

Síndrome diencefálica: uma causa rara de má progressão ponderal em idade pediátrica

Diencephalic syndrome: a rare cause of failure to thrive in infants

Bruno Lourenço Costa¹, Susana Nobre², Armando Lopes¹, José Augusto Costa¹

1-Serviço de Neurocirurgia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; 2-Hospital Pediátrico de Coimbra Carmona da Mota, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

Introdução

Durante a infância, os gliomas hipotálamo-quiasmáticos podem apresentar-se através da síndrome diencefálica, caracterizada por má progressão ponderal (MPP) associada a crescimento estatural e a desenvolvimento psicomotor normais.

Caso Clínico

Os autores descrevem o caso de uma menina que, a partir dos seis meses de vida, apresentava MPP e sinais de desnutrição moderada. Tinha uma estatura e desenvolvimento psicomotor adequados à idade e o exame neurológico era normal. No decorrer da investigação da etiologia da MPP, no contexto de vômitos, foi-lhe diagnosticado um glioma hipotálamo-quiasmático. Com recurso a quimioterapia e cirurgia foi possível controlar a doença durante dez anos. A criança morreu devido a mielodisplasia/leucemia mieloblástica aguda aos onze anos.

Conclusão

A síndrome diencefálica resulta da disfunção hipotalâmica e constitui uma causa rara de MPP. Entre os gliomas do quiasma óptico e hipotálamo, aqueles que cursam com a síndrome diencefálica, parecem possuir um comportamento biológico mais agressivo.

Palavras-Chave: Astrocitoma, glioma, hipotálamo, má progressão ponderal, quiasma óptico, síndrome diencefálica, síndrome de Russell.

Introduction

During infancy, hypothalamic-chiasmatic gliomas may be expressed by diencephalic syndrome, which is characterized by poor weight gain (PWG) associated with normal height and psychomotor development.

Case Report

The authors report the case of a female infant who, from the age of six months, showed PWG and signs of malnutrition. Her height, psychomotor development and neurological examination were normal. During the investigation of PWG, in the context of an episode of vomiting, a hypothalamic-chiasmatic glioma was diagnosed. With the use of chemotherapy and surgery the disease was controlled for ten years. The child died with eleven years old from myelodysplasia/acute myeloblastic leukemia.

Conclusion

Diencephalic syndrome results from hypothalamic dysfunction and is a rare cause of PWG. Among optic chiasm and hypothalamus gliomas, those which are expressed by diencephalic syndrome, may have a more aggressive biological behaviour.

Key Words: astrocytoma, diencephalic syndrome, glioma, hypothalamus, optic chiasm, poor weight gain, Russell's syndrome

Introdução

Em 1951, Russell descreveu cinco casos de crianças com sinais de desnutrição severa, apesar de apresentarem uma ingestão calórica normal ou ligeiramente diminuída, associados a um crescimento estatural normal¹. Outras características, como o comportamento eufórico/hiperativo e interativo, foram observadas na maioria daquelas crianças. Russell associou, pela primeira vez, esta entidade clínica, que designou de síndrome diencefálica, a tumores hipotalâmicos e das vias ópticas. Inúmeras publicações posteriores corroboraram aquelas observações e permitiram definir melhor o espectro clínico, a epidemiologia e a fisiopatologia da síndrome diencefálica, bem como o comportamento biológico e a apresentação imagiológica dos tumores cerebrais a ela associados.

Caso Clínico

Descreve-se o caso de uma criança do sexo feminino, sem antecedentes perinatais, patológicos ou familiares relevantes que, a partir dos seis meses de idade, iniciou má progressão ponderal (MPP) associada a sinais de desnutrição moderada (Gráfico 1). Fazia uma alimentação adequada para a idade. O crescimento estatural, o perímetro cefálico, o desenvolvimento psicomotor e o restante exame físico eram normais (Figura 1). A investigação das causas mais frequentes de MPP foi inconclusiva.

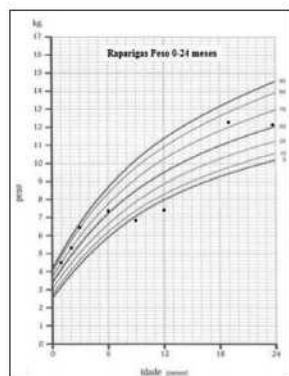


Gráfico 1. Curva de percentis idade-peso evidenciando desaceleração do crescimento pelos 6 meses de idade e recuperação após o diagnóstico e terapêutica.



