

Aşırı Kilo Kaybının Nadir Bir Nedeni: Diensefalik Sendromlu Üç Olgu

Uğur Işık¹, Şebnem Kuter Yılcıoğlu², Sema Eryılmaz³, Cengiz Canpolat⁴

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kozyatağı Acıbadem Hastanesi, Pediatrik Endokrinoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Hematoloji/ Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Uğur Işık, Doç. Dr.
Şebnem Kuter Yılcıoğlu, Uzm. Dr.
Sema Eryılmaz, Uzm. Dr.
Cengiz Canpolat, Prof. Dr.

İletişim:

Doç. Dr. Uğur Işık
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 216 571 44 44
E-Posta: uisik@asg.com.tr

Gönderilme Tarihi : 02 Ağustos 2015
Revizyon Tarihi : 09 Ağustos 2015
Kabul Tarihi : 01 Ocak 2016

ÖZET

Diensefalik sendrom, daha çok erken çocukluk döneminde görülen, yaygın kilo kaybı ve cilt altı yağ dokusu kaybı, aşırı hareketlilik, öfori ve aşırı uyanıklık durumu ile karakterize bir sendromdur. Genellikle hipotalamik-optik kiazmatik bölgenin yer kaplayıcı neoplastik oluşumlarına eşlik eder. Kitle boyutu ile kilo alımı arasında ters orantı mevcuttur. Bu olgu sunumunda kliniğimizde hipotalamik-optik kiazmatik gliom tanısı ile tedavi alan ve boy uzaması devam ettiği halde aşırı kilo kaybı olan ve tartıları -2 standart sapmanın altında izlenen 1 yaş altı 3 olgu, endokrinolojik incelemeleri ile birlikte literatür bilgileri ışığında değerlendirilerek sunulmuştur. Kilo alımında duraklamanın ender de olsa önemli nedenlerinden birinin diensefalik sendrom olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Anahtar sözcükler: Diensefalik sendrom, aşırı kilo kaybı, hipotalamik-kiazmatik neoplazmlar

A RARE REASON OF EMACIATION: THREE CASES OF DIENCEPHALIC SYNDROME

ABSTRACT

Diencephalic syndrome (DS) is a rarely-seen early childhood syndrome, characterized by diffuse emaciation, loss of subcutaneous fat tissue, hyperactivity, euphoria and hyperalertness. Usually the syndrome is accompanied by space-occupying neoplastic lesions in hypothalamic-optic chiasmatic region. Tumor size is inversely correlated with weight gain. In this case series, we aimed to present three infants with hypothalamic-optic chiasmatic gliomas treated with chemotherapy in our clinic. All three patients had normal linear growth but excessive weight loss. Diencephalic syndrome is further discussed and it is pointed out that excessive weight loss might be the rare but important outcome of this syndrome.

Key words: Diencephalic syndrome, emaciation, hypothalamic-chiasmatic neoplasms

Diencefalik sendrom, hipotalamik-kiazmatik bölgenin yer kaplayıcı oluşumlarına bağlı, hipotalamik yetersizliğin yol açtığı belirti ve bulgular kompleksidir (1). İlk olarak 1951 yılında Russell tarafından tanımlanan sendrom, Russell sendromu veya diensefalik kaşeksi olarak da bilinir (1). Bu sendrom sıklıkla 1 yaş altı çocuklarda görülür, semptomların başlangıç zamanı ortalama altıncı aydır (1-3). Diensefalik sendromlu hastalar yaygın kilo kaybı olan, cilt altı dokusunun hemen hemen hiç olmadığı, marasmik hastalardır. Ekstremiteler çok hareketlidir, nistagmus sıklıkla tabloya eşlik eder. Marasmik görünüşleri nedeniyle baş çevreleri görece büyüktür, psödo-hidrocefali olarak tanımlanırlar. Diensefalik sendromlu hastalarda yeterli günlük kalori ihtiyacını almalarına rağmen devam eden kilo kaybı tipiktir. Boy uzaması ise

etkilenmez. Bu olgu sunumunda bir yaş altı hipotalamik-kiazmatik optik gliom tanılı üç erkek hasta, tedavileriyle birlikte değişen antropometrik ölçümleri ile sunuldu.

