

Craniofaringeomas: do diagnóstico ao tratamento

Craniopharyngiomas: diagnosis and treatment

Andreia Veloza¹, Maria Carlos Cordeiro², Jorge Portugal³

¹ Interna do Internato Complementar de Endocrinologia e Diabetes, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

² Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

³ Director do Serviço de Endocrinologia e Diabetes, Serviço de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Correspondência: Andreia Veloza › Serviço de Endocrinologia e Diabetes – Hospital Garcia de Orta › Avenida Torrado Garcia › 2801-951 ALMADA › andrea_veloza@yahoo.com

Aceitação: Artigo recebido em 25/07/2010, revisto em 03/12/2010 e aceite para publicação em 03/01/2011.

RESUMO

Os craniofaringeomas são tumores epiteliais, raros, cuja patogénese é desconhecida. Podem ser detectados em qualquer idade, mas tem sido descrito um pico de incidência bimodal: nas crianças entre os 5 e 14 anos e nos adultos entre os 50 e 74 anos.

Estão descritos dois tipos histológicos principais: adamantinomatoso e papilar, sendo o primeiro o mais comum. Macroscopicamente, os craniofaringeomas possuem componentes quísticos e sólidos, e podem exibir calcificações (sobretudo no tipo adamantinomatoso). A maioria dos craniofaringeomas localizam-se na região selar e/ou parasselar, sendo que 53% a 75% são intra e supraselares. A gravidade das manifestações clínicas depende da localização e das dimensões do tumor. Os sintomas mais frequentemente descritos são alterações visuais, cefaleias, atraso de crescimento nas crianças e hipogonadismo nos adultos. Não existe um protocolo terapêutico ideal, mas este deve ter como objectivos a prevenção da recidiva, a redução da morbilidade consequente ao tumor e ao tratamento, a melhoria da sobrevivência e da qualidade de vida. Actualmente, a principal intervenção terapêutica é a cirurgia seguida de radioterapia, nos casos de tumor residual, mas existem outras alternativas, que devem ser individualizadas. À excepção do tipo de tratamento, outros factores de prognóstico, como critérios imagiológicos ou clínicos, não são consensuais.

PALAVRAS-CHAVE

Craniofaringeoma; Tumores hipofisários.

SUMMARY

Craniopharyngiomas are rare epithelial tumours with uncertain pathogenesis. They may be detected at any age, and a bimodal age distribution has been proposed, with peak incidence rates in children 5-14 years old and adults 50-74 years old. Two main pathological subtypes have been reported, the adamantinomatous (most common) and the papillary. Macroscopically they have cystic and/or solid components and calcifications (mainly in the adamantinomatous subtype). Most of the craniopharyngiomas are located in the sellar/parassellar region, whereas both supra- and intrasellar are 53% -75% of the cases. The severity of the clinical manifestations depends on the location and the size of the tumour. The commonest presenting clinical manifestations reported are visual disturbances, headaches, growth failure (in children) and hypogonadism (in adults). There is no ideal therapeutic protocol, which should emphasize on the prevention of recurrence, reduction of the significant disease and treatment related morbidity, improvement of survival and quality of life. Presently, the main therapeutic intervention is surgical excision followed by radiotherapy, in cases of residual tumour. Other alternatives exist which should be individualized. Apart from the

type of treatment, other prognostic factors, like imaging or clinical features, are not consensual.

KEY-WORDS

Craniopharyngioma; Pituitary tumours.

INTRODUÇÃO

Os craniofaringeomas (CF) são tumores epiteliais com origem a partir dos remanescentes da bolsa de Rathke, que se desenvolvem ao longo da nasofaringe até ao diecéfalo¹⁻³. A primeira descrição de craniofaringeoma remonta a 1857, quando Zenker identificou uma massa de células semelhante a epitélio pavimentoso ao longo da *pars distalis* e *pars tuberalis* da hipófise¹. No entanto, o termo craniofaringeoma foi introduzido somente em 1932 por Cushing, substituindo as designações utilizadas até então: tumores do canal hipofisário ou do canal nasofaríngeo, quistos supraselares ou disontogénicos ou interpediculares, epiteliomas supraselares e adamantinomas^{1,2}.

