

***Craniofaringioma, obesidade hipotalâmica e suas
limitações terapêuticas***

Artigo de Revisão

Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

Cristiana Margarida Frazão de Almeida Miguel

Orientadora: Dra. Maria de Lurdes Sampaio

Clínica Universitária de Pediatria - Hospital de Santa Maria - CHLN

Ano lectivo 2015/2016

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Nota: este artigo não se encontra escrito em conformidade com o novo acordo ortográfico.

Resumo

O craniofaringioma, tumor benigno de origem embrionária, é uma patologia caracterizada por elevadas taxas de sobrevivência, mas com um forte impacto na qualidade de vida, principalmente devido às sequelas decorrentes do envolvimento hipotalâmico e hipofisário, entre as quais se encontram a obesidade hipotalâmica e os défices endócrinos.

O seu tratamento, que outrora consistia na ressecção cirúrgica total, tem agora como objectivo evitar a manipulação hipotalâmica, preferindo-se uma ressecção mais limitada, em associação a outras modalidades terapêuticas como a radioterapia e a terapêutica intra-quística. As alterações do estilo de vida não parecem contribuir para a melhoria da obesidade hipotalâmica e as terapêuticas farmacológicas ainda não são suportadas por evidência suficiente. De entre as opções de cirurgia bariátrica, a cirurgia de *bypass* gástrico parece actualmente a mais promissora.

É uma patologia desafiante e complexa, que tem adquirido um estatuto de

doença crónica devido às reduzidas taxas de sobrevivência livre de doença, para a qual é fundamental uma abordagem multidisciplinar e altamente diferenciada.

Neste artigo serão revistos os avanços mais recentes a nível da terapêutica do craniofaringioma, focando-se especificamente a questão da obesidade hipotalâmica e apresentando-se um caso clínico ilustrativo.

Palavras-chave: craniofaringioma, obesidade hipotalâmica, ressecção cirúrgica, radioterapia, qualidade de vida

Abstract

Craniopharyngiomas, benign tumors of embryonic origin, represent a pathology with high survival rates. However, they have a great impact in the quality of life, mainly due to sequelae from both hypothalamic and pituitary involvement, being hypothalamic obesity and endocrine deficits the most important ones.

Its treatment, which previously consisted in a total resection, is nowadays shifting towards a more limited resection, associated with other therapeutic modalities such as radiotherapy and intra-cystic therapy, aiming to spare the hypothalamus.

Lifestyle modifications do not seem to contribute to the improvement of the hypothalamic obesity and pharmacological interventions are not yet supported by enough scientific evidence. In what bariatric surgery is concerned, gastric bypass surgery seems to be the most promising technique.

It is indeed a challenging and very complex condition which has acquired the status of chronic disease owing to its low rates of progression free of disease. A multidisciplinary management with a highly specialized team is essential.

This article aims to review the latest advances concerning treatment strategies for craniopharyngiomas, focusing specifically on hypothalamic obesity and presenting an illustrative case report.

Keywords: craniopharyngioma, hypothalamic obesity, surgical resection, radiotherapy, quality of life

Introdução

O craniofaringioma, tumor derivado de uma malformação do tecido embrionário com origem nos remanescentes ectodérmicos da bolsa de Rathke, representa a neoplasia cerebral de origem não glial mais comumente observada na infância [1,2]. É um tumor de natureza predominantemente quística, encapsulado, que apresenta um baixo grau de malignidade histológica. [1,3] Na infância e adolescência é maioritariamente prevalente o subtipo adamantinomatoso, sendo que mais de 90% dos casos apresenta uma mutação do gene da β -catenina, um componente da via de sinalização Wnt que regula a proliferação, morfologia e desenvolvimento celular. Por sua vez, o subtipo papilar é quase exclusivo da idade adulta, e apresenta expressão da mutação BRAF V600E, que activa constitutivamente a via de sinalização MEK-ERK, resultando em proliferação celular que estará provavelmente na origem deste subtipo tumoral. Ambas as mutações são exclusivas e específicas de cada tipo histológico [1,4,5,6,7].

A taxa de incidência é semelhante em ambos os géneros, com dois picos de distribuição: em crianças entre os 5-14 anos e, posteriormente, em adultos entre os 50-74 anos de idade. [1,8] Foi

descrita uma incidência ligeiramente aumentada na raça negra, com piores taxas de sobrevivência a 1 e 3 anos [9].

Apesar de ser uma condição caracterizada por elevadas taxas de sobrevivência (87-95%), o craniofaringioma afecta grandemente a qualidade de vida destes doentes, o que se deve principalmente às sequelas neuro-endócrinas pelo envolvimento hipotalâmico e do eixo hipotálamo-hipófise, das quais se destacam a obesidade e os défices endócrinos. [10]

Diagnóstico

O diagnóstico é geralmente tardio, por vezes anos depois do aparecimento inicial dos sintomas. [1,11]

A gravidade das manifestações depende da localização, tamanho e do crescimento tumoral. A proximidade e pressão exercida pelo tumor sobre as estruturas adjacentes originam os sintomas mais comuns, entre eles manifestações inespecíficas de hipertensão intra-craniana (cefaleias e náuseas), alterações visuais (62–84%) e défices endócrinos (52–87%). [1,12] Estes últimos devem-se ao envolvimento do eixo hipotálamo-hipófise e consistem no défice de secreção de hormona do crescimento

(GH) (75%), de gonadotrofinas (LH/FSH) (40%), de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (25%) e de hormona tireo-estimulante (TSH) (25%). [11] Assim, o exame objectivo deverá incluir a avaliação dos campos visuais, bem como a avaliação do crescimento e desenvolvimento sexual na infância e adolescência. [6]

Devem ser igualmente pesquisados os défices endócrinos, através da medição dos níveis de GH, TSH, LH/FSH, PRL (prolactina), cortisol e electrólitos séricos, que deverão idealmente ser corrigidos antes de qualquer intervenção cirúrgica. [13]

A Ressonância Magnética Nuclear (RMN), efectuada antes e após a administração de gadolínio, é actualmente a técnica *standard* de diagnóstico e avaliação, tendo particular utilidade na análise topográfica e estrutural do tumor, no estudo da sua relação com as estruturas críticas adjacentes, na confirmação da ressecção completa e na detecção de recorrência ou progressão durante o *follow-up*. Por sua vez, a Tomografia Computorizada (TC) é útil para o estudo das estruturas ósseas circundantes e da calcificação tumoral, bem como para a distinção entre o componente sólido e quístico do craniofaringioma. [1,6]

Obesidade hipotalâmica

O envolvimento hipotalâmico, objectivado em cerca de 94% dos craniofaringiomas [14], conduz a alterações no balanço/gestão da energia, o que tem implicações na génese da denominada obesidade hipotalâmica [10], que se apresenta como obesidade grave em cerca de 50% dos casos [2].

