

Kinderen met een craniofaryngioom, een 'goedaardige' hersentumor met grote morbiditeit

M.J.B.TAPHOORN, C.VAN ES, R.H.J.M.GOOSKENS, M.DE VROEDE, A.JENNEKENS-SCHINKEL EN W.P.VANDERTOP

Dames en Heren,

De diagnose 'hersentumor' is, speciaal op de kinderleeftijd, een dramatisch bericht voor alle betrokkenen. Ook als de hersentumor histologisch goedaardig is, kan deze zich kwaadaardig gedragen door lokaal veel schade aan te richten en daarmee (neurologische) klachten en verschijnselen te veroorzaken. Het craniofaryngioom is, door zijn centrale ligging in de nabijheid van hypofyse, hypothalamus en chiasma opticum, daarvan een uitgesproken voorbeeld. Lokale behandeling kan het kind een uitstekende levensverwachting bieden, maar net als de tumor kan ook de therapie bijdragen aan ernstige morbiditeit. De volgende drie ziektegeschiedenissen illustreren de problemen rond behandeling en follow-up van deze patiënten.

Patiënt A is een jongen die op 13-jarige leeftijd tijdens vakantie in Zwitserland plotseling ging dubbelzien. Hij klaagde al enkele maanden over hoofdpijn. De oogarts in Zwitserland constateerde dubbelzijdig papiloedeem en liet een CT-scan van de hersenen maken. Deze scan, evenals een later vervaardigde MRI-scan, toonde een suprasellaire cysteuze tumor met compressie van het chiasma opticum en verwijding van de zijventrikels (figuur 1 en 2).

Na terugkeer in Nederland plaatste de neurochirurg een ventriculoperitoneale drain ter ontlasting van de hydrocefalus. Bij oogheelkundig onderzoek bedroeg de visus links 0,8, rechts 1,0 en was er een linkszijdige partiële homonieme hemianopsie. Er was geen endocriene disfunctie. De neurochirurg verwijderde 2 maanden na het ontstaan van de oogklachten de tumor, waarbij de hypofysesteel werd doorgenomen. Postoperatief trad uitval op van voorste en achterste hypofysefunctie, waarvoor suppletie plaatsvond met desmopressine (antidiuretisch hormoon), levothyroxine en hydrocortison, en later ook met geslachtshormonen en groeihormoon. De patholoog bevestigde het vermoeden van een cranio-

faryngioom. Een maand na de operatie volgde postoperatieve uitwendige bestraling (met rotatietechniek; 25 fracties van 2 Gy) vanwege resttumor op de postoperatieve MRI.

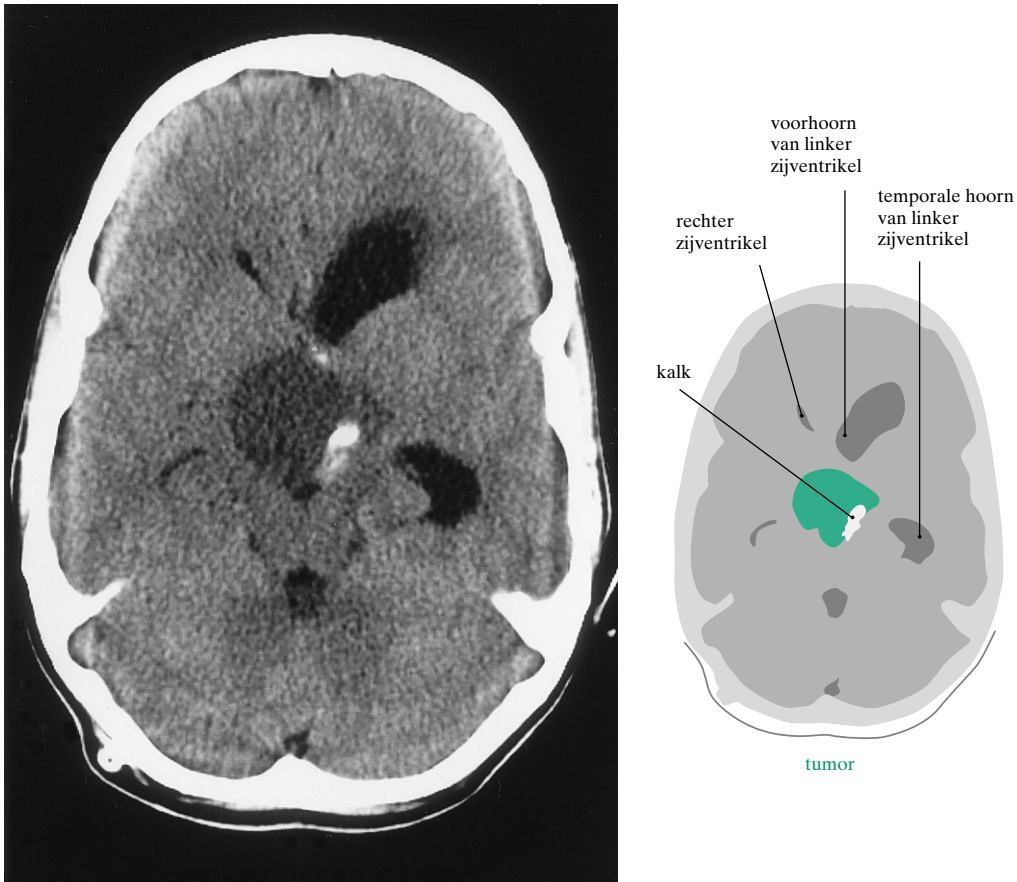
Toen lokaal een goede genezing was opgetreden, werd duidelijk dat de jongen zich niet kon handhaven op het gymnasium, waar hij tot aan zijn ziekte een uitmuntende leerling was: hij had problemen met inprenten en concentreren en hij was veel trager dan voorheen. Bij neuropsychologisch onderzoek was zijn intelligentiequotiënt (IQ) hooggemiddeld, aanzienlijk onder zijn geschatte oorspronkelijke niveau. Vanaf de operatie was eten een obsessie die in het gezin tot vrijwel continue controle leidde. Ondanks een dieet van 3350 kJ (800 kcal) per dag nam zijn gewicht in 6 maanden tijd ruim 10 kg toe. Patiënt viel overdag spontaan in slaap en hij werd somber, waarvoor hij enige tijd psychiatrisch begeleid werd. Uitgebreide analyse van zijn slaap-waakritme in een gespecialiseerd instituut voor slaaponderzoek leidde niet tot een diagnose.