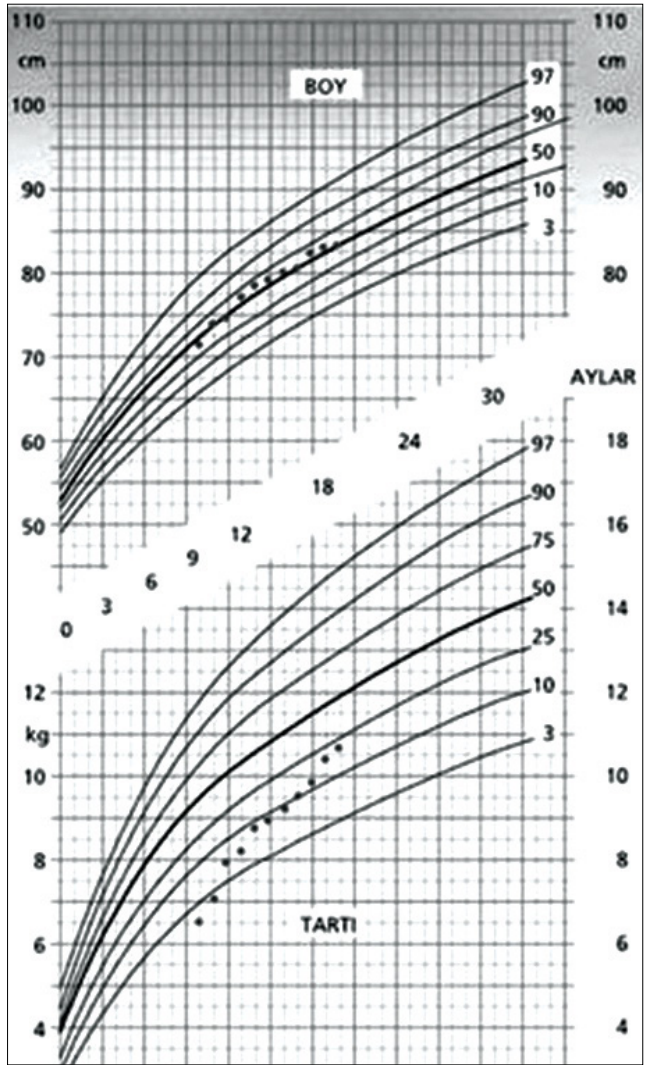
Olgu bildirisi

Olgu 1

On aylık erkek hasta kliniğimize hipotalamik-kiazmatik optik gliom tanısı ile kemoterapi almak için başvurdu. Hastanın öyküsünden üç ay önce gözlerinde kayma olması nedeniyle çocuk nöroloğu tarafından görüldüğü, kranial manyetik rezonans görüntülemesinin (MRG) çekildiği ve intrakranial kitle saptandığı, bir ay sonra yapılan biyopsi ile pilomiksoid astrositom tanısı aldığı öğrenildi. Hastanın, şikayetlerinin başlamasından önce sağlıklı olduğu, büyüme-gelişmesinin ayına uygun olarak seyrettiği, şikayetlerle beraber kilo alımında yavaşlama olduğu ve son zamanlarda kusmanın tabloya eklendiği, kilo kaybı yaşadığı öğrenildi. Ailesinde bilinen önemli bir hastalık öyküsü yoktu. Ağırlığı 6500 gram (<3. P, SS: -2,1), boyu 72 cm (50-75 p, SS: +2,97), baş çevresi ise 47 cm (75-90 p) idi. Hastanın fizik bakışında cilt altı yağ dokusunda azalma ve kaşektik görünüm saptandı, sistem muayeneleri doğaldı. Nörolojik muayenesinde opsoklonik nistagmus dışında özellik yoktu. Hastanın aşırı hareketli ve fazlası ile uyanık görünümü olduğu gözlemlendi. Hastada diensefalik sendrom düşünüldü. Hastanın kranial MRG'sinde suprasellar sisterni dolduran, 3. ventrikül tabanında basıya neden olan, hipotalamik-optik kiazmatik gliom görüldü. Hastaya, pilomiksoid astrositom patolojisine yönelik vinkristin ve karboplatin içeren on haftalık indüksiyon kemoterapisinin ardından, aynı ilaçları içeren on kürlük idame kemoterapisi verilmesi planlandı. Hastanın izlemi, haftalık kan sayımları, antropometrik ölçümler (Tablo 1, Şekil 1) ve 3 ayda bir MRG incelemeleriyle (Şekil 2) yapıldı. Hastanın endokrinolojik incelemesinde büyüme hormonu düzeyi 0,569 ng/ml (N <13,6 ng/ml), insulin-like growth factor 1 (IGF-1) düzeyi ise 80,7 ng/ml olarak (N 49-283 ng/ml) normal sınırlar içinde bulundu. Hasta çocuk gastroenteroloji, çocuk endokrinoloji, çocuk beyin cerrahisi, çocuk nöroloji ve göz hastalıkları bölümleri ile birlikte izlendi. Hasta şu anda 4 yaş 7 aylık olup kilosu (18.450 kg) 50-75, boyu (108 cm) 75-90 persentilde izlenmektedir.

