

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

MEDICINA MATERNO INFANTILE E DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Ciclo XXI

**Settore/i scientifico disciplinari di afferenza:
PEDIATRIA GENERALE E SPECIALISTICA MED/38**

**IL CRANIOFARINGIOMA NEL BAMBINO E
NELL'ADOLESCENTE
LUCI ED OMBRE DURANTE IL FOLLOW-UP**

Presentata da: Dott. FEDERICO BARONIO

Coordinatore Dottorato

**Chiar.^{mo}
Prof. LUIGI BOLONDI**

Relatore

**Chiar.^{mo}
Prof. PIERO PIRAZZOLI**

Esame finale anno 2009

INDICE

Introduzione.....	pag. 3
Lo studio clinico.....	pag.12
Pazienti e Metodi.....	pag.14
Risultati.....	pag.19
Discussione.....	pag.34
Conclusioni.....	pag.37
Bibliografia.....	pag.44

1. INTRODUZIONE

La prima descrizione anatomo-patologica di ammassi cellulari somiglianti l'epitelio squamoso rinvenuti a livello della regione ipotalamo ipofisaria è di Zenker e risale al 1857. Il termine "craniofaringioma" fu introdotto successivamente da Harvey Cushing nel 1932 per unificare sotto una sola denominazione la "serie caleidoscopica di tumori, cistici e solidi, che prendono la loro origine da residui epiteliali ascrivibili alla chiusura imperfetta del dotto ipofisario o craniofaringeo."

Il craniofaringioma è un tumore raro con incidenza di 0,13 casi per 100.000 persone all'anno(1). Rappresenta il 2-5% di tutte le neoplasie craniche primitive, il 5-15% di tutti i tumori intracranici del bambino(2) e il 50% di quelli della regione sellare o parasellare(3), con picco di incidenza in questa fascia di età fra i 5-14 anni. Non vi è variabilità fra genere maschile o femminile o razza. Sebbene sia la lesione più comune che coinvolge l'area ipotalamo ipofisaria nel bambino, circa la metà dei casi viene diagnosticata nell'adulto(1, 4), picco di incidenza 65-74 anni.

ORIGINE, SEDE, VARIANTI

Il craniofaringioma è un tumore epiteliale che origina lungo il percorso del dotto craniofaringeo, il canale che connette l'ectoderma stomodeo con la tasca del Rathke. La patogenesi è sconosciuta; secondo un'ipotesi esso deriva dalla trasformazione neoplastica di residui cellulari squamosi embrionari del dotto craniofaringeo involuto (5). Tuttavia una seconda teoria suggerisce che il craniofaringioma possa derivare dalla metaplasia delle cellule della adenoipofisi presenti nel peduncolo o nella ghiandola stessa (6, 7). Una sottoclasse di questo tumore ha origine monoclonale (8): sono state dimostrate alcune anomalie cromosomiche fra cui traslocazioni, delezioni e aumento di copie di DNA (9, 10). Mutazioni a carico del gene della beta-catenina sono state identificate solo nel sottotipo adamantinoso (11, 12).

La sede del tumore può essere:

- *soprasellare*
- *endo-soprasellare*
- *intrasellare*

Il craniofaringioma può virtualmente insorgere ovunque lungo il canale craniofaringeo, ma per la maggior parte si localizza a livello della regione sellare/parasellare. La maggioranza (94-95 %) ha

componente soprasellare (puramente soprasellare, 20-41%; sopra-intrasellare, 53-75%) (13, 14).

L'estensione della massa può avvenire in diverse direzioni, interessando oltre l'ipofisi, il peduncolo ipofisario, l'ipotalamo, lo spazio chiasmatico, il 3° ventricolo e il nasofaringe. Misura in media 4-5cm di diametro, ma può arrivare anche a 10 cm (15).

Da un punto di vista macroscopico può essere:

- *solido*

- *cistico*

- *misto* - a componente solida e cistica

La forma più frequente è la mista (15).

Da un punto di vista microscopico si può presentare sottoforma di due varianti:

- *Adamantino* (tipica dell'età pediatrica)

- *Papillare* (tipica dell'età adulta)

La variante adamantinosa è quasi sempre mista, con una componente solida che ha una struttura simile allo smalto dentario (nidi di epitelio squamoso immersi in uno stroma fibroso ricco di collagene) e una cistica che contiene un liquido scuro e oleoso, ricco di lipidi e cristalli di colesterolo. Sono frequenti le calcificazioni (85%), bene evidenziabili alla TAC e accumuli di cheratina (16). La massa induce una reazione gliale intensa e si presenta aderente alle strutture cerebrali e ai vasi circostanti, rendendo difficile l'exeresi.

La variante papillare, molto rara in età pediatrica, invece è quasi sempre solida, senza calcificazioni, capsulata, localizzata all'interno del 3° ventricolo.

CLINICA

Le manifestazioni cliniche presenti alla diagnosi possono essere estremamente variabili:

- cefalea;
- vomito a getto, spesso senza nausea;
- scarso accrescimento;
- diabete insipido;
- pubertà precoce o ritardata;
- aumento di peso o obesità;
- ipotiroidismo;
- diminuzione acuità visiva;
- diminuzione campo visivo;
- nistagmo e strabismo;

- disturbi comportamentali e ritardo nell'apprendimento: irritabilità, perdita della memoria, riduzione delle performance scolastiche (14, 17, 18).

Tali sintomi sono causati dalla progressiva crescita tumorale che comprime le strutture adiacenti, quali i nuclei della base, i ventricoli l'ipofisi, l'ipotalamo, il chiasma e i nervi ottici. La velocità di crescita tumorale e la secondaria manifestazione clinica è eterogenea:

alcuni pazienti possono presentare un quadro clinico acuto, rapidamente progressivo caratterizzato da cefalea mattutina, vomito e diplopia tale da richiedere un intervento immediato; altri un decorso più lento, altri possono essere del tutto asintomatici.

DIAGNOSI

La diagnosi del craniofaringioma si basa, accanto al dato clinico, sulle *metodiche strumentali* quali la radiografia standard (RX), Tomografia computerizzata (TC), Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)(19).

I segni radiografici caratteristici, evidenziabili con una RX laterale del cranio sono le calcificazioni sopra o endo-sellari e l'allargamento della sella turcica.

La TC, insieme alla RMN, rappresenta la metodica diagnostica più usata nella fase di definizione preoperatoria e nel follow-up.

La TC è infatti in grado di:

- identificare con maggiore precisione le calcificazioni;
- diagnosticare la morfologia del tumore: solido cistico o misto
- definire l'estensione tumorale

La RMN permette di :

- definire meglio i rapporti della formazione con le strutture adiacenti sane;
- differenziare con maggiore precisione la componenti solida (segnale ipointenso) da quella cistica (segnale iperintenso);
- demarcare i limiti della massa e l'estensione, valutando il possibile coinvolgimento del 3° ventricolo e del chiasma ottico (20).

Le *indagini laboratoristiche* pre-operatorie sono mirate alla valutazione dei livelli ormonali circolanti sia basali, sia dopo somministrazione di stimoli specifici: secrezione spontanea notturna di ormone della crescita (GH), Insulin growth factor-1 (IGF-1), test di provocazione con arginina, L-Dopa, clonidina; insulina ; TSH, FT3, FT4, PRL e TRH test; produzione circadiana (8-20) di cortisolo e ACTH, steroidi sessuali, ACTH test; gonadotropine ipofisarie e LH-RH test, elettroliti, osmolarità sierica ed urinaria.

In base alla presentazione clinica all'esordio, vi può essere indicazione ad eseguire altre indagini quali : lo studio della funzionalità visiva (fundus oculi ,campo visivo), valutazione neurologica con eventuale tracciato elettroencefalografico, valutazione auxologica e studio della maturità scheletrica tramite RX del carpo (21).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi differenziale deve essere posta con altre patologie che si caratterizzano per la presenza di masse sellari e soprasellari (22) .

MASSE SOPRASELLARI: adenoma ipofisario, aneurisma, teratoma, glioma ipotalamico, meningioma, cisti epidermoidi e dermoidi.

MASSE SELLARI : adenoma ipofisario, meningioma, metastasi, ascesso, aneurisma, emorragia ipofisaria, cisti della tasca del Rathke.

TERAPIA

La terapia del craniofaringioma è ancora oggi motivo di dibattito. La presentazione clinica dei pazienti può essere caratterizzata da sintomi di ipertensione endocranica o da deterioramento rapido del visus e pertanto richiedere un intervento terapeutico immediato. Quindi prima del trattamento definitivo, può rendersi necessario un primo trattamento chirurgico (shunt ventricolo-peritoneale per idrocefalo o decompressione di un tumore cistico) allo scopo di alleviare questi sintomi e prevenire ulteriori peggioramenti del visus.

La scelta dell'approccio terapeutico deve considerare diversi fattori quali lo stato di salute del bambino, l'età; il tipo di tumore, la sede, le dimensioni, la tolleranza individuale a procedure o terapie mediche.

Le possibilità terapeutiche comprendono:

- rimozione chirurgica totale;
- rimozione chirurgica subtotale seguita da radioterapia tradizionale;
- drenaggio stereotassico seguito da instillazione di isotopi radioattivi (ittrio, P32) o chemioterapici, in caso di tumore cistico
- radiochirurgia stereotassica (γ knife) per il trattamento di recidive di piccole dimensioni o residui post-chirurgici dopo il fallimento di altre procedure (18) .

La chemioterapia non è utilizzata in nessun caso per questo tipo di tumore.

La *rimozione chirurgica totale* della massa viene effettuata con diversi approcci chirurgici a seconda della sede del tumore (18).

- *SEDE SOPRASELLARE* - la craniotomia frontotemporale è l'approccio standard perché permette la rimozione totale di masse di grandi dimensioni, preservando il chiasma ottico, i nervi ottici e il peduncolo ipofisario. L'approccio subfrontale è indicato per masse alloggiate anteriormente al chiasma ottico, quello transcalloso se il tumore è completamente all'interno del 3° ventricolo e spinge in avanti l'ipotalamo anteriore. Il tumore è spesso aderente alle strutture nervose circostanti complicando in questo modo il decorso postchirurgico: panipapituitarismo, paralisi dei nervi cranici, emiparesi. La mortalità post-operatoria è del 5-10%. Questo tipo di trattamento non previene le recidive (23).
- *SEDE INTRASELLARE – con allargamento della sella turcica.* La chirurgia per via transfenoidale è la procedura d'elezione. L'approccio transfenoidale è eseguito in anestesia generale, con l'aiuto del microscopio operatorio, della tecnica microchirurgica e sotto controllo radiologico. Per via sottomucosa rinoseptale si apre il seno sfenoidale e il pavimento sellare e l'asportazione rimane necessariamente extracerebrale. La mortalità è dello 0,27% e richiede una ospedalizzazione breve, per questo è preferita alla craniotomia, quando attuabile .

Le masse di dimensioni < 4cm sono totalmente rimosse con buoni risultati, l'exeresi di masse > 4cm sono associate a più alta morbilità e mortalità (24, 25) .

La *rimozione subtotale chirurgica seguita da radioterapia tradizionale* sembra ottenere secondo alcuni studi risultati superiori rispetto alla craniotomia, associandosi ad una minore incidenza di morbilità e mortalità. Quando la resezione non può essere totale, la radioterapia è in grado di rallentare o bloccare la crescita della massa residua, di prolungare il tempo di insorgenza delle recidive e migliorare la sopravvivenza (26). Si utilizza una EBR (External Beam Radiation), la dose è di 50-55Gy in 25-30 frazioni, secondo il frazionamento convenzionale. Il rischio di danni a livello cerebrale o di tumori secondari è ridotto, circa 1-2% (27).

Il *drenaggio stereotassico* rappresenta il primo tentativo terapeutico nel caso di una neoformazione a prevalente contenuto cistico. Si effettua un piccolo foro nel cranio, si introduce quindi un catetere

attraverso il quale si drena il fluido. E' una metodica che può essere ripetuta diverse volte, senza rischi. Tale metodica può essere inoltre seguita dall'*instillazione TC-guidata di isotopi radioattivi* come l'ittrio-90, colloidale radioattivo β -emittente, e il fosforo P-32 o di *agenti chemioterapici antiblastici* quali la bleomicina o alfa-interferone (28-30). L'isotopo a diretto contatto con l'epitelio che riveste la cisti, genera una progressiva involuzione nell'arco di pochi mesi. La quantità di isotopo da iniettare è condizionata dal volume della cisti. Le complicanze più frequenti post-trattamento sono una disregolazione ipotalamo-ipofisaria e un'alterazione della funzionalità visiva (cecità, riduzione del campo visivo paralisi del 3° nervo cranico)(28).

La *radiochirurgia stereotassica* è una metodica che applica alte dosi di radiazioni a specifiche aree del parenchima cerebrale. Viene utilizzata per le recidive e i residui post-chirurgici del tumore primario, aventi un diametro < di 2,5cm, quando la rimozione tradizionale non è risolutiva (31) . Le recenti metodiche utilizzate comprendono:

LINAC – LINEAR ACCELERATOR – metodica che utilizza fasci focali che colpiscono aree del cranio precedentemente stabilite, a seconda della sede del tumore, in base alla definizione con TC e RMN. La complicanza più frequente è la perdita dei capelli nelle aree colpite (31) .

GAMMA KNIFE – sistema ad alta precisione che genera un fascio radiante monofocale, usando il cobalto 201 radioattivo (31) .

Entrambe le metodiche richiedono l'utilizzo di strutture di protezione per il cranio e un ricovero ospedaliero del paziente per 24h (32).

SEQUELE A LUNGO TERMINE

Le sequele post-chirurgiche del craniofaringioma sono rappresentate principalmente da disfunzioni endocrinologiche, neurologiche, neuropsicologiche (33).

Dal punto di vista endocrinologico i pazienti possono variamente sviluppare ipopituitarismo con diabete insipido, ipotiroidismo, iposomia, deficit di LH-FSH e di ACTH.

Tali disfunzioni richiedono un trattamento medico sostitutivo con:

- desmopressina per via intranasale o per via orale per il diabete insipido
- levo-tiroxina per l'ipotiroidismo;
- corticosteroidi per il deficit di ACTH;
- ormoni sessuali per il deficit di LH-FSH;

- ormone della crescita per il deficit di GH (34, 35) .

Alcuni pazienti possono inoltre sviluppare un severo danno ipotalamico con alterazione dei centri della sete e della fame con insorgenza di obesità grave intrattabile o disidratazione ipernatriemica con susseguente rischio di trombosi venosa profonda (36-38).

Dal punto di vista neurologico essi possono presentare deficit visivi permanenti, crisi convulsive che necessitano di terapia antiepilettica, disturbi del comportamento e dell'umore.

Tali soggetti vengono pertanto sottoposti ad un follow up a lungo termine per monitorare l'assetto endocrinologico ogni 6 mesi nei primi 3 o 4 anni dopo il trattamento e ogni 12 mesi dopo 6 anni dall'intervento. Durante il follow-up è inclusa anche la ripetizione di TC e/o RMN ogni 6-12 mesi per rivalutare la malattia, monitorare l'eventuale insorgenza di recidive o l'aumento di volume dei residui tumorali in seguito a chirurgia conservativa(39) .

RECIDIVE

La tendenza del craniofaringioma a recidivare è più elevata nei pazienti sottoposti a rimozione subtotale rispetto a quelli trattati con exeresi radicale. Risultati migliori si sono ottenuti in seguito alla associazione di radioterapia al trattamento per rimozione subtotale. Secondo uno studio del 2001 che confronta l'efficacia della chirurgia totale rispetto a quella subtotale associata a radioterapia, i pazienti trattati con chirurgia totale presenterebbero una più alta incidenza di recidive (75% vs 29%)(40). In base ai risultati degli studi condotti su una larga serie di soggetti trattati negli ultimi 15 anni, la percentuale di pazienti sopravvissuti liberi da recidiva a 10 anni è 74-81% dopo rimozione totale, 41-42% dopo rimozione parziale e del 83-90% dopo rimozione parziale e radioterapia (41-43) .

Le sedi più frequentemente interessate dalla ricomparsa del tumore sono il chiasma ottico, il peduncolo ipofisario, l'ipotalamo.

E' noto come la maggior parte delle recidive si presentino precocemente, la maggior parte entro i 2 anni dalla terapia (44).

Secondo alcuni autori il fattore che influenza maggiormente la comparsa di recidive è la sede del tumore primitivo. La forma intrasellare infatti sembra essere quella più associata a ricomparsa del tumore. In realtà sono stati presi in considerazione diversi fattori che possano influenzare la prognosi da un punto di vista delle recidive: l'età del bambino alla diagnosi, le dimensioni del tumore, la presenza di calcificazioni, la presenza di idrocefalo, il sottotipo istologico. Tuttavia spesso il comportamento del craniofaringioma è

estremamente variabile ed è difficile prevederne le recidive, le quali possono comparire anche dopo 10 anni dal primo intervento (45).

Se la recidiva è sintomatica (solitamente in caso di formazioni di grandi dimensioni) il trattamento consigliato è l'intervento chirurgico e la radioterapia adiuvante, se è asintomatica (in caso di formazioni di piccole dimensioni e di recente insorgenza) si predilige un'attenta osservazione nel tempo della velocità di accrescimento mediante ravvicinati controlli con TC e RMN. L'exeresi totale delle recidive è infatti più difficoltosa e pericolosa per la loro maggiore aderenza alle strutture cerebrali circostanti (18).

Pertanto la prognosi di un paziente affetto da craniofaringioma dipende da diversi fattori quali la possibilità di rimuovere completamente il tumore, la tecnica chirurgica utilizzata, il deficit neurologico, le disfunzioni endocrinologiche correlate le quali possono richiedere anche un trattamento sostitutivo a vita (18).

La gestione terapeutica del craniofaringioma in passato è stata definita da alcuni autori come un pendolo (33), oscillante fra due grandi opzioni: exeresi totale o parziale della neoplasia. La rimozione chirurgica totale di un tumore che invade l'ipotalamo è tecnicamente impegnativa, ma fattibile. Tuttavia la mortalità può arrivare anche al 10% dei casi e nonostante la rimozione sia completa l'incidenza di recidiva rimane del 15% (46, 47). L'outcome clinico può inoltre essere tutt'altro che ideale per la comparsa di:

- disfunzioni ipotalamiche (iperfagia, obesità, disordini comportamentali, problemi di memoria, perdita dell'omeostasi neurovegetativa)
- profilo neuropsicologico alterato (marcato deficit dell'attenzione, difficoltà nell'organizzazione, riduzione della memoria verbale).

Tali condizioni, nonostante la completa terapia ormonale sostitutiva hanno un impatto significativo sulle attività della vita quotidiana nei bambini così come negli adulti (39, 48).

Per tali motivi il pendolo è oscillato verso un approccio meno radicale nei pazienti con invasione tumorale ipotalamica. Oggi, in questi pazienti la componente ipotalamica del tumore è lasciata in sede e trattata con radioterapia post-chirurgica. Vi sono alcune evidenze che in bambini trattati con questa modalità, la sopravvivenza a 5 anni sia pari all'80%, in linea con quella dei bambini trattati con rimozione chirurgica totale (49). Sembra che questa tecnica in due tempi non ottenga un miglioramento per quanto riguarda la mortalità, tuttavia pare che l'incidenza di complicanze ipotalamiche in questi pazienti sia ridotta.

Tuttavia se generalmente oggi viene raccomandato l'utilizzo della radioterapia dopo rimozione sub-totale del craniofaringioma, alcune perplessità rimangono.

Da un lato la radioterapia riduce la possibilità di crescita del residuo tumorale, dall'altro vi sono possibili complicanze a lungo termine ad essa correlate (cataratta, esacerbazione delle disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, disfunzioni cognitive e radionecrosi) (26, 50). In un recente lavoro scientifico, il 20% dei pazienti con resezione subtotale rimasero stabili al follow-up senza avere subito radioterapia (49). Non è ancor oggi chiaro se tutti i soggetti con residuo post-chirurgico debbano immediatamente ricevere radioterapia post-operatoria. Vi è evidenza comunque che l'esperienza del neurochirurgo ha grande impatto sull'outcome clinico di questi pazienti. La rimozione sub-totale di un tumore che invade l'ipotalamo non è semplice e si potrebbe affermare che minore è la dimensione del residuo, maggiore sarà l'efficacia della radioterapia post-operatoria. Nonostante l'utilizzo di tale metodica per i residui tumorali, l'incidenza di recidiva in questi pazienti è del 20-26% (26,49,56). L'unica opzione terapeutica in questi casi è la rimozione chirurgica aggressiva. L'outcome clinico a lungo termine di questi soggetti non è noto.

LO STUDIO CLINICO

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo dello studio è valutare in 29 pazienti affetti da craniofaringioma, seguiti presso la nostra Clinica negli ultimi 35 anni, la presentazione clinica all'esordio, la sede e tipo di approccio chirurgico, totale o subtotale, l'eventuale correlazione fra i diversi approcci chirurgici/radianti utilizzati e la comparsa di sequele a distanza o di recidive, l'accrescimento staturo-ponderale nel follow-up post-trattamento, la prognosi staturale dei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati con ormone della crescita rispetto all'altezza target, l'assetto ormonale di base e dopo stimolo pre e post-trattamento, il rischio cardiovascolare e la necessità di terapia sostitutiva.

PAZIENTI E METODI

PAZIENTI

Sono stati esaminati presso la nostra Clinica 29 pazienti affetti da craniofaringioma (18 maschi e 11 femmine), trattati fra il 1973 e il 2008, di età alla diagnosi pari a 7,9 anni (range 2-16 aa; 4/29 < 5aa) con follow-up di 8,3 anni (range 0,5 - 24 anni) (Fig.1)

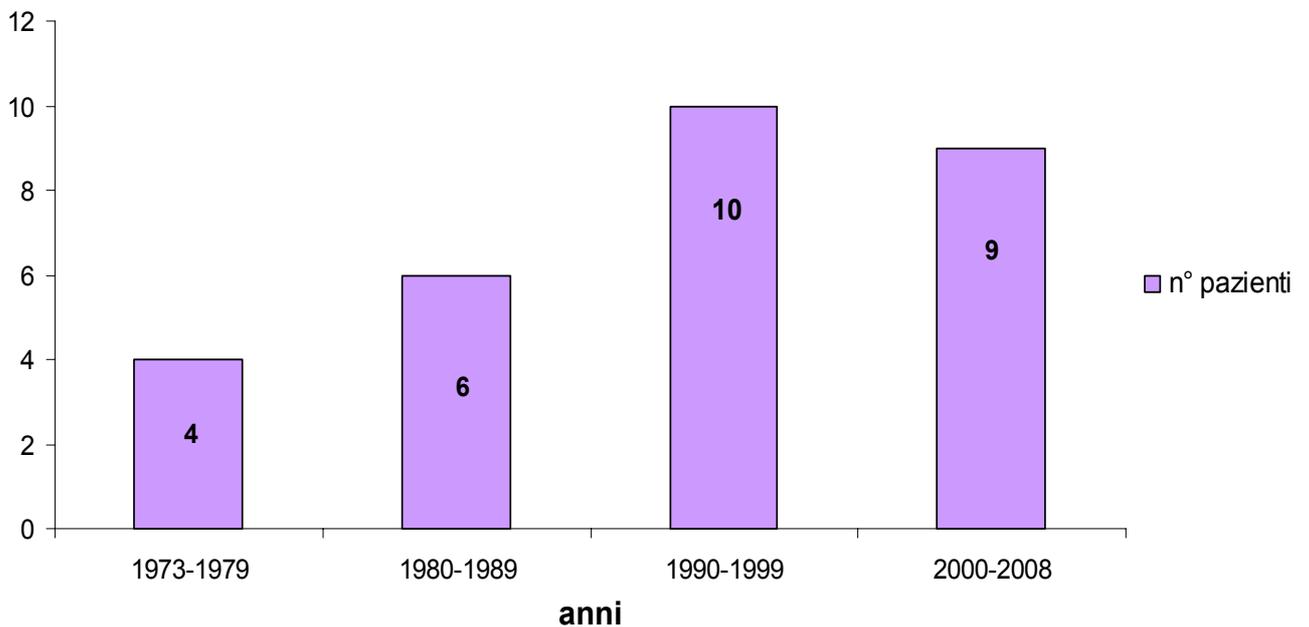


Figura 1. Distribuzione dei pazienti

Clinica all'esordio.

La modalità di presentazione clinica del craniofaringioma nei nostri pazienti (pz) si è rivelata estremamente eterogenea (Tab.1).

18/29 (62 %) pz (1<5aa, 17>5aa) presentavano *disturbi visivi*: scotoma centrale, riduzione del visus, strabismo, diplopia; anisocoria associata a midriasi della pupilla.

18/29 (62 %) pz (2<5aa, 16>5aa) presentavano *disturbi neurologici*: cefalea, sintomo più frequente (14/18), in 2 pz associata a perdita di coscienza, enuresi, disturbi della deambulazione, turbe comportamentali, vertigini e agitazione psicomotoria, crisi lipotimiche

10/29 (34 %) pz (1<5aa, 9>5aa) presentavano scarso accrescimento staturale con altezza alla diagnosi inferiore a – 2 SDS.

7/29 (24 %) pz (3<5aa, 4>5aa) presentavano segni di ipertensione endocranica: cefalea ingravescente, vomito a getto. Tali pz hanno richiesto un intervento medico tempestivo per la serietà delle condizioni cliniche.

2/29 (7 %) pz (1<5aa, 1>5aa) presentavano segni di diabete insipido: polidipsia e poliuria.

	PAZIENTI	PZ<5aa	PZ>5aa
		4	25
DISTURBI VISIVI	18 (62%)	1	17
DISTURBI NEUROLOGICI	18 (62%)	2	16
DEFICIT ACCRESCITIVI	10 (34%)	1	9
IPERTENSIONE ENDOCRANICA	7 (24%)	3	4
DIABETE INSIPIDO	2 (7%)	1	1

Tabella 1 : Presentazione clinica all'esordio dei 29 pazienti

Caratteristiche auxologiche

Al momento della diagnosi erano noti altezza e BMI di 24/29 pz. L'altezza media dei pazienti alla diagnosi è di $-0,91 \pm 1,4$ SDS con BMI $1,2 \pm 1,1$ SDS . 7/29 casi presentavano valori di BMI >2 SDS.

Al momento della diagnosi erano note le concentrazioni plasmatiche di GH di 7/29 pz, ottenute dopo tests da stimolo con arginina, L-dopa o clonidina e durante la secrezione spontanea notturna. Tutti e 7 i pazienti risultavano alla diagnosi deficitari, presentando valori di GH ai tests farmacologici < 4 ng/ml.

Diagnosi

La radiografia laterale del cranio ha evidenziato in tutti i pazienti dimensioni aumentate della sella turcica (100%) e calcificazioni in 13/29 pz (45%).

La TC e la RMN hanno definito :

- la sede della massa : *endosoprasellare* in 23/29 (79%) e *intrasellare* in 6/29(21%) (Tab.2)

- la morfologia: *cistico* in 18/29 (62%), *misto (solido-cistico)* in 9/29 (31%), *solido* in 2/29 (7%) [TAB.3]

- le dimensioni (note di 7/29pz): range : 3-5cm.

Da un punto di vista microscopico tutte le neoformazioni dei bambini studiati erano di tipo *adamantino* (100%)

SEDE DEL TUMORE	NUM PZ	PZ<5aa	PZ>5aa
ENDO-SOPRASELLARE	23	4	19
INTRASELLARE	6	0	6

Tabella 2: Sede del craniofaringioma nei 29 pazienti.

TIPO DI TUMORE	NUM PZ	PZ<5aa	PZ>5aa
<i>MISTO</i>	9	1	8
<i>CISTICO</i>	18	3	15
<i>SOLIDO</i>	2	0	2

Tabella 3: Tipo di tumore

Trattamento

- 25/29 pz sono stati sottoposti a rimozione chirurgica della massa tumorale:

19/29 (65%) mediante *craniotomia*;

6/29 (21%) per via *transfenoidale* .

Tale intervento ha portato ad una rimozione totale della neoformazione in 17/29 (59%) (11 mediante craniotomia, 6 per via transfenoidale), ad una rimozione subtotale in 8/29 (28%) (tutti mediante craniotomia).

- 4/29 sono stati sottoposti a *drenaggio stereotassico* della porzione cistica come primo trattamento. Tale procedura è stata ripetuta per altre 3 volte in 11 mesi in 1 pz. In 2 pz è stata seguita dall'instillazione di ittrio (Tabella 4).

- 3/29 sono stati sottoposti a radioterapia locale con *ittrio β -emittente*, 2 pz dopo aver eseguito drenaggio stereotassico, 1 dopo la comparsa della prima recidiva. In un caso tale trattamento è stato ripetuto due volte.

- 5/29 sono stati sottoposti a *radioterapia tradizionale postchirurgica* 3 pz dopo craniotomia con rimozione subtotale del craniofaringioma, 2 dopo craniotomia con rimozione completa.

- 13/29 pz (45%) sono stati sottoposti ad un *secondo intervento* , 3 a un terzo, 2 ad un quarto, 1 a un quinto e sesto.

TIPO DI INTERVENTO	N PAZ	INT TOTALE	INT SUBTOT
CRANIOTOMIA	19 (65%)	10	9
TRANSFENOIDALE	6 (21%)	6	0
DRENAGGIO	4 (14%)		

Tabella 4: Tipo di intervento effettuato nei 29 pz, totale e subtotale.

METODI

7/29 pz nella fase preoperatoria e 22/29 in quella postoperatoria sono stati sottoposti a due tests farmacologici (arginina, clonidina o L-dopa) per la valutazione della secrezione di GH dopo stimolo.

Sono stati definiti deficitari i pz che presentavano picchi di GH ai tests farmacologici < 8 ng/ml. Nessun paziente presentava anticorpi anti-GH da poter influenzare i risultati.

Almeno una volta all'anno i pazienti sono stati sottoposti a valutazioni auxologiche, biochimiche ed endocrine nonché rivalutati secondo il previsto follow-up attraverso TC e RMN.

11/29 pazienti sono stati sottoposti durante il follow-up (mediana 6,5 anni), a valutazione ecocolor doppler delle carotidi comuni per la stima dello spessore intimale.

L'altezza target è stata calcolata come altezza media corretta dei genitori ed espressa in deviazioni standard (SDS).

Il guadagno staturale in SDS è stato calcolato sottraendo dall'altezza finale SDS l'altezza alla diagnosi SDS.

L'altezza è stata misurata al mattino con lo stadiometro di Harpeden.

L'altezza è stata espressa in SDS per età ossea e cronologica, secondo gli standards di Tanner.

Il GH sierico è stato misurato con un dosaggio radioimmunologico in fase solida di un Kit commerciale.

Analisi statistiche

Per l'analisi statistica è stato usato il programma per computer Statistical Package for Social Science (SPSS inc., Chicago, Ill) su computer IBM.

Sono stati indicati come normalmente significativi tutti i risultati con $p < 0.05$.

RISULTATI

Accrescimento staturο-ponderale

I 29 pz affetti da craniofaringioma hanno presentato un accrescimento staturο-ponderale estremamente eterogeneo.

28/29 pz sono risultati deficitari ai tests farmacologici per il GH.

20/29 sono stati sottoposti a terapia con ormone della crescita alla dose di 7 mg/m². La terapia sostitutiva è stata proposta nei soggetti in cui fosse presente deficit staturale (altezza < -2SDS) o marcato rallentamento accrescitivo. In un paziente deficitario, con evidente buon accrescimento la terapia sostitutiva con GH è stata intrapresa a 12,8 anni di età (5,4 anni dopo trattamento chirurgico), per la comparsa di grave dislipidemia e alterazioni vascolari (calcificazioni carotidee).

La durata media del trattamento con GH per i pz che hanno raggiunto l'altezza definitiva (15/20) è stata di 5,7 ± 2,7 anni. 8 di questi soggetti sono attualmente in terapia secondo la posologia dell'età adulta.

5/20 pz, non avendo ancora raggiunto l'altezza definitiva, sono tuttora in trattamento con GH alle dosi standard per l'età.

Nei pazienti **trattati** con GH (20/29) l'altezza media all'esordio in SDS era di -1,2±1,3, nella fase post-trattamento pre terapia con GH (range 1 mese-6,6 anni) di -1,6±1,3. Per i pz che hanno raggiunto l'altezza definitiva (15/20) questa risultava -0,38±1,4 SDS, superiore all'altezza target familiare (-0,73 ± 1,4 SDS). Il guadagno staturale in SDS, definito come differenza tra l'altezza definitiva e l'altezza all'inizio della terapia con GH in SDS, risulta di 1,3±1,5.

Il BMI medio in SDS all'esordio è di 1,4±0,9, nella fase post-trattamento pre terapia con GH (range 1 mese-6,6 anni) di 2 ±1,9, all'ultima valutazione (range 5-21 anni) di 1,3±1,8.

Nei pazienti **non trattati** (9/29) l'altezza media all'esordio in SDS era di -0,3±1,6. 4/9 pazienti hanno raggiunto l'altezza definitiva: -1,2±2,5, lontano dalla statura target familiare (0±1,1 SDS). L'altezza media di tutti i 9 casi, determinata all'ultima osservazione risulta di -0,6±1,9 SDS.

Il BMI medio in SDS alla diagnosi era di 1,0±1,4, all'ultima valutazione di 2,0±0,8 (follow-up range 0,4-24 anni).

Crescita senza GH

Due soggetti (1 M, 1F) hanno presentato accrescimento regolare in assenza di GH, sviluppando note acromegaliche . Entrambi i pazienti sono stati trattati chirurgicamente per via craniotomica.

Nel maschio, l'intervento fu eseguito a 7,6 anni di vita (BMI 2,5 SDS) e fu preceduto da drenaggio stereotassico (2 drenaggi) della lesione cistica all'età di 7 anni. La resezione fu radicale e il paziente non ha presentato recidive durante il follow-up. Egli evidenziò panipopituitarismo e diabete insipido post trattamento e fu posto in terapia sostitutiva. L'accrescimento si dimostrò regolare con tuttavia rapida comparsa di iperfagia intrattabile, obesità grave, dislipidemia, resistenza all'insulina e comparsa di note acromegaloidi. La terapia con GH fu posposta e iniziata all'età di 15 anni per grave dislipidemia e calcificazioni carotidiche ottenendo nel corso di 6-12 mesi la normalizzazione dello spessore intimale e la scomparsa pressoché completa delle calcificazioni carotidiche.

La femmina fu sottoposta a due interventi chirurgici. Il primo a 8 anni di età, non fu radicale ed esitò in atrofia ottica sinistra, panipopituitarismo e diabete insipido. Questo soggetto ha raggiunto in assenza di terapia sostitutiva con GH la statura finale di 2,58 SDS con BMI 1,46 SDS e lo sviluppo di alcune note acromegaloidi. 20 anni più tardi la paziente manifestò recidiva di malattia e fu sottoposta nuovamente a trattamento chirurgico non radicale.

Durante il follow-up, a 37 anni di età, evidenziò ispessimento medio-intimale carotideo, tuttavia non fu trattata con GH per presenza di residuo tumorale.

Obesità e Sindrome ipotalamica

5/29 pz hanno sviluppato obesità ipotalamica, caratterizzata da iperfagia intrattabile, turbe della regolazione idroelettrolitica, iperinsulinismo). Il tumore si presentava all'esordio in sede puramente sovrassellare in 3 casi ed endo-soprasellare in 1 caso (Tab. 5)

Pz	Sesso	Sede tumore	Trattam.	Recidive/ 2° tumore	Follow-up (anni)	Deficit ipotal- ipofisi	GH	BMI SDS
1	M	Ss	4 C	1	5	P;DI	Si	4,2
2	M	Ss	S,C	0	5,2	P;DI	Si	3,8
3	F	Ss	S,itrrio	1/LAL	11	P;DI	Si	4,2
4	F	Ss	S,C	2	4,9	P;DI	No	3,6
5	M	Es	E	0	0,84	P;DI	si	2,1

Tabella 5 Pz con obesità ipotalamica (Ss: soprasellare ES: endo-soprasellare; C: craniotomia; S drenaggio stereotassico; E: chirurgia endoscopica; LAL: leucemia acuta linfoblastica; P panipopituitarismo, DI: Diabete insipido)

4/5 di questi pazienti hanno sviluppato obesità grave e sperimentato oltre all'approccio dietetico/psicologico in 2/5 casi (pz 1,2) anche l'utilizzo di terapia farmacologica (orlistat, metformina, octreotide), senza apprezzabili risultati.

Il pz 1 ha subito 4 interventi di craniotomia e una recidiva, segue terapia antiepilettica per crisi tonico cloniche generalizzate. Ha progressivamente aumentato il proprio BMI, presentato numerosi crisi diselettrolitemiche con ottundimento del sensorio. In seguito a grave incremento ponderale intrattabile non deambula ed ha recentemente sviluppato trombosi venosa profonda di un arto inferiore.

Il paziente 2 (segue dettagliato report clinico) ha evidenziato il fenomeno della crescita senza GH, raggiungendo la statura pre terapia con GH, iniziata a 12,8 anni di età (a 5 anni da chirurgia transcranica) di 0,46 SDS, con BMI di 2,5 SDS.

La pz 3 ha sviluppato secondo tumore ed è giunta dopo 11 anni di follow-up all'exitus per Leucemia acuta linfoblastica. La bambina era stata trattata con instillazione di Itrrio-90, durante il follow-up ha sviluppato gravi turbe diselettrolitemiche, alterazione del centro della sete e crisi ipernatriemiche.

La paziente 4 ha presentato 2 recidive di malattia ed è stata pertanto sottoposta a numerosi interventi di craniotomia (n°4), preceduti da posizionamento di shunt ventricolo-peritoneale in urgenza per perdita di coscienza. Ha ottenuto exeresi radicale della neoplasia dopo 2 interventi di craniotomia a 8,3 e 8,5 anni di vita ,sviluppando iperfagia dall'età di 8,7 anni (altezza 3,1 SDS, BMI 2,9 SDS). Dopo la 2° recidiva è stata sottoposta a radioterapia (5040 cGy) post craniotomia. E' in terapia ormonale sostitutiva per panipopituitarismo, per diabete insipido e con carbamazepina. Non è in terapia con GH. L'ultimo BMI è 3,6 SDS (follow-up 5 aa).

Il paziente 5 è stato trattato recentemente tramite chirurgia endoscopica all'età di 6,7 anni. Post trattamento ha evidenziato rapido incremento ponderale e iperfagia intrattabile. L'ultimo BMI è pari a 2,11 SDS (+0,9 SDS in 0,84 anni).

Case report paziente 2

Da 12,8 anni a 13,56

A 12,8 anni di età, a 5 anni dalla craniotomia, il paziente presentava statura di 0,46 SDS e BMI 3,3 SDS. E' stato sottoposto a due test per la valutazione della secrezione di GH arginina e l-dopa con picco <0,1 ng/ml e valori indosabili di IGF-1. Il bambino presentava inoltre grave dislipidemia (C-HDL / Colesterolo totale: 0,14; LDL-C 122 mg/dl). L'ecocolor doppler carotideo evidenziava ispessimento medio-intimale delle carotidi comuni (0.7-1.7 mm) e calcificazioni diffuse. Glicemia, insulina a digiuno e OGTT evidenziarono ipersecrezione di insulina con indice HOMA 11,8. Il BMI è pari a 39 (+ 3,3 SDS). Oltre alla terapia sostitutiva con l-tiroxina, idrocortisone e desmopressina fu iniziata terapia con GH (11mg/sett). Fu impostata dieta ipocalorica.

A 13,1 anni l'altezza era aumentata di 3 cm, il peso calato di 1,8 kg. I livelli di IGF-1 sono di 221 ng/ml. I livelli lipidici migliorarono rapidamente con parziale normalizzazione del quadro carotideo, mentre l'indice HOMA peggiorò (14,5). Pertanto la dose di GH fu ridotta a 5,4 mg/sett, con miglioramento dell'HOMA e IGF-1 101 ng/ml.

Da 13,56 a 14, 3 aa (GH e metformina)

La terapia con metformina fu iniziata a 13,56 aa per ridurre la secrezione insulinica. L'HOMA migliorò, la velocità di crescita si ridusse con peggioramento del BMI da 38 a 39,6 in 9 mesi.

Da 14,3 a 15 aa (GH, metformina, testosterone, orlistat)

Durante questo periodo la dose di GH fu ridotta a 3,6 mg/sett. La riduzione di IGF-1 a 66 ng/ml fu registrata a 14,5 anni di età (scarsa compliance), con incremento a 132 ng/ml a 15 anni. La terapia con testosterone (T) fu iniziata per indurre lo sviluppo puberale in associazione dopo pochi mesi a Orlistat (O), per contrastare l'inesorabile incremento ponderale. L'altezza incrementò di 1,4 cm avvicinandosi all'altezza definitiva. Nei primi 2 mesi di terapia con T e O il peso calò di 2,4 kg. Dopo questo periodo il BMI incrementò rapidamente fino a 41,6 (+ 10 kg in 6 mesi). Orlistat fu sospeso per severi disturbi gastrointestinali correlati all'assunzione del farmaco.

Da 15 anni ad ora (16,5 anni) (GH, metformina, testosterone, octreotide).

Fu iniziato all'età di 15 anni trattamento con Octreotide (0,6 mg/die) in 3 iniezioni al giorno. Durante la terapia l'HOMA calò a 6,6 mentre il BMI non aumentò ulteriormente. Tuttavia la terapia fu sospesa dopo 6 mesi per gli effetti collaterali del farmaco (nausea e cefalea). Fu iniziato tentativo con Octreotide long acting ma fu rapidamente sospeso per la comparsa di coleditiasi sintomatica. Durante tale periodo la compliance al GH fu estremamente ridotta. Attualmente il BMI è pari a 3,8 SDS.(Fig.2)

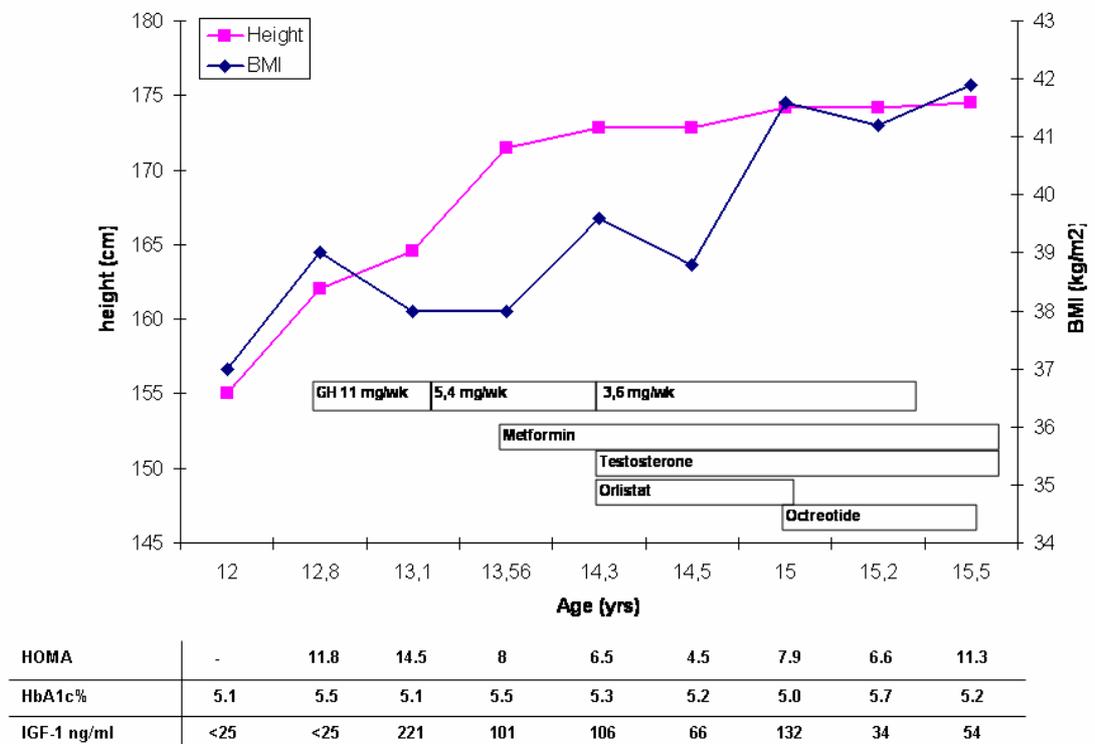


Figura 2. Follow-up e trattamento del paziente 2

Recidive

14/29 (48%) dei nostri pazienti hanno presentato almeno una recidiva nel follow-up post-trattamento, 7 in seguito ad intervento chirurgico totale, 7 in seguito ad intervento subtotale:

-7/17 (44%) sottoposti ad intervento chirurgico totale mediante craniotomia (in 2 casi seguito da radioterapia) (1 recidiva)

-5/7(71%) sottoposti unicamente ad *intervento chirurgico subtotale* (1 recidiva in 3 pz, 3 in uno, 4 in un altro).

- 1/2 (50%) pz, sottoposti ad intervento chirurgico subtotale seguito da radioterapia tradizionale (2 recidive)

- 1/3(33 %) pz, sottoposti ad intervento chirurgico subtotale seguito da instillazione di ittrio (3 recidive) (Tab.6).

15/29 pz sono tuttora liberi da recidiva.

Dal momento della diagnosi il tempo di comparsa della prima recidiva è stato di 3 anni (range 1-11 anni).

5/14 (36 %) pz hanno presentato una seconda recidiva 2 anni dopo la precedente (range 1-9 anni), 2/14 (14%) una terza, 1/14 (7%) una quarta.

In 6 pazienti su 19 già in trattamento sostitutivo con GH è comparsa una recidiva (30 %), 2 casi (10%) hanno presentato due recidive.

12/20 (60 %) pazienti trattati con GH non hanno presentato recidive durante l' intero follow-up (range: 0,8 m-11 anni)

TRATTAMENTO	Pazienti recidivati 14/29 (48%)
Radicale	7/17 (42%)
solo chirurgia	7/15
chir + Radio tradizionale	0/2
Subtotale	7/12 (58%)
Subtotale (solo chir)	5/7 (71%)
Subtotale + Radio tradizionale	1/2 (50 %)
Subtotale + Ittrio	1/3 (33 %)

Tabella 6 : Relazione fra tipo di trattamento e recidive

Sequele post-intervento.

Endocrinologiche

26/29 pz (90 %) hanno sviluppato, dopo l'intervento ,deficit di TSH trattato con terapia sostitutiva con tiroxina ; 24/29 (83%) deficit di ACTH trattati con glucocorticoidi, 24/29 (83%) deficit di ADH, trattati con desmopressina, 25/29 (86%) deficit di LH-FSH , in cui lo sviluppo puberale è stato indotto farmacologicamente (4 pz sono tuttora prepuberi), 28/29 (69,5%) deficit di GH di cui 20 trattati con ormone della crescita (Tab. 7).

DEFICIT	NUM PZ	PZ<5aa	PZ>5aa
TSH	26 (90%)	3	23
ACTH	24 (83%)	4	20
ADH	24 (83%)	4	20
LH-FSH	25 (86%)	4	21
GH	28 (97%)	4	24

Tabella 7 :Deficit endocrinologici nel post-operatorio

Obesità

11/29 (38%) hanno presentato un marcato incremento ponderale rispetto all'epoca della diagnosi, 5 di questi presentano all'ultimo controllo una obesità grave (BMI>3,0 SDS) (Tab.8).

Pz	Sequela post-trattamento	Recid.	N°C	RT	It	GH	Foll-up	BMI SDS	Δ BMIS DS
1	-	2	2	-	-	S	21,6	2,8	2,07
2	iperfagia, epilessia, TVP	1	4	-	-	S	5,0	4,2	0,38
3	iperfagia	1	2	-	-	S	7,0	3,5	0,13
4	-	1	1	-	2	S	15,5	2,4	-
5	iperfagia	-	2	-	1	S	11,0	4,2	3,62
6	crescita senza GH	-	3	-	-	S	5,24	3,8	1,27
7	acromegalia paralisi 3° n.c. crescita senza GH	1	2	-	-	N	24,3	1,5	1,10
8	acromegalia cecità OD	-	1	1	-	N	22,9	1,9	2,01
9	cecità OS, paraparesi	3	3	-	1	N	8,28	2,2	4,20
10	celiachia	-	1	-	-	N	11,5	2,8	1,72
11	emianopsia, iperfagia	3	3	-	-	N	4,92	3,6	0,80

Tabella 8 Caratteristiche dei pazienti con marcata obesità all'ultimo controllo (N°C: numero craniotomie; RT: radioterapia; It: ittrio)

7/11 di questi pazienti hanno presentato almeno 1 recidiva durante il follow-up, con la necessità in alcuni casi di numerose craniotomie. 4 soggetti hanno sviluppato iperfagia intrattabile, due pazienti disturbi visivi (cecità monolaterale), un bambino paraparesi. Un soggetto ha presentato rapido incremento ponderale durante il follow up dopo la diagnosi di malattia celiaca e l'impostazione della dieta priva di glutine (pz 10). In due casi si è assistito al fenomeno della crescita senza GH (buon accrescimento in assenza di livelli dosabili di ormone della crescita e IGF-1) con addirittura sviluppo di note acromegaliche. Questi due casi figurano fra i soggetti con BMI elevato all'ultimo controllo, con Δ BMI di circa 1 SDS rispetto all'esordio di malattia.

Non è presente tuttavia correlazione significativa fra BMI SDS all'esordio e all'ultimo controllo, né fra BMI SDS e numero di craniotomie. Nei soggetti non trattati con GH tuttavia emerge una tendenza all'aumento, non significativo statisticamente, fra BMI SDS alla diagnosi e all'ultimo controllo (Fig. 3)

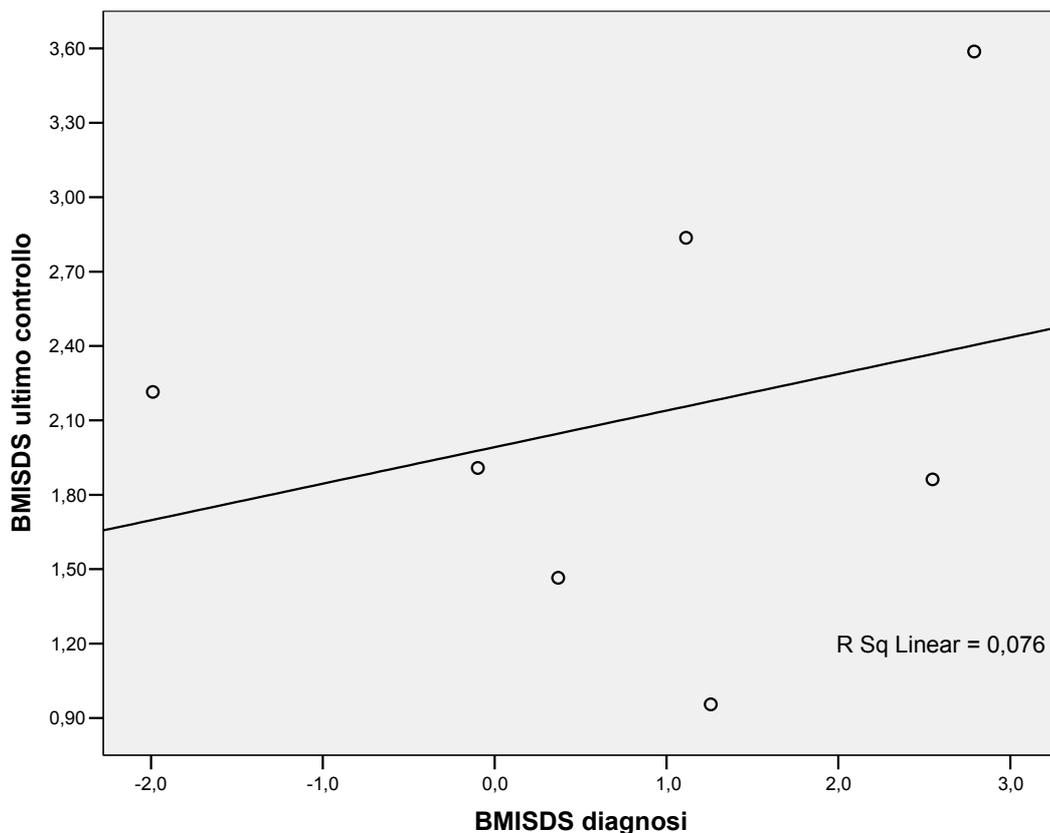


Figura 3 BMI SDS alla diagnosi e all'ultimo controllo

Dislipidemia e alterazioni cardiovascolari

Abbiamo valutato i livelli dei lipidi sierici di 16 soggetti, 9 GH trattati e 7 non GH trattati ad una distanza media dall'ultimo intervento terapeutico per craniofaringioma di 7 anni nei GH trattati e 12,8 anni nei non trattati. Tale valutazione coincide con l'ultimo controllo metabolico disponibile.

I parametri valutati e correlati nei 2 gruppi, GH e non GH trattati, sono stati il BMI SDS e i livelli di Colesterolo totale, Colesterolo HDL e LDL, Trigliceridi ed i rapporti Colesterolo totale/HDL e Colesterolo LDL/HDL quali indici di dislipidemia. Sono risultate significative al test di Mann-Whitney ($p < 0.001$) le differenze fra i due gruppi per Colesterolo LDL, ed per i rapporti Colesterolo totale/HDL e Colesterolo LDL/HDL. Il BMI SDS non è significativamente differente nei due gruppi tuttavia la terapia con GH riesce a modificare sensibilmente e positivamente l'assetto lipidico.

	pz	follow up	anni GH	H SDS	BMI SDS	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Triglicer. (mg/dl)	Col.Tot/ HDL	LDL/ HDL
GH	9	7 (1,5-20)	6	-0,7	0,6± 1,5	58± 18	83± 22	99± 34	2,9± 0,7	1,5± 0,4
NO GH	7	12,80 (0,2-26)	-	-0,6	2 ± 0,8	43± 13	146± 19*	184± 165	5,7± 1,8*	3,5± 0,7*

Tabella 9. Parametri metabolici in 16 pz (9 trattati con GH)

* $p < 0.001$

Spessore media-intima carotidea

Abbiamo inoltre valutato in 11 soggetti lo spessore dell'intima delle arterie carotidi comuni attraverso EcoColor doppler ad una età media di 18,8 anni (range 7,8-30 anni) e a 8,3 anni di follow-up (range 0,2-20,7 anni).

Abbiamo suddiviso i pazienti in 2 gruppi in base al deficit di GH e alla terapia sostitutiva.

Nel primo gruppo di 7 pz (6 GH trattati per un periodo medio di 6,2 anni; range 1.5-20 anni), ove compare anche un soggetto non deficitario di GH, abbiamo riscontrato in 3 casi un lieve ispessimento della media e intima carotidea, in un pz una placca ateromasica, mentre in un altro la presenza di depositi calcifici medio-intimali.

Nel secondo gruppo (4 casi), oltre ai soggetti GH deficitari non trattati è stato inserito anche un pz con nota ridotta compliance alla terapia con ormone della crescita. In quest'ultimo pz si è evidenziata una placca ateromasica, normale spessore medio-intimale, mentre in altri 2 casi abbiamo evidenziato calcificazioni e ispessimento medio-intimale significativi. Questi due casi sono peculiari in quanto entrambi hanno manifestato il fenomeno della crescita senza GH, in un caso senza presentare associata iperfagia (H 1,97 SDS, BMI 1,8 SDS) mentre nell'altro, più giovane (12,8 anni) la crescita staturale (0,98 SDS) si è accompagnata ad obesità ipotalamica (BMI SDS 3,2) iperinsulinismo e ipertensione. Entrambi inoltre mostrano caratteristiche fenotipiche acromegaloidi.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
età (anni)	19,6	16,5	18,2	24,2	14,6	17,0	19,5	30	26,7	7,8	12,6
H SDS	-2	0,96	-0,49	-2,77	-0,69	-0,47	-2,98	0,41	1,97	-2,85	0,98
BMI SDS	-0,12	0,87	0,10	1,6	3,82	-0,50	2,84	1,70	1,82	0,1	3,23
follow-up (anni)	6,6	1,54	4,5	20	1,7	7,50	11,7	20,7	12,3	0,12	5,3
GH (anni)	6	1,4	3,3	18,5	1,6	6,60	No GHD	GH	No GH	No GH	No GH
IGF-1	74	590	128	126	250	386	114	137	<25	<25	<25
LDL/HDL	1,56	1,41	1,08	1,10	0,96	1,61	2,69	2,85	1,20	2,50	4,21
C/HDL	3,15	2,73	2,20	2,33	2,11	2,95	4,02	4,33	2,44	3,74	6,79
homa	1,3		0,6	0,6		0,7	2,4	1,6	0,5	0,6	11,6
apob/apoa	0,55	0,61	0,42	0,45		0,58	0,93	0,87	0,52	0,91	1,17
w/h	0,81		1,05	1,27				0,93	0,98		1,03
PaS	120	120	90	95		110	105		120	95	155
PaD	80	70	60	70		75	60		80	65	95
IMT (mm)	0,5	1,15	0,75	0,95	1,1	0,65	0,6	0,6	1,2	0,9	1,05
			<u>placca</u>	<u>calcif</u>				<u>placca</u>	<u>calcif</u>		<u>calcif</u>

Tabella 10. Alterazioni carotidee e parametri metabolici in 11 pz

Nessuna differenza significativa è stata evidenziata fra i due gruppi, per BMI SDS, parametri antropometrici e metabolici (Tab.10).E' tuttavia come ovvio significativa ($p<0,05$) la differenza per IGF-1 (test Mann-Whitney). E' evidente la maggiore presenza di alterazioni carotidee nel secondo gruppo, è presente una relazione negativa fra durata della terapia con GH e spessore medio intimale carotideo (Fig. 4).

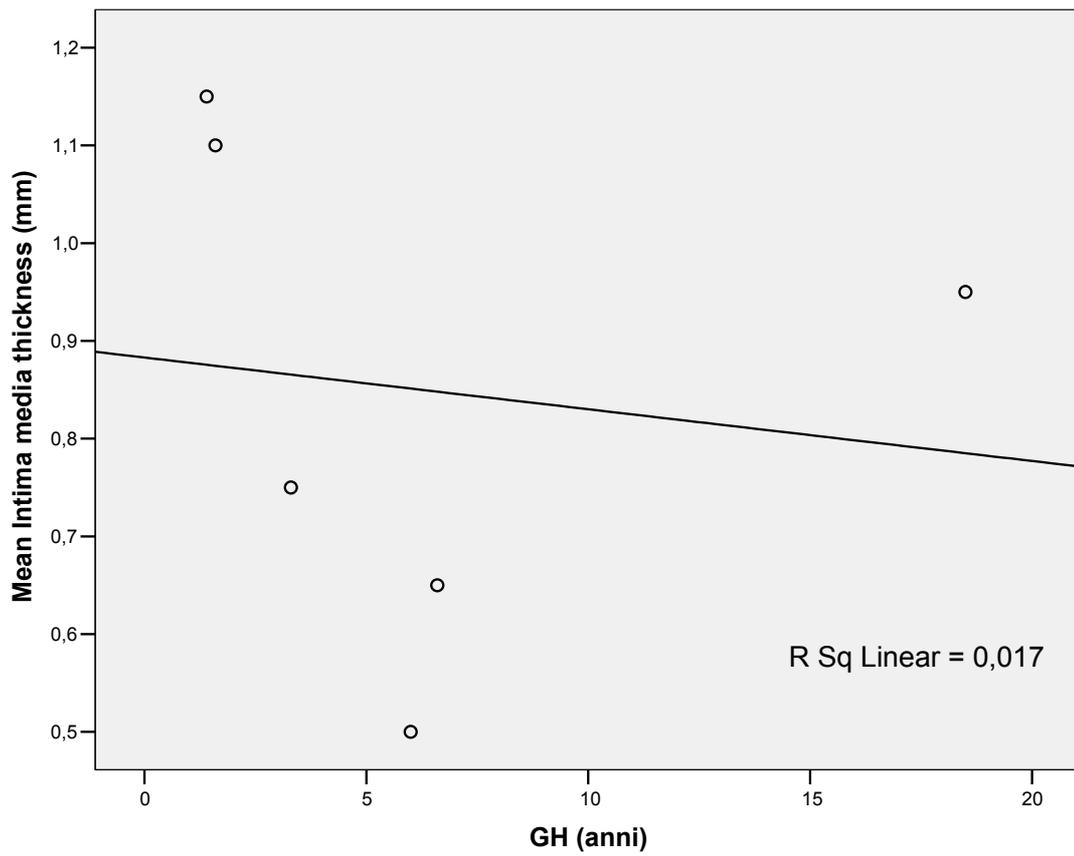


Figura 4. Relazione fra durata terapia GH e IMT

Neurologiche e visive

9/29 pz (31 %) hanno presentato nel follow-up post-trattamento episodi convulsivi, associati in 4 casi ad alterazioni elettroencefalografiche, tali da richiedere terapia antiepilettica.

10/29 pz (34%) hanno sviluppato disturbi visivi con perdita del visus in 2 casi (in un caso associata a paraparesi), riduzione del campo visivo in 3, miopia in 2, perdita dei riflessi oculari in 2, strabismo in 1.

Sopravvivenza

2 pazienti sono deceduti durante il follow-up per complicanze legate in un caso a leucemia acuta linfoblastica e in un caso per crisi surrenalica in iperpiressia.

Nel primo caso la paziente sviluppò leucemia acuta a 16 anni e a distanza di 11 anni dal trattamento del craniofaringioma per drenaggio stereotassico e instillazione di ittrio avvenuto nell'aprile 1990. Durante il follow-up fu sottoposta a terapia sostitutiva con GH dall'età di 7 anni, evidenziò panipopituitarismo, diabete insipido, grave sindrome ipotalamica con turbe elettrolitiche, della termoregolazione e iperfagia raggiungendo all'ultimo controllo pre-leucemia un BMI di 4,2 SDS.

DISCUSSIONE

Accrescimento staturο-ponderale

I nostri pazienti presentano una variabile eterogenicit  per altezza e BMI.

Terapia con GH

I 20 soggetti trattati con ormone della crescita hanno presentato ottimo accrescimento staturale (Fig. 5) ed hanno raggiunto ed anche superato la statura target familiare (Fig.6). Tale andamento   noto e conferma i dati della letteratura(51). I nostri dati inoltre confermano che la terapia con GH non influisce significativamente sul peso corporeo, anche se   presente una tendenza alla riduzione del BMI SDS rispetto all'inizio della terapia (Fig. 7).

Nei pazienti non trattati (9/29) a parte i due soggetti con fenomeno della crescita senza GH, l'altezza finale (4 casi) e all'ultimo controllo (Fig.9)   inferiore alla target (Fig.8), con aumento del BMI SDS nella maggior parte dei casi (Fig.10). Tale fenomeno pu  in parte spiegarsi con la correlazione nota in letteratura fra recupero accrescitivo ed incremento ponderale dopo rimozione di craniofaringioma. I nostri dati mostrano solo una tendenza positiva fra BMI SDS alla diagnosi e all'ultimo controllo in questi soggetti.

Recidive. Secondo recenti studi la possibilit  di sviluppo di recidiva   legata ad alcuni fattori quali la localizzazione del tumore, il tipo di resezione, la radioterapia post-operatoria.

Nel nostro studio i pz con localizzazione soprasellare hanno presentato una pi  alta frequenza di recidive (84 %) rispetto a quelli con localizzazione endosellare (41,2%). In accordo con la letteratura, secondo cui il residuo postoperatorio esita in una ripresa della malattia, il 58% dei pazienti trattati con rimozione chirurgica subtotale vs il 42% dei pz trattati con rimozione chirurgica totale ha presentato recidive.

Il 71% dei pazienti, sottoposti a intervento chirurgico subtotale non associato a radioterapia tradizionale o locale, ha presentato recidive. Si   avuta recidiva nel 50 % dei casi (1/2) trattati con radioterapia post rimozione subtotale e nel 33% dei trattati (1/3) mediante l'instillazione di ittrio.

In accordo con importanti studi internazionali condotti su ampie coorti di pazienti trattati per craniofaringioma i nostri dati confermano che il GH non presenta una funzione favorente nello sviluppo di

recidive(51). La somministrazione di ormone della crescita nel nostro studio non sembra rappresentare quindi un fattore di rischio: il 40 % dei pazienti trattati vs il 66,6 % dei non trattati hanno presentato recidive.

Sequele Funzioni dell'ipofisi anteriore e posteriore. In accordo con i risultati ottenuti da altri studi(52),tutti i nostri 29 pazienti hanno presentato un'endocrinopatia multipla post-trattamento. Si è cercata una correlazione con l'età di esordio, la sede, il tipo di trattamento chirurgico e radiante .

La localizzazione della massa e il tipo di trattamento chirurgico sembra non influenzare la comparsa di deficit in quanto a tutti i tipi di intervento si associano gravi danni ipofisari.

Tutti i pazienti sottoposti a instillazione di ittrio postchirurgica hanno sviluppato panipopituitarismo.

Neurologiche e visive. Tutti i pazienti che presentavano alla diagnosi un massa a localizzazione endosoprasellare particolarmente estesa con compressione delle strutture circostanti (chiasma ottico, ventricoli cerebrali) hanno sviluppato importanti sequele neurologiche e visive.

In accordo con recenti studi, le sequele neurologiche e visive si associano in tutti i pazienti ad intervento per via craniotomica confermando la maggiore invasività di tale accesso. Quelle visive sono inoltre presenti in 2/3 pazienti trattati con ittrio e in 1/3 con radioterapia convenzionale.

Radioterapia locale post-chirurgica mediante ittrio. Nel nostro studio i pazienti trattati con instillazione locale di ittrio (3/29; 2 come primo trattamento, 1 in seguito a recidiva), metodica utilizzata con successo nell'adulto, hanno presentato una maggiore incidenza di sequele post-trattamento. In particolare tutti e 3 i pz hanno presentato uno spiccato aumento del BMI con sviluppo di obesità progressiva intrattabile, secondaria alla perdita del senso della fame. Tutti hanno inoltre sviluppato deficit di ADH associato in 1 caso a compromissione e in 2 casi a perdita completa del senso della sete con valori di osmolarità sierica precarie (290-365 mosm), episodi di ipoipernatriemia (148-166 mEq/ l), episodi di ipo-ipertermia, espressione di severa compromissione ipotalamica. Erano inoltre presenti in tutti importanti sequele oculari.

Un pz dopo 18 anni dal primo intervento (drenaggio e iniezione intracistica di ittrio) ha presentato una seconda neoplasia tipo leucemia acuta linfoblastica. Per la difficoltà, data la sua patologia di

base e il precario equilibrio idroelettrolitico, ad eseguire terapie antineoplastiche ad alte dosi, è purtroppo giunta all'exitus.

CONCLUSIONI

Diagnosi. Il rallentamento accrescitivo, presente nel nostro studio nel 34 % dei casi, potrebbe essere considerato una precoce e importante spia della presenza di craniofaringioma, che, se precocemente diagnosticato e valutato, può presentare una prognosi migliore in termini di efficacia di trattamento e comparsa di sequele a distanza. Nel nostro studio 18/29 pz presentavano all'esordio sintomi neurologici, visivi o da ipertensione endocranica. Solamente 5/29 pz sono stati indagati dopo l'individuazione di un ritardo accrescitivo. Tuttavia il 34% dei pazienti mostrava alla diagnosi un'altezza inferiore al 3° percentile (<-2 SDS). Un'attenta valutazione staturponderale durante il periodo accrescitivo potrebbe essere affiancata all'esecuzione di RX della sella come metodo diagnostico. Nel nostro studio infatti l'RX della sella ha evidenziato nel 52% dei casi l'associazione tra malattia e presenza di calcificazioni, nel 100% dei casi uno slargamento della sella.

Approccio terapeutico. Non si è ancora individuato il trattamento che si associa a minore morbilità per i pazienti affetti da craniofaringioma. Si sono tentate diverse strade: l'approccio chirurgico radicale, parziale e radiante. Nel nostro studio l'intervento chirurgico eseguito per via craniotomica, soprattutto se ripetuto diverse volte, si associa a peggioramento della qualità di vita dei pazienti, lasciando obnubilamento del sensorio, disturbi della deambulazione, cecità, crisi convulsive. L'intervento per via transfenoidale dà buoni risultati garantendo in tutti i pazienti trattati (21%) una completa rimozione della massa, con danni neurologici più limitati per l'accesso transrinosettale. Il drenaggio della porzione cistica seguito da instillazione di ittrio, nel nostro studio, in contrasto con altri, si è associato a gravi complicanze ipotalamiche e a più alto numero di recidive (53). L'intervento chirurgico con rimozione subtotale associato a radioterapia tradizionale ha ottenuto buoni risultati, con bassa tendenza a sviluppare recidive. Le problematiche relative all'approccio chirurgico o radiante riguardano anche le sequele endocrinologiche. Nel nostro studio, le alterazioni della funzione ipofisaria seguono nelle stesse percentuali a qualsiasi tipo di intervento. Nessuno dei nostri pazienti è deceduto nell'immediato post-operatorio.

Valutazione staturponderale. Si conferma l'eterogeneità dell'andamento accrescitivo dei soggetti sottoposti ad intervento per craniofaringioma. Nessuno dei fattori indicati da altri studi come

promuoventi l'accrescimento in alcuni soggetti con presunta diagnosi di deficit di GH, ha trovato conferma nella nostra casistica (54). Il BMI potrebbe essere l'unico fattore che spiega il fenomeno di eterogeneo accrescimento (Fig.10) I soggetti che presentano una ripresa della crescita sono quelli che mostrano l'aumento di peso più evidente. Il 38% dei nostri pazienti ha sviluppato un BMI>2 SDS di cui il 14% un'obesità intrattabile, sequela in un caso dell'instillazione di ittrio, e negli altri da approccio chirurgico transcranico a volte ripetuto in più riprese. Le cause di queste alterazioni sembrano essere legate ad un danno ipotalamico del centro della fame.

L'obesità è uno dei problemi più difficili da gestire nei soggetti trattati per craniofaringioma e spesso è sequela di danno ipotalamico. In questo senso l'approccio terapeutico aggressivo è stato da più autori riconsiderato tanto da raccomandare un trattamento maggiormente conservativo. In un recente studio, è stato evidenziato un rapporto fra sviluppo di obesità e danno ipotalamico, resezione subtotala, recidiva . (38). La resezione totale, quando realizzabile, è per ora il gold standard degli approcci terapeutici nel craniofaringioma del bambino. E' stato sottolineato come nella maggior parte dei casi i soggetti che tendono a divenire obesi, lo siano già alla diagnosi, attribuendo così un ruolo minore al trauma chirurgico e maggiore al coinvolgimento ipotalamico del tumore(55). Inoltre la radioterapia, anche con ittrio-90, non è scevra di complicanze come probabilmente dimostra la insorgenza di leucemia linfoblastica in una nostra paziente. E' riportata in letteratura incidenza di recidiva del 20-26% nei trattati con radioterapia post chirurgia subtotala (26,49, 56).

Deficit post-operatori. I deficit di GH, TSH, ACTH e gonadotropine si confermano in pressochè tutti i pazienti. La presenza di una endocrinopatia multipla post-trattamento in questi pazienti rende la gestione di questi particolarmente complessa. L'insorgenza di deficit endocrinologici, dovuti a danno ipofisario non mostra correlazioni significative con i diversi tipi di trattamento.

Il deficit di ADH associato a compromissione o perdita del senso della sete, espressione del danno ipotalamico post-trattamento chirurgico o radiante, rimane uno dei problemi più complessi nella gestione dei pazienti affetti da craniofaringioma. Si è presentato principalmente nei pazienti che hanno eseguito instillazione di ittrio.

Terapia con GH. Il trattamento con GH rimane un problema dibattuto. Questa terapia dà buoni risultati anche in pazienti con accrescimento accettabile. Le problematiche connesse con questa terapia sono se

iniziare e/o continuare la somministrazione di GH al termine dell'accrescimento e se somministrare la terapia anche ai soggetti che presentano buon accrescimento senza GH.

I nostri dati, anche se non numerosi, sembrano indicare un maggiore rischio di dislipidemia nei soggetti non trattati con GH, come già evidenziato largamente in letteratura per i pazienti GH deficitari (GHD) non trattati(57). Un recente studio ha evidenziato come nei soggetti GHD adolescenti la sospensione della terapia per 6 mesi causi una alterazione profonda dell'assetto lipidico, ma non compromette lo spessore dell'intima carotidea. Nei nostri soggetti abbiamo evidenziato come tale dato ecografico non sia direttamente correlato ai valori lipidici sierici, significativamente differenti fra GH trattati e non, tuttavia è presente maggiormente in questi ultimi la tendenza a sviluppare calcificazioni e placche ateromasiche. Inoltre in un caso indice, estremamente obeso, GHD e non trattato per 5 anni con GH dall'intervento di rimozione di craniofaringioma abbiamo evidenziato molto precocemente un danno carotideo, peraltro rapidamente migliorato e risolto dopo circa 6-12 mesi di terapia sostitutiva con GH. Nonostante la progressione dell'obesità nel corso del follow-up tale paziente non ha mostrato nessuna altra alterazione carotidea, rimanendo in terapia con GH.

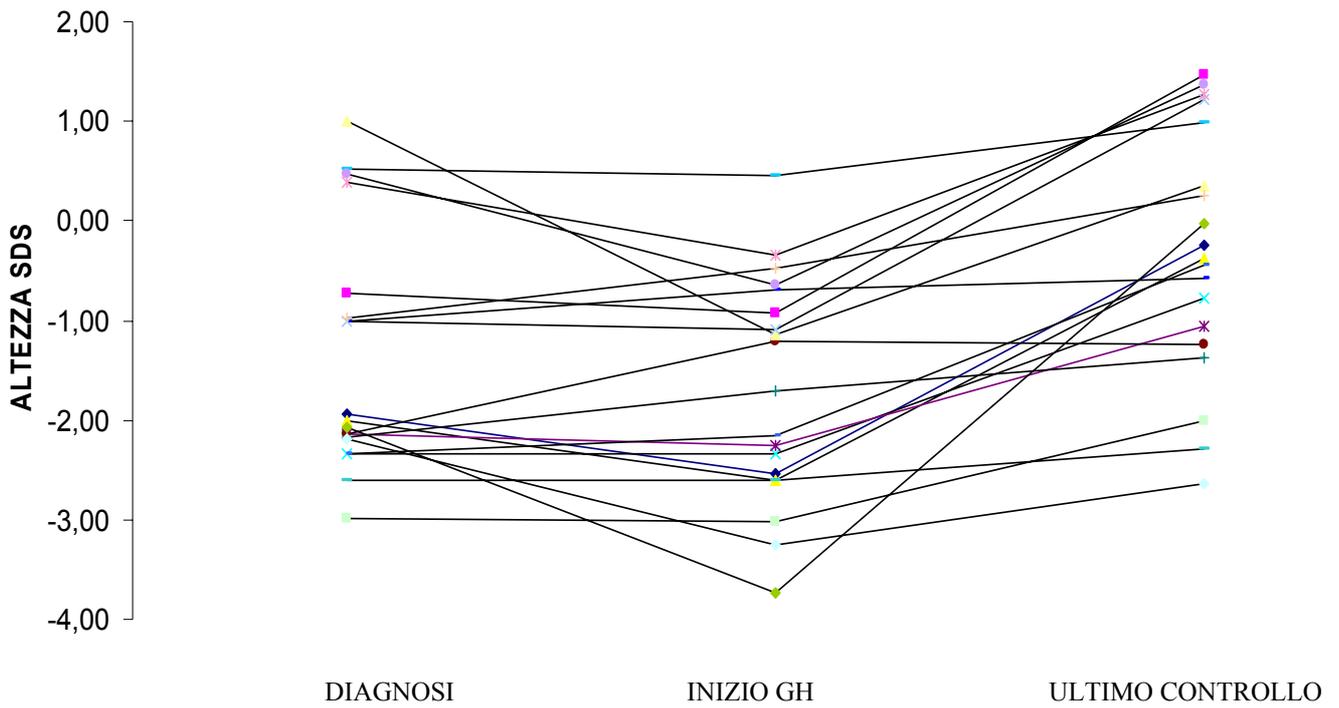


Figura 5: Crescita staturale nei pz (20/29) trattati con GH

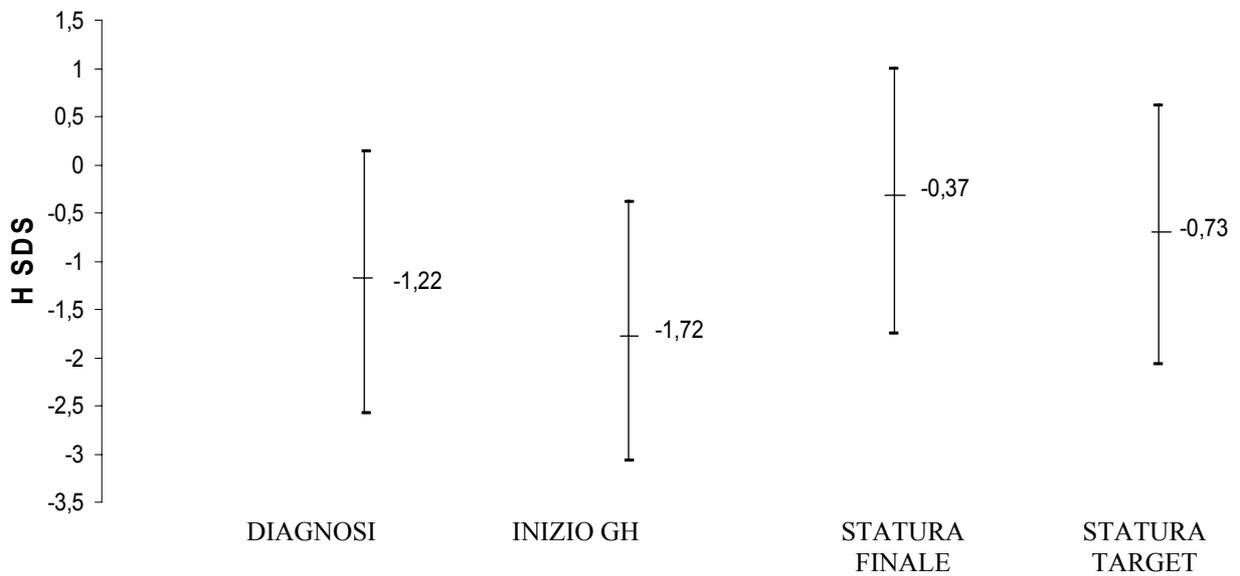


Figura 6: Terapia con GH e statura finale

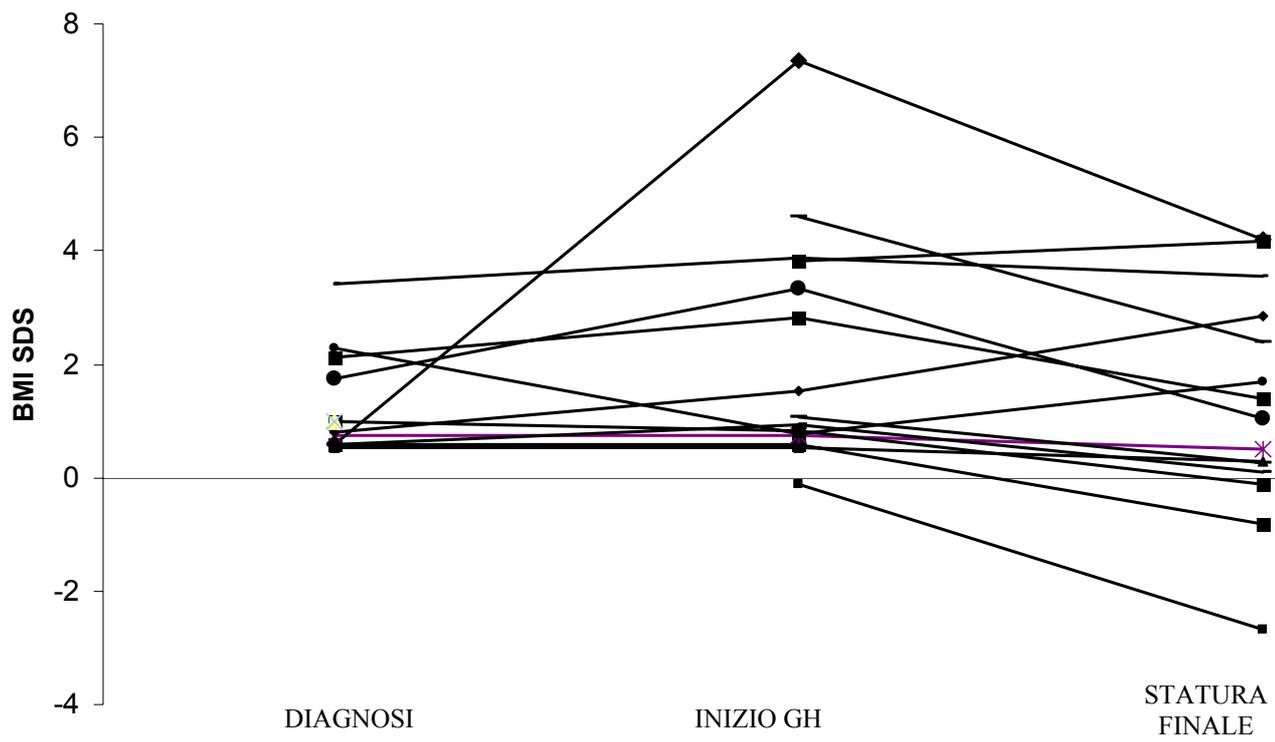


Figura 7: BMI SDS terapia con GH in 15 pz con statura finale

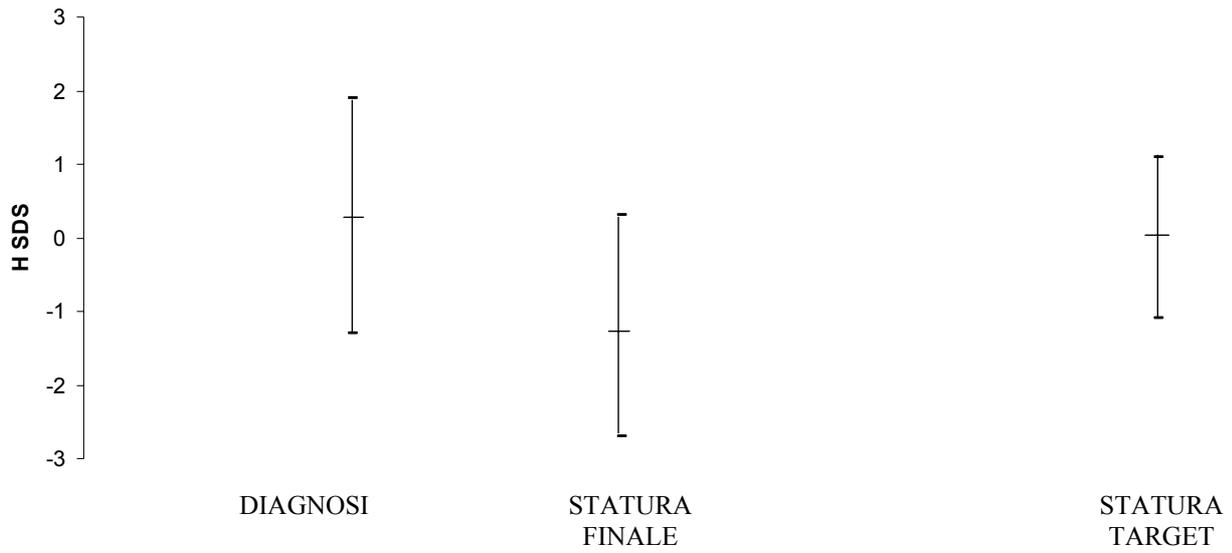


Figura 8: statura finale in 4 pazienti non trattati con GH

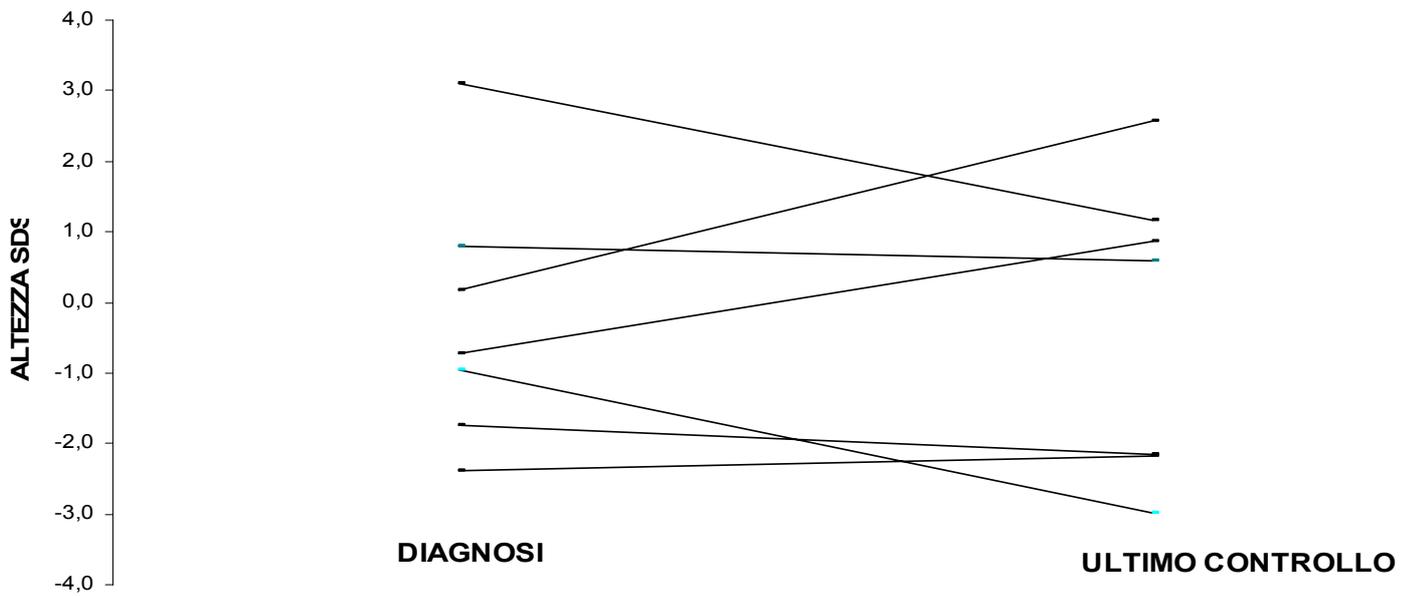


Figura 9: statura in 7 pazienti non trattati con GH

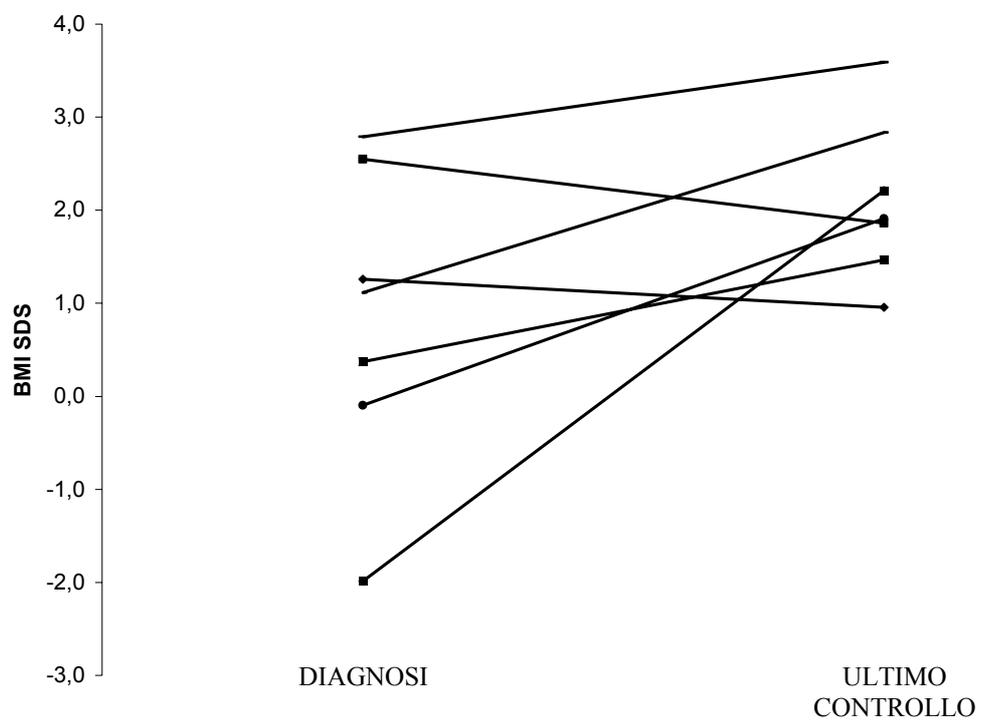


Figura 10: BMI SDS nei pz non GH trattati

Bibliografia

1. Bunin, G.R., T.S. Surawicz, P.A. Witman, S. Preston-Martin, F. Davis, and J.M. Bruner, *The descriptive epidemiology of craniopharyngioma*. J Neurosurg, 1998. 89(4): p. 547-51.
2. Parisi JE, M.H., *Nonglial tumors*, in *Principles and practice of neuropathology*, P.J. Nelson JS, Schochet Jr SS, Editor. 1993, Mosby: St. Louis, MO. p. 203–266.
3. Haupt R, M.C., Pavanello M, Caruso S, Dama E, Garre ML, *Epidemiological aspects of craniopharyngioma*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006(19(Suppl 1)): p. 289-293.
4. DeVile, C., *Craniopharyngioma*, in *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*, S.S. Wass JAH, Editor. 2002, Oxford University Press: Oxford, UK. p. 218–225.
5. Goldberg GM, E.D., *Squamous cell nests of the pituitary gland as related to the origin of craniopharyngiomas: a study of their presence in the newborn and infants up to age four*. Arch Pathol 1960(70): p. 293-299.
6. Hunter, I., *Squamous metaplasia of cells of the anterior pituitary gland*. J Pathol Bacteriol, 1955(69): p. 141-145.
7. Asa SL, K.K., Bilbao JM . , *The pars tuberalis of the human pituitary: a histologic, immunohistochemical, ultrastructural and immunoelectron microscopic analysis*. Virchows Arch [A], 1983 (399): p. 49-59.
8. Sarubi JC, B.H., Adams FF, Boson WL, Friedman E, Brandao K, Kalapothakis E, Mirana D, Valle FL, Sarquis MS, De Marco L, *Clonal composition of human adamantinomatous craniopharyngiomas and somatic mutation analyses of the patched (PTCH), Gsalpha and Gi2alpha genes*. Neurosci Lett, 2001(310): p. 5-8.
9. Gorski GK, M.L., Donaldson MH, Freed M *Multiple chromosomal abnormalities in a case of craniopharyngioma*. Cancer Genet Cytogenet, 1992(60): p. 212-213.
10. Rienstein S, A.E., Pilzer D, Goldring AA, Goldman B, Friedman E *Comparative genomic hybridization analysis of craniopharyngiomas*. J Neurosurg 2003(98): p. 162-164.
11. Sekine S, S.T., Kokubu A, Morishita Y, Noguchi M, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S *Craniopharyngioma of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations*. Am J Pathol, 2002(161): p. 1997-2001.
12. Buslei R, N.M., Hofman B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnruhl F, Hahnen E, Kreutzer J, Fahlbusch R *Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous but not in other tumours originating from the sellar region*. Acta Neuropathol (Berl), 2005(109): p. 589-597.
13. Harwood-Nash, D., *Neuroimaging of childhood craniopharyngioma*. Pediatr Neurosurg 1994 (21): p. 2-10.
14. Karavitaki N, B.C., Warner JT, Adams CBT, Richards P, Ansorge O, Shine B, Turner HE, Wass JAH *Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up*. Clin Endocrinol (Oxf), 2005(62): p. 397-409.
15. Petito CK, D.G.U., Earle K *Craniopharyngiomas. A clinical and pathological review*. Cancer, 1976(37): p. 1944-1952.
16. Ghatak NR, H.A., Zimmerman HM *Ultrastructure of a craniopharyngioma*. . Cancer, 1971(27): p. 1465-1475.
17. Paja M, L.T., Garcia-Uria F, Salame F, Barcelo B, Estrada J and *Hypothalamic-pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995(42): p. 467-473.
18. Karavitaki, N. and J.A. Wass, *Craniopharyngiomas*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2008. 37(1): p. 173-93
19. Pusey E, K.K., Flannigan B, Tsuruda J, Bradley WG *MR of craniopharyngiomas: tumor delineation and characterization*. Am J Roentgenol, 1987(149): p. 383-388.
20. Harwood-Nash, D., *Neuroimaging of childhood craniopharyngioma*. Pediatr Neurosurg, 1994(21): p. 2-10.
21. Hopper N, A.A., Ghirardello S, Maghnie M, *The pre-operative endocrine assessment of craniopharyngiomas*. J Pediatr Endocrinol Metab 2006(19): p. 325-327.
22. Jagannathan J, D.A., Jane JA Jr, Laws ER Jr, *Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management*. Neurosurg Focus, 2005(18): p. 1-5.

23. Yasargil MG, C.M., Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P, *Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients.* J Neurosurg Pediatrics, 1990(73): p. 3-11.
24. Tomita, T., Bowman, RM *Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital.* Childs Nerv Syst 2005(21): p. 729-746.
25. Dhellemmes, P., Vinchon, M, *Radical resection for craniopharyngiomas in children: surgical technique and clinical results.* J Pediatr Endocrinol Metab 2006. 19 (Suppl 1): p. 329-335.
26. Fischer, E., Welch, K, Shillito, J Jr, Winston, KR, Tarbell, NJ, *Craniopharyngiomas in children. Long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy.* J Neurosurg Focus, 1990(73): p. 534-540.
27. Habrand, J.L., F. Saran, C. Alapetite, G. Noel, R. El Boustany, and J. Grill, *Radiation therapy in the management of craniopharyngioma: current concepts and future developments.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. 19 Suppl 1: p. 389-94.
28. Yu, X., Z. Liu, and S. Li, *Combined treatment with stereotactic intracavitary irradiation and gamma knife surgery for craniopharyngiomas.* Stereotact Funct Neurosurg, 2000. 75(2-3): p. 117-22.
29. Pancucci, G., L. Massimi, M. Caldarelli, L. D'Angelo, C. Sturiale, G. Tamburrini, T. Tufo, and C. Di Rocco, *[Pediatric craniopharyngioma: long-term results in 61 cases].* Minerva Pediatr, 2007. 59(3): p. 219-31.
30. Ierardi, D.F., M.J. Fernandes, I.R. Silva, J. Thomazini-Gouveia, N.S. Silva, P. Dastoli, S.R. Toledo, and S. Cavalheiro, *Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas.* Childs Nerv Syst, 2007. 23(9): p. 1041-6.
31. Chiou, S.M., L.D. Lunsford, A. Niranjana, D. Kondziolka, and J.C. Flickinger, *Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma, after surgery, with or without radiation therapy.* Neuro Oncol, 2001. 3(3): p. 159-66.
32. Chung, W.Y., D.H. Pan, C.Y. Shiau, W.Y. Guo, and L.W. Wang, *Gamma knife radiosurgery for craniopharyngiomas.* J Neurosurg, 2000. 93 Suppl 3: p. 47-56.
33. Sainte-Rose, C., Puget, S, Wray, A, Zerah, M, Grill, J, Brauner, R, Boddart, N, Pierre-Kahn, A, *Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management.* Childs Nerv Syst, 2005(21): p. 691-695.
34. Vernet, O., J.L. Montes, J.P. Farmer, J.E. Blundell, G. Bertrand, and C.R. Freeman, *Long term results of multimodality treatment of craniopharyngioma in children.* J Clin Neurosci, 1999. 6(3): p. 199-203.
35. Ghirardello, S., N. Hopper, A. Albanese, and M. Maghnie, *Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2006. 19 Suppl 1: p. 413-21.
36. Srinivasan, S., G.D. Ogle, S.P. Garnett, J.N. Briody, J.W. Lee, and C.T. Cowell, *Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma.* J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(1): p. 81-6.
37. Takamura, Y., T. Uede, K. Hashi, Y. Ujike, M. Tukamoto, S. Sumita, H. Kimura, H. Harada, and M. Kaneko, *[A case of pulmonary embolism with diabetes insipidus developed after removal of craniopharyngioma].* No Shinkei Geka, 1990. 18(2): p. 199-203.
38. Vinchon, M., J. Weill, I. Delestret, and P. Dhellemmes, *Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children.* Childs Nerv Syst, 2009. 25(3): p. 347-52.
39. Poretti, A., Grotzer, MA, Ribbi, K, Schonle, E, Boltshauser, E, *Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life.* Dev Med Child Neurol, 2004(46): p. 220-229.
40. Kim, S.K., K.C. Wang, S.H. Shin, G. Choe, J.G. Chi, and B.K. Cho, *Radical excision of pediatric craniopharyngioma: recurrence pattern and prognostic factors.* Childs Nerv Syst, 2001. 17(9): p. 531-6; discussion 537.
41. Duff, J.M., Meyer, F.B., Ilstrup, D.M., Laws, E.R. Jr, Scleck, C.D. & Scheithauer, B.W., *Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas.* Neurosurgery, 2000(46): p. 291-305.
42. Fahlbusch, R., Honegger, J., Paulus, W., Huk, W. & Buchfelder, M., *Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients.* Journal of Neurosurgery, 1999(90): p. 237-250.

43. Rajan, B., Ashley, S., Gorman, C., Jose, C.C., Horwich, A., Bloom, H.J.G., Marsh, H. & Brada, M. , *Craniopharyngioma - longterm results following limited surgery and radiotherapy*. Radiotherapy and Oncology, 1993(26): p. 1-10.
44. Weiner, H.L., Wisoff, J.H., Rosenberg, M.E., Kupersmith, M.J., and H. Cohen, Zagzag, D., Shiminski-Maher, T., Flamm, E.S., Epsten, F.J. & Miller, D. , *Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome*. Neurosurgery, 1994(35): p. 1001-1011.
45. Wisoff, J.H., *Surgical management of recurrent craniopharyngiomas*. Pediatr Neurosurg, 1994. 21 Suppl 1: p. 108-13.
46. Karavitaki, N., Cudlip, S, Adams, CB, Wass, JA, *Craniopharyngiomas*. Endocr Rev, 2006(27): p. 371-397.
47. Yasargil, M., Curcic, M, Kis, M, Siegenthaler, G, Teddy, PJ, Roth, P *Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients*. J Neurosurg 1990(73): p. 3-11.
48. Carpentieri, S., Waber, DP, Scott, RM, Goumnerova, LC, Kieran, MW, Cohen, LE, Kim, F, Billett, AL, Tarbell, NJ, Pomeroy, SL, *Memory deficits among children with craniopharyngiomas*. Neurosurgery, 2001(49): p. 1053-1057.
49. Puget, S., Garnett, MR, Wray, A, Grill, J, Habrand, JL, Bodeart, N, Zerah, M, Renier, D, Pierre-Kahn, A, Sainte-Rose, C, *J Neurosurg. Childhood Craniopharyngioma: Classification and Treatment according to the degree of hypothalamic involvement.*, 2007(106): p. 3-12.
50. Paulino, A., Fowler, BZ, *Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor*. Pediatr Hematol Oncol 2005(22): p. 89-101.
51. Geffner, M., Lundberg, M, Koltowska-Haggstrom, M, Abs, A, Verhelst, J, Erfurth, and K.-T. EM, P, Price, DA, Jonsson, P, Bakker, B, *Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database)*. J Clin Endocrinol Metab 2004(89): p. 5435-5440.
52. DeVile, C.J., D.B. Grant, R.D. Hayward, and R. Stanhope, *Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma*. Arch Dis Child, 1996. 75(2): p. 108-14.
53. Julow, J., E.O. Backlund, F. Lanyi, M. Hajda, K. Balint, I. Nyary, and G.T. Szeifert, *Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas*. Neurosurgery, 2007. 61(2): p. 288-95; discussion 295-6.
54. Pinto, G., L. Bussieres, C. Recasens, J.C. Souberbielle, M. Zerah, and R. Brauner, *Hormonal factors influencing weight and growth pattern in craniopharyngioma*. Horm Res, 2000. 53(4): p. 163-9.
55. Muller, H.L., *Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up*. Horm Res, 2008. 69(4): p. 193-202.
56. Regine, W., Kramer, S *Pediatric craniopharyngiomas: longterm results of combined treatment with surgery and radiation*. Int J radiation Oncology Biol Phys, 1992(24): p. 611-617.
57. Colao, A., C. Di Somma, F. Rota, S. Di Maio, M. Salerno, A. Klain, S. Spiezia, and G. Lombardi, *Common carotid intima-media thickness in growth hormone (GH)-deficient adolescents: a prospective study after GH withdrawal and restarting GH replacement*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(5): p. 2659-65.