Bij een controle 3 jaar later volgt hij speciaal mavo-onderwijs. Hij heeft het perspectief van een academische opleiding (nog) niet kunnen loslaten. Hij wordt nog steeds behandeld met suppletie van desmopressine, levothyroxine, hydrocortison, groeihormoon en geslachtshormonen. Ondanks een dieet en behandeling met de lipaseremmer orlistat weegt hij 109 kg bij een lengte van 1,74 m. Aanwijzingen voor hernieuwde groei van de tumor zijn er bij herhaald MRI-onderzoek niet.

Patiënt B is een uit Turkse ouders geboren meisje dat op 6-jarige leeftijd door de huisarts naar de kinderneuroloog werd verwezen wegens sinds enkele weken bestaande hoofdpijn met braken. Bij onderzoek werd beiderzijds in fundo papiloedeem gezien, waarop met spoed een CT-scan van de hersenen werd gemaakt. Er was ter plaatse van de sella turcica een cysteuze afwijking zichtbaar. Deze belemmerde de afvoer van het linker zijventrikel, waardoor hydrocefalus was ontstaan. Nog dezelfde dag werd door de neurochirurg een ventrikeldrain geplaatst, waarop haar klachten snel verminderden.

Haar lengte lag beneden P₃. Laboratoriumonderzoek liet normale waarden voor de bijnierschorsashormonen zien, wel was er een subklinische hypothyreoïdie. De serumconcentratie van 'insulin like growth factor' I (IGF-I; een maat voor de groeihormoonsecretie) was sterk verlaagd. Bij oogheelkundig onderzoek was de visus beiderzijds 1,0, maar was er een bitemporale gezichtsveldbeperking.

Universitair Medisch Centrum, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Neurologie: dr.M.J.B.Taphoorn, neuroloog.
Afd. Radiotherapie: mw.C.van Es, radiotherapeut-oncoloog.
Afd. Kinderneurologie: dr.R.H.J.M.Gooskens, kinderneuroloog; mw.dr.A.Jennekens-Schinkel, neuropsycholoog.
Afd. Kindergeneeskunde: mw.dr.M.de Vroede, kinderarts-endocrinoloog.
Afd. Neurochirurgie: prof.dr.W.P.Vandertop, neurochirurg (thans: Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit, afd. Neurochirurgie, Amsterdam).
Correspondentieadres: dr.M.J.B.Taphoorn (m.j.b.taphoorn@neuro.az.nl).



FIGUUR 1. Patiënt A. Transversale CT-snede van de hersenen. Centraal is de cysteuze tumor zichtbaar met kalk links aan de rand. De voor- en de temporaalhoorn van het linker zijventrikel zijn sterk vergroot, terwijl het rechter zijventrikel duidelijk verkleind is na inbrengen van een drain (op deze coupe niet zichtbaar).