Figura 1. Fotografia da criança com 12 meses de idade evidenciando um aspecto interativo e sinais de desnutrição.

Aos doze meses de idade, após agravamento do grau de desnutrição e no contexto de vômitos, realizou uma ressonância magnética nuclear encefálica (RMN) que evidenciou uma volumosa lesão supraselar que envolvia os nervos, o quiasma e os tractos ópticos, comprimia o diencefalo e condicionava moderada hidrocefalia biventricular (Figura 2). A RMN vertebro-medular não evidenciou outras lesões no neuro-eixo. Os doseamentos séricos de ferritina, α -fetoproteína (AFP) e gonadotrofina coriônica

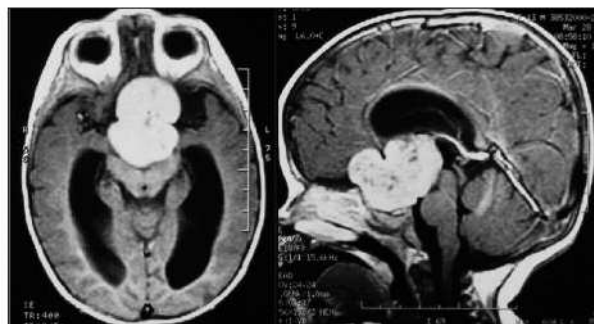


Figura 2. Imagens de RMN, no plano axial e sagital, ponderadas em T1, após administração de gadolínio, realizadas aos 12 meses de idade. Volumosa lesão supraselar com extensão selar e subfrontal com 49 mm de maior diâmetro antero-posterior e 35 mm de maior diâmetro transversal, que comprime o diencefalo e condiciona hidrocefalia biventricular. A lesão inclui os nervos, quiasma e tractos ópticos bem como a haste hipofisária que não são identificáveis e desloca inferiormente a hipófise, lateralmente as artérias carótidas internas e superiormente os segmentos A1 das artérias cerebrais anteriores. A lesão tem sinal heterogêneo, predominantemente isoíntenso em T1 e hiperíntenso em T2 e FLAIR, realçando com gadolínio de forma intensa e igualmente heterogênea.

humana β (β -HCG) eram normais.

A apresentação clínica e imagiológica favoreceu o diagnóstico de glioma hipotálamo-quiasmático.

A quimioterapia com vincristina e carboplatino (Protocolo Packer para gliomas de baixo grau pediátricos), ao longo de 21 meses, produziu uma redução de cerca de 60% do volume tumoral. Aos três anos de idade foram colocadas duas derivações ventrículo-peritoneais por agravamento sintomático da hidrocefalia. Entre os três anos e meio e os quatro anos de idade, registou-se um aumento das dimensões tumorais pelo que se procedeu à exérese de cerca de metade do tumor por via interhemisférica e transcalosa através de uma craniotomia frontoparietal (Figura 3). No pós-operatório, registaram-se, transitoriamente, diabetes insípida e convulsões. O estudo histopatológico da peça operatória confirmou o diagnóstico de astrocitoma pilocítico (astrocitoma grau I da Classificação da Organização Mundial de Saúde). Entre os



Figura 3. Imagens de RMN, no plano axial e sagital, ponderadas em T1, após administração de gadolínio. A quimioterapia com carboplatino e vincristina ao longo de 21 meses produziu uma redução de cerca de 60% do volume tumoral. Contudo, cerca de um ano e meio depois, o glioma apresentava dimensões superiores às do momento do diagnóstico. As imagens demonstram uma ressecção extensa da vertente superior e posterior do tumor. Previamente à exérese tumoral, a hidrocefalia biventricular exigiu a colocação de duas derivações ventrículo-peritoneais.

quatro anos e meio e os onze anos, o controlo da lesão tumoral com toxicidade aceitável exigiu a introdução de sucessivos regimes de quimioterapia: carboplatino e temozolamida durante 11 meses, vinblastina durante 9 meses, cisplatino e etoposido durante 13 meses, temozolamida durante 8 meses, vincristina e carboplatino durante 4 meses. A criança morreu aos onze anos de idade devido a sépsis secundária a uma pancitopenia grave, quando completava o 8º mês de um regime de quimioterapia com procarbazona, lomustina e vincristina. O medulograma evidenciava hipocelularidade e dismorfismo dos elementos celulares das três linhagens hematopoiéticas, achados compatíveis com mielodisplasia/leucemia mieloblástica aguda. A análise citogenética da medula óssea demonstrou várias alterações cromossômicas numéricas e estruturais incluindo a add (7)(q21).