O diagnóstico de craniofaringeoma assenta em critérios clínicos (manifestações neurológicas ou endócrinas) e radiológicos (tumor sólido/quístico calcificado), sendo confirmado pelo exame histológico.

Embora seja histologicamente benigno, o seu comportamento potencialmente agressivo e infiltrativo de estruturas cruciais circundantes pode comprometer o prognóstico dos doentes com craniofaringeoma. A abordagem terapêutica permanece controversa, suscitando debate entre os vários autores, uma vez que morbilidade significativa advém do tratamento destes tumores^{1,3}.

Nesta revisão, pretende-se focar as características clínicas e laboratoriais dos craniofaringeomas e opções terapêuticas disponíveis.

EPIDEMIOLOGIA

A incidência de novos casos de craniofaringeoma varia entre 0,13 a 2 por

100.000/ano⁴, com uma prevalência de 1 a 3 casos por 100.000². Podem ocorrer em qualquer idade, mas preferencialmente têm uma distribuição bimodal, com pico de incidência entre os 5-14 anos e os 50-74 anos^{1,4}.

Os craniofaringeomas correspondem a 2% - 5% do total das neoplasias primárias intracranianas, e nas crianças representam 5,6% -15%¹. São a principal suspeita diagnóstica nas lesões tumorais da região hipotálamo-hipofisária na infância, mas cerca de metade dos casos totais de craniofaringeomas são diagnosticados na população adulta. Em estudos populacionais, não houve preponderância em relação ao género e não parece haver predisposição familiar^{1,4-6}.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Os craniofaringeomas são tumores epiteliais, que surgem ao longo do trajecto do canal craniofaríngeo. A sua patogénese está por esclarecer, existindo diversas teorias quanto à sua origem, nomeadamente, se resultam da transformação neoplásica de células epiteliais embrionárias remanescentes do canal craniofaríngeo ou da metaplasia de células adenohipofisárias^{1,2}.

A maioria destes tumores localiza-se na região supraselar com extensão para a região selar (53%-75%), sendo exclusivamente supraselares em 20%-41% dos casos e unicamente intra-selares apenas em 5%-6%. Outras localizações atípicas têm sido descritas¹.

Histologicamente são tumores benignos, contudo existem raros casos de malignidade descritos na literatura, provavelmente relacionados com radioterapia⁷⁻¹⁰.

São divididos principalmente em dois subtipos histológicos, que podem ocorrer em conjunto: adamantinomatoso e o papilar. As lesões quísticas ou mistas são preponderantes (84% -99%) em relação aos tumores sólidos¹.

O subtipo adamantinomatoso é o mais frequente e ocorre em todas as idades, predominando nas duas primeiras décadas de vida. Macroscopicamente, pode ser quístico e/ou sólido e conter tecido fibroso, necrótico e calcificações. Estas últimas são muito frequentes entre as crianças (até 94%). Os tumores quísticos podem ser multiloculados e a presença de cristais de colesterol, sangue e proteínas condiciona a cor do líquido. Os limites do CF adamantinomatoso são irregulares e muitas vezes indistintos, dificultando a manipulação e individualização cirúrgicas^{1,11,12}. Por sua vez, o craniofaringeoma papilar raramente apresenta calcificações, tende a ser um tumor sólido ou misto com componentes sólidas e quísticas, bem circunscrito com menor infiltração do tecido vizinho. Apenas cerca de 2% das crianças têm esta forma histológica, ao passo que nos adultos surge em 14% -50% dos casos¹. A distinção com o quisto da bolsa de Rathke pode ser difícil em biópsias de pequenas dimensões. A presença de um grande número de células ciliadas e a ausência de um componente sólido são a favor de um quisto da bolsa de Rathke¹¹. Por outro lado, a presença de determinados constituintes no líquido do craniofaringeoma, como a gonadotrofina coriônica humana (HCG), IGF-I, IGF-II pode ajudar nesta diferenciação, sendo necessários estudos para determinar o seu valor e aplicabilidade clínicas¹.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Tendo em conta que, os craniofaringeomas geralmente são tumores de crescimento indolente, os sintomas desenvolvem-se insidiosamente². O diagnóstico do craniofaringeoma muitas vezes ocorre tardiamente,

