

Síndrome diencefálico en un adulto asociado a radioterapia externa para tratamiento de tumoración pineal; reporte de un caso y revisión de la literatura

Alfredo López Parra, Manuel Hernández Salazar, Antonio Zarate Méndez, Silvia García, Oscar Solís Salgado

RESUMEN

Objetivo e importancia: el síndrome diencefálico o síndrome de emaciación es visto casi exclusivamente en niños, y solo dos casos han sido reportados previamente en adultos en la literatura mundial. A continuación se describe el caso de síndrome diencefálico asociado a radioterapia posterior a tratamiento de tumoración pineal. **Características clínicas:** paciente masculino de 34 años con emaciación profunda, perdida de la memoria, desórdenes psicológicos. La tomografía computada y resonancia magnética descubrió una lesión en el área diencefálica posterior a la radioterapia externa, los estudios preoperatorios previos mostraban un incremento en la hormona del crecimiento y un descenso en los niveles de somato medina c. **Cirugía:** el paciente fue sometido a toma de biopsia por estereotaxia seguido de radioterapia 35 Gy, el estudio histopatológico reveló un pinealoblastoma. La radioterapia produjo una reducción del 98% de la lesión en menos de 6 meses como se pudo observar en la resonancia magnética y tomografía posquirúrgica. Los desórdenes

psicológicos, alteración en la memoria y emaciación severa aumentaron fatalmente poco tiempo después. **Discusión:** el uso de radioterapia externa en los pacientes con lesiones diencefálicas es un factor de riesgo para desarrollar síndrome diencefálico. **Conclusión:** aunque extremadamente raro, el síndrome diencefálico puede ocurrir con una tumoración cercana al hipotálamo anterior, y más raramente posterior a radioterapia considerándose un efecto desmielinizante selectivo.

Palabras clave: adultos, síndrome diencefálico, tercer ventrículo.

Síndrome diencefálico en un adulto asociado a radioterapia externa para tratamiento de tumoración pineal

ABSTRACT

Objective and importance: diencephalic syndrome of emaciation (DS) is seen almost exclusively in infants and young children, and only two cases of DS in adults have been reported previously. We describe a case of DS associated with external radiotherapy in an adult patient with a pineal tumor. **Clinical presentation:** A 34-year-old man presented with profound emaciation, disorientation, memory loss, and psychological disorders. Computed tomographic scanning and magnetic resonance imaging of his brain disclosed a

Recibido: Aceptado:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. "Manuel Velasco Suárez" Correspondencia: Alfredo López Parra.

*Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México. "Manuel Velasco Suárez" stradivarius2@hotmail.com o erdelacres@yahoo.com.mx

diencephalic lesion after radiotherapy. The preoperative endocrinological examination indicated an elevated growth hormone level and a decreased somatomedin C level. *Intervention:* the patient underwent a stereotactic biopsy followed with 20 radiotherapy sessions. The histological examination revealed a pinealocytoma. The patient received 35 Gy of radiotherapy, which resulted in 98% reduction of the tumor size within 6 months, as indicated by the magnetic resonance images presented. The psychological disorders, memory disturbance, and severe emaciation increased fatally thereafter. *Discussion:* radiotherapy in patients with diencephalic lesions is a conditional factor in developing diencephalic syndrome. *Conclusion:* although extremely rare, DS can occur in an adult harboring a tumor in the anterior hypothalamus. And more difficult after radiotherapy in this case we considered a selective demineralizing effect

Key words: adults, diencephalic syndrome, third ventricle.

El síndrome diencefálico se define como un complejo de signos y síntomas relacionados con disfunción hipotalámica, fue descrito por Russell en 1951, sus características principales son emaciación (100%), a pesar de un aporte calórico adecuado y alteraciones en el estado de alerta¹. (amnesia (87%), somnolencia intensa alternado con períodos de euforia (68%), mutismo acinético) ha sido descrito casi exclusivamente en asociación con lesiones ocupativas de las regiones hipotalámicas, opticoquiasmáticas y pineales e incluso mescencefálicas, aunque existe un reporte en la literatura presentándose posterior a radiación. Generalmente se observa en la infancia y en la adolescencia temprana, no tiene relación con el sexo. También conocido como síndrome Diencefálico de la infancia, síndrome de Russell, síndrome diencefálico paramediano. síndrome diencefálico de emaciación, Caquexia Diencefálica de Russell². La histología tumoral se relaciona en un 66% con gliomas, de estos generalmente astrocitomas, ependimomas en un 3% pinealomas en un 1.5% y gangliogliomas en un 1.5%. en estudios endocrinológicos se encuentra un aumento característico en la hormona del crecimiento con un decremento de la somatomedina C. La fisiopatología de el síndrome diencefálico se cree se debe a un factor compresivo irritante al hipotálamo que afecta sus vías aferentes y eferentes así también la afectación del locus ceruleus podría explicar en gran medida esta condición, generalmente el síndrome se