Depois dos 2 anos de idade, o crescimento estatural desacelerou do percentil 50 para o percentil 10. Após o diagnóstico, o aporte nutricional, transitariamente com recurso a gastrostomia e alimentação parenteral, bem como o controlo da doença com quimioterapia, permitiram a recuperação do crescimento ponderal. Aos sete anos e meio de idade, a criança apresentava obesidade que foi corrigida com educação nutricional. Na mesma idade foi diagnosticada puberdade precoce. A avaliação endocrinológica regular não identificou outras disfunções. Após o diagnóstico, foram registados atrasos relevantes no desenvolvimento psicomotor. A lesão das vias ópticas foi objectivada pela primeira vez aos 13 meses de idade, sob a forma de um nistagmus horizontal, um défice pupilar aferente e uma atrofia retiniana generalizada à esquerda. Posteriormente, tornaram-se evidentes importantes limitações bilaterais e progressivas da acuidade e dos campos visuais. Nunca foram diagnosticadas metástases do glioma.

Discussão

A síndrome diencefálica, associada a tumores cerebrais em crianças, constitui uma causa rara de MPP. Os conhecimentos acumulados sobre esta entidade resultam da publicação de pequenas séries de casos ou de casos clínicos isolados, heterogêneos em termos de ano de diagnóstico, localização e extensão tumoral e tratamentos efectuados.

No momento da apresentação, na quase totalidade dos casos descritos, estão presentes três elementos clínicos: 1) desnutrição severa com perda do tecido adiposo subcutâneo, apesar da ingestão calórica normal ou ligeiramente diminuída; 2) crescimento estatural normal ou acelerado; 3) desenvolvimento psicomotor normal ou precoce.

Tipicamente, a criança é macrocefálica, com fontanela anterior normotensa e apresenta-se interactiva ou mesmo eufórica/hiperactiva. Os vómitos, mesmo na ausência de hidrocefalia, integram, frequentemente, o quadro clínico. Não raramente, numa fase inicial, o exame neurológico é normal. As manifestações neurológicas, relacionadas principalmente com a hidrocefalia, e as alterações oftalmológicas (nistagmus, diminuição da acuidade visual, défices campimétricos e atrofia óptica), caracterizam a evolução da doença. Puberdade precoce e hipopituitarismo constituem as principais alterações endócrinas associadas a esta síndrome. Cefaleias, letargia e manifestações vegetativas, incluindo alterações do controlo térmico, palidez sem anemia, sudorese e hipoglicémia são, ocasionalmente, referidas na literatura¹⁻⁴.

A síndrome diencefálica foi descrita, quase exclusivamente, em associação a tumores hipotálamo-quiasmáticos, maioritariamente, gliomas de baixo grau e, particularmente, astrocitomas pilocíticos (astrocitoma grau I da Classificação da Organização Mundial de Saúde)¹⁻⁵. Em alguns casos, classificados como astrocitomas, foram identificadas células semelhantes às dos oligodendrogliomas². Existem referências dispersas a outros tipos histológicos ou outras localizações, incluindo ependimoma e espongioblastoma supraselares, astrocitoma cerebeloso e um tumor talâmico de natureza não especificada^{1,2}.

Imagiologicamente, os gliomas hipotálamo-quiasmáticos apresentam-se como massas supra-selares que envolvem o quiasma óptico e hipotálamo condicionando, frequentemente, hidrocefalia. Em TC, são iso ou ligeiramente hiperdensos e captam contraste homogeneamente. Em RMN, são iso ou hipointensos nas ponderações T1 e hiperintensos nas ponderações T2, captando contraste homogeneamente³⁻⁵. A necrose quística pode ocorrer nestes tumores. O diagnóstico diferencial das massas supraselares durante a infância inclui o germinoma e o craniofaringioma.

Em idade pediátrica, os gliomas hipotálamo-quiasmáticos constituem menos de 2% dos tumores do sistema nervoso central. A grande maioria dos casos é diagnosticada em crianças com uma idade média de quatro anos e meio, com alterações oftalmológicas e crescimento normal⁶.

Os gliomas associados à síndrome diencefálica são raros e parecem constituir um grupo particular no que respeita à epidemiologia e agressividade biológica.

O quadro clínico da síndrome diencefálica tem início, na maior parte dos casos, durante o primeiro ano de vida (em média, aos 6 meses)¹⁻⁵. Apenas 4% dos casos descritos correspondem a crianças com mais de três anos de idade.

O início das manifestações e o diagnóstico do tumor cerebral distam, em média, cerca de um ano, provavelmente porque esta hipótese não é equacionada inicialmente⁴. Estes gliomas apresentam uma discreta predileção pelo sexo masculino¹⁻⁵ e não têm relação com a neurofibromatose tipo 1.

Apesar do baixo grau de malignidade, entre os gliomas hipotálamo-quiasmáticos, aqueles que se manifestam através da síndrome diencefálica: (1) têm maiores dimensões no momento do diagnóstico, (2) recorrem mais frequentemente, (3) podem metastizar e (4), eventualmente, malignizar.

A metastização é rara em crianças com gliomas, particularmente no momento do diagnóstico, mas poderá ser mais frequente nos tumores que se apresentam através da síndrome diencefálica. Fleischman et al.⁴ identificaram metástases em cinco das onze crianças com síndrome diencefálica e gliomas. Perilongo et al.⁵, no seu estudo retrospectivo que englobava 43 crianças com gliomas cerebrais, entre as quais doze com gliomas hipotálamo-quiasmáticos, observaram disseminação apenas nas crianças com síndrome diencefálica. Com frequência, as metástases não têm tradução clínica^{4,5}. Estas observações poderão justificar a avaliação imagiológica por RMN de todo o sistema nervoso central nas crianças com gliomas hipotálamo-quiasmáticos e, particularmente, naquelas com síndrome diencefálica. A RMN evidencia as metástases sob a forma de depósitos intraventriculares, nódulos subaracnoideus ou áreas de captação difusa nas leptomeninges do compartimento encefálico ou espinhal⁵. Trigg et al.⁷ descreveram um caso de disseminação tumoral para a cavidade peritoneal, traduzida por ascite maciça e presença de células tumorais no líquido ascítico, após derivação ventrículo-peritoneal. Existem poucos dados relativos à histologia das metástases porque estas raramente são biopsadas. Contudo, na maior parte dos casos descritos, as metástases têm histologia semelhante à do tumor primário⁸.

Van der Wal et al.⁸ descreveram o caso de uma criança de dez meses com síndrome diencefálica a quem foi diagnosticado um glioma hipotálamo-quiasmático, tratada com quimioterapia e radioterapia. Aos sete anos, foram identificadas metástases a nível leptomeníngeo. Uma das lesões das meninges espinhais tinha uma histologia de astrocitoma de alto grau. Previamente, Wilson et al.⁹ tinham descrito um caso de progressão para astrocitoma de alto grau aos 20 anos, após o diagnóstico de glioma quiasmático aos sete anos e tratamento com radioterapia. O aumento da sobrevida destes doentes permitirá esclarecer o potencial de malignização a longo prazo destes tumores, bem como o papel da radioterapia nesse processo.

A quimioterapia é o tratamento de primeira linha destes gliomas. Os esquemas recomendados, actualmente, combinam Vincristina e Carboplatina¹⁰. A ressecção total destes tumores é impossível. Steinbok et al.¹¹ demonstraram que as ressecções parciais de gliomas hipotálamo-quiasmáticos, quando comparadas com procedimentos radicais, não estão associadas a progressão mais rápida da doença e condicionam menor morbidade. Por outro lado, Silva et al.¹⁰ consideraram que a ressecção parcial de gliomas hipotálamo-quiasmáticos não aumenta a eficácia da quimioterapia em crianças com menos de três anos. A cirurgia tem utilidade na obtenção do diagnóstico histológico, descompressão das estruturas regionais e tratamento da hidrocefalia. A radioterapia, preterida pelos seus efeitos deletérios em crianças pequenas, produz frequentemente uma redução rápida do volume tumoral¹². O controlo da doença pode associar-se a melhoria do estado nutricional¹². A obesidade é frequente após lesão hipotálamo-hipofisária cirúrgica ou rádica mas também foi associada ao controlo tumoral com quimioterapia¹³.

Fleischman et al.⁴, no seu estudo retrospectivo que incluía onze crianças com síndrome diencefálica e gliomas hipotálamo-quiasmáticos, calcularam uma taxa de mortalidade de 55%. As idades, à data da morte, variaram entre oito meses e treze anos. Janss et al.⁶ registaram uma taxa de sobrevivência aos dez anos de 85% em crianças com gliomas com localização semelhante, na ausência de síndrome diencefálica.

O conhecimento relativo à fisiopatologia da síndrome diencefálica é, maioritariamente, especulativo. A síndrome diencefálica poderá representar um modelo de disfunção hipotalâmica e resistência parcial adquirida à hormona do crescimento (GH). É consistente a associação desta síndrome a valores anormais ou mesmo paradoxais de GH em condições de hipo ou hiperglicémia. A recorrência tumoral não foi associada a alterações da GH. Frequentemente, o Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) e as hormonas tiroideias são normais e o cortisol apresenta-se no limite superior da normalidade ou elevado. Outros mecanismos implicados na fisiopatologia da desnutrição incluem a desregulação do apetite e o gasto energético aumentado pela hiperactividade e hipermetabolismo. O TNF- α poderá ser um mediador importante na patogenia da síndrome diencefálica^{3,4}.

No caso descrito, o glioma hipotálamo-quiasmático produziu um quadro de MPP com sinais de desnutrição durante o primeiro ano de vida. A ausência de atraso no desenvolvimento psicomotor ou de manifestações neurológicas não deve excluir esta entidade rara. Em crianças pequenas, a lesão das vias ópticas pode assumir apresen-

tações subtis para as quais o exame oftalmológico convencional possui escassa sensibilidade. A perturbação do crescimento estatural e do desenvolvimento psicomotor observada após o diagnóstico poderá estar associada à evolução da doença ou à terapêutica instituída. Os gliomas associados à síndrome diencefálica parecem ser biologicamente agressivos. Contudo, foi possível controlar a doença durante dez anos recorrendo a cirurgia e quimioterapia. A mielodisplasia e a leucemia mieloblástica aguda, particularmente quando a add (7)(q21) é identificada nos elementos celulares da medula óssea, foram associadas de forma consistente à quimioterapia intensiva com agentes alquilantes. ■

Referências:

1. RUSSEL A: A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood. Arch Dis Child 1951;26:274
2. BURR IM, SLONIM AE, DANISH RK, GADOTH N, BUTTLER IJ: Diencephalic syndrome revisited. J Pediatr 1976;88:439-444
3. POUSSAINT TY, BARNES PD, NICHOLS K et al.: Diencephalic syndrome: clinical features and imaging findings. AJNR 1997;18:1499-1505
4. FLEISCHMAN A, BRUE C, POUSSAINT TY et al.: Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance. Pediatrics 2005;115:742-748
5. PERILONGO G, CAROLLO C, SALVIATI L, MURGIA A et al.: Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytomas of the hypothalamic-optic chiasm region. Cancer 1997;80:142-146
6. JANS S, GRUNDY R, CNAAN A et al.: Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than 5 years with a 6-year follow-up. Cancer 1995;75:1051-1059
7. TRIGG ME, SWANSON JD, LETELLIER MA: Metastasis of an optic glioma through ventricular peritoneal shunt. Cancer 1983;52:599-601
8. VAN DER WAL EPI, AZZARELLI B, EDWARDS-BROWN M: Malignant transformation of a chiasmatic pilocytic astrocytoma in a patient with diencephalic syndrome. Pediatr Radiol 2003;33: 207-210
9. WILSON WB, FEINSOD M, HOYT WF, et al.: Malignant evolution of childhood chiasmatic pilocytic astrocytoma. Neurology 1976;26:322-32
10. SILVA MM, GOLDMAN S, KEATING G, et al. Optic pathway hypothalamic gliomas in children under three years of age: The role of chemotherapy. Pediatr Neurosurg 2000;33:151-158
11. STEINBOK P, HENTSCHEL S, ALMQVIST P et al.: Management of optic chiasmatic/hypothalamic astrocytomas in children. Can J Neurol Sci 2002;29:132-138
12. MAREC-BERARD P, SZATHMARI A, CONTER C, MOTTOLESE P B, BERLIER P, FRAPPAZ D: Improvement of diencephalic syndrome after partial surgery of optic chiasm glioma. Pediatr Blood Cancer 2009;53:502-504
13. BRAUNER R, TRIVIN C, ZERAH M et al: Diencephalic syndrome due to hypothalamic tumor: a model of the relationship between weight and puberty Onset. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7):2467-2473

Correspondência

Bruno Lourenço Costa
 Serviço de Neurocirurgia
 Centro Hospitalar e Universitário
 de Coimbra – Hospital Geral
 Quinta dos Vales, São Martinho do Bispo,
 3041-853 COIMBRA, Portugal
 brunolourencocosta@gmail.com