Olgu 2

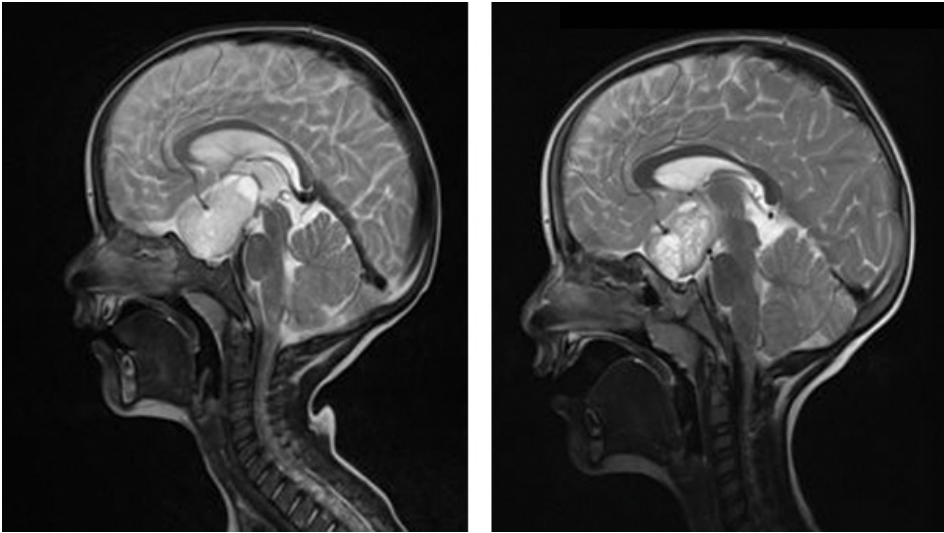
Başka bir merkezde yapılan incelemelerinde hipotalamik-kiazmatik optik gliom saptanan 8 aylık erkek hasta, ileri tetkik ve tedavisinin devamı için kliniğimize başvurdu. Öyküsünden ilk üç ayında gelişiminin ayına uygun olarak seyrettiği, sonrasında kilo alımında azalma olduğu, son iki aydır da hiç kilo almadığı öğrenildi. Beş aylıkken başlayan inatçı kusmalarının olması ve gözlerde nistagmus



Şekil 1. Olgu 1'in boy ve kilo persantil eğrileri. Hastaya 10. ayında perkütan endoskopik gastrotomi tüpü takılmıştır. Sonraki aylarda hastanın kilo alımındaki iyileşme hali dikkat çekmektedir.

Tablo 1.

Takvim yaşı (ay)	Ağırlık (gram)	Boy (cm)	Ağırlık (persentil)	Boy (persentil)
10	6500	72	<3	25-50
11	7052	74	<3	50
12	8000	75	3-10	50
13	8280	77	3-10	50-75
14	8716	78	3-10	50-75
15	8990	79	3-10	50-75
16	9356	80	3-10	50-75
17	9600	80,5	10	50
18	9931	82,5	10-25	50-75
19	10380	83	10-25	50-75
20	10585	83,5	10-25	50-75



Şekil 2. Olgu 1'in tedavisi öncesi (solda) ve tedavisi sonrasındaki (sağda) kranial MR görüntülemeleri.

