidir.

Sonuç olarak, yetişkinlerde germinoma'nın neden olduğu diensefalik sendrom oldukça nadir bir durumdur. Etiyolojinin tesbit edilemediği kaşektik durumlarda göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Namba S, Nishimoto A, Yagyu Y. Diencephalic syndrome of emaciation (Russell's syndrome). Long term survival. *Surg Neurol* 1985; 23:581-88.
2. Sharma RR, Chandy MJ, Lad SD. Diencephalic syndrome of emaciation in an adult associated with a suprasellar craniopharyngioma -a case report. *British J Neurosurgery* 1990; 4:77-80.
3. Chamberlain MC, Levin VA. Chemotherapeutic treatment of the diencephalic syndrome. *Cancer* 1989; 63:1681-84.
4. Braunstein GD. Testes, in Greenspan ed. *Basic and Clinical Endocrinology*, Connecticut. Medical Publications 1991; pp407-41.
5. Drop GL, Guyda HJ, Cole E. Inappropriate growth hormone release in diencephalic syndrome of childhood; a case report and 4 year endocrinological follow-up. *Clin Endocrinol* 1980; 13: 181-7.
6. Burr IM, Slonim AE, Danish RK. Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 1976; 88:439-44.