O envolvimento dos núcleos mediais hipotalâmicos (núcleos ventromedial, arcuato e paraventricular) origina disrupção dos circuitos da fome e saciedade, aumentando a primeira quer por estimular e potenciar a resposta a sinais orexigénicos (Grelina, Neuropeptido Y), quer pelo facto de bloquear a resposta à Leptina e inibir a sinalização anorexigénica POMC (Pró-opiomelanocortina) no hipotálamo. A obesidade hipotalâmica está também associada a resistência à Leptina e à Insulina. [4,15]

A esta desregulação juntam-se ainda variados factores também relacionados com o envolvimento hipotalâmico que contribuem para uma diminuição da actividade física, nomeadamente, a sonolência diária marcada, alterações dos ritmos circadianos e outros défices neurológicos. [1,2] Parece ainda haver evidência de uma relação entre a obesidade hipotalâmica e um *output*

reduzido do sistema nervoso simpático que conduz também à diminuição da actividade física e do dispêndio de energia. [16]

Alterações neuro-cognitivo-psicológicas

Embora existam ainda poucos estudos que testem funções cognitivas específicas, já foi documentada a alteração da memória episódica de longo-termo, sem contudo existir evidência de alteração nos outros componentes da memória. Também se observaram alterações da flexibilidade cognitiva, da capacidade de manutenção da atenção e da alteração da velocidade de processamento, embora não exista consenso nos resultados dos estudos efectuados. [17,18]. Deverão ser feitas reavaliações regulares, com o intuito de se identificar melhor este tipo de sequelas e promover uma reabilitação precoce. [19]

Por sua vez, as dificuldades sociais constituem também um aspecto relevante, sendo o envolvimento hipotalâmico um factor de risco especialmente implicado nas situações de mau prognóstico. [17,20]. O funcionamento social e o controlo emocional parecem estar

desproporcionadamente afectados face a uma capacidade cognitiva relativamente normal. [18] Foi reportado recentemente num estudo retrospectivo que os casos de craniofaringioma com envolvimento hipotalâmico apresentavam resultados mais baixos em determinados parâmetros psico-sociais (relacionamentos, descendência, obtenção de carta de condução). [21]

Tratamento do craniofaringioma

1) Ressecção cirúrgica

Actualmente o tratamento preconizado para tumores com localização favorável é a tentativa de ressecção cirúrgica completa, com preservação da integridade funcional da via óptica, do hipotálamo e da hipófise [1].

Os tumores pré-quiásmáticos são mais acessíveis e estão geralmente menos aderentes às estruturas adjacentes. Contudo, apenas 30% dos craniofaringiomas se encontram nesta localização. Os outros 70%, retro e sub-quiásmáticos, são muito difíceis de ressecar, especialmente se houver infiltração do terceiro ventrículo e/ou dos núcleos mediais do hipotálamo. [6]

A ressecção completa não está, todavia, associada a uma taxa significativamente

aumentada de controlo tumoral ou de sobrevivência livre de progressão, quando comparada com a ressecção sub-total associada a radioterapia, pelo que o plano terapêutico deverá ser adequado a cada caso. [22,6] Foi, inclusivamente, reportado um impacto negativo major da ressecção total na qualidade de vida a longo prazo, bem como uma maior taxa de complicações. [23,24]

A função endócrina pós-operatória é o maior preditor de morbilidade, que varia de acordo com a extensão da ressecção e com a terapêutica adjuvante. Deste modo, deverá considerar-se e antecipar-se o efeito de uma ressecção agressiva sobre a função endócrina aquando da planificação cirúrgica para o tratamento do craniofaringioma. [23]

A ressecção cirúrgica tem maiores benefícios no caso de massas tumorais de pequenas dimensões, principalmente se intra-selares e sem sintomas hipotalâmicos associados. [6] Por vezes, esta ressecção pode ser dificultada pela existência de calcificações tumorais e pela adesão a estruturas adjacentes como o nervo óptico, infundibulum, hipotálamo, hipófise e vasos da região. Nestes casos deve ser efectuada uma ressecção limitada. [1,25].

Actualmente tem-se observado uma alteração no paradigma do tratamento do craniofaringioma, com maior tendência para abordagens cirúrgicas mais limitadas e menor taxa de lesões cirúrgicas hipotalâmicas sem que, no entanto, se tenham verificado alterações significativas na sobrevivência livre de eventos. [26]

Quando o craniofaringioma é tratado com uma abordagem multidisciplinar, cirurgia conservadora e radioterapia, obtém-se um controlo da doença a longo prazo comparável aos resultados obtidos com a ressecção total. [22,23,27]

Relativamente à abordagem cirúrgica, os tumores com extensão supra-selar são ressecados por via transcraniana. Por sua vez, no caso de tumores intra-selares, a ressecção pode ser feita através de uma abordagem trans-esfenoidal, evitando a realização de craniotomia e diminuindo a necessidade de manipulação neuro-vascular. [6,28]

Enquanto tradicionalmente a abordagem trans-esfenoidal era realizada com um microscópio e um espéculo nasal, mais recentemente a abordagem endoscópica tem vindo a ganhar lugar e a ser descrita em vários estudos, apresentando maiores taxas de ressecção total e melhores resultados a nível das sequelas

visuais. Esta abordagem endonasal, um procedimento minimamente invasivo e preciso que permite uma melhor visualização, tem mostrado um menor risco de extravasamento de LCR e menos complicações na remoção tumoral, sendo preferencialmente usada em tumores com componente retro-quiasmático significativo. Tem, no entanto, algumas limitações, no caso de selas turcas pequenas, tumores muito calcificados e multilobulados, afectando múltiplos compartimentos. [25] Para além disso, torna-se difícil de executar em crianças jovens, quando o seio esfenoidal ainda não se encontra pneumatizado. A rinorráquia e a diabetes insípida pós operatória são as principais complicações desta técnica, sendo que a primeira tem vindo a ser minimizada e a segunda tem um carácter transitório. [29]