saptanması nedeniyle yapılan kranial MRG'de hipotalamik-kiazmatik optik gliom saptanan hastaya başka bir merkezde hidrosefali tanısı konulup, sağ oksipital ventriküloperitoneal şant uygulaması yapıldığı öğrenildi. Beslenmesi, günlük kalori ihtiyacını karşılayacak şekilde formül mamayla sağlanmaktaydı. Ailesinde bilinen önemli bir hastalık öyküsü yoktu. Hastanın ağırlığı 5360 gram (<3 p, SS: -3,05), boyu 71 cm (50-75 p, SS: +2,97), baş çevresi ise 44,5 cm (25-50 p) idi. Hastanın fizik bakışında hasta huzursuz ve aşırı hareketliydi. Kilo kaybı belirgindi. Ön fontanel çöküklüğü ve gözlerde her yöne nistagmus olması dışında sistem bakılarında özellik saptanmadı. Hastada diensefalik sendrom düşünülüyor. Kliniğimizde endoskopik septostomi ile alınan biyopsi sonucu, pilomiksoid astrositom ile uyumlu bulundu. Hastanın kranial MRG'sinde suprasellar sisterni ve bazal gangliayı içine alan, ön-arka çapı 5 cm'yi aşan hipotalamik-optik kiazmatik kitle saptandı. Yaygın leptomeningeal metastazları ve alt servikal-üst torakal düzeyde omurilik posteriorunda intradural, plak tarzında korda bası yapan kitle görünümü mevcuttu. Hastaya vinkristin ve karboplatin içeren on haftalık indüksiyon kemoterapisinin ardından, aynı ilaçları içeren on kürlük idame kemoterapisi verilmesi planlandı. Hastanın takibi, haftalık kan sayımları, antropometrik ölçümler (Tablo 2) ve 3 ayda bir MRG ile yapıldı. Oral beslenmesi iyi olmasına rağmen tartı alımı çok az olan hastaya tedavi başlangıcından üç ay sonra perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) uygulandı (Şekil 3). Hastanın endokrinolojik incelemesinde büyüme hormonu düzeyi 30,11 ng/ml olarak yüksek (N <13,6 ng/ml) ve IGF-1 düzeyi 143,1 ng/ml olarak normal (N 49-283 ng/ml) bulundu. Hastanın izlemi çocuk gastroenteroloji, çocuk endokrinoloji, çocuk beyin cerrahisi, çocuk nöroloji ve göz hastalıkları bölümleri ile birlikte yapıldı. Hasta şu anda 4 yaş 4 aylık olup kilosu 3-10 persentil (13.350 kg) ve boyu (100 cm) 10-25 persentilde izlenmektedir.

Tablo 2.

Takvim yaşı (ay)	Ağırlık (gram)	Boy (cm)	Ağırlık (persentil)	Boy (persentil)
9	5234	72	<3	50-75
10	5504	73	<3	50-75
11	5866	73,5	<3	50
12	5884	74,5	<3	25-50
13	6090	75	<3	25-50
14	6190	76,5	<3	25-50
15	6212	78,5	<3	25-50
16	6924	79,5	<3	25-50
17	6580	80	<3	50
18	6960	80	<3	25-50



Şekil 3. Olgu 2'nin idame tedavisi sırasındaki görüntüsü. Hastanın aşırı kilo kaybı ve beslenmesi için açılan perkütan endoskopik gastrostomi tüpü dikkat çekmektedir.