um a dois anos após o início dos sintomas. A gravidade das manifestações clínicas está subordinada à localização, dimensões e potencial de crescimento do tumor^{1,11}. Podem surgir sintomas relacionados com o aumento da pressão intracraniana, como cefaleias, náuseas e vômitos, causado pelo efeito de massa do próprio tumor ou por hidrocefalia secundária à obstrução do *foramen de Monro*, do terceiro ventrículo ou do aqueduto de Sylvius². A função endócrina hipofisária pode estar comprometida, sendo mais frequente a sua supressão do que a exacerbação. Assim, as crianças geralmente apresentam-se com baixa estatura e os adultos com hipogonadismo. Hemianópsia bitemporal é o defeito visual mais frequente, causado pela compressão quiasmática, mas hemianópsia homónima, escotomas e atrofia óptica com papiledema também podem ser encontrados^{1,2}.

São as cefaleias e a deterioração visual os sintomas mais frequentes, reportados em diversas séries (50% -78% e 55% -79% respectivamente)^{3,6,12,13,14}.

Cerca de 85% dos doentes pode apresentar-se com um ou mais défices hormonais hipofisários¹⁴. A frequência de défice de GH, FSH/LH, ACTH, TSH e a presença de diabetes insípida (DI) variam, de acordo com as diferentes séries (com diferentes critérios de diagnóstico) entre 35% -95%, 38% -82%, 21% -62%, 21% -42% e 6% -38% respectivamente^{1,6,15}. Numa série portuguesa¹² com 32 doentes (sete com idades compreendidas entre 5 e 14 anos), registou-se défice de TSH em 25% dos doentes, bem como défice de gonadotrofinas em 25% e défice de ACTH em 15,6%. Nenhum dos doentes surgiu no pré-operatório com diabetes insípida. Entre os mais jovens, 57,2% apresentavam atraso de crescimento.

Entre a população pediátrica, pelo maior risco de hidrocefalia, as cefaleias, náuseas/vômitos, papiledema e envolvimento dos nervos cranianos são mais frequentes. Não se encontrou diferença estatística significativa com os adultos, no que

concerne à duração dos sintomas e défices endócrinos, em estudos retrospectivos⁶.

Os craniofaringeomas podem ainda causar sintomas mais generalizados, como a depressão, independentemente da deficiência hormonal. Uma possível explicação será a extensão do tumor para os lobos frontais, áreas estriocapsulotalâmicas ou para o sistema límbico. Outras manifestações clínicas menos comuns estão descritas como puberdade precoce^{16,17}, meningite química devido à ruptura espontânea do quisto³, hemi ou monoparésia, convulsões¹², apoplexia hipofisária¹⁸, entre outras.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

A avaliação de um doente com provável craniofaringeoma deve incluir exames imagiológicos e laboratoriais. A tomografia computadorizada (TC) é útil na distinção entre o componente sólido e quístico, e na avaliação da anatomia óssea. A presença de calcificações, visíveis na radiografia ou na TC, foculares ou convexas intra ou supra-selares é sugestiva de CF. A utilização de contraste permite intensificar o componente sólido e a cápsula do quisto; o líquido quístico tem baixa densidade. A ressonância magnética (RM), sobretudo após contraste (geralmente gadolínio), permite uma melhor delimitação do tumor, avaliando a sua extensão e envolvimento com o hipotálamo. Nas imagens T1 pré-contraste, o componente sólido aparece iso ou hipointenso, e intensifica-se após o gadolínio, sendo misto com áreas

hipo e hiperintensas nas sequências T2. O componente quístico é geralmente hipointenso em T1 e hiperintenso em T2. As calcificações são difíceis de visualizar na RM, mas se forem de grandes dimensões podem ser hipointensas em T1 e T2¹⁹.

Embora seja sugerido que a presença de quistos hiperintensos, calcificações e a forma lobulada sejam a favor do subtipo adamantinomatoso, enquanto que o CF papilar apresenta quistos hipointensos, forma arredondada e predominantemente sólida, não existem ainda dados consistentes para a diferenciação radiológica das variedades histológicas¹.

A angio-ressonância magnética é utilizada para a distinção com malformações vasculares e avaliação das estruturas vasculares circundantes²⁰.

Sempre que haja suspeita diagnóstica de CF, está indicada a avaliação da função hipofisária com a finalidade de substituição hormonal adequada, se necessária, principalmente de corticóide e hormona tiroideia, para reduzir a morbimortalidade cirúrgica^{21,22}.

É também necessária a avaliação da acuidade visual e dos campos visuais para diagnosticar algum défice, e a visualização dos discos ópticos para excluir papiledema².

Embora alguns casos de CF familiar estejam descritos na literatura, não está recomendado actualmente nenhum teste genético².

A distinção do CF com outros tumores parasselares (Quadro I), baseado em critérios clínicos e radiológicos, pode ser difícil. A confirmação do diagnóstico de CF é possível apenas, mediante o exame histológico.

QUADRO I: Etiologia das lesões parasselares. (adaptado de Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Kronenberg H, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR eds. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008: p. 161-80)

ETIOLOGIA DAS LESÕES PARASSELARES
Quistos: Aracnoideu; dermóide; epidermóide; quisto da bolsa de Rathke
Tumores: Adenoma hipofisário, Craniofaringeoma, Cordoma, Glioma, Meningioma, Metástases, Sarcoma, Hamartoma hipotalâmico, Schwanoma, Tumor de células granulares
Lesões inflamatórias/infecciosas: Hipofisite linfocítica, Granuloma eosinofílico, Sarcoidose, Hemocromatose, Histiocitose, Sífilis, Tuberculose, Cisticercose, Abscesso
Malformações: Hipófise ectópica, Gangliocitoma, Aneurismas, Malformações arterio-venosas

TRATAMENTO

Tratando-se de tumores raros e complexos na abordagem, os doentes com CF devem ser preferencialmente seguidos em centros especializados². O tratamento ideal é motivo de debate, sendo que, enquanto alguns autores defendem que a ressecção completa deva ser o objectivo primordial do tratamento, independentemente da idade ou das características do tumor^{12,14, 23-26}, outros preferem cirurgias menos agressivas combinadas com radioterapia²⁷. Karavitaki⁶ demonstrou a importância da remoção total na prevenção de recorrências. No entanto, se esta não for possível, pelo risco de provocar lesões significativas a estruturas intracranianas críticas, deve-se recorrer à radioterapia adjuvante para prevenir o crescimento do tumor residual⁶.

A extensão da excisão tumoral depende das dimensões do tumor, localização (difícil se retroquiasmática ou ocupando o terceiro ventrículo), presença de hidrocefalia, de calcificação superior a 10% e invasão cerebral, bem como da experiência e da decisão do neurocirurgião durante a cirurgia^{14,26}. A remoção completa do tumor é provável se o seu diâmetro não ultrapassa 2 cm, mas improvável se superior a 4 cm³.

A via transfenoidal é utilizada sobretudo em tumores pequenos intra-selares, infradiaphragmáticos, enquanto que nos tumores de grandes dimensões pode ser necessária efectuar a cirurgia em 2 tempos, executando primeiro o desbaste transfenoidal e posteriormente, a craniotomia. Na presença de hidrocefalia, a remoção do CF geralmente é facilitada após decompressão dos ventrículos e estabilização clínica do doente¹. Em tumores predominantemente quísticos, a aspiração do líquido pode melhorar as manifestações obstrutivas e facilitar a remoção posterior do componente sólido. Esta última não deve ser protelada, devido ao risco de reenchimento do quisto que pode ocorrer até 81% dos casos,

num período médio de 10 meses^{6,26}.

A morbilidade perioperatória da primeira cirurgia varia entre 1,7% e 5,4%^{6,13,14,23,26}. Os dados existentes sobre o impacto da radicalidade da cirurgia na morbimortalidade perioperatórias não são consistentes: embora tenha sido sugerido que cirurgias mais agressivas a comprometam substancialmente, séries recentes não o confirmam^{6,26}.

Em média, a recorrência tumoral é diagnosticada 1 a 4,3 anos após o tratamento primário, mas pode ocorrer até 30 anos depois^{6,14,23}. A taxa de recidiva é menor na ressecção completa do CF do que na ressecção parcial/subtotal, sendo de 0-62% e 25%-100% respectivamente, aos 10 anos de follow-up.

Nos casos de ressecção parcial do CF, a radioterapia (RT) adjuvante melhora significativamente o controlo local do tumor (taxa de recorrência 10% -63% aos 10 anos de follow-up). Pode prevenir a necessidade de uma segunda cirurgia, que geralmente está associada a maior risco de morbilidade e mortalidade¹⁻³. Alguns autores sugerem que a progressão local tumoral depende da dose da radiação e doses ≤ 54 Gy estão associadas a pior prognóstico^{11,28}.

Se a RT for utilizada como tratamento único, em doentes seleccionados, a taxa de recorrência varia entre 0 e 23%^{1,27}. Contudo, a RT não é totalmente inócua e os seus potenciais efeitos adversos tardios não devem ser desprezados: alterações neuroendócrinas e neurocognitivas, neuropatia óptica e risco de neoplasias malignas secundárias^{2,3,12, 29}. A incidência destes efeitos tardios parece estar subordinada à idade do doente (maior nos mais jovens), ao volume de tecido cerebral normal exposto à radiação, à dose e tipo de radiação³. Estão descritos na literatura alguns casos de anomalias vasculares pós-radioterapia, nomeadamente aneurismas, cavernomas, doença de Moyamoya e alterações do calibre das artérias carótidas e cerebrais, sobretudo nos doentes mais jovens^{30,31}. Por este motivo,

alguns autores defendem a realização de angio-RM no seguimento das crianças submetidas a RT³¹.

As taxas de sucesso terapêutico são inferiores na recidiva, pela presença de cicatrizações e adesões resultantes de cirurgias anteriores e/ou da RT. Quando comparado com o tratamento primário, o sucesso de remoção completa da recidiva é de 0-25% e a morbimortalidade perioperatórias de 10,5-24%^{6,14,26}. A RT, antecedida ou não de uma segunda cirurgia, tem mostrado bons resultados nos tumores recorrentes¹.

Além da cirurgia e da radioterapia convencional, outras modalidades terapêuticas estão disponíveis. Na radioterapia intracavitária ou intraquística (braquiterapia), isótopos emissores de radiações beta são colocados estereotaxicamente nos craniofaringeomias quísticos. Esta técnica permite a administração de doses maiores de radiação do que na RT convencional, provocando a destruição do epitélio secretor, supressão da produção do líquido e redução do quisto. Não é consensual qual o agente terapêutico mais adequado, uma vez que, os vários disponíveis (³²fosfato, ⁹⁰ítrio, ¹⁸⁵rénio, ¹⁹⁸ouro) não têm o perfil biológico e físico ideal^{1,11}. Esta técnica minimamente invasiva, tem maior indicação nos tumores predominantemente quísticos, sobretudo os monoquísticos, pela sua morbidade e mortalidade cirúrgicas reduzidas e pelo bom resultado na redução/estabilização destes tumores (79,5% a 90,6% dos casos), tendo em conta as séries com maior número de doentes e seguimentos mais longos¹.

A colocação intraquística de bleomicina, agente antineoplásico, tem sido descrita em CF quísticos com controlo tumoral entre 0 e 100%, reflectindo o pequeno número de doentes incluídos nas séries e a heterogeneidade relativamente às doses e intervalo de tempo entre as inoculações. Podem ocorrer complicações com este procedimento, nomeadamente, atingimento de estruturas vizinhas, lesão hipotalâmica, défice visual

ou auditivo, edema peritumoral e lesões isquémicas cerebrais. São necessários estudos com maior número de doentes para apurar a eficácia desta técnica e suas consequências a longo-prazo^{1,11,32}.

Nos tumores com grande componente quístico, a instilação de radioisótopos e bleomicina pode ser benéfica.

A radiocirurgia estereotáxica permite a administração de uma dose elevada de radiação ionizante, numa única sessão e com alta precisão, com mínimo efeito nocivo sobre o tecido circundante. O volume tumoral e a proximidade a estruturas críticas condicionam a sua aplicação³³. A dose máxima tolerada para o sistema visual e os nervos cranianos são respectivamente 10 e 15 Gy. Remissão completa ou parcial foi conseguida em 67-90% dos tumores (sobretudo se < 4,2cm³ ou diâmetro < 2cm), quer como tratamento inicial ou de recidivas. A radiocirurgia estereotáxica tem indicação sobretudo nos tumores residuais bem delimitados após cirurgia ou nos tumores pequenos, sólidos, recorrentes, após má resposta à RT convencional^{1,11}.

Os dados sobre a utilização de quimioterapia, interferon α , e a radioterapia estereotáxica multifraccionada na abordagem do CF são ainda muito limitados.

PROGNÓSTICO

A análise de possíveis factores de risco para a recidiva do CF (grupo etário no diagnóstico, sexo, características imagiológicas, localização, consistência, subtipos histológicos e imunorreactividade para o marcador de proliferação tumoral MIB-1) não tem mostrado resultados sólidos, à excepção da modalidade terapêutica escolhida. Na população pediátrica, tem sido sugerido que idade inferior a 5 anos constitui um factor preditivo significativo de recidiva tumoral^{1,6, 13,23}.

Quer a lesão provocada pelo tumor primário ou recidivante, quer os efeitos adver-

dos do tratamento nas estruturas cerebrais vizinhas traduzem-se em sequelas endócrinas, visuais, hipotalâmicas, cognitivas e comportamentais que comprometem a qualidade de vida e a integração psicossocial dos doentes com CF.

A frequência dos défices hipofisários varia entre 88% -100% para GH, 80% -95% para FSH/LH, 55% -88% para ACTH, 39% -95% para TSH e 25% -86% para a hormona anti-diurética¹ (no pós-operatório imediato, cerca de 90% dos doentes desenvolvem DI³). Aparentemente a morbilidade endócrina a longo prazo não está relacionada com a opção terapêutica, à excepção da diabetes insípida sintomática, que é mais comum nos doentes submetidos a cirurgia. Os défices hormonais pré-existentes geralmente não normalizam com a cirurgia¹.

As complicações visuais em doentes operados com ou sem RT, seguidos durante 10 anos, variam entre 33 a 62,5%^{6,13,27}. A presença de manifestações visuais na altura do diagnóstico e utilização de radiação superior a 2 Gy/dia comprometem seriamente o prognóstico oftalmológico¹.

A disfunção hipotalâmica é igualmente importante, resultando em hiperfagia, obesidade, alterações cognitivas, do comportamento, do sono, da sede, do equilíbrio hidroelectrolítico e perda do controlo térmico^{1,3}. As alterações da sede são difíceis de abordar e a presença de hipodipsia ou adipsia dificulta o tratamento da DI^{3,17}. A obesidade, manifestação hipotalâmica mais comum, presente em 26% -61% dos doentes submetidos a cirurgia ±RT, é secundária à alteração dos mecanismos que controlam a saciedade, fome e balanço energético^{1,34}. Duas hipóteses são propostas para o desenvolvimento da obesidade: uma defende que a lesão dos centros hipotalâmicos que controlam o apetite (núcleo ventromedial) resulta em hiperfagia, seguida de obesidade e hiperinsulinémia^{3,28}. A segunda teoria sustenta que ocorre uma desinibição do estímulo eferente do nervo vago, provocando a hipersecreção de insulina pela célula

β pancreática. A obesidade hipotalâmica, frequentemente, traduz-se em complicações metabólicas e psicossociais graves. O tratamento da obesidade representa um autêntico desafio para o endocrinologista. A sua complexidade é exacerbada pelo aumento da sonolência diurna, decréscimo dos níveis de melatonina nocturnos e por conseguinte, pela redução da actividade física, descritos nas crianças com CF³⁴. Além das modificações do estilo de vida, tratamento psicológico, farmacológico, e por vezes, cirurgia bariátrica são necessários³.

São sugeridos como factores de risco para a morbilidade hipotalâmica: idade (os mais novos estão em maior risco), presença de sintomas hipotalâmicos no diagnóstico, invasão hipotalâmica, altura do tumor na linha média superior a 3,5cm, remoção tumoral adjacente ao hipotálamo, múltiplas cirurgias e doses de radiação hipotalâmica superiores a 51 Gy¹. Nos doentes com tumores de grandes dimensões, hidrocefalia ou envolvimento hipotalâmico, que são submetidos a cirurgia radical, a probabilidade de morbilidade hipotalâmica aumenta (>50%), bem como a mortalidade perioperatória (2,5%-10%) e mortalidade a longo prazo (11-28%)^{3,14,24}.

As sequelas neuropsicológicas e cognitivas contribuem para maus resultados escolares e profissionais, assim como, para a má qualidade de vida e dificuldade nas relações familiares e sociais dos doentes com CF. Cerca de um quarto dos adultos ou crianças são incapazes de retomar a sua ocupação prévia ou não correspondem às expectativas escolares; 9% tornam-se completamente dependentes de terceiros para as actividades de vida diária, num período de 10 anos⁶. Actualmente, não existe consenso na opção terapêutica com menor impacto no prognóstico neurocomportamental e faltam estudos prospectivos para avaliar adequadamente estes parâmetros antes e após tratamento.

Para além da morbilidade substancial,

os doentes com CF têm taxas de mortalidade de 3 a 6 vezes maior que a população em geral, com sobrevida aos 10 anos variável entre 83% e 97%. Antes de 1980, a taxa de mortalidade aos 5 e aos 10 anos de seguimento rondava os 50%^{1,3,6,14,26,35}. O risco de mortalidade por doença respiratória está aumentado, bem como por patologia cardio/cerebrovascular (cerca de três vezes mais)²⁸. O hipoadrenalismo com hipoglicemia associada e as consequências metabólicas do déficit de hormona antidiurética e da ausência do estímulo da sede podem ser motivos relevantes para a mortalidade entre as crianças¹⁷. A recidiva tumoral traduz-se em redução da sobrevida aos 10 anos de follow-up, sendo entre 29 a 70% mediante as estratégias terapêuticas escolhidas¹.

ALGORITMO DE TRATAMENTO

Até ao momento, não existe nenhum consenso sobre a abordagem ideal para o tratamento dos doentes com CF, primário ou recorrente. Nesta revisão, adoptámos o algoritmo apresentado em 2006 por Karavitaki¹.

Em primeiro lugar, é proposto para todos os doentes com suspeita imagiológica de craniofaringeoma, algum tipo de intervenção terapêutica, uma vez que não existem dados suficientes para apoiar apenas a vigilância do doente com provável CF sem sintomas compressivos significativos.

Nos doentes com manifestações compressivas, é necessária a ressecção cirúrgica (a aspiração do líquido em tumores quísticos facilita posteriormente a cirurgia). Não havendo risco para estruturas cerebrais críticas e na presença de um neurocirurgião experiente, deve-se optar pela remoção total do tumor. Se esta não for possível, é recomendada RT pós-operatória, atendendo ao risco de crescimento do tumor residual e a maior morbimortalidade associadas a reintervenções cirúrgicas. A utilização de RT

é controversa nas crianças, e os riscos da toxicidade da radiação têm de ser contrabalançados com a hipótese de recidiva no futuro.

Em tumores pequenos sem sintomas compressivos, a RT antecedida por biópsia, para confirmação do diagnóstico, é uma alternativa à cirurgia. Se a lesão for predominantemente quística, é recomendada a aspiração inicial do líquido para evitar o possível aumento do quisto durante a RT.

Nos tumores recidivantes, a opção terapêutica está condicionada à gravidade clínica e às modalidades de tratamento anteriores. A RT pode ser benéfica em casos não previamente irradiados. Quando estas intervenções falham, o controlo local da doença deve ser individualizado: radiocirurgia estereotáxica, irradiação ou bleomicina intraquísticas e desbaste cirúrgico.

CONCLUSÕES

Os craniofaringeomas são tumores raros na região selar e paraselar, diagnosticados em crianças ou adultos. Embora sejam histologicamente benignos, podem ser clinicamente agressivos com invasão local das estruturas vizinhas e recorrências frequentes. A abordagem terapêutica mais adequada não é consensual, mas a tentativa de remoção completa do tumor parece ser preferencial. Na presença de invasão hipotalâmica é preferível a remoção subtotal com radioterapia posterior. A morbidade a longo prazo é substancial, envolvendo geralmente sequelas endócrinas, hipotalâmicas, visuais, cognitivas e neurocomportamentais. Estes doentes necessitam de um seguimento a longo prazo, multidisciplinar, que consiga suprir apropriadamente os seus défices.

A identificação de factores de prognóstico moleculares ou imunohistológicos pode ser uma arma importante na decisão terapêutica. São, ainda, necessários mais estudos sobre o impacto das mais recentes

modalidades terapêuticas e melhor compreensão dos mecanismos da obesidade hipotalâmica, de modo a oferecer uma abordagem mais adequada e eficaz a esta importante complicação.

Por continuar a ser um desafio na sua abordagem, Rutka escreveu sobre estes tumores em 2002: "There is perhaps no other primary brain tumour that evokes passion, emotion, and as a result, controversy than does the craniopharyngioma"³⁶.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CBT, et al. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev* 2006; 27: 371-97
2. Garnett MR, Puget S, Grill J, et al. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 18-24
3. Gleeson H, Amin R, Maghnie M. 'Do no harm': management of craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 Suppl1: S95-9
4. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngiomas. *J Neurosurg* 1998; 89: 547-51
5. De Vries L, Lazar L, Phillip M. Craniopharyngioma: presentation and endocrine sequelae in 36 children. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2003; 16: 703-10
6. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 397-409
7. Nelson GA, Bastian FO, Schlitt M, et al. Malignant transformation of craniopharyngioma. *Neurosurgery* 1988; 22: 427-9
8. Kristopaitis T, Thomas C, Petruzzelli GJ, et al. Malignant craniopharyngioma. *Arch Pat Lab Med* 2000; 124: 1356-60
9. Ishida M, Hotta M, Tsukamura A, et al. Malignant transformation in craniopharyngioma after radiation therapy: a case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2010; 29: 2-8
10. Aquilina K, Merchant TE, Rodriguez-Galindo C, et al. Malignant transformation of irradiated craniopharyngioma in children: report of 2 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 5: 155-61.
11. Karavitaki N, Wass JAH. Non-adenomatous pituitary tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 651-65
12. Barbosa AP, Varela A, Carvalho D, et al. Craniofaringeomas: aspectos clinicopatológicos em diferentes grupos etários. *Acta Med Port* 2002; 15: 123-9
13. Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, et al. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurgery* 2000; 46: 291-305
14. Van Effenterre R, Boch AL. Craniopharyngiomas in adults and children: a study of 122 surgical

- cases. *J Neurosurg* 2002; 97: 3-11
15. Halac I, Zimmerman D. Endocrine manifestations of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 640-8
 16. Endo M, Yasoshima K, Ishiazhi S, et al. Development of central precocious puberty after surgical resection in a boy with craniopharyngioma- Case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 2000; 9: 63-7
 17. DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, et al. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 108-14
 18. Rangel-Castilla L, Rios-Alanis M, Torres-Corzo J, et al. Pituitary apoplexy as the presenting symptom of a recurrent craniopharyngioma. *Rev Neurol* 2004; 39: 297-8
 19. Byrne JV. Imaging of the pituitary. In: Wass JAH, Shalet SM, eds. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p.136-45
 20. Rossi A, Cama A, Consales A, et al. Neuroimaging of pediatric craniopharyngiomas: a pictorial essay. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 299-319
 21. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, et al. Non-pituitary tumors of the sellar region. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49: 674-90
 22. Hopper N, Albanese A, Ghirardello S, et al. The pre-operative endocrine assessment of craniopharyngiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 325-7
 23. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg M, et al. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery* 1994; 35: 1001-10
 24. Yasargil MG, Curcic C, Kis M, et al. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg* 1990; 73: 3-11
 25. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, et al. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg* 1992; 76: 47-52
 26. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, et al. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 237-50
 27. Rajan B, Ashley S, Gorman C, et al. Craniopharyngioma – long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1993; 26: 1-10
 28. Bulow B, Attewell R, Hagmar L, et al. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3897-904
 29. Kalapurakal JA. Radiation therapy in the management of pediatric craniopharyngiomas –a review. *Childs Nerv Syst* 2005; 21: 808-16
 30. Pereira P, Cerejo A, Cruz J, et al. Intracranial aneurysm and vasculopathy after surgery and radiation therapy for craniopharyngioma: case report. *Neurosurgery* 2002; 50: 885-7
 31. Liu AK, Bagrosky B, Fenton LZ, et al. Vascular abnormalities in pediatric craniopharyngioma patients treated with radiation therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 227-30
 32. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, et al. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience. *Cancer* 2007; 109: 2124-31
 33. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, et al. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev* 2009; 32: 125-32
 34. Muller HL, Emser A, Faldum A, et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3298-305
 35. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngiomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 197-204
 36. Rutka JT. Craniopharyngioma. *J Neurosurg* 2002; 97:1-2