2) Radioterapia

A associação da radioterapia à ressecção sub-total, principalmente no contexto de uma abordagem multidisciplinar, permitiu aumentar a sobrevivência livre de progressão da doença. Os doentes que não foram submetidos a radioterapia após ressecção-subtotal apresentaram um risco de progressão tumoral superior em 88%. [22,27,30]

No entanto, é de salientar que a administração de radioterapia na proximidade de estruturas importantes pode ter como consequências a deterioração visual (mais significativa com doses mais elevadas), o agravamento dos défices endócrinos, maior incidência de doença cerebrovascular por envolvimento carotídeo e do polígono de Willis e ainda um risco aumentado do desenvolvimento de neoplasias secundárias (reportado num número mínimo de casos). [27,31] Um estudo publicado recentemente por Andrea *et al* demonstrou maior prevalência de AVCs e anomalias vasculares em doentes com craniofaringioma submetidos a radioterapia, num coorte de 20 doentes. [32]

Dados estes efeitos adversos e também pela associação da radioterapia a um maior risco de puberdade precoce e de défice de hormona de crescimento, uma revisão recente recomendou a utilização de radioterapia em idade pediátrica apenas em caso de recorrência tumoral. Para as restantes faixas etárias, aconselha a utilização de radioterapia precoce após a ressecção sub-total, dado que nesta fase o volume tumoral estará muito diminuído. [6] Apesar dos efeitos adversos relatados, a radioterapia não

parece estar associada a alterações do funcionamento social ou da qualidade de vida. [31]

Relativamente à dose de radiação óptima, séries recentes reportaram excelentes taxas de controlo a curto e longo prazo com uma dose média de 54 Gy e com uma dose mínima de 50Gy, abaixo da qual se verificou mau controlo local. [31]

- Radioterapia estereotáxica

Esta técnica consiste na entrega de radiação ao tumor de forma precisa e focal. Utiliza reduzidas margens de segurança e permite uma poupança óptima do tecido normal adjacente ao tumor, possibilitando assim a minimização das toxicidades agudas e a longo-prazo da irradiação. [1] Foram reportadas taxas de controlo elevadas (62-100% a 10 anos), com baixa morbilidade. [31]

Quando é administrada em múltiplas doses, denomina-se Radioterapia esterotáxica fraccionada. Quando é dada numa única dose tem o nome de Radiocirurgia estereotáxica, sendo o sistema *Gamma Knife* o mais commumente utilizado. [1] Este sistema, que requer a imobilização do paciente, permite a destruição de uma

área intra-craniana específica com uma única dose de radiação. [31,33]

Estudos recentes demonstram ser uma modalidade segura para o tratamento de craniofaringioma recorrente ou residual, estando associada a melhores taxas de controlo tumoral (87-94%) e de sobrevivência livre de progressão.

Esta técnica pode ser considerada no caso de doentes com tumores recorrentes de pequenas dimensões (≤ 3 cm), maioritariamente sólidos, e que distem ≥ 3 mm das estruturas críticas (tronco cerebral, quiasma e nervos ópticos). [31]

Não deve ser usada como primeira linha nos casos de grande efeito de massa da lesão tumoral e, para ser eficaz, deve abranger toda a área tumoral. É necessário um seguimento a longo prazo devido a algumas das complicações, entre as quais deterioração visual, morbilidade endócrina e complicações neurológicas. [31,33,34]

- Feixe de protões

A utilização de um feixe de protões permite uma melhor distribuição da dose. Verifica-se a deposição de baixas doses no canal de entrada do feixe, com aumento progressivo à medida que vai penetrando, atingindo-se doses elevadas

de deposição no local pretendido (o chamado pico de Bragg), a partir do qual não se verifica praticamente deposição de prótons. Isto permite a redução da dose integral e evicção das estruturas críticas adjacentes, reduzindo os efeitos a longo-prazo (disfunção neuro-cognitiva e deficiência hormonal). [31,35]

Uma análise multicêntrica de 2014 comparou o feixe de prótons com a terapia de radiação de fótons, tendo demonstrado taxas de sobrevivência e de controlo de doença semelhantes entre ambas as técnicas. [36]

- Radiação intra-cavitária

Esta técnica, também denominada braquiterapia, consiste na instilação estereotacticamente guiada de isótopos radioactivos beta-emissores, entre os quais o Ítrio 90, Fósforo 32, Rénio 186 e Ouro 198. Pretende-se atingir o epitélio secretor que circunda o quisto com elevadas doses de radiação, de forma a promover a sua diminuição e a adesão das suas paredes. A dose deverá ser ajustada ao volume do quisto. [31,37]

O radioisótopo mais utilizado é o Ítrio, por apresentar uma menor semi-vida, contudo alguns estudos preferem o Fósforo, por ter menor emissão de

energia, maior tempo de semi-vida e menor penetração nos tecidos, provocando menos efeitos secundários. A taxa de resposta de ambos é semelhante. [38,39]

As complicações advêm principalmente da localização anatómica do quisto, tendo sido reportados agravamento da função endócrina e, mais frequentemente, deterioração visual. [31,39]

Segundo a literatura mais recente, a irradiação com Ítrio mostrou ser altamente eficaz no controlo do componente quístico do craniofaringioma, com diminuição do seu tamanho (taxas de redução de 50-91%) e subsequente diminuição da sintomatologia associada. [38,39,40]

Este tratamento tem sido considerado apenas como opção terapêutica alternativa. [1] Em conformidade, foi reportado em Abril de 2016, ainda que numa população de apenas 9 elementos, que a braquiterapia com Fósforo 32 como primeira linha de radioterapia, não é eficaz no controlo local do tumor, sendo necessário recorrer posteriormente a cirurgia ou radioterapia externa. [41]

3) Outras intervenções

- *Tratamento intra-quístico*

Como os craniofaringiomas de natureza quística têm tendência para voltar a crescer após a punção, é comum proceder-se à colocação de um cateter intra-quístico e à implantação de um reservatório sub-cutâneo. Este procedimento permite a aspiração quística repetida ou a injeção directa de agentes esclerosantes (bleomicina, interferão alfa, e também os radioisótopos acima mencionados), sem a necessidade de nova cirurgia aberta. [1,24,28,37]

Este tipo de tratamento apresenta, contudo, o risco de extravasamento da substância administrada, pelo que é realizado um teste de injeção de contraste antes da implantação do cateter. [42] Uma revisão sistemática de 2012 sugeriu o Interferão alfa como a hipótese mais segura de tratamento, por não apresentar propriedades neurotóxicas, sendo os seus efeitos secundários facilmente controláveis, pelo que um teste de extravasamento positivo não constituía uma contra-indicação ao tratamento. [37]. Contudo, no final de 2015 e no início de 2016 foram reportados os primeiros casos de neuro-toxicidade com a administração intra-quística do Interferão alfa e da sua

forma peguilada, respectivamente, resultando o primeiro em afasia de expressão transitória, reversível com a cessação terapêutica, e o segundo em perda de campo visual irreversível, sendo sugerido pelos autores a evicção deste agente aquando de um teste de extravasamento positivo. [42,43]

Esta abordagem terapêutica provou ser bastante eficaz, não tendo sido necessário mais tratamento em alguns dos casos reportados. [44,45] Uma limitação do tratamento intra-quístico é o facto de não surtir efeito na porção sólida do craniofaringioma. [37]

- *Derivação ventricular*

Adicionalmente, a lesão tumoral pode causar alterações ao fluxo do líquido cefalo-raquidiano, originando hidrocefalia, pelo que pode ser necessária a colocação de um sistema de derivação ventricular (*shunt*). [28]

- *Terapêutica molecular*

Devido à expressão exclusiva de mutações clonais de β -catenina na maioria dos craniofaringiomas adamantinomatosos, e à expressão de mutações clonais no gene BRAF V600E, exclusivas dos craniofaringiomas papilares, a utilização de inibidores destas vias poderá constituir futuramente uma opção

terapêutica. Um caso clínico recente demonstrou diminuição do tamanho tumoral num craniofaringioma com a mutação BRAF V600E com a utilização de Vemurafenib, um inibidor BRAF, mas que não se manteve após a descontinuação da terapêutica. [6,46] Outro estudo muito recente demonstrou a diminuição de ambos os componentes quístico e sólido com a combinação Dabrafenib/Trametinib (inibidores BRAF e MEK, respectivamente), seguida de ressecção do tumor residual e radioterapia sendo que, passados 8 meses, o doente continua sem nova sintomatologia. Um estudo multicêntrico está actualmente a ser desenhado para avaliar a inibição BRAF e MEK num conjunto de doentes com craniofaringioma papilar. [7]

- *Quimioterapia sistémica*

A utilização sistémica de Interferão alfa peguilado demonstrou resultados favoráveis, tendo sido reportadas respostas imagiológicas significativas e de longa duração. A sua menor toxicidade em relação à forma não peguilada permite exposição ininterrupta do tumor à substância, sem a invasividade característica da terapêutica intra-tumoral. A dose óptima ainda não está quantificada, mas

sabe-se que a toxicidade está relacionada com a dose. [47]

Tratamento da obesidade hipotalâmica

O tratamento da obesidade hipotalâmica deverá começar por uma modificação do estilo de vida precoce e intensiva, assegurando um aporte calórico adequado e níveis apropriados de actividade física. No caso de se verificarem défices hormonais hipofisários, os mesmos deverão ser tratados com terapêutica optimizada. [48] Ainda assim, até à data, a implementação de medidas dietéticas e de exercício físico não têm sido satisfatórias como tentativa de controlo da obesidade hipotalâmica [4] e, mesmo com restrição calórica, o aumento de peso continua-se a verificar. [49]

1) Terapêutica farmacológica

Até à data, ainda não existe nenhuma terapêutica farmacológica *standard* que tenha mostrado resultados consistentes. [50]

Mason *et al* reportaram estabilização do ganho de peso corporal com dextroanfetamina (sem perda ponderal) e melhoria na actividade e na atenção das crianças observadas. [51] Lustig *et*

al demonstraram que o octreótido, um análogo da somatostatina, induziu redução da hiperinsulinémia, estabilização do IMC, diminuição do aporte calórico e aumento da actividade física espontânea. Posteriormente verificou-se que os resultados obtidos foram mais eficazes em pacientes com hiperinsulinémia mas com sensibilidade à insulina mantida. [2,49]

Hamilton *et al* reportaram redução do ganho ponderal com a combinação de diazóxido/metformina. No entanto verificaram-se importantes efeitos secundários. [52]

A terapêutica com hormona do crescimento provou ser segura e eficiente na promoção do crescimento normal, porém não originou alterações significativas a nível do peso corporal nestes doentes. [4]

Elfers *et al* evidenciaram diminuição do Índice de Massa Corporal (IMC) e do apetite com metilfenidato, um estimulante psicomotor que produz aumento da dopamina nas sinapses cerebrais, num adolescente com craniofaringioma. [53]

Kalina *et al* avaliaram a resposta à terapêutica combinada com metformina e fenofibrato. Não se verificaram alterações do IMC, mas foi descrita uma diminuição da insulino-resistência e dos níveis de triglicéridos após 6 meses

desta terapêutica combinada, com boa tolerância. [54]

Zoicas *et al* verificaram que os análogos do GLP-1, uma incretina, produziram perda ponderal mantida em 8 casos de obesidade hipotalâmica, numa série de 9 doentes em estudo. [55] Este péptido melhora o metabolismo da glucose, para além de atrasar o esvaziamento gástrico e promover uma saciedade precoce [48]

M. van Santen *et al* relataram um caso individual no qual se administrou triiodotironina (T3), não tendo sido reportadas melhorias no IMC nem no gasto de energia. [56]

Encontra-se actualmente em estudo um modelo de rato que mimetiza as anomalias metabólicas verificadas nos pacientes obesos com craniofaringioma, e que permitirá testar várias hipóteses terapêuticas farmacológicas que visam actuar a jusante do hipotálamo para reduzir a ingestão de comida e o peso corporal. [16]

2) Cirurgia bariátrica

No que se refere à cirurgia bariátrica, ainda não existe um algoritmo bem definido para o tratamento cirúrgico da obesidade infantil em geral. [57]

Existem 3 modalidades principais de cirurgia bariátrica: restritiva (banda gástrica e gastroplastia), malabsortiva (*bypass* ileo-jejunal, jejuno duodenal e

derivação) e híbrida (*bypass* gástrico em Y de *Roux*, o actual procedimento *standard*).

Foram reportadas melhorias nos parâmetros metabólicos no período pós-operatório inicial, independentes da perda ponderal. Parece que a eficácia da cirurgia bariátrica, principalmente a técnica de *bypass* gástrico, estará ligada parcialmente a alterações na secreção de hormonas por parte do intestino que actuam a nível do hipotálamo e dos núcleos do tronco cerebral, melhorando o metabolismo e contrariando determinados elementos da resposta orexigénica e conservadora de energia. [48,58] Foi ainda demonstrado o aumento do GLP-1 após a cirurgia bariátrica. [48] É de realçar que as cirurgias restritivas não demonstraram aumento dos níveis deste péptido.

A literatura demonstrou também que a cirurgia bariátrica promove um aumento de péptidos anorexigénicos como o Péptido YY e uma diminuição de hormonas orexigénicas como a Grelina. [48]

Bretault *et al* demonstraram a ocorrência de perda ponderal significativa com cirurgia bariátrica, associada a uma diminuição também significativa da insulino-resistência. [59] A cirurgia de *bypass* gástrico

induziu um maior aumento da secreção de GLP-1 do que a cirurgia malabsortiva. Adicionalmente, foi reportado não parecer haver alteração da absorção intestinal da terapêutica oral hormonal de substituição com o *bypass* gástrico, demonstrando a segurança deste método. [60]

3) Outras intervenções

É de referir que também o ambiente envolvente e o estilo parental são aspectos decisivos no tratamento desta condição. Um caso clínico publicado demonstrou que, num ambiente controlado como o internamento, com reforço positivo, dieta adequada e exercício, é possível haver perda ponderal e melhoria do estado psicológico na obesidade hipotalâmica, o que é difícil de obter no domicílio. [20]

Por fim, é indispensável uma abordagem multi-disciplinar para o tratamento do craniofaringioma, que deverá incluir especialistas em Neurocirurgia, Endocrinologia, Oftalmologia, Oncologia, Onco-radiologia e Psicologia. [1,45]

Prognóstico

Estudos recentes demonstraram taxas de sobrevivência de 87-95% nos doentes com craniofaringioma, sendo esta significativamente mais baixa nos doentes com envolvimento hipotalâmico (84% vs 95% nos doentes sem envolvimento hipotalâmico). [21,26]

Mesmo após ressecção total e radioterapia pós-operatória, a recorrência tumoral é muito comum, devendo o plano terapêutico passar por estratégias que a visem diminuir, bem como aumentar o intervalo livre de recorrência. [61] Devido às cicatrizes ou aderências causadas por cirurgias ou radioterapia prévias, a abordagem das recorrências é mais difícil, apresentando menor taxa de sucesso de remoção total da lesão e maior morbi-mortalidade pós-operatória. A experiência do cirurgião é também um factor que contribui para o prognóstico nos sobreviventes a longo prazo. [18,28]

Deste modo, com uma taxa de sobrevivência elevada e com reduzidas taxas de sobrevivência livre de progressão e/ou livre de doença, o craniofaringioma começa a ser actualmente encarado como uma doença crónica, não curável. [15,62]

No que se refere à qualidade de vida, em doentes com envolvimento hipotalâmico foram relatados resultados mais comprometedores (menor capacidade física, menor motivação e maior fadiga física) e outras sequelas patológicas, entre as quais obesidade, tendo um aumento muito superior do IMC comparativamente àqueles sem envolvimento hipotalâmico. [21]

Após o tratamento, há evidência de maiores taxas de disfunção endócrina (aumento dos défices hipofisários, diabetes insípida), maiores taxas de disfunção hipotalâmica e maior prevalência de obesidade (verifica-se um rápido aumento de peso geralmente durante os primeiros 6-12 meses após o tratamento). [1] Esta obesidade, que pode ser causada quer pela doença, quer pelo tratamento, é uma das complicações mais graves do craniofaringioma. Está geralmente presente antes do diagnóstico e agrava-se após o tratamento. Os factores predisponentes para esta condição incluem grandes lesões hipotalâmicas, envolvimento do pavimento do terceiro ventrículo e da área para além dos corpos mamilares, hidrocefalia, ressecção agressiva e irradiação hipotalâmica. [16]

Para além do IMC elevado, os doentes com craniofaringioma apresentam também outros critérios de síndrome metabólica, nomeadamente o perímetro abdominal aumentado e o perfil lipídico alterado, mais significativos na idade adulta. [63] Têm, portanto, um maior risco de desenvolvimento de complicações aterogénicas e um maior risco cardiovascular, comparativamente quer à população em geral quer a outros casos de hipopituitarismo. [63,64] Foi documentado um risco 3 a 19 vezes maior de mortalidade cardiovascular comparativamente à população em geral, sendo ainda maior no sexo feminino. [65]

Adicionalmente, os doentes com obesidade grave apresentam um elevado risco para comportamentos alimentares patológicos, quando comparados com doentes com obesidade moderada ou peso normal. [66]

Numa comparação realizada entre adultos com craniofaringioma de aparecimento na infância e doentes com outras causas de hipopituitarismo, foi relatada uma maior prevalência de comorbilidades no grupo do craniofaringioma, predominantemente no que se refere à composição corporal, défices hipofisários e alterações dos campos visuais. Estes doentes terão,

deste modo, um maior risco metabólico e endócrino. [67]

Recentemente foi publicado um artigo por Hoffmann *et al*, que relata a esteatose hepática não alcoólica como um efeito secundário major do craniofaringioma, possivelmente relacionado com a utilização de agentes estimulantes para o tratamento da fadiga e sonolência diurna. Esta ocorre em cerca de 50% dos doentes com envolvimento hipotalâmico, apresentando-se como um efeito tardio no seguimento destes doentes. [68]

Segue-se um caso clínico de obesidade mórbida hipotalâmica no contexto de um craniofaringioma, com várias comorbilidades associadas. É um caso de difícil controlo da obesidade, com história de múltiplas recidivas e diversas abordagens terapêuticas, que visa demonstrar as dificuldades da abordagem terapêutica desta condição, bem como o estatuto de doença crónica que esta tem vindo a adquirir nos últimos tempos.

Caso clínico

Um rapaz de 9 anos de idade, natural de Cabo Verde, foi diagnosticado com craniofaringioma em Maio de 2009, após ter iniciado um quadro de vómitos,

cefaleias e posteriormente convulsões, tendo sido evacuado para Portugal para tratamento no Hospital de Santa Maria.

Foi submetido a craniotomia em Setembro de 2009 com ressecção subtotal do tumor e iniciou nessa altura terapêutica com DDAVP (Desmopressina) e L-tiroxina. Um mês depois, por quadro de hipertensão craniana, colocou SDVP (sistema de derivação ventrículo-peritoneal).

Efectuou Radioterapia estereotáxica fraccionada para remoção tumoral (dose total 52.2Gy), de 04/01/2010 até 15/02/2010, tendo sido seguido a partir de então em Consulta de Endocrinologia Pediátrica.

Na primeira consulta, a 19/02/2010, apresentava já um IMC>P95, compatível com obesidade. Iniciou seguimento em consulta de Obesidade, tendo tido apoio nutricional e tentativa de motivação para aumentar a actividade física, dentro das limitações impostas pela lesão intracraniana.

Em Outubro de 2011, por queixas de cefaleia fronto-parietal constante, associadas a fotofobia e sensação de tontura, realizou TC-CE que revelou uma lesão com componente sólido e quístico na região supra-selar e pré-protuberancial, compatíveis com

provável craniofaringioma residual/recidivante. A recidiva foi confirmada por RMN, tendo sido re-intervencionado em Janeiro de 2012, por craniotomia fronto-pterional direita para remoção da mesma. Foi novamente submetido a intervenção cirúrgica em Janeiro de 2013, por recidiva quística e para colocação de reservatório de Ommaya, sem intercorrências. Por aumento do quisto selar, foi re-operado em Junho de 2013 e Janeiro de 2014, nesta última vez na sequência de quadro convulsivo.

Efectuou Braquiterapia intraquística com Ítrio em 8/01/2014, tendo-se verificado redução da lesão.

A nível psicológico e social, apresenta historial de vários problemas na escola, onde era vítima de *bullying*, que despoletavam grandes níveis de ansiedade, tendo começado a ser seguido em consulta de Pedopsiquiatria. Posteriormente passou a apresentar um comportamento agressivo para com os pais, professores e colegas, tendo inclusivamente sido necessário mudar de escola. A nível do comportamento alimentar, tem um apetite voraz, com episódios de compulsão alimentar potenciados por níveis elevados de ansiedade.

Relativamente ao desempenho escolar, antes do diagnóstico do craniofaringioma era um aluno com bom aproveitamento. Ao longo da evolução da doença, foi experienciando cada vez mais dificuldades de aprendizagem, encontrando-se de momento no 7º ano de escolaridade, com currículo adaptado.

Como co-morbilidades associadas ao Craniofaringioma, o adolescente apresenta obesidade mórbida por disfunção hipotalâmica (IMC 46,3 em Abril de 2016). Apesar de estar medicado com metformina pela insulinoresistência mantida, apresentou valores de HbA1c no limite superior do normal e PTGO compatível com pré-diabetes (tolerância diminuída à sobrecarga de glicose). Apresenta ainda hipotireoidismo, hipocortisolismo, Diabetes Insípida e hipogonadismo, para as quais faz L-tiroxina, hidrocortisona, desmopressina e testosterona, respectivamente. Encontra-se também medicado com levetiracetam, pela ocorrência prévia de convulsões.

Em estudo do sono de Fevereiro de 2013 foi-lhe diagnosticada apneia obstrutiva do sono moderada, fazendo BiPAP durante a noite.

É seguido na consulta de Neuroftalmologia por disfunção visual bilateral secundária a atrofia sectorial dos discos ópticos, com progressiva diminuição da acuidade visual.

Por perturbações do comportamento do tipo obsessivo é seguido em consulta de Psiquiatria, estando medicado com fluoxetina e aripiprazol.

É ainda seguido na consulta de Obesidade, na consulta de Neurocirurgia e na consulta do Sono.

Trata-se de um doente no qual mesmo após múltiplas ressecções e intervenções com radioterapia, se continuam a verificar recidivas, associadas a um aumento cada vez maior do Índice de Massa Corporal.

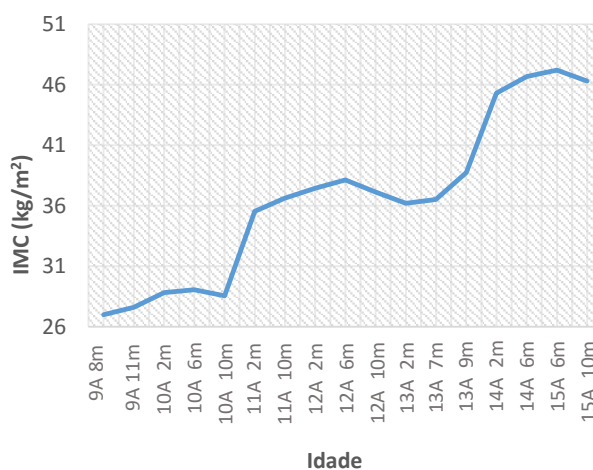


Gráfico 1 – Evolução do Índice de Massa Corporal ao longo do tempo

Apresenta também um aumento das comorbilidades associadas à doença, que diminuem progressivamente a sua qualidade de vida.

Por escassez de alternativas terapêuticas, ponderou-se a cirurgia bariátrica, mas a equipa cirúrgica considerou que o risco cirúrgico era demasiado elevado.

Modificações adicionais do estilo de vida ou terapêuticas farmacológicas presumivelmente não conseguirão alcançar a perda ponderal desejada e, adicionalmente, é de realçar que se trata de uma criança destacada do ambiente onde cresceu, de uma família deslocada do seu país de residência, o que se poderá traduzir numa menor capacidade para lidar com esta doença, que tem um inegável impacto psicológico e social.

Conclusão

Apesar dos múltiplos avanços terapêuticos, nomeadamente da evolução das técnicas de radioterapia e das novas terapêuticas a nível molecular, o craniofaringioma e, em particular, a obesidade hipotalâmica que dele advém, continua a ser um problema de difícil controlo para os clínicos que com ele se deparam.

O atingimento hipotalâmico e de outras estruturas críticas adjacentes é bastante frequente, quer por extensão tumoral, quer devido às terapêuticas utilizadas, o que tem um grande impacto na morbilidade, condicionando irrevogavelmente a qualidade de vida a longo prazo. As recomendações actuais vão no sentido de evitar ao máximo a manipulação hipotalâmica, motivo pelo qual se tem vindo a abandonar as ressecções totais previamente realizadas, em prol de uma cirurgia mais limitada, associada a outras modalidades terapêuticas, entre as quais a radioterapia e a terapêutica intra-quistica.

Quando tal não é possível, restam as terapêuticas farmacológicas, das quais ainda há poucos estudos significativos e poucos resultados satisfatórios, e a cirurgia bariátrica, da qual a cirurgia de *bypass* gástrico parece a mais promissora, de acordo com a literatura mais recente.

É, sem dúvida, uma patologia desafiante a nível terapêutico, sendo fundamental uma abordagem multi-disciplinar para obter algum grau de sucesso no seu controlo.

Referências

1. Muller HL., *Craniopharyngioma*. *Endocr Rev*. 2014;35(3):513–543
2. Roth, C., *Hypothalamic Obesity in Craniopharyngioma Patients: Disturbed Energy Homeostasis Related to Extent of Hypothalamic Damage and Its Implication for Obesity Intervention*, *J Clin Med*. 2015 Sep; 4(9): 1774–1797
3. Tena-Suck M.L. et al., *Ultrastructural characterization of craniopharyngioma at the tumorboundary: A structural comparison with an experimental toxic model using “oil machinery” fluid, with emphasis on Rosenthal fibers/ Acta Histochemica 117 (2015) 696–704*
4. Muller H.L., *Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity*, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016, 23:81–89
5. Steinbok, P. , *Craniopharyngioma in Children: Long-term Outcomes*, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55, 722–726, 2015
6. Varlotto et al., *Multi-modality management of craniopharyngioma*, *Neuro-Oncology Practice* 2015; 0, 1–15
7. Brastianos et al., *BRAF V600E mutations in papillary craniopharyngioma*, *Eur J Endocrinol*. 2016 Apr;174(4)
8. Bunin, G. et al., *The descriptive epidemiology of craniopharyngioma*, *J Neurosurg* 89:547–551, 1998
9. Zacharia et al., *Incidence, treatment and survival of patients with craniopharyngioma in the surveillance, epidemiology and end results program*, *Neuro-Oncology* 14(8):1070–1078, 2012.
10. Daubenbuchel, A et al., *Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients*,
11. Muller HL, *Childhood Craniopharyngioma - Recent Advances in Diagnosis, Treatment and Follow-Up*, *Horm Res* 2008;69:193–202
12. Karavitaki et al, *Craniopharyngiomas*, *Endocr Rev*. 2006 Jun;27(4):371-97
13. Reddy et al., *Treatment options for pediatric craniopharyngioma*, *Surg Neurol Int*. 2016; 7(Suppl 6): S174–S178
14. Cohen et al., *Trends in craniopharyngioma treatment and outcomes, 1975–2011*, *Neuro-Oncology* 15(6):767–774, 2013
15. Roth, C., *Hypothalamic obesity in patients with craniopharyngioma: profound changes of several weight regulatory circuits*, *Frontiers in Endocrinology*, October 2011, Volume 2, Article 49
16. Heysmsfield et al., *Hyperphagia: Current Concepts and Future Directions Proceedings of the 2nd International Conference on Hyperphagia, Obesity (Silver Spring)*. 2014 February ; 22(0 1): S1–S17
17. Ozyurt J. et al., *A systematic review of cognitive performance in patients with childhood craniopharyngioma*, *J Neurooncol* 125:9–21, 2015
18. Ondruch A. et al., *Cognitive and social functioning in children and adolescents after the removal of craniopharyngioma*, *Childs Nerv Syst* (2011) 27:391–397
19. Guichardet et al., *Devenir neurocognitif à long terme des enfants traités pour une tumeur cérébrale*, *Bull Cancer* (2015)
20. Ruud et al., *Hypothalamic obesity after treatment for craniopharyngioma: the*

- importance of the home environment*, J Pediatr Endocr Met 2015; 28(1-2): 59–63
21. Sterkenburg, A. et al., *Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/ psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes*. Neuro-Oncology 17(7), 1029–1038, 2015
 22. Clark AJ et al., *A systematic review of the results of surgery and radiotherapy on tumor control for pediatric craniopharyngioma*, Childs Nerv Syst, 2012
 23. Clark AJ et al., *Treatment-related morbidity and the management of pediatric craniopharyngioma*, J Neurosurg Pediatrics 10:293–301, 2012
 24. Shukla et al., *Transcortical Transventricular Endoscopic Approach and Ommaya Reservoir Placement for Cystic Craniopharyngioma*, Pediatr Neurosurg 2014–15;50:291–294
 25. Lobo et al., *The expanding role of the endonasal endoscopic approach in pituitary and skull base surgery: A 2014 perspective*, Surg Neurolo Int 2015; 6: 82
 26. Hoffmann A. et al., *Childhood Craniopharyngioma – Changes, of Treatment Strategies in the Trials KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007* Klin Padiatr 2014; 226: 161–168
 27. Kiehna et al., *Radiation therapy for pediatric craniopharyngioma*, Neurosurg Focus 28 (4):E10, 2010
 28. Müller HL, *Childhood craniopharyngioma: treatment strategies and outcomes*, Expert Rev. Neurother. 14(2), 187–197 (2014)
 29. Sankhla et al., *Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for retrochiasmatic craniopharyngioma: Surgical technique and results*, J Pediatr Neurosci. 2015 OctDec; 10(4): 308–316.
 30. Müller HL et al., *Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up*, European Journal of Endocrinology (2011) 165 17–24
 31. Iannalfi A et al., *Radiotherapy in Craniopharyngiomas*, Clinical Oncology 25 (2013) 654-667
 32. Andrea et al, *A Cross-Sectional Cohort Study of Cerebrovascular Disease and Late Effects After Radiation Therapy for Craniopharyngioma*, Pediatr Blood Cancer 2016;63:786–793
 33. Liu et al., *Clinical and pathological analysis of benign brain tumors resected after Gamma Knife surgery*, J Neurosurg (Suppl 2) 121:179–187, 2014
 34. Lee et al., *Gamma Knife surgery for craniopharyngioma: report on a 20-year experience*, J Neurosurg (Suppl 2) 121:167–178, 2014
 35. Harrabi et al., *Long term results after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) in patients with craniopharyngioma*, Radiation Oncology 2014, 9:203
 36. Bishop et al., *Proton Beam Therapy Versus Conformal Photon Radiation Therapy for Childhood Craniopharyngioma*, Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 90, No. 2, pp. 354e361, 2014
 37. Bartels et al., *Intracystic therapies for cystic craniopharyngioma in childhood*, Frontiers in Endocrinology, March 2012, Volume 3, Article 39

38. Julow J, *Intracystic irradiation for craniopharyngiomas*, Pituitary (2013) 16:34–45
39. Sabaté-Llobera et al., *Tratamiento del craneofaringioma quístico con ⁹⁰Y-coloide. Presentación de 4 casos clínicos*, Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2013;32(5):321–323
40. Vanhauwaert et al., *Treatment of Cystic Craniopharyngioma by Endocavitary Instillation of Yttrium⁹⁰ Radioisotope—Still a Valuable Treatment Option*, J Neurol Surg A 2013;74:307–312
41. Ansari et al., *Efficacy of phosphorus-32 brachytherapy without external-beam radiation for long-term tumor control in patients with craniopharyngioma*, J Neurosurg Pediatr. 2016 Apr;17(4):439-45
42. Sharma et al., *Intracystic interferon- α treatment leads to neurotoxicity in craniopharyngioma: case report*, J Neurosurg Pediatr May 29, 2015
43. Tiedemann et al, *Visual Field Loss in a Case of Recurrent Cystic Craniopharyngioma During Concomitant Treatment With Pegylated Interferon α -2b*, J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Jan;38(1):e26-8.
44. Moussa et al., *Surprising outcome of ommaya reservoir in treating cystic craniopharyngioma: a retrospective study*, British Journal of Neurosurgery, June 2013; 27(3): 370–373
45. Steinbok et al, *Intracystic treatments for craniopharyngioma*, Neurosurg Focus 28 (4):E13, 2010
46. Aylwin et al., *Pronounced response of papillary craniopharyngioma to treatment with vemurafenib, a BRAF inhibitor*, Pituitary 2015
47. Yeung et al., *Pegylated interferon- α -2b for children with recurrent craniopharyngioma*, J Neurosurg Pediatrics 10:498–503, 2012
48. Bingham et al., *Bariatric surgery in hypothalamic obesity*, Frontiers in Endocrinology, February 2012, Volume 3, Article 23
49. Lustig et al., *Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment*, Frontiers in Endocrinology, November 2011, Volume 2, Article 60
50. Bereket A. et al., *Hypothalamic obesity in children*, obesity reviews © 2012 International Association for the Study of Obesity
51. Mason et al., *The Use of Dextroamphetamine to Treat Obesity and Hyperphagia in Children Treated for Craniopharyngioma*, Arch Pediatr Adolesc Med/Vol 156, Set 2002
52. Hamilton et al., *Hypothalamic Obesity following Craniopharyngioma Surgery: Results of a Pilot Trial of Combined Diazoxide and Metformin Therapy*, International Journal of Pediatric Endocrinology Volume 2011, Article ID 417949, 7 pages
53. Elfers et al., *Effects of methylphenidate on weight gain and food intake in hypothalamic obesity*, Frontiers in Endocrinology, December 2011, Volume 2, Article 78
54. Kalina et al., *Carbohydrate-lipid profile and use of metformin with micronized fenofibrate in reducing metabolic consequences of craniopharyngioma treatment in children: single institution*

- experience*, J Pediatr Endocr Met 2015; 28(1-2): 45–51
55. Zoicas et al., *GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases*, European Journal of Endocrinology (2013) 168 699–706
 56. M. van Santen et al., *Effects of T3 treatment on brown adipose tissue and energy expenditure in a patient with craniopharyngioma and hypothalamic obesity*, J Pediatr Endocr Met 2015; 28(1-2): 53–57
 57. Bretault et al., *Bariatric Surgery Following Treatment for Craniopharyngioma: A Systematic Review and Individual-Level Data Meta-Analysis*, J Clin Endocrinol Metab, June 2013, 98(6):2239–2246
 58. Gatta et al., *Is bariatric surgery really inefficient in hypothalamic obesity?*, Clinical Endocrinology (2013), 78, 635–636
 59. Bretault et al., *Postprandial GLP-1 Secretion After Bariatric Surgery in Three Cases of Severe Obesity Related to Craniopharyngiomas*, OBES SURG, Publicado online a 27 de Fevereiro de 2016
 60. Wolf et al., *Hormone substitution after gastric bypass surgery in patients with hypopituitarism secondary to craniopharyngioma*, Endocr Pract. 2016 Jan 20 (Publicação online antes da impressão)
 61. Bao, Y. et al., *Influence of previous treatments on repeat surgery for recurrent craniopharyngiomas in children*, Childs Nerv Syst, 2016
 62. Muller H.L., *Craniopharyngioma: long-term consequences of a chronic disease*, Expert Review of Neurotherapeutics, 15:11, 1241-1244, 2015
 63. Srinivasan et al., *Features of the Metabolic Syndrome after Childhood Craniopharyngioma*, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(1):81–86
 64. Oliveira C, *Consecuencias metabólicas del craneofaringioma y su tratamiento*, Endocrinol Nutr. (2013);60(9):529-534
 65. Erfurth et al., *Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma*, Pituitary (2013) 16:46–55
 66. Hoffman et al., *Eating behavior, weight problems and eating disorders in 101 long-term survivors of childhood onset craniopharyngioma*, J Pediatr Endocr Met 2015; 28(1-2): 35–43
 67. Yuen et al., *Clinical characteristics and effects of GH replacement therapy in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with those in adults with other causes of childhood-onset hypothalamic–pituitary dysfunction*, European Journal of Endocrinology (2013) 169 511–519
 68. Hoffman et al., *Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma*, European Journal of Endocrinology (2015) 173, 389–397

Índice

Resumo	2
Abstract	3
Introdução.....	4
Diagnóstico.....	4
Obesidade hipotalâmica	5
Alterações neuro-cognitivo-psicológicas	6
Tratamento do craniofaringioma	6
1) Ressecção cirúrgica	6
2) Radioterapia	8
- Radioterapia estereotáxica	9
- Feixe de prótons	9
- Radiação intra-cavitária	10
3) Outras intervenções	11
- Tratamento intra-quistico	11
- Derivação ventricular.....	11
- Terapêutica molecular.....	11
- Quimioterapia sistêmica.....	12
Tratamento da obesidade hipotalâmica	12
1) Terapêutica farmacológica	12
2) Cirurgia bariátrica.....	13
3) Outras intervenções	14
Prognóstico	15
Caso clínico	16
Conclusão	19
Referências	20