Olgu 3

Dört aylık erkek hasta, son 1 aydır baş çevresinde hızlı büyüme ve nistagmus şikayetleri ile hastanemize başvurdu. İlk önce çocuk beyin cerrahisi tarafından değerlendirilen hastanın öyküsünden rutin çocuk muayenesinde baş çevresinin 97. persentil üzerinde olması nedeniyle yakın takip edildiği, son 2 haftadır da gözlerinde nistagmus saptandığı öğrenildi. Fizik bakışında baş çevresi 48 cm (> 97 p), ağırlık 8005 gram (75-90 p, SS: +2,56) ve boyu 70,5 cm (> 97 p, SS: +3,86) idi. Gözlerde rotatuar nistagmus, batan güneş manzarası ve yukarı bakış kısıtlılığı mevcuttu. Sistem muayenelerinde özellik saptanmadı. Yapılan kranial MRG'de 4 cm çapa erişen, yoğun kontrast tutulumu izlenen, hipotalamik-optik kiazmatik gliom lehine değerlendirilen kitle saptandı. Hastanın şikayetlerine bu dönemde fışkırır tarzda kusmaları eklenmesi ve genel durumunun kötüleşmesi üzerine hastaya subduroperitoneal şant uygulaması yapıldı. Sonrasında şikayetleri azalan hastaya vinkristin ve karboplatin içeren on haftalık indüksiyon kemoterapisi sonrası yine aynı ilaçları içeren idame kemoterapisi verilmesi planlandı. İzleminde cilt altı yağ dokusu azalan, belirgin tartı kaybeden hastada diensefalik sendrom düşünüldü. Beslenme desteği için PEG uygulandı. Hastanın takibi haftalık kan sayımları, antropometrik ölçümler (Tablo 3) ve 3 ayda bir MRG incelemeleriyle yapıldı. Hastanın izlemi çocuk gastroenteroloji, çocuk endokrinoloji, çocuk beyin cerrahisi, çocuk nöroloji ve göz hastalıkları bölümleri ile birlikte yapıldı. Hasta şu anda 3 yaş 7 aylık olup, boy (98 cm) ve kilo (17.1 kg) persentilleri 50-75 arasında izlenmektedir.

Tablo 3.

Takvim yaşı (ay)	Ağırlık (gram)	Boy (cm)	Ağırlık (persentil)	Boy (persentil)
4,5	8005	70,5	75-90	>97
6	7200	71,5	25-50	90-97
6,5	7160	72	10-25	90-97
7	7072	72	10-25	90-97
8,5	8040	73,5	25	75-90
9,5	8714	75	25-50	75-90

Tartışma

Erken çocukluk dönemindeki hipotalamik-kiazmatik yer kaplayıcı lezyonlar, aşırı kilo kaybı ve huzursuzluk ile giden diensefalik sendroma yol açabilir (1-3). Bu sendrom ilk kez 1951 yılında Russell tarafından tanımlanmıştır (1). Sendromun en önemli belirtisi olguların hemen hepsinde görülen aşırı kilo kaybıdır (1). En sık 3. ventrikül tabanı olmak üzere sırayla optik sinirler ve kiazma, 4. ventrikül

ve hipotalamus bölgesinde yerleşmiş tümörler diensefalik sendroma yol açarlar (4). Hastalardaki kilo kaybının nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak endokrinolojik incelemelerde büyüme hormonu direncine bağlı, artmış büyüme hormon düzeyleri ve ilgili yolaklar suçlanmaktadır (5,6). Tümörün, büyüme hormonu salgılanmasını düzenleyen hipotalamik nükleuslara baskı yaparak ya da bu bölgeye yayılarak, büyüme hormonu salgısını arttırdığı ve bu nedenle fizyolojik uyarılara ters yanıt alındığı ileri sürülmüştür (5). IGF-1 düzeyleri ise baskılanmış olarak bulunmuştur (7). Bizim olgularımızda, olgu 1'in endokrinolojik izleminde büyüme hormon ve IGF-1 değerleri normalken, radyolojik olarak tümör boyutlarında küçülme izlenmeyen olgu 2'de büyüme hormon seviyesi yüksek; 30,1 ng/ml olarak izlendi. Bu hastalarda cilt altı yağ dokusunun ileri derecede azalması ise, artmış büyüme hormonunun yağ yıkıcı etkisine bağlanmıştır. Drop ve ark. ise tümörden salgılanan ve yağ yıkıcı bir peptid olan β -lipotropinin, cilt altı yağ dokusundaki azalma ve aşırı büyüme hormonu salgılanmasının nedeni olabileceğini savunmuşlardır (8). Fleishman ve ark. (7)'nin 11 olguluk serisinin 9'unda bazal büyüme hormonu düzeylerinin yüksek olduğu, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan tüm olgularda büyüme hormonu yanıtında yeterli baskılanma olmadığı ve IGF-1 düzeylerinin normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Hiperkortizolemi, ghrelin ve leptinin artmış büyüme hormonu salgılanması ve cilt altı yağ dokusu kaybindan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Ghrelin infüzyonu yapılan sağlıklı bireylerde büyüme hormonu salgılanması artarken, IGF-1 düzeyleri değişmemiştir (9). Brauner ve ark. (10)'nın çalışmasında 3 hastada bazal ve uyarılmış büyüme hormonu düzeyleri yüksek, IGF-1 düzeyleri normal veya düşük bulunmuştur. Tüm hastalarda plazma leptin değerleri tanı anında çok düşükken, tümörün tedavisinden sonra artmıştır. Bu değişiklikler vücut kitle indeksi (VKİ) ile paralellik göstermiştir. Bazı hastalarda plazma ghrelin düzeyleri kontrol grubuna göre 2 kat fazla yüksek bulunmuştur. Tüm grupta VKİ ile plazma leptin düzeyleri arasında pozitif, ghrelin düzeyleri ile negatif bir ilişki gösterilmiştir.

Diensefalik sendroma bağlı büyüme-gelişme geriliği ender görülen bir durum olduğundan geç tanı alabilmektedir. Hastaların başvuru yakınmaları şiddetli kusma, ağır kilo kaybı, hidrosefali, nistagmus gibi belirgin olabileceği gibi sadece persentil kaybı da olabilmektedir. Bizim olgularımızdan olgu 1'de gözlerde kayma, olgu 3'te baş çevresinin hızlı büyümesi şikayetleri santral kökenli bir patolojiyi daha kolaylıkla düşündürürken, olgu 2'de ise sadece kilo alımında durma olması, tanının gecikmesine yol açmıştır. Sindirim sistemi ile ilgili şikayetlerin yokluğunda büyüme

hızı iyi olduğu halde, tartı alımı iyi olmayan bebeklerde diensefalik sendrom düşünülmelidir. Bu hastalarda nis-tagmus, şaşılık ve optik atrofi gibi bulguları yakalamak için dikkatli bir oftalmolojik muayene yapılması gerekir. Oftalmolojik muayene sonucuna göre nöroradyolojik in-celeme yapılabilir. Serebral ultrasonografi ön fontaneli

açık olan bebeklerde tümörü ve hidrosefaliyi gösterebi-lir. Sonuç olarak boy uzaması normal olarak devam eden, iştahı normal çocuklarda kilo alımında azalma, persantil kaybı gibi durumlarda intrakranial patolojiler de mutla-ka akılda tutulmalıdır. Bu hastalar ilgili bölümlerle birlikte izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Russell A. A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood. Arch Dis Child 1951;26:274.
2. Shuper A, Bloch I, Kornreich L, Horev G, Michowitz S, Zaizov R, et al. Successful chemotherapeutic treatment of diencephalic syndrome with continued tumor presence. Pediatr Hematol Oncol 1996;13:443-9.
3. Huber J, Sovinz P, Lackner H, Mokry M, Eder H, Urban C. Diencephalic syndrome: a frequently delayed diagnosis in failure to thrive. Klin Pediatr 2007;219:91-4.
4. Waga S, Shimizu T, Sakakura M. Diencephalic syndrome of emaciation (Russell syndrome). Surg Neurol 1982;17:141-6.
5. Pimstone BL, Sobel J, Meyer E, Eale D. Secretion of growth hormone in the diencephalic syndrome of childhood. J Pediatr 1970;76:886-9.
6. Gianotti L, Pincelli AI, Scacchi M, Rolla M, Bellitti D, Arvat E, et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I administration on spontaneous and growth hormone-releasing hormone-stimulated growth hormone secretion in anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metabol 2000;85:2805-9.
7. Fleischman A, Brue C, Poussaint TY, Kieran M, Pomeroy SL, Goumnerova L, et al. Diencephalic Syndrome: A cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. Pediatrics 2005;115:742-8.
8. Drop SL, Guyda HJ, Colle E. Inappropriate growth hormone release in diencephalic syndrome of childhood: case report and 4 year endocrinological follow-up. Clin Endocrinol 1980;13:181-7.
9. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280:1483-7.
10. Brauner R, Trivin C, Zerah M, Souberbielle JC, Doz F, Kalifa C et al. Diencephalic syndrome due to hypothalamic tumor: a model of the relationship between weight and puberty onset. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:2467-73.