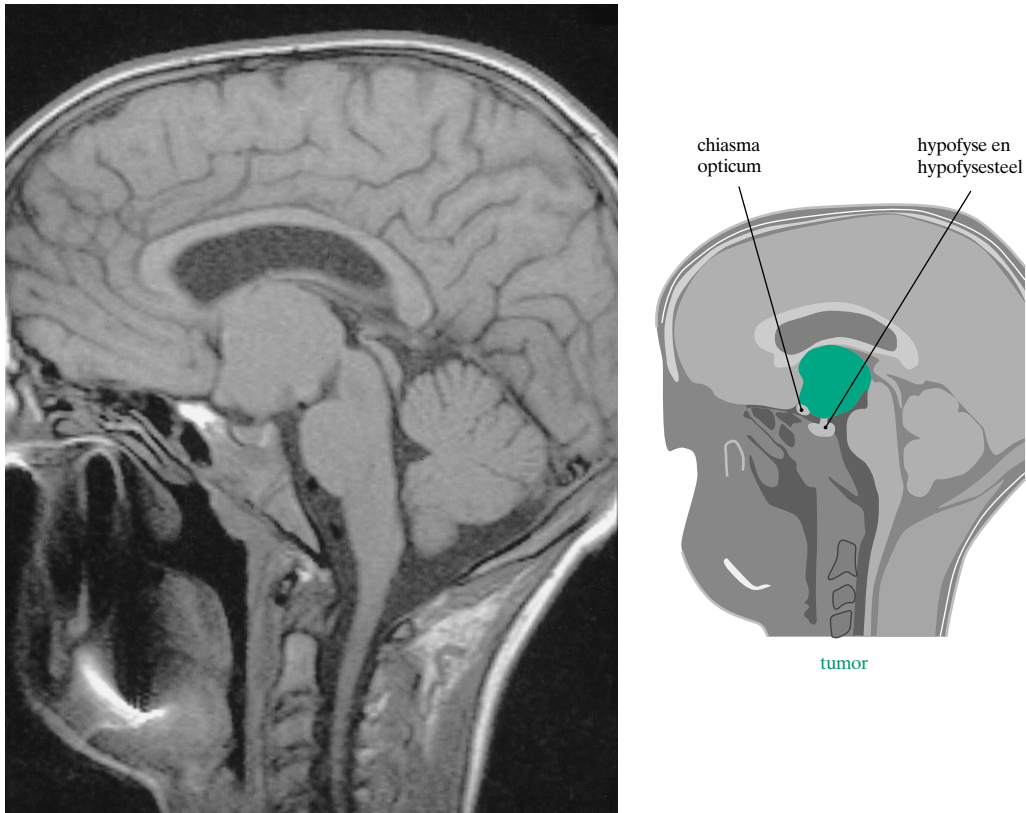
Twee weken later werd een subtotaal resectie verricht van de afwijking; bij pathologisch onderzoek bleek het om een craniofaryngoom te gaan. Postoperatief vond suppletie plaats met desmopressine, hydrocortison en levothyroxine. Na enkele weken vond bestraling plaats van het tumorbed (met de 3-veldentechniek; 30 fracties van 1,8 Gy).

Een jaar na de operatie werd gestart met groeihormoon-suppletie, waardoor het meisje in het volgende jaar 10 cm groeide. Door haar ziekte heeft zij moeten doubleren in het basisonderwijs. Op 10-jarige leeftijd is zij overgeplaatst naar een school voor langdurig zieke kinderen. Haar verbale-IQ-score bedraagt 75 en haar performante IQ slechts 66. Deze lage scores zijn niet alleen te verklaren uit haar niet-Nederlandse cultuur- en taalachtergrond. Herhaald MRI-onderzoek van de hersenen laat geen recidief van tumorgroei zien.

Patiënt C is een jongen die op 12-jarige leeftijd over toenemende hoofdpijn klaagde en ging braken. Al enkele maanden tevoren was hij duizelig en moe en zijn groei-curve boog toen al 3 jaar naar beneden af. Een maand later raakte hij kortdurend het bewustzijn kwijt waarbij hij schokken had in armen en benen. Bij neurologisch

onderzoek maakte hij een trage en afwezige indruk. Er was een gering piramidebaansyndroom aan de linker lichaamshelft met verhoogde peesreflexen en verminderde vaardigheid. De CT-scan van de hersenen toonde verwijding van de zijventrikels door een ruimte-innemende afwijking ter plaatse van het foramen interventriculair (foramen van Monro). Na plaatsing van drains in beide zijventrikels knapte patiënt op en werd de hoofdpijn minder. Het aanvullend onderzoek liet een verlaagde IGF-1-concentratie, verminderde gezichts-scherpte en een partiële rechtszijdige homonieme hemianopsie zien. Een week na plaatsing van de drains werd door de neurochirurg een totale resectie van de afwijking verricht, waarbij de hypofysesteel moest worden doorgenomen.

Pathologisch onderzoek toonde een craniofaryngoom aan met een sterke gliotische reactie aan de snijranden. Postoperatief was er panhypopituitarisme, waarvoor behalve desmopressine suppletie van schildklier- en bijnierschors-hormoon noodzakelijk was; in een later stadium werd tevens gestart met groeihormoon en geslachtshormoon. Omdat op een postoperatieve scan aankleurend weefsel ontbrak, werd geen postoperatieve radiotherapie gegeven. Vanwege een moeizaam post-



FIGUUR 2. Patiënt A. Midsagittale MRI-sneede van de hersenen. De boven de sella turcica gelegen tumor geeft compressie op het chiasma opticum en de hypothalamus die door de tumor niet meer zichtbaar is. De hypofyseachterkwab is hyperdens (wit), de voorkwab is grijs.

operatief herstel met apathie, traagheid, visusklachten en agressieve buien verbleef hij enige maanden in een revalidatiecentrum en volgde onderwijs op een mytyl-school. In dezelfde periode werd hij opgenomen wegens dehydratie, die het gevolg was van een ontregelde diabetes insipidus en een gestoord dorstpatroon. Behalve desmopressinebehandeling was het ook noodzakelijk hem dagelijks een minimale vochtinname op te leggen. Nadien werd hij een aantal malen opgenomen met een hypothermie (minimaal 31,7°C), terwijl in de zomermaanden een subfebriële temperatuur ontstond zonder dat er een infectie was. Door aangepaste kleding kwamen de extreme temperatuurschommelingen onder controle. Hij kwam ook in contact met een RIAGG en de kinderpsychiater in verband met depressiviteit, ernstige vraatzucht en overgewicht. Hij werd tijdelijk behandeld met antidepressiva en kreeg een hypocalorisch dieet (3350 kJ per dag) voorgeschreven. In de maanden na de operatie werden neuropsychologische functiestoornissen vastgesteld. De grote discrepantie tussen de ruim gemiddelde verbale intelligentie (IQ: 108) en de zwakke performale intelligentie (IQ: 78) verminderde in de loop van twee jaar.

Op 17-jarige leeftijd, 5 jaar na de diagnose, wordt hij nog begeleid door de kinderpsychiater voor depressiviteit en abnormaal eetgedrag. Hij voltooide met succes de

mavo. Aanwijzingen voor recidieftumorgroei zijn er bij herhaald beeldvormend onderzoek niet.

Het craniofaryngioom is een histologisch goedaardige tumor waarvan de precieze oorsprong onduidelijk is. Waarschijnlijk gaat de tumor uit van niet-geïnvolveerde resten van de aanleg van de hypofysevoorkwab (het zogenaamde zakje van Rathke) of van ectopisch epitheel van de embryonale mond-keelholte.¹ De tumor bestaat uit congenitale resten epitheel die in de loop van de jaren uitgroeien tot solide partijen en vaak meerdere cysten met verhoornend epitheel dat, door de aanwezigheid van cholesterolkristallen, leidt tot een olieachtige inhoud van de cyste. Ook kunnen verkalkingen in de tumor ontstaan.

Het craniofaryngioom manifesteert zich bij kinderen meestal tussen het 5e en 15e levensjaar, komt bij jongens en meisjes in dezelfde frequentie voor en maakt ongeveer 10% uit van alle intracranieële tumoren op de kindereleeftijd.¹ Vanwege de ligging in de nabijheid van hypofyse, hypothalamus, chiasma opticum en bodem van het derde ventrikel zijn de eerste klachten en verschijnselen divers van aard. Door compressie van het derde ventrikel of het foramen interventriculare ontstaat een obstructiehydrocefalus met hoofdpijn, braken, visusdaling en bewustzijnsstoornissen (patiënten A, B en C).

Op de kinderleeftijd is dit de meest voorkomende presentatie van het craniofaryngioom.² Directe compressie van het chiasma opticum leidt eveneens tot verlies van gezichtsscherpte en gezichtsvelduitval (patiënten A, B en C). Klassiek is een bitemporale gezichtsveldbeperking (patiënt B), maar door een laesie van de uit het chiasma ontspringende tractus opticus kan de gezichtsvelduitval ook anders zijn (patiënten A en C). Vertraagde groei is een uiting van een hypofysaire stoornis (patiënten B en C), terwijl leer- en gedragsstoornissen berusten op hypothalamische disfunctie.

Op de CT- of MRI-scan van de hersenen wordt doorgaans een deels cysteuze suprasellaire afwijking gezien waarin zