

# Atualização terapêutica no tratamento dos craniofaringiomas

*Therapeutic update on the treatment of craniopharyngiomas*

Maria Alice Neves Bordallo<sup>1,2</sup>, Rodrigo Martins Ferreira<sup>1</sup>, Daniel Alves Bulzico<sup>2</sup>

## SUMÁRIO

O craniofaringioma é uma neoplasia de natureza benigna, pouco frequente, responsável por 1% a 3% de todos os tumores intracranianos, sendo a mais frequente neoplasia intracraniana não neuroepitelial na criança. Geralmente o tumor é restrito à região selar e ao III ventrículo, mas, em decorrência da infiltração e frequente aderência ao sistema nervoso central, apresenta comportamento clínico muitas vezes desfavorável, sendo classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como grau I, caracterizado como tumor de baixo ou incerto potencial de malignização. As sequelas endocrinológicas ganham destaque devido ao importante impacto na qualidade de vida dos pacientes, na maioria das vezes crianças. O hipopituitarismo e a obesidade hipotalâmica são complicações frequentes, sendo o tratamento desse tumor um grande desafio para endocrinologistas e neurocirurgiões. A combinação da cirurgia, radioterapia e aplicação de drogas e radioisótopos intratumorais tem como objetivo maximizar as chances de cura e tentar minimizar as sequelas pós-operatórias, mas, mesmo assim, a recidiva ainda é frequente. A escolha da modalidade de tratamento mais adequado para os craniofaringiomas é uma decisão difícil e que deve sempre ser individualizada para cada paciente. Com o objetivo de explorar as múltiplas opções terapêuticas para o craniofaringioma, foi realizada revisão na literatura com ênfase nas possibilidades terapêuticas e complicações inerentes ao tratamento dessa patologia. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8):520-7

### Descritores

Craniofaringioma; tumores de sistema nervoso central; hipopituitarismo; obesidade hipotalâmica

## SUMMARY

Craniopharyngioma is an uncommon benign neoplasm, accounting for 1%-3% of all intracranial tumors, and the most common non-neuroepithelial intracranial neoplasm in childhood. Usually, the tumor is confined to the sellar region and the third ventricle, but due to frequent infiltration and adherence to the central nervous system, it often has an unfavorable clinical behavior. Therefore, it is classified by the World Health Organization (WHO) as a tumor of low or uncertain malignant potential. Endocrine after effects, mainly hypothalamic hypopituitarism, obesity and diabetes insipidus are highlighted due to their important impact on the quality of life of patients, mostly children. Optimal treatment of this tumor is a major challenge for neurosurgeons and endocrinologists. The combination of surgery, radiation, and application of radioisotopes and intratumoral drugs, aims at maximizing the chances of cure with minimal complications. Yet, recurrence is still frequent. Choosing the best treatment modality for craniopharyngiomas is a difficult decision, and it should always be specific for each case. In order to explore the multiple therapeutic options for craniopharyngiomas, we reviewed the literature with emphasis on the therapeutic possibilities and complications inherent to the treatment of this disease. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(8):520-7

### Keywords

Craniopharyngioma; central nervous system tumors; hypopituitarism; hypothalamic obesity

<sup>1</sup> Disciplina de Endocrinologia, Faculdade de Ciências Médicas, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>2</sup> Setor de Endocrinologia, Serviço de Oncologia Pediátrica, Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

### Correspondência para:

Maria Alice Neves Bordallo  
Praia de Botafogo, 132, ap. 501  
22250-040 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
malicebordallo@terra.com.br

Recebido em 20/Out/2011  
Aceito em 2/Nov/2011

## INTRODUÇÃO

Os craniofaringiomas são tumores primários da região selar e de natureza histológica quase invariavelmente benigna, encapsulados e de consistência variável (sólidos e/ou císticos, com ou sem calcificações). Apresentam pico bimodal de incidência, sendo mais frequentes em crianças e adolescentes (1). Cursam com crescimento por expansão causando efeito de massa local, frequentemente associado à compressão de vias ópticas, infiltração e aderência ao parênquima cerebral adjacente, fatos esses que dificultam sua ressecção cirúrgica. A exata etiologia dos craniofaringiomas permanece obscura (1-3).

A opção terapêutica mais apropriada no tratamento de pacientes com craniofaringioma permanece sendo um assunto controverso na literatura. Mesmo após tratamento cirúrgico, são frequentes as recidivas, resultando em grande impacto sobre a morbimortalidade e qualidade de vida desses pacientes (2,4). As opções terapêuticas disponíveis descritas são a cirurgia, a radioterapia, além da aplicação de drogas e radioisótopos intratumorais. A terapia combinada tem como objetivo aumentar as chances de cura, entretanto ainda cursa com baixo impacto na ocorrência de recidiva.

As sequelas endócrinas ganham destaque devido ao fato de acometerem geralmente crianças. Deficiências hipotalâmicas em graus variados, além de obesidade hipotalâmica, são complicações frequentes (5).

O maior desafio nesses casos é conseguir a ressecção completa do tumor preservando as funções neurológicas, visuais e endócrinas (2).

## ORIGEM HISTOLÓGICA

A etiologia do craniofaringioma ainda não foi totalmente esclarecida, sendo alvo de teorias. A teoria embriológica remete ao desenvolvimento da glândula hipofisária, no qual os tumores se originariam de resquícios da bolsa de Rathke, um divertículo ectodérmico que origina a adeno-hipófise. O trajeto que a bolsa de Rathke atravessa no osso esfenoide, até formar a adeno-hipófise rudimentar, corresponde ao canal craniofaríngeo, formado por células que envolvem ao longo do desenvolvimento embriológico. Nesse trajeto se originaria a neoplasia. A teoria embriológica explica a existência de craniofaringiomas em diversas localizações devido a restos embrionários da bolsa de Rathke que podem ser encontrados em qualquer região durante a sua migração (6).

Outra teoria proposta é a de metaplasia nas células da hipófise ou da haste hipofisária em que células epiteliais escamosas remanescentes encontradas na adeno-hipófise e infundíbulo poderiam sofrer a metaplasia levando ao surgimento da variante papilar do craniofaringioma.

## CLASSIFICAÇÃO

Dois tipos morfológicos são classicamente descritos: tipo adamantinoma e tipo papilar (epitelioma escamoso papilar), entretanto um tipo transicional (forma mista) também pode ser encontrado. Na criança prevalece a forma adamantinosa, sendo o tipo papilar raramente relatado (3).

Os craniofaringiomas apresentam-se ao estudo anatomopatológico como tumores sólidos, com componente cístico variável; são neoplasias bem delimitadas, com superfície lisa, podendo estar intimamente aderidos a estruturas vasculares e ao tecido cerebral adjacente.

A variante adamantinomatosa é caracterizada por cordões ou ninhos de epitélio escamoso multiestratificado. A presença de calcificações e conteúdo cístico acastanhado rico em colesterol são características típicas dessa variante, geralmente ausentes no outro subtipo.

O tipo papilar se apresenta como um cisto repleto de vegetações, histologicamente composto por cordões de epitélio pavimentoso formando papilas (3).

Uma característica relacionada ao potencial de recidiva tumoral diferente das variantes tumorais diz respeito ao tecido cerebral adjacente ao tumor. Nos craniofaringiomas do tipo adamantinoso, esse tecido cerebral adjacente é formado por uma gliose densa com pequenas ilhas de células tumorais distantes do tumor principal. Esse achado parece ser responsável por maior dificuldade de ressecção completa do tumor (7,8). Ao contrário, no tipo histológico papilar o tecido peritumoral é formado por discreta gliose e sem evidência de células tumorais (7,9). Ambos recebem grau I da OMS, caracterizado como tumor com baixo ou incerto potencial de malignização ou malignidade limítrofe. O tipo adamantinoso é cerca de 10 vezes mais frequente que a variedade papilar (1).

## INCIDÊNCIA E LOCALIZAÇÃO

Os craniofaringiomas são neoplasias pouco frequentes, com uma incidência anual de 0,5 a 2 casos por milhão. Esses tumores são responsáveis por 1% a 3% de todos os tumores intracranianos (2,7,10).

Apresentam incidência de pico bimodal: a primeira entre 5 e 15 anos e a segunda na quinta década de vida, sem predileção por sexo. Geralmente são diagnosticados na infância ou adolescência, sendo a mais frequente neoplasia intracraniana não neuroepitelial na criança (7). Mais de 50% dos casos da variante adamantinomatosa são diagnosticados em pacientes com idade inferior a 20 anos. Raros casos foram relatados em neonatos ou diagnosticados intraútero (11).

A variante papilar acomete quase que exclusivamente pacientes adultos, com a média de incidência situada na quinta década de vida.

Os craniofaringiomas localizam-se mais frequentemente na região supraselar com componente intrasselar. Tumores restritos à região intrasselar representam apenas 5% dos casos. Extensão para estruturas adjacentes é um achado comum, ocorrendo para a fossa anterior, fossa média, retroclival e fossa posterior em 30%, 23%, 20% e 25% dos casos, respectivamente (11-13). Esse fato torna a abordagem cirúrgica passível de complicações, visto a proximidade de estruturas nobres como nervos ópticos, artérias carótidas, hipotálamo, hipófise e haste hipofisária.

Em raras situações, os tumores de células germinativas podem ser diagnosticados erroneamente como craniofaringiomas, uma vez que esses tumores, apesar de origem embriológica diferente, também acometem a região hipotálamo-hipofisária, levando a manifestações clínicas e achados radiológicos semelhantes (14).

## PRINCIPAIS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Entre as manifestações não endócrinas, a hipertensão intracraniana decorrente de hidrocefalia por obstrução ao fluxo líquórico é, geralmente, a primeira alteração descrita em crianças.

Alterações visuais ocorrem em 50% dos casos, em decorrência da hipertensão intracraniana, efeito de massa ou alterações na vascularização dos nervos ópticos, podendo ocorrer perda de visão permanente. A alteração visual mais comum é o pleomorfismo de campo e ocorre em um terço dos pacientes (15). Comprometimento das funções motoras é mais raro, assim como distúrbio de comportamento, da memória e dificuldade de aprendizado.

Disfunção hipotalâmica-hipofisária tem sido relatada em 52% a 95% dos pacientes (16,17), sendo a deficiência de hormônio do crescimento a alteração mais frequentemente observada, acometendo 75% dos casos.

Deficiências de gonadotrofinas, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e hormônio tireostimulante (TSH) ocorrem em 40%, 25% e 25% dos casos, respectivamente. Diabetes insípido ocorre em 17% dos pacientes já no pré-operatório (2), sendo irreversível em 80% a 93% das vezes, mesmo quando a ressecção cirúrgica do tumor é completa (18).

Diabetes insípido associado à adipsia, levando à hipernatremia grave com consequente rabdomiólise maciça, já foi descrito agravando a morbidade do pós-operatório de paciente com craniofaringioma (19). Raramente ocorre a recuperação total da função endócrina após tratamento cirúrgico (4,20). O reconhecimento precoce das alterações hormonais e a reposição hormonal imediata melhoram o pós-operatório desses pacientes.

Lesões do eixo hipotálamo-hipófise podem levar à obesidade grave. O mecanismo postulado para a ocorrência da obesidade nesses pacientes parece ser decorrente de uma lesão no hipotálamo ventromedial (VMH), que normalmente integra as informações transmitidas pelos hormônios insulina, leptina e grelina. Por causa do dano no centro da saciedade localizado no VMH, ocorrem hiperfagia e hiperinsulinemia compensatória, com consequente aumento da síntese de triglicérides e do tecido adiposo (5,20-22). A ingesta calórica excessiva associada à diminuição do gasto calórico leva a ganho excessivo e contínuo de peso. Nesses casos a obesidade é acompanhada de apetite exagerado, sendo muito difícil o tratamento desses pacientes. As tentativas de restrição calórica ou farmacoterapia mostraram pouco sucesso no tratamento da obesidade hipotalâmica (5,21,23).

Segundo O’Gorman e cols., distúrbios do sono são mais frequentes em adolescentes com craniofaringioma, quando comparados com um grupo controle pareado por índice de massa corporal (IMC), estando indicada a realização de polissonografia em todos os pacientes com craniofaringioma e obesidade (24).

## DIAGNÓSTICO

A avaliação hormonal é de suma importância. A avaliação completa da função hipofisária, com dosagem dos níveis de hormônio do crescimento (GH), cortisol, prolactina, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio tireostimulante (TSH), triiodotironina ( $T_3$ ), tiroxina ( $T_4$ ), deve ser realizada no momento do diagnóstico. O hemograma,

a avaliação bioquímica e o coagulograma são necessários para programar o tratamento cirúrgico e para acompanhar alterações decorrentes das deficiências hormonais.

O tamanho dos craniofaringiomas é bastante variável, de alguns poucos milímetros a mais de 5 cm, sendo a maioria deles detectado à tomografia computadorizada (TC). Na maioria das vezes são císticos, de localização suprasselar e com calcificações presentes em até 90%. A TC parece ser o melhor método de imagem para avaliar a presença de calcificação intratumoral. A ressonância magnética (RM) pode ser utilizada durante o pré-operatório com o objetivo de detalhar ainda mais a lesão e sua relação com as estruturas circunjacentes, além de permitir identificar a hipófise normal. Por meio de seqüências ponderadas de T1 e T2, podemos ainda inferir sobre a invasividade do tumor (2,12).

Tumores homogêneos, sem captação de contraste, falam a favor da apresentação cística; já no caso de uma lesão heterogênea, é provável tratar-se de um tumor sólido (12).

## TRATAMENTO TUMORAL

### Cirurgia

Apesar de o tratamento cirúrgico ser a primeira opção terapêutica em crianças com craniofaringioma, é sempre necessário estar atento para o impacto da cirurgia sobre a qualidade de vida desses pacientes. O número pequeno de casos e a complexidade desses tumores fazem com que os neurocirurgiões tenham dificuldades para realizar exérese completa do tumor.

As cirurgias radicais levam a uma alta probabilidade de controle tumoral, porém muitas das vezes à custa de prejuízo significativo nas funções visuais, endócrinas e cognitivas (25). Atualmente tem sido preconizada a abordagem cirúrgica mais conservadora (26), e, em determinadas situações, tais como na presença de tumores pequenos, sem complicações neurológicas, oftalmológicas e endocrinológicas, tem sido admitida uma conduta expectante com avaliações clínicas e exames de imagem periódicos frequentes (27,28).

Vários fatores são considerados na escolha do tipo de tratamento, entre eles a idade do paciente. Em crianças pré-púberes, deve-se sempre pensar na preservação da função hormonal. Em tumores nos quais o componente cístico é dominante, a opção de quimioterapia com bleomicina ou interferon alfa pode ser usada na

tentativa de preservar a função hormonal. No caso de hidrocefalia por obstrução do terceiro ventrículo, derivações ventrículo-peritoniais podem ser feitas para retirar o paciente da urgência para posterior realização de exames mais detalhados e exérese da massa.

Em relação à via de abordagem tumoral, esta deve ser de acordo com a situação tumoral, presença e grau de invasão de estruturas adjacentes, além de prática da equipe cirúrgica. O objetivo do tratamento deve ser reduzir efeito de massa, descomprimindo vias nervosas, além de buscar recuperação da função hipofisária, por meio da remoção do maior volume tumoral possível de maneira segura. Complicações no momento peroperatório podem ocorrer, tais como hemorragias, amaurose decorrente de alterações vasculares no nervo óptico por drenagem rápida do liquor nas derivações ventrículo-peritoniais, lesões no quiasma óptico e lesões na haste hipofisária (4,17,20).

Em função da grande possibilidade de sequelas neurológicas e endocrinológicas, é necessário um bom entrosamento entre as equipes que acompanham esses pacientes, sobretudo nos primeiros dias de pós-operatório. Na presença de sequelas endócrinas, a reposição hormonal deve ser instituída precocemente visando diminuir a morbidade no pós-operatório.

### Radioterapia convencional

A radioterapia (RT) é uma opção de tratamento, geralmente empregada após recidivas. Apesar do benefício relacionado à RT (17,29), principalmente após ressecção parcial desses tumores, não são baixos os riscos de complicações relacionadas à RT convencional, sobretudo na faixa etária pediátrica. Tumores radioinduzidos, radionecrose, surdez, epilepsia e hipopituitarismo secundário são algumas dessas complicações (28).

A RT conformacional 3D parece ser mais segura do que a RT convencional e poderá, em algumas situações, substituí-la (26).

### Radioterapia estereotáxica

Nos últimos anos, essa nova metodologia terapêutica tem sido empregada no lugar da RT convencional. Nessa modalidade, uma fração de alta dose de radiação é administrada a um volume tumoral muito bem definido radiograficamente e com uma localização muito precisa. Com essa técnica, é obtida uma maior precisão na aplicação do tratamento acompanhada de maior proteção dos tecidos saudáveis. Quando administrada

em uma dose elevada única, é designada a radiocirurgia. Estudos sugerem que a eficácia da radiocirurgia seja inferior à forma fracionada (8).

Exérese parcial do tumor seguido de RT fracionada pode levar à diminuição da massa tumoral, com sobrevida livre de progressão da doença de 97% (3 anos) e 92% (5 anos) com baixo risco de toxicidade (8).

Há relato de alargamento da massa cística do tumor em até 28% dos pacientes após tratamento radioterápico, podendo, nesses casos, ser indicada drenagem dos cistos em virtude da hidrocefalia. Não existe mecanismo bem definido para essa complicação. Piora da visão, em decorrência da hidrocefalia e hipertensão intracraniana, pode ocorrer e melhorar após a drenagem (8).

Outra complicação é o hipopituitarismo, que pode ocorrer em até 48% dos pacientes e está, principalmente, relacionado à dose de radiação aplicada. Não há consenso sobre a dose ideal que equilibre o controle da massa tumoral com a taxa de complicações, mas sabe-se que doses acima de 51 Gy estão relacionadas à maior toxicidade (27).

### Isótopos radioativos

Outra opção terapêutica no tratamento dos craniofaringiomas é o uso de isótopos radioativos betaemissores. Substâncias como o ítrio-90 e o fósforo-32 e, menos frequentemente, o ouro-198 e o rênio-186 são utilizadas no tratamento dos craniofaringiomas císticos. Os resultados dos radioisótopos em tumores sólidos não foram favoráveis.

A maioria dos tumores císticos responde a essa modalidade de tratamento, mas a intensidade de resposta ainda é assunto controverso. Resposta completa tem sido observada em 34% a 48% dos pacientes, e resposta parcial, em 34% a 53% (30,31).

A terapia com radioisótopos não é livre de complicações, sendo descritas complicações graves como grave déficit visual e hipopituitarismo secundário em até 50% dos pacientes (32).

Conforme recomendado por Voges e cols. (31), Shahzadi e cols. (33) e Backlund (34), a terapia intracavitária com radioisótopos seria o método de escolha para o tratamento de pacientes com craniofaringiomas com cístico único, visto ter sido a única terapia necessária durante longo período de tempo nesse perfil de doentes. A terapia intracavitária também pode ser utilizada como alternativa paliativa em pacientes com recidiva tumoral (32).

### Outras opções

#### *Injeção intratumoral de bleomicina*

Também em tumores com componente cístico, a administração de bleomicina intratumoral pode ser outra opção não convencional de tratamento. Essa substância é um antibiótico que atua em carcinomas de células escamosas, interferindo na replicação do DNA tumoral, levando à diminuição da produção de liquor e degeneração celular (32,34).

Takahashi e Nakazawa (35), apesar do número pequeno de pacientes, mostraram excelentes resultados em pacientes tratados com múltiplas injeções. O efeito sobre a massa tumoral é principalmente sobre a parte cística, tendo pouco efeito sobre a parte sólida do tumor (34).

Em decorrência de sua toxicidade, o extravasamento do material perilesional pode levar a grave morbidade com sequelas neurológicas severas e óbito excepcionalmente.

#### *Injeção intratumoral de interferon alfa*

Nos últimos anos, tem sido estudado o uso do interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) como agente quimioterápico intratumoral no tratamento dos craniofaringiomas. Essa citocina atua aumentando a citotoxicidade contra células tumorais, ativando o sistema pró-apoptótico Fas. O seu uso teve início a partir da constatação do efeito antitumoral do IFN- $\alpha$  em carcinomas de células escamosas da pele. Como os craniofaringiomas possuem origem embriológica semelhante, admitiu-se o possível efeito terapêutico nesses tumores.

Cavalheiro e cols. (36) em 2005 descreveram o uso do IFN para tratar tumores do tipo adamantinomatoso predominantemente císticos, com redução de mais de 90% da massa tumoral em 11 pacientes (52,4%) e maior que 70% em 7 pacientes (33,3%) de um total de 21 pacientes avaliados. Foi necessária a abordagem cirúrgica em dois pacientes devido a novo crescimento tumoral. Também foi descrita uma maior facilidade na remoção da massa tumoral nos pacientes que fizeram uso de IFN.

O uso do IFN tem mostrado resultados similares aos observados em séries usando bleomicina intratumoral (cerca de 50% dos pacientes com diminuição significativa da massa tumoral), no entanto o baixo efeito neurotóxico e sistêmico tem sido uma vantagem, visto que extravasamento do cateter pode ocorrer em 16% dos casos (37).

## TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES ENDÓCRINAS

Conforme citado, a disfunção hipotalâmica-hipofisária levando a pan-hipopituitarismo, o diabetes insípido e a obesidade hipotalâmica são complicações endócrinas frequentemente observadas em indivíduos com craniofaringeoma.

A reposição de hormônios relativos ao pan-hipopituitarismo deve ser individualizada, baseada nas deficiências presentes e faixa etária dos pacientes. No período pré-operatório, a reposição de levotiroxina e glicocorticoide é essencial na redução de risco de complicações imediatas. Em relação à deficiência de ACTH, deve ser instituída reposição adequada, preferencialmente de hidrocortisona, em doses de estresse durante o per e pós-operatório imediato. Posteriormente à abordagem cirúrgica, nos casos em que a função corticotrófica era preservada anteriormente à cirurgia, a manutenção de reposição de glicocorticoide deve ser embasada na presença de insuficiência adrenal clínica pós-operatória, assim como na resposta aos testes de estímulo (38).

Na ausência de doença tumoral em atividade, a reposição de hormônio do crescimento (GH) é considerada segura em pacientes adultos e pediátricos que apresentam deficiência do hormônio após abordagem cirúrgica ou radioterápica, não sendo descrito aumento no risco de recidiva tumoral (39-41). Melhora no perfil metabólico, pressão arterial, índices de qualidade de vida, assim como a redução do peso corporal em adultos são descritas e se relacionam diretamente com a elevação dos níveis de IGF-1 após instalada a reposição hormonal (40,41). No caso particular da população pediátrica, o ganho estatural com reposição de GH é bem documentado. Entretanto, a terapia não se correlaciona com melhora significativa da obesidade (42).

O hipogonadismo na infância, levando a atraso puberal, deve ser tratado, repondo esteroides sexuais de acordo com o caso, sempre levando em consideração sua relação na resposta ao tratamento com GH.

O diabetes insípido pode ser parcial ou completo, assim como transitório ou definitivo. Por ser de origem central, a resposta com reposição de desmopressina é geralmente adequada, cabendo apenas pequenos ajustes ao longo do período pós-operatório imediato e ambulatorial de acordo com valores de débito urinário, natremia e osmolaridade urinária.

Por fim, a obesidade hipotalâmica é uma complicação severa, a qual se correlaciona, sobretudo, com o grau de

agressividade da ressecção tumoral, sendo mais evidente nos casos nos quais houve maior manipulação do hipotálamo (23). Outro fator de risco para essa complicação seria a presença de sobrepeso ou obesidade já prévios ao diagnóstico do tumor (5). O mecanismo proposto para a obesidade hipotalâmica tem sido um desequilíbrio local entre a ação de hormônios orexígenos e anorexígenos decorrente de agressão cirúrgica ou radioterápica àquela região. Classicamente, há falha nas medidas não farmacológicas de tratamento como mudanças em hábitos alimentares e atividade física (5). Como consequência, observa-se maior mortalidade por doenças cardio e cerebrovasculares nessa população (43).

O uso de agentes simpaticomiméticos foi estudado em pacientes com obesidade hipotalâmica, uma vez que outro mecanismo relacionado à complicação é a presença de disfunção simpática (5). Em estudo controlado, Danielsson e cols. demonstraram efeito benéfico significativo da sibutramina em comparação a placebo em população pediátrica. Entretanto, os resultados foram inferiores aos descritos em casos de obesidade não hipotalâmica (44).

O uso do análogo da somatostatina octreotida é descrito como outra opção terapêutica para a obesidade hipotalâmica, pensando-se em uma hiperativação parassimpática inoposta pela desregulação simpática. Um dos possíveis mecanismos propostos de ação da droga seria a redução da liberação de insulina pela célula betapancreática mediada pela ação antagonista do octreotida. Lustig e cols. mostraram que o tratamento com octreotida resultou em benefício na estabilização do peso e do IMC, em comparação a placebo (21). A hiperinsulinemia precoce foi claramente atenuada com o tratamento medicamentoso, além disso, a diminuição da insulinemia correlacionou-se com melhora na qualidade de vida desses pacientes. Uma das complicações observadas foi o aumento da incidência de lama biliar nos pacientes que usaram a droga, embora tenha sido facilmente revertido com o uso de ácido ursodesoxicólico, não sendo necessárias intervenções cirúrgicas.

Outras opções terapêuticas têm sido estudadas como o uso de melatonina, a fim de reduzir a sonolência associada à disfunção hipotalâmica (45), e análogos do GLP-1 e sua relação com o apetite.

Por fim, o emprego da cirurgia bariátrica tem sido considerado como opção terapêutica, levando em conta seus mecanismos restritivos e hormonais, alterando peptídeos relacionados ao controle do apetite como o peptídeo YY, ghrelina e GLP-1 (46,47). Entretanto,

não há dados suficientes para a recomendação dessa modalidade como alternativa terapêutica segura na população de pacientes com obesidade hipotalâmica.

## CONCLUSÃO

Craniofaringiomas são histologicamente tumores benignos e seu manejo deve ter como objetivo a redução da morbimortalidade relacionada a doença e complicações correlatas, além de melhorar a qualidade de vida nos indivíduos acometidos. Há um debate considerável sobre qual seria a melhor abordagem nos pacientes com craniofaringioma, entretanto há consenso sobre a preferência de formas de tratamento que busquem os objetivos descritos com o menor índice de complicações possível.

A baixa incidência de craniofaringioma na população em geral limita a experiência dos cirurgiões no tratamento desse tumor. Essa limitação, somada à morbidade pré-tratamento e aos efeitos colaterais da cirurgia e/ou radioterapia torna difícil a avaliação e a padronização do tratamento. A alta taxa de recorrência é comum entre os pacientes tratados inicialmente com cirurgia, sendo um desafio para o manejo crônico desses pacientes.

Complicações como alterações no eixo hipotálamo-hipofisário, diabetes insípido e obesidade hipotalâmica são frequentes nesses pacientes, após cirurgia isolada ou associada à radioterapia. Tais alterações necessitam de acompanhamento em centros especializados, por endocrinologistas experientes no manejo dessas morbidades. No caso da obesidade, a atual terapia com dieta, exercício e medicações disponíveis antiobesidade não tem mostrado resposta satisfatória.

Os craniofaringiomas continuam sendo um desafio para os endocrinologistas e neurocirurgiões. Novas terapias adjuvantes, em especial as novas modalidades de tratamento radioterápico e quimioterápico, com eficácia satisfatória (porém limitada) e menores riscos de toxicidade, têm se apresentado como promissoras na abordagem desses tumores. É importante que a equipe médica esteja atenta para os riscos e benefícios de cada uma das diversas modalidades de tratamento, levando em consideração cada paciente individualmente.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## REFERÊNCIAS

- Haupt R, Magnani C, Pavanello M, Caruso S, Dama E, Garre ML. Epidemiological aspects of craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19 Suppl 1:289-93.

- Muller HL. Childhood craniopharyngioma. Recent advances in diagnosis, treatment and follow-up. *Horm Res.* 2008;69(4):193-202.
- Torres LF, Reis Filho JS, Netto MR, Delle LA, Sluminsky BG, Faoro LN, et al. Craniopharyngioma: clinical, epidemiological and pathological findings in 25 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999;57(2A):255-60.
- Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y, Ito J, et al. Surgical outcome in 90 patients with craniopharyngioma: an evaluation of transsphenoidal surgery. *World Neurosurg.* 2010;74(2-3):320-30.
- Iughetti L, Bruzzi P. Obesity and craniopharyngioma. *Ital J Pediatr.* 2011;37:38.
- Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):E4.
- Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yasargil MG. Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 1990;73(1):12-7.
- Minniti G, Saran F, Traish D, Soomal R, Sardell S, Gonsalves A, et al. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy following conservative surgery in the control of craniopharyngiomas. *Radiother Oncol.* 2007;82(1):90-5.
- Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1998;89(4):547-51.
- Freeman TB, Abati AD, Topsis J, Snyder JR, Beneck D, Lehman LB. Neonatal craniopharyngioma. *NY State J Med.* 1988;88(2):81-3.
- Muller-Scholden J, Lehrnbecher T, Muller HL, Bensch J, Hengen RH, Sorensen N, et al. Radical surgery in a neonate with craniopharyngioma. Report of a case. *Pediatr Neurosurg.* 2000;33(5):265-9.
- Harwood-Nash DC. Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg.* 1994; 21(Suppl 1):2-10.
- Young SC, Zimmerman RA, Nowell MA, Bilaniuk LT, Hackney DB, Grossman RI, et al. Giant cystic craniopharyngiomas. *Neuroradiology.* 1987;29(5):468-73.
- Chang CV, Nunes VS, Felicio AC, Zanini MA, Cunha-Neto MB, de Castro AV. Mixed germ cell tumor of the pituitary-hypothalamic region presenting as craniopharyngioma: case report and review of the literature. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(9):1501-4.
- Chen C, Okera S, Davies PE, Selva D, Crompton JL. Craniopharyngioma: a review of long-term visual outcome. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2003;31(3):220-8.
- DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child.* 1996;75(2):108-14.
- Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, Mulhern RK, Thompson SJ, Wilson MW, et al. Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(3):533-42.
- Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21(Suppl 1):39-43.
- Zantut-Wittmann DE, Garmes HM, Panzan AD, Lima Mde O, Baptista MT. Severe rhabdomyolysis due to adipsic hypernatremia after craniopharyngioma surgery. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(7):1175-9.
- Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg.* 1999;90(2):251-7.
- Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2586-92.

22. Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schroter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinol.* 1998;138(1):89-91.
23. Muller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(1):17-24.
24. O’Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz P, MacFarlane J, MacLusky I, Narang I, et al. Sleep-disordered breathing is increased in obese adolescents with craniopharyngioma compared with obese controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2211-8.
25. Poretti A, Grotzer MA, Ribl K, Schonle E, Boltshauser E. Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):220-9.
26. Marchal JC, Klein O, Thouvenot P, Bernier V, Moret C, Chastagner P. Individualized treatment of craniopharyngioma in children: ways and means. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(8-9):655-9.
27. Lee M, Kalani MY, Cheshier S, Gibbs IC, Adler JR, Chang SD. Radiation therapy and CyberKnife radiosurgery in the management of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus.* 2008;24(5):E4.
28. Weiss M, Sutton L, Marcial V, Fowble B, Packer R, Zimmerman R, et al. The role of radiation therapy in the management of childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(6):1313-21.
29. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, et al. Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg.* 1995;83(2):206-14.
30. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Levine G, Flickinger JC. Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: current technique and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(2):437-46.
31. Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery.* 1997;40(2):263-9; discussion 9-70.
32. Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):E13.
33. Shahzadi S, Sharifi G, Andalibi R, Zali A, Ali-Asgari A. Management of cystic craniopharyngiomas with intracavitary irradiation with <sup>32</sup>P. *Arch Iran Med.* 2008;11(1):30-4.
34. Backlund EO. Treatment of craniopharyngiomas: the multimodality approach. *Pediatr Neurosurg.* 1994;21(Suppl 1):82-9.
35. Takahashi H, Nakazawa S. Biochemical analysis of LDH and cyclic nucleotides in the cystic fluid of brain tumors. *Nihon Ika Daigaku Zasshi.* 1982;49(6):842-5.
36. Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, da Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2005;21(8-9):719-24.
37. Ierardi DF, Fernandes MJ, Silva IR, Thomazini-Gouveia J, Silva NS, Dastoli P, et al. Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(9):1041-6.
38. Berg C, Meinel T, Lahner H, Yucue A, Mann K, Petersenn S. Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):477-82.
39. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):556-60.
40. Monson JP. Long-term experience with GH replacement therapy: efficacy and safety. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(Suppl 2):S9-14.
41. Price DA, Wilton P, Jonsson P, Albertsson-Wikland K, Chatelain P, Cutfield W, et al. Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with prior craniopharyngioma: an analysis of the Pharmacia and Upjohn International Growth Database (KIGS) from 1988 to 1996. *Horm Res.* 1998;49(2):91-7.
42. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Haggstrom M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. 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(11):5435-40.
43. Bulow B, Attewell R, Hagmar L, Malmstrom P, Nordstrom CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3897-904.
44. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C. Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4101-6.
45. Muller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control.* 2006;17(4):583-9.
46. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):359-65.
47. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.