

SÍNDROME DE RUSSEL

TUMOR DIENCEFÁLICO EM UMA CRIANÇA

LUIZ A. C. ROXO DA MOTTA * — OSVALDO V. GARCIA FILHO **
MARCIO P. HORTA *** — BENÍCIO O. LIMA *** — RICCARDO PRATESI ****
MIGUEL FARAGE FILHO *****

RESUMO — Apresenta-se o caso de criança do sexo masculino com síndrome de Russel devida a astrocitoma pilocítico localizado na região diencefálica. O diagnóstico foi realizado aos 16 meses de idade, mas sua sintomatologia se iniciou aos 4 meses, com emagrecimento progressivo. A internação apresentava-se com peso de 6150g e 74cm de estatura, emaciada, sem pâncreo adiposo, irritadica e com sinais de hipertensão intracraniana. Existia estrabismo convergente, nistagmo vertical do olho esquerdo e papiledema bilateral. Os reflexos tendinosos eram exaltados e tinha tetraparesia espástica. A avaliação endócrina demonstrou aumento basal do GH (23 ng/ml), do TSH (6,2 mUI/l) e da prolactina (26 ng/ml). Os dois primeiros hormônios não responderam ao teste agudo com o TRH, enquanto a prolactina teve resposta pobre. Foi submetida a radioterapia com acelerador linear (dose total de 4000 rads) e a cirurgia, na qual não se conseguiu extirpar todo o tumor, devido a seu tamanho. Nove meses após, a criança encontra-se bem, com apreciável ganho ponderal (2500g).

Russel's syndrome: diencephalic tumor in a child

SUMMARY — The case of a male child with Russel's syndrome due to a pilocytic astrocytoma located in the diencephalic region is presented. The diagnosis was made in the 16th month of age, but symptoms began in the 4th month of life, when he started losing weight. By the time he was admitted weight was 6150g and he was 74cm tall, with an emaciated aspect, no panniculus adiposus, irritated, and with symptoms of intracranial hypertension. There was convergent strabismus, vertical nistagmus of the left eye and bilateral papilledema. Tendonous reflexes were exacerbated and he had spastic tetraparesis. The endocrine evaluation showed a basal raise of GH (23ng/ml), TSH (6.2mUI/l) and prolactin (26ng/ml). The first two hormones did not respond to the acute test with TRH, while prolactin had a poor response. He was submitted to radiotherapy with linear acceleration (total dose of 4000 rads) and surgery, during which the tumor could not be completely removed due to its large size. After 9 months, the child is doing well, with a considerable weight gain (2500g).

A síndrome diencefálica (SD) caracteriza-se por extrema emaciação, apesar de quase sempre ocorrer alimentação adequada, associada a euforia, hipercinesia, nistagmo, atrofia óptica e palidez sem anemia. Sua ocorrência é atribuída a tumor localizado no hipotálamo anterior e no assoalho do terceiro ventrículo 2,4,5,8,11, apesar de tumores não diencefálicos poderem também apresentar características clínicas simi-

Trabalho realizado na Unidade de Neurocirurgia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) e Serviço de Endocrinologia da Universidade de Brasília (UnB); * Médico do Núcleo de Neuroendocrinologia da Unidade de Neurocirurgia do HBDF; e Serviço de Endocrinologia da UnB; ** Residente da Unidade de Neurocirurgia do HBDF; *** Cirurgião do Setor de Neurocirurgia Pediátrica do HBDF; **** Professor de Neurologia da UnB e médico da Unidade de Neurologia do HBDF; ***** Chefe da Unidade de Neurocirurgia do HBDF.

Dr. Luiz A. C. Roxo da Motta — Núcleo de Neuroendocrinologia, Unidade de Neurocirurgia, Hospital de Base do Distrito Federal — SMHS Q 101 — 70333 Brasília DF — Brasil

lares². Curiosamente, a hipertensão intracraniana não é achado frequente^{2,4,11}. Nas diversas revisões disponíveis, há ligeira predominância do sexo feminino^{4,11}. Os primeiros sintomas surgem geralmente antes do primeiro ano de vida, podendo a idade de aparecimento variar entre os 2 e os 36 meses¹¹, mas um caso esporádico se manifestou aos 10 anos de idade (Dauziger e Bloch)⁴. As alterações endócrinas incluem níveis basais elevados de hormônio de crescimento (GH) com respostas anormais aos testes de estímulo e supressão^{2,4,11}, alterações na secreção de cortisol² e puberdade precoce⁴. Apesar de ter sido Goebel quem, pela primeira vez, descreveu as principais características desta entidade clínica, a síndrome recebeu o nome de Russel por ter sido este que, em 1951, sistematizou definitivamente seus sinais e sintomas⁴.

O objetivo do presente estudo é apresentar um caso de síndrome de Russel com avaliação hormonal e prognóstico reservado.

OBSERVAÇÃO

CBS, masculino, nascido em 12-03-86 e residente em Roraima (Reg. HBDF 1141963). Terceiro filho de pais saudáveis e não consanguíneos, em uma prole de três. Parto normal após gravidez a termo e sem intercorrências. Peso ao nascer de 3350 g. Estatura de 51cm. O desenvolvimento psicomotor durante o primeiro ano foi basicamente normal mas, a partir do quarto mês, a mãe começou a notar emagrecimento progressivo. Diagnosticado como tendo «anemia» recebeu medicação apropriada, sem melhora do quadro. Aos 9 meses de idade foi diagnosticada «tuberculose pulmonar» e iniciado tratamento com esquema triplice. A mãe suspendeu a medicação após dois meses por não ter notado melhora. Aos 12 meses de idade a criança começou a apresentar crescente irritabilidade, choro fácil e apareceram picos febris de até 38°C. Os pais também notaram progressiva perda de funções já adquiridas. A criança não mais ficou de pé e, a seguir, não conseguiu mais sentar sem apoio. O grau de emaciação tornou-se intenso. Aos 14 meses foi notado nistagmo vertical do olho esquerdo. Em 10-07-87, aos 16 meses de idade, o paciente foi internado no Serviço de Neurocirurgia do HBDF. O exame de admissão revelou paciente com peso de 6150g e 74cm de estatura, com temperatura axilar de 37°C. Apresentava-se irritado, choroso, com quadro de desnutrição de terceiro grau. O panículo adiposo estava praticamente ausente e havia hipotrofia difusa da massa muscular associada a pele pálida, de turgor e elasticidade muito diminuídos (Fig. 1). A ausculta cardíco-pulmonar não apresentava alterações. O abdome estava distendido mas era indolor à palpação. O fígado encontrava-se a 2,5cm da borda costal e o baco não era palpável. O esforço provocava aparecimento de hérnia inguinal à direita. O exame neurológico mostrava macrocrania com perímetro cefálico de 50,5cm, sinal do pote rachado, veias temporais túrgidas e fontanela anterior tensa, medindo 2,5cm de diâmetro. A fontanela lambdóide era ainda permeável e as suturas cranianas mostravam apreciável grau de diastase. Estrabismo convergente e sinal de Collier estavam presentes bilateralmente, associados a nistagmo vertical do olho esquerdo. A fundoscopia revelava papiledema bilateral. Havia tetraparesia espástica com postura em flexão nos membros superiores e em extensão nos membros inferiores. Os reflexos tendinosos estavam universalmente exaltados. Os exames laboratoriais mostraram: hematócrito 30%; hemoglobina 9,3 g/dl; leucometria 14700 células/mm³ com 12% de eosinófilos, 46% de neutrófilos, 40% de linfócitos e 2% de monócitos; plaquetas 660000/mm³; glicemia 113mg%; uréia 30mg%; creatinina 1mg%; proteínas totais 7,7g%, com albumina de 4,4g%; sódio sérico 134 mEq/l; potássio sérico 5,3mEq/l; cálcio 4,9mEq/l; fosfato 5,5mg%; fosfatase alcalina 330UKA; hemocultura negativa; urina com densidade de 1020, pH 5, 20 células descamativas, 15 piócitos e 3 hemácias por campo; exame parasitológico de fezes com cistos de *E. coli*; o líquido ventricular, colhido durante a colocação de derivação ventrículo-peritoneal, revelou-se acelular, apresentando glicose de 75mg%, proteínas de 98mg% e cloretos de 680mg%. Os exames radiológicos de tórax e abdome não apresentaram alterações. As radiografias de crânio evidenciaram sinais de hipertensão intracraniana, confirmando os achados clínicos de macrocrania e diastase de suturas. A tomografia computadorizada do crânio mostrou grande lesão expansiva homogeneamente hiperdensa e hipercaptante, localizada no terceiro ventrículo e estendendo-se até o forame de Monro (Fig. 1). Devido ao precário estado do paciente, a investigação hormonal resumiu-se ao teste de estímulo do hormônio liberador de tireotropina (TRH): foram aplicados 200 µg de TRH por via venosa e colhidas amostras de sangue aos 0-20-40 minutos; os resultados, aferidos por técnica de radioimunoensaio, foram — para o hormônio de crescimento (GH) 23-18-25ng/ml; para a tireotropina (TSH) 6,2-5,8-4,2mUI/l; para a prolactina 26-37-45ng/ml; observou-se, conseqüentemente, aumento dos níveis basais de GH (normal 0 a 7ng/ml) e do TSH (normal 0 a 5 mUI/l), tendo ambos não respondido ao estímulo pelo TRH. A prolactina basal apresentou discreto aumento (normal para o sexo masculino até 20ng/ml), com pequena resposta ao TRH.

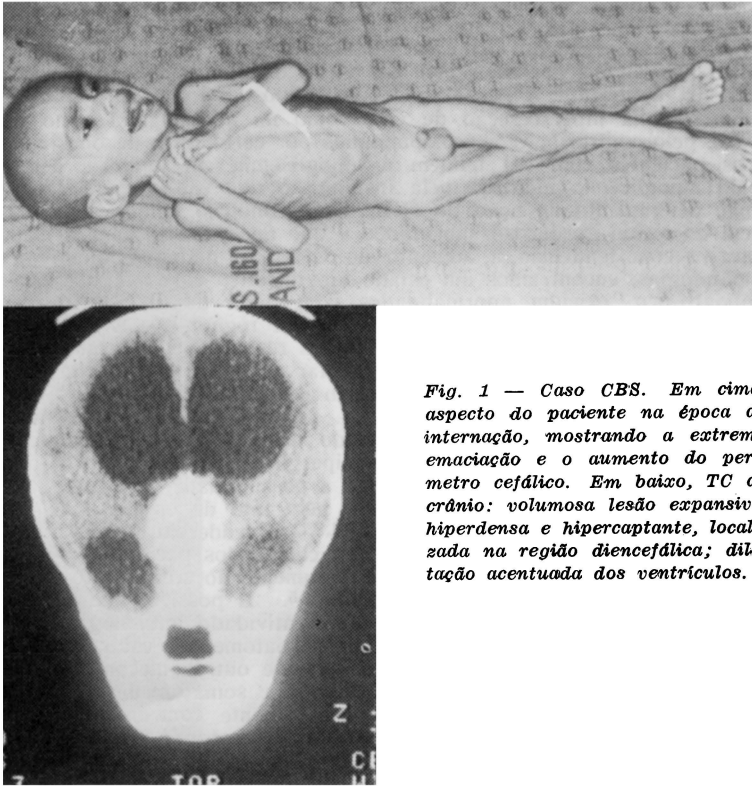


Fig. 1 — Caso CBS. Em cima, aspecto do paciente na época da internação, mostrando a extrema emaciação e o aumento do perímetro cefálico. Em baixo, TC de crânio: volumosa lesão expansiva, hiperdensa e hipercaptante, localizada na região diencefálica; dilatação acentuada dos ventrículos.

O paciente foi submetido a cirurgia para colocação de derivação ventrículo-peritoneal (DVP) em 15-07-87. Após a cirurgia houve moderada melhora clínica, com aumento do apetite e diminuição da irritabilidade. A hipertonia tornou-se menos intensa. O perímetro cefálico diminuiu para 49cm e houve ligeiro ganho ponderal. Cerca de 20 dias após a instalação da DVP, o paciente foi submetido a radioterapia com acelerador linear (200 rads ao dia; dose total de 4000 rads). Como houve piora do paciente, decidiu-se por abordagem direta da lesão, realizada em 20-10-87, através de craniotomia bifrontal, seguida de corticotomia do giro frontal médio esquerdo. Foi feita ressecção parcial da massa, tendo sido retirada a porção do tumor que ocupava o corno frontal do ventrículo lateral esquerdo. O tumor estendia-se ainda, através do forame de Monro, para o III ventrículo, o que não permitiu ressecção mais extensa. O exame histopatológico revelou astrocitoma pilocítico do tipo juvenil grau I (pela classificação da OMS). Sete dias após a cirurgia, nova avaliação da função tireoidiana mostrou TSH no limite superior da normalidade (4,5mUI/l), mas com T3 e T4 normais (120ng/ml e 10,5ng%, respectivamente). O GH basal ainda se encontrava aumentado (30ng/ml) e a prolactina mantinha-se discretamente elevada (27ng/ml). Avaliação clínica, 9 meses após a cirurgia, mostrava nítida melhora do paciente, com apreciável ganho ponderal (2500g).

COMENTÁRIOS

As revisões de Salmon e col.¹¹ e de Burr e col.² chamam a atenção para as duas principais características clínicas da síndrome: caquexia e emaciação com completa ausência do tecido gorduroso subcutâneo. A causa da caquexia é controversa. A possibilidade de que a presença de tumor no hipotálamo leve a caquexia é pouco provável. A destruição experimental dos núcleos hipotalâmicos laterais leva a uma ingesta diminuída e consequente diminuição, mas não ausência, do tecido gorduroso, diferindo, portanto, do quadro da SD que se caracteriza por apetite preservado e ausência completa de pâncreo adiposo. Até o presente, nenhuma das explicações sugeridas para a patogênese do distúrbio do metabolismo dos lípidos

na SD é satisfatória. Foi sugerido que o aumento do nível do GH, presente na maioria dos pacientes, seria o responsável por esta alteração, em vista de sua ação lipolítica^{2,7,8,11}. Esta ação do GH é facilitada pelo cortisol¹³ que também se encontra aumentado em alguns pacientes com SD^{4,5}. No entanto, a mobilização de ácidos graxos pelo GH é pobre e a perda de tecido adiposo não está presente em outras condições em que há hipersecreção de GH, como na acromegalia e no nanismo de Laron. Estes, pelo contrário, vêm acompanhados por certo grau de obesidade¹³. Além do mais, os pacientes com SD tendem a hipoglicemia em jejum e demoram a se recuperar da hipoglicemia induzida pela insulina, o que são características de diminuição e não de aumento da ação do GH. Uma condição clínica que se caracteriza por ausência do tecido gorduroso subcutâneo e que apresenta alguma semelhança com a SD, inclusive com tendência a aumento do GH, é o diabetes lipotrófico¹⁰. Em ambas as patologias, encontramos um estado hipercinético e, em alguns pacientes com diabetes lipotrófico, existem anormalidades congênitas do III ventrículo e também têm sido descritos tumores localizados nesta mesma região¹⁰. É possível que uma substância lipotrófica secretada pelo tumor seja a responsável pela ausência de tecido gorduroso. Uma substância com atividade similar tem sido encontrada na hipófise e no hipotálamo de vários animais; a estimulação do hipotálamo anterior em cachorros produz flutuações dos lipídeos sanguíneos^{10,11}. Esta é uma hipótese atraente desde que um fator mobilizador de lipídeos tem sido descrito em ambas as doenças^{10,11}. No entanto, no diabetes lipotrófico existe hiperglicemia, contrastando com a hipoglicemia da SD⁵. Também tem sido sugerida a possibilidade de a patogênese da SD estar ligada a alterações da secreção do GH, pelo fato de os níveis deste hormônio estarem quase sempre elevados nesta doença^{2,4,8,11} e tenderem a diminuir após tratamento radioterápico, coincidindo com a melhora clínica dos pacientes^{2,4,5,11}. A excessiva secreção de GH pode inicialmente provocar aumento do crescimento destas crianças seguido, geralmente, por retardo desse parâmetro⁵. É possível que o GH secretado seja biologicamente inativo, apesar de reter sua atividade imunológica, o que ainda necessita ser comprovado. Porém, o fato da somatomedina estar diminuída e não responder ao GH exógeno⁵ leva à conclusão de que outros mecanismos devem estar envolvidos. O padrão hormonal de GH aumentado e somatomedina diminuída ocorre também no já citado nanismo de Laron e em paciente com inanição¹³ mas, neste último, as proteínas plasmáticas estão diminuídas, contrastando com os níveis normais encontrados na SD⁵, como também ocorreu no presente caso. A possibilidade de alteração nos receptores de GH é outra hipótese que mereceria ser investigada. Outras possíveis explicações para o aumento do GH nesta síndrome incluem a diminuição da ação da somatomedina, o aumento da secreção do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH) e/ou diminuição da somatostatina. A diminuição da ação inibidora da somatomedina seria consequente aos baixos níveis deste fator encontrados na SD, o que resultaria em uma hipersecreção de GH^{5,10}. O aumento de secreção de GHRH poderia estar ligado à secreção deste hormônio pelo tumor. Este evento já descrito em gangliocitomas hipotalâmicos¹, mas associado à síndrome clínica de acromegalia, característica que não é encontrada na SD. Além do mais, a comprovação da presença de GHRH em células tumorais ainda precisa ser confirmada. O aumento da secreção de GHRH e/ou diminuição da somatostatina, pode ser consequente à presença da massa tumoral na região hipotalâmica, ocasionando excessiva secreção de GH⁹. No paciente aqui descrito, os níveis elevados de GH e TSH encontrados são evidências indiretas de que a secreção de somatostatina, reconhecida inibidora da secreção de ambos os hormônios, não está elevada na SD. Tentativas de diminuir a secreção de GH nesta patologia utilizando, por exemplo, o teste de tolerância à glicose (TTGO), não obtiveram êxito^{5,8} ou produziram respostas paradoxais². Também foi descrita a ausência de elevação do nível de GH em resposta a hipoglicemia induzida pela insulina^{2,8}, reserpina, dexametasona ou clorpromazina².

A avaliação hormonal de nosso paciente apresentou resultados interessantes: os três hormônios avaliados mostraram níveis basais elevados e somente a prolactina respondeu ao estímulo com o TRH. Normalmente, o TRH não influi na secreção de GH. O fato de o paciente não ter respondido ao estímulo pode ser considerado como evidência indireta de que os níveis de GHRH não estão elevados na SD, desde que já foi descrito que prolongada estimulação da hipófise normal pelo GHRH sensibiliza os efeitos liberadores do TRH sobre o GH⁹. O nível basal elevado de TSH poderia ser devido a produção de hormônio biologicamente inativo, o que ocasionaria maior necessidade de hormônio para estimular a tireóide^{7,12} ou, então, seria secundário a diminuição do aporte de dopamina para a hipófise, devido à presença do tumor na região hipotálamo-hipofisária, já que este neurotransmissor inibe a secreção de TSH³. Por outro lado, a diminuição da dopamina deveria ocasionar maior resposta

do TSH secundariamente à infusão de TRH³, o que não ocorreu em nosso paciente. A ligeira elevação da prolactina basal deveu-se, provavelmente, à presença do tumor no hipotálamo, provocando diminuição dos fatores inibitórios hipotalâmicos e liberando sua secreção; a resposta obtida à infusão de TRH foi devida à ação direta deste hormônio sobre as células hipofisárias secretoras de prolactina⁹.

Quanto à origem dos principais sinais e sintomas neurológicos nos pacientes com SD, tanto a hipercinesia, a euforia, o nistagmo e a irritabilidade, que são mais frequentemente encontrados, quanto a atrofia óptica, papiledema, tremores, sudorese, vômitos, hipertermia, convulsões e hidrocefalia, mais raros, são todos basicamente decorrentes da compressão provocada pelo tumor na região diencefálica. A aparência de alerta pode ser explicada em parte pela retração palpebral (sinal de Collier) ou pela proptose bilateral decorrente da lesão diencefálica^{2,4,11}. A palidez cutânea, nem sempre associada à anemia e à eosinofilia que estes pacientes frequentemente apresentam, não tem explicação^{2,4,11}. A proteína do líquido cefalorraquidiano aumentada com celularidade normal faz, geralmente, parte do quadro. O paciente em discussão apresentava algumas dessas alterações.

Os tumores responsáveis pela SD são, em 90% dos casos, gliomas e, entre eles, o astrocitoma é o mais frequentemente encontrado^{2,11}. Esporadicamente, têm sido descritos ependimomas, gangliogliomas e disgerminomas². Nosso paciente apresentava astrocitoma pilocítico. O prognóstico destes pacientes é reservado. Geralmente, falecem durante o segundo ou terceiro ano de vida^{2,11}. A maior sobrevida, 12 anos, foi descrita no trabalho original de Russel⁴. O tratamento desses tumores é controverso^{2,4,11}. A maior parte das lesões, devido a seu volume por ocasião do diagnóstico, não apresenta condições de ressecabilidade total e, conseqüentemente, muitos autores preconizam exclusivamente o tratamento radioterápico¹¹. Outros consideram a radioterapia ineficaz devido à resposta pobre destas neoplasias a este tipo de tratamento. Na revisão de Burr e col.², a média de sobrevida desses pacientes sem tratamento foi de 12,3 meses. Com o tratamento cirúrgico foi de 20 meses, e somente com a radioterapia foi de 25 meses. A associação de cirurgia e radioterapia elevou a média de sobrevida, para 29 meses.

Em conclusão, a síndrome de Russel apresenta alterações clínicas, como emaciação e ausência de tecido gorduroso subcutâneo, de patogenia ainda não esclarecida, possivelmente conseqüentes aos altos níveis de GH ou à presença de fator mobilizador de lípidos de origem hipotalâmica ou tumoral. As alterações endócrinas hipofisárias encontradas no paciente aqui descrito, ou seja, aumento dos níveis basais de GH, TSH e prolactina, também não podem ser conclusivamente explicadas. Os níveis elevados de GH poderiam ser ocasionados por uma alteração na secreção de GHRH e/ou diminuição da somatostatina ou pelos baixos níveis de somatomedina, enquanto o aumento do TSH poderia ser secundário à produção de TSH biologicamente inativo ou, então, pela diminuição da somatostatina e dopamina. O aumento da prolactina poderia se dar por deficiente aporte de dopamina ou de fator inibidor da prolactina (PIF), para a hipófise, como comumente ocorre no caso de tumores localizados no hipotálamo.

REFERÊNCIAS

1. Asa SL, Shceithaner BW, Bilbao RV, Horvalth E, Ryan N, Kovacs K, Randall RV, Laws ER Jr, Singer W, Linfoot JA, Thorner MO, Vale W — A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 53:796, 1984.
2. Burr IM, Slonim AE, Danish RK, Gedoth N, Butler IJ — Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 76:439, 1976.
3. Burrow GN, Mav PB, Spaulding SW, Donabedian RK — TRH and dopamine interactions affecting pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 45:65, 1977.
4. Castro EM, Silva IN, Perpétuo FOL — Síndrome de Russel: apresentação de um caso com desenvolvimento de puberdade precoce. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 45:72, 1987.
5. Häger A, Thorell JI — Studies on growth hormone secretion in a patient with the diencephalic syndrome of emaciation. *Acta Paediat Scand* 62:231, 1973.
6. Hochman HI, Judge DM, Reichlin S — Precocious puberty and hypothalamic hamartoma. *Pediatrics* 67:236, 1981.

7. Joshi LR, Weintraub BD — Naturally occurring forms of thyrotropin with low bioactivity and altered carbohydrate content act as competitive antagonists to more bioactive forms. *Endocrinology* 113:2145, 1983.
8. Pimstone BL, Sobel J, Meyer E, Eale D — Secretion of growth hormone in the diencephalic syndrome of childhood. *J Pediatr* 76:886, 1970.
9. Reichlin S — Neuroendocrinology. In Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Ed 7. Saunders, Philadelphia, 1985, pg 1149.
10. Rossini AA, Cahill GFJr — Lipotrophic diabetes. In Degroot LJ et al (eds): *Endocrinology*. Grune & Stratton, New York, 1981, pg 1093.
11. Salmon MA — Russel's diencephalic syndrome of early childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 35:196, 1972.
12. Spitz IM, Le Roith DL, Hirsh H, Carayon P, Pekonen F, Liel Y, Sobel R, Chorer Z, Weintraub B — Increased high-molecular-weight thyrotropin with impaired biologic activity in a euthyroid man. *N Engl J Med* 304:278, 1981.
13. Underwood LE, van Wyk JJ — Normal and aberrant growth. In Wilson JD, Foster DW (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Ed 7. Saunders, Philadelphia, 1985, pg 155.