establece de 2 a 6 meses después de establecido el diagnóstico imagenológico y los síntomas tienden a desaparecer hasta en un 80% posterior a la remoción del factor irritativo-tumoral, en el caso de Síndrome De Russell postradiación se propone que el efecto desmineralizante de la radioterapia por si sola provocaría los síntomas e incluso se piensa que la potencialización de la quimioterapia previa radiación podría causar un efecto inflamatorio químico sobre las estructuras hipotalámicas^{2,3,5,8,9}.

A pesar de que se trata de una enfermedad infrecuente, debe de considerarse su diagnóstico en pacientes que presentan una ingesta conservada y una función absortiva intestinal normal con signos y síntomas relacionados con una disfunción hipotalámica y cuyos rasgos característicos son una marcada malnutrición a pesar de una ingesta calórica^{5,8,9}.

El diencéfalo es la parte caudal del prosencéfalo (cerebro anterior) compuesto por el epítalamo (habénula, cuerpo pineal), tálamo, hipotálamo y subtálamo (núcleo subtalámico, núcleo endopeduncular, y la zona incerta)⁶. El hipotálamo es la región ventral y medial del diencéfalo, formando las paredes de la mitad ventral del tercer ventrículo. Se extiende desde el quiasma óptico hasta los cuerpos mamílares. El hipotálamo se extiende ventralmente siendo el infundíbulo (tallo hipofisario), y una expansión distal que resulta en la glándula pituitaria. La glándula pituitaria (hipófisis) consiste de la adenohipófisis (pars distalis, intermedia y tuberalis) y de la neurohipófisis (pars nervosa). La neurohipófisis (lóbulo posterior) está asociada con el almacenamiento y liberación de oxitocina y hormona antidiurética. La adenohipófisis tiene que ver con la secreción de somatotropina, prolactina, hormona estimulante de la tiroide, gonadotropinas, corticotropina adrenal y otros péptidos relacionados. Los signos clínicos asociados con lesión del diencéfalo son poco comunes, pero cuando ocurren, a menudo son el resultado de una lesión hipotalámica, y usualmente asociada con tumores pituitarios^{5,8,9}. El hipotálamo está íntimamente involucrado en funciones autonómicas viscerales, incluyendo el apetito, actividad sexual, ciclo de sueño y vigilia, temperatura corporal, regulación de la presión sanguínea, ritmo cardíaco y emociones⁶. También regula muchas de las actividades endocrinas del cuerpo. Los animales con un síndrome hipotalámico pueden mostrar signos de un estado mental alterado (p.e., desorientación, letargia ó coma); y/o cambios en la conducta (p.e., agresión, hiperexcitabilidad, caminar de un lado a otro, caminatas errantes, tendencia a ocultarse, caminatas en círculos pequeños, presión de

la cabeza contra objetos y temblores). La marcha es usualmente normal. La regulación anormal de la temperatura puede manifestarse como hipertermia, hipotermia, ó poiquilotermia. Pueden verse anomalías en el apetito como hiperfagia y obesidad, ó anorexia y caquexia. La visión puede estar frecuentemente afectada si la lesión involucra al quiasma óptico, en cuyo caso las pupilas pueden estar dilatadas y con respuesta débil ó ausente al estímulo de luz. Las alteraciones endocrinas a menudo incluyen diabetes insípida ó hiperadrenocorticismo (los signos clínicos incluyen polidipsia, poliuria, alopecia, abdomen penduloso, y debilidad muscular). En humanos, un «síndrome diencéfálico» se caracteriza por emaciación, a pesar de ingesta calórica normal ó ligeramente disminuida, anomalías endocrinas y apariencia de alerta mental¹. Este síndrome usualmente aparece en niños y es típicamente asociado con lesiones que ocupan parte de la región del quiasma óptico-hipotálamo (especialmente astrocitomas). Una condición similar se ha reportado en una perra Doberman Pinscher de tres años de edad, asociada con un astrocitoma en el hipotálamo rostral, con signos de pérdida crónica de peso con adecuada ingesta calórica, estado mental de alerta, bradicardia, hipotermia y ausencia de escalofríos, falta de sed a pesar del balance negativo de agua e hipotiroidismo².

Los principales signos clínicos del síndrome hipotalámico se enumeran en la siguiente tabla.

Síntomas	
Neurológicos	Déficit de pares craneales (II,III), regulación temperatura, funciones mentales alteradas, convulsiones.
Psiquiátricos	Cambios en la personalidad
Endocrinológicos	Diabetes insípida, aumento de somato medina

Los tumores cerebrales asociados con un síndrome diencéfálico muy comúnmente son tumores pituitarios, aunque ocasionalmente pueden estar implicados tumores de las células germinales supraselares y malformaciones tumorales (incluyendo teratomas). En los perros, los craneofaringeomas son tumores supraselares raros que pueden causar daño hipofisario-hipotalámico. La extensión de tumores primarios de la

cavidad nasal (p.e., adenocarcinoma nasal) hacia la bóveda craneal es relativamente común, y estas masas pueden involucrar a la base del cerebro y el área pituitaria⁸.

b. Las lesiones específicas del tálamo parecen ser muy raras en perros y gatos, aunque lesiones del tálamo rostral pueden estar asociadas a un «síndrome adverso» caracterizado por ladeo, caminatas en círculos, y/o desviación de los ojos hacia el lado de lesión⁵. A veces puede observarse hipoalgesia contra lateral asociada con lesiones en las proyecciones de relevo talámicas a la corteza cerebral^{7,9}.

c. Las convulsiones pueden ocurrir por lesiones masivas extendiéndose hacia la corteza cerebral y/o por la presión intracraneal incrementada, ó por alteraciones en las fibras de proyección del tálamo a la corteza cerebral, por ejemplo, la ausencia generalizada de convulsiones en humanos⁶.

d. Las causas más comunes de síndrome diencéfálico vistas en la práctica son:

- Neoplasias p.e., tumores pituitarios ó de extensión^{8,9}.

- Masas granulomatosas, p.e., toxoplasmosis y neosporosis, meningoencefalomielitis granulomatosa, ó enfermedades micóticas tales como criptococosis y blastomicosis^{6,9}.

CASO REPORTADO

Paciente masculino de 34 años de edad que inicia su padecimiento en diciembre del 2001 al presentar cefalea holocraneana pulsátil cada tercer día la cual no cedía a la administración de analgésicos con disminución gradual de la agudeza visual bilateral y presencia de nistagmus horizontal con componente rápido hacia la derecha, al no mejorar acude a neurólogo quien realiza estudios de imagen, por los hallazgos envía a hospital de segundo nivel donde se diagnostica hidrocefalia no comunicante, se decide el 14 de febrero del 2001 colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal, con colocación de Sistema derivativo precoronal derecho, posterior a lo cual el paciente refiere mejoría importante en la sintomatología, por lo encontrado en los estudios de imagen se decide enviar a tercer nivel de atención para valoración de biopsia estereotáctica que es efectuada el 14 de marzo encontrándose un pinealoblastoma. Refieren los familiares que posterior al diagnóstico inicia con períodos de depresión frecuentes sin cambios en la sintomatología o deterioro neurológico. Es enviado a psiquiatría quien agrega sertralina 50 mg cada 12 horas con mejoría importante en la depresión. En el

mes de abril y mayo se aplican 20 sesiones de radioterapia convencional aplicándose 35 gy en forma global y después 20 gy adicionales en el área de la glándula pineal. A partir de junio hasta noviembre se aplica quimioterapia mediante cisplatina y etoposido. Se realizan estudios de imagen de imagen de demuestran reducción hasta de un 95% de la lesión. En el mes de septiembre al paciente se le observa con perdida de peso en forma importante de mas del 40% de peso corporal a pesar de una ingesta calorica adecuada y desarrolla trastornos en las funciones mentales superiores con disminución en la memoria y la reactividad.

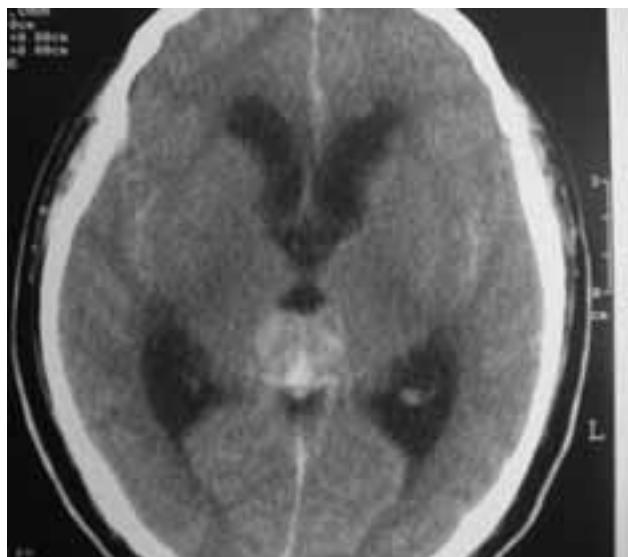


Figura 1: Imagen preoperatoria que muestra lesión en región pineal.

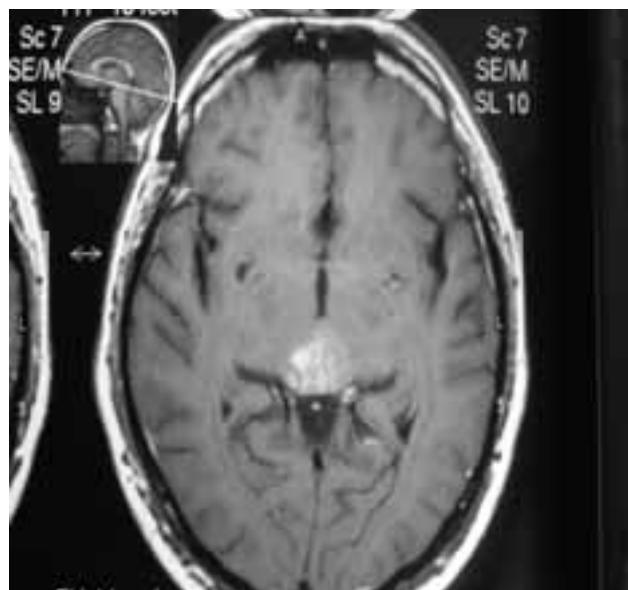


Figura 2: RM axial muestra lesión en región pineal.

Se toman estudios de imagen de control donde se observa una área hipodensa en región diencefálica sin lesiones agregadas a dicho nivel. Los niveles sericos de somatomedina fueron altos (33.7 ng/ml) : normal (menos de 5 ng/dl). El paciente desarrolló mutismo acinético en las semanas siguientes, la perdida de peso no pudo ser compensada y finalmente falleció 1 mes después de iniciada la perdida de masa corporal.

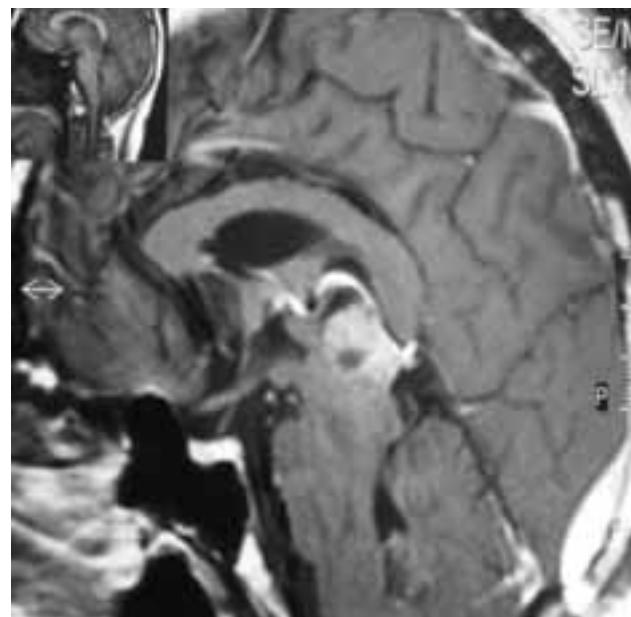


Figura 3: RM sagital muestra lesión en región pineal.

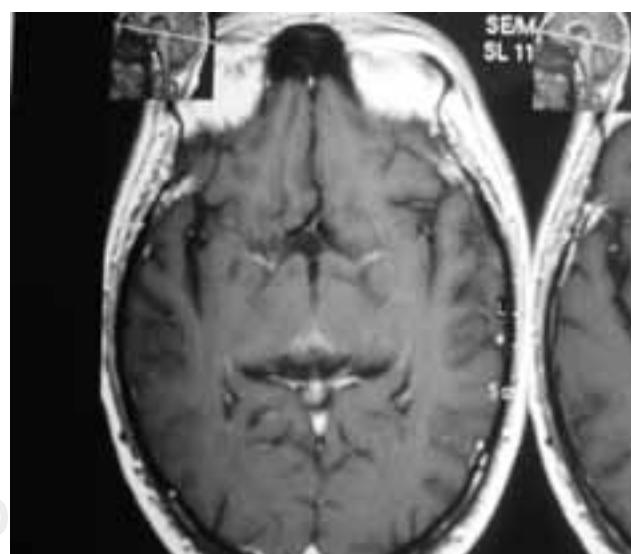


Figura 4. RM Posoperatoria imagen axial con ausencia de lesión con área hipo intensa diencefálica.

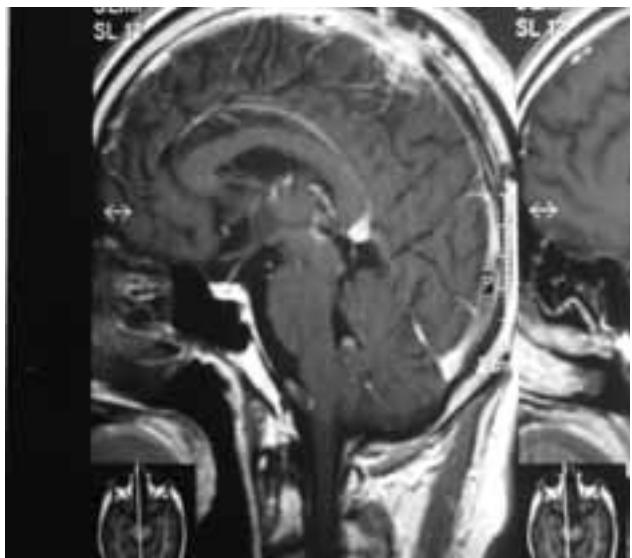


Figura 5. RM Postoperatoria imagen sagital con ausencia de lesión con área hipo intensa diencefálica.

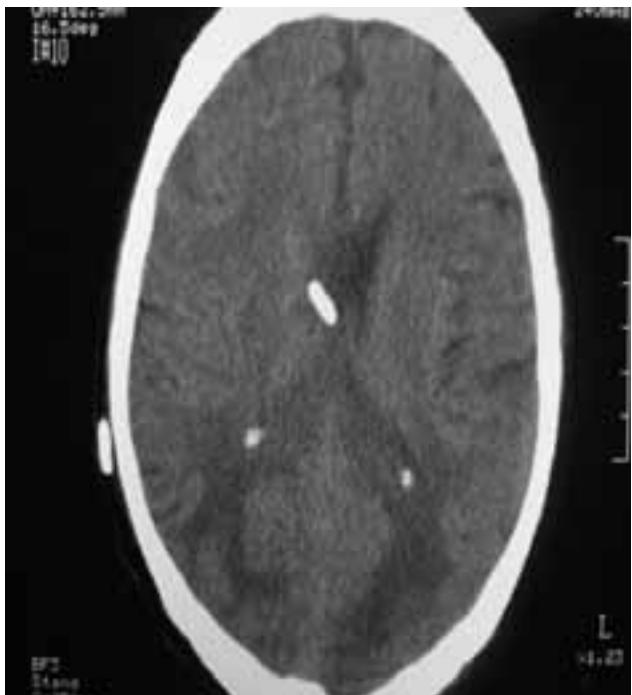


Figura 6. TC Postoperatoria imagen axial con ausencia de lesión con área hipo intensa diencefálica.

DISCUSION

Como muchos otros agentes físicos, químicos o biológicos, las radiaciones ionizantes son capaces de producir daños orgánicos. Esto es en virtud de que la radiación interacciona con los átomos de la materia viva, provocando en ellos principalmente el



Figura 9. Paciente a 6 meses de iniciada la radioterapia, se observa la caquexia en forma global.

fenómeno de ionización. Esto da lugar a cambios importantes en células, tejidos, órganos, y en el individuo en su totalidad. El tipo y la magnitud del daño dependen del tipo de radiación, de su energía, de la dosis absorbida (energía depositada), de la zona afectada, y del tiempo de exposición¹¹.

Así como en cualquier otro tipo de lesión, este daño orgánico en ciertos casos puede recuperarse. Esto dependerá de la severidad del caso, de la parte afectada, y del poder de recuperación del individuo. En la posible recuperación, la edad y el estado general de salud del individuo serán factores importantes¹².

La rapidez con la cual se absorbe la radiación es importante en la determinación de los efectos. Una dosis dada producirá menos efecto si se suministra fraccionada, en un lapso mayor, que si se aplica en una sola exposición. Esto se debe al poder de restauración del organismo; sin embargo hay que tomar en cuenta que esta recuperación no es total y siempre queda un daño acumulativo¹³.

El lapso entre el instante de radiación y la manifestación de los efectos se conoce como periodo latente. Con base en esto se pueden clasificar los daños biológicos como agudos o tempranos (a corto plazo), que aparecen en unos minutos, días o semanas, y diferidos o tardíos (largo plazo), que aparecen después de años, décadas y a veces en generaciones posteriores¹¹⁻¹³.

El daño biológico tendrá diferentes manifestaciones en función de la dosis. A bajas dosis (menos de 100 mSv o 10 rem) no se espera observar ninguna respuesta clínica. Al aumentar a dosis mayores, el organismo va presentando diferentes manifestaciones hasta llegar a la muerte. La dosis letal media, aquella a la cual 50% de los individuos irradiados mueren, es

de 4 Sv (400 rem)¹¹.)

Cuando la radiación ionizante incide sobre un organismo vivo, la interacción a nivel celular se puede llevar a cabo en las membranas, el citoplasma, y el núcleo. Si la interacción sucede en alguna de las membranas se producen alteraciones de permeabilidad, lo que hace que puedan intercambiar fluidos en cantidades mayores que las normales. En ambos casos la célula no muere, pero sus funciones de multiplicación no se llevan a cabo. En el caso en que el daño es generalizado la célula puede morir^{12,13}.

En el caso en que la interacción sucede en el citoplasma, cuya principal sustancia es el agua, al ser ésta ionizada se forman radicales químicamente inestables. Algunos de estos radicales tenderán a unirse para formar moléculas de agua y moléculas de hidrógeno (H), las cuales no son nocivas para el citoplasma. Otros se combinan para formar peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual sí produce alteraciones en el funcionamiento de las células. La situación más crítica se presenta cuando se forma el hidronio (HO), el cual produce envenenamiento¹¹.

Un primer efecto en la radiación al SNC con dosis mayores de 500 rads es la pérdida de la mielina que cubre las prolongaciones de las células nerviosas. Si se recibe dosis cercanas a 2 000 rads, se produce un daño irreversible¹².

La radio sensibilidad es la magnitud de respuesta de las estructuras biológicas, provocada por las radiaciones ionizantes. Un elemento biológico es más sensible cuanto mayor es su respuesta a una dosis determinada de radiación. El elemento biológico es más radio sensible cuando necesita menos dosis de radiación para alcanzar un efecto determinado. El concepto opuesto a radio sensibilidad, es radio resistencia. No existe célula ni tejido normal o patológico radio resistente de forma absoluta; pues si se aumenta ilimitadamente la dosis, siempre se puede alcanzar su destrucción. Administrando dosis mínimas en órganos o tejidos, se observaran diferentes grados de alteraciones morfológicas y/o funcionales, según las líneas celulares de que se trate¹⁴.

Las células presentan diferente grado de sensibilidad a la radiación, según la estirpe o línea celular. Tomando como punto de referencia, la muerte celular, pueden clasificarse en cinco grupos de mayor a menor sensibilidad:

1. Muy radio sensibles: leucocitos, eritroblastos, espermatogonias.
2. Relativamente radio sensibles: mielocitos, células de las criptas intestinales, células basales de la epidermis.

3. Sensibilidad intermedia: células endoteliales, células de las glándulas gástricas, osteoblastos, condroblastos, espermatocitos, etc.

4. Relativamente radio resistentes: granulocitos, osteocitos, espermatozoides, eritrocitos⁸.

El síndrome diencefálico secundario a radioterapia únicamente ha sido descrito en dos casos en la literatura mundial como se expuso en los párrafos anteriores posiblemente se deba a una acción desmielinizante selectiva para áreas diencefálicas, específicamente en áreas hipotalámicas anteriores, debido a que no todos los pacientes con lesiones diencefálicas a quienes se les trata con radioterapia posterior generan este síndrome se puede sugerir un efecto predisponente genético para la aumentada susceptibilidad neuronal hipotalámica en la génesis de esta patología, sin embargo es un hecho que una vez establecido el cuadro por su irreversibilidad el desenlace es fatal en todos los casos.

CONCLUSIONES:

En esta revisión de caso exponemos el caso de un paciente con síndrome diencefálico posterior a radioterapia, consideramos por lo raro y poco reportado que es este síndrome se debe hacer un seguimiento preciso en todos los casos de lesiones diencefálicas a las cuales secundariamente se de radioterapia externa. Es importante considerar así también el efecto genómico neuronal que seguramente tendrá un factor importante como factor predisponente agregado.

REFERENCIAS

1. Andler W, Stolecke H, Sirang H: Endocrine dysfunction in the diencephalic syndrome of emaciation in infancy. *Helv Paediat Acta* 1978; 33:393-400.
2. Burr IM, Slonim AE, Danish RK, Gadoth N, Bulter IJ: Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 1976;88:439-44.
3. Drop SLS, Guyda HJ, Colle E: Inappropriate growth hormone release in the diencephalic syndrome of childhood: Case report and 4 year endocrinological follow-up. *Clin Endocrinol* 1980;13:181-7.
4. Ertem D, Acar Y, Alper G, Kotiloglu E, Pehlivanoglu E: An uncommon and often overlooked cause of failure to thrive: Diencephalic syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:453-457.
5. Fishman MA, Peake GT: Paradoxical growth in a patient with the diencephalic syndrome. *Pediatrics* 1970;45:973-82.
6. Greens D, Woods M: A 4-month-old with severe emaciation, normal linear growth, and a happy affect. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:50-7.
7. Hager A, Thorell JI: Studies on growth hormone secretion in a patient with diencephalic syndrome of emaciation. *Acta Paediatr Scand* 1973;62:231-40.
8. Kalsbeck JE: Diencephalic syndrome, in Wilkins RH,

- Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. New York, McGraw-Hill Book Co., 1985, vol 1, pp 925-7.
9. Namba S, Nishimoto A, Yagyu Y: Diencephalic syndrome of emaciation (Russell's syndrome): Long-term survival. *Surg Neurol* 1985;23:581-8.
 10. Perilongo G, Carollo C, Salviati L, Murgia A, Pillon M, Basso G, Gardiman M, Laverda A: Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytoma. *J Pediatr* 1997;98:234-239.
 11. Castello MA, Schiavetti A, Padula A, Varrasso G, Properzi E, Trasimeni G, Operamolla P, Gualdi GF, Clerico A. Does chemotherapy have a role in low-grade astrocytoma management? A report of 13 cases. *Pediatric Oncology Service, La Sapienza University, Rome, Italy. Med Pediatr Oncol* 1995; Aug;25(2):102-8.
 12. Pranzatelli MR, Pavlakis SG, Gould RJ, De Vivo DC. Hypothalamic-midbrain dysregulation syndrome: hypertension, hyperthermia, hyperventilation, and decerebration. *Department of Neurology, Columbia University, New York. J Child Neurol* 1992 Jan;7(1):116-7.
 13. Eifel PJ, Cassady JR, Belli JA. Radiation therapy of tumors of the brainstem and midbrain in children: experience of the Joint Center for Radiation Therapy and Children's Hospital Medical Center (1971-1981). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; Jun;13(6):847-52.
 14. Meissner I, Sapir S, Kokmen E, Stein SD. The paramedian diencephalic syndrome: a dynamic phenomenon. *Stroke* 1987 Mar-Apr;18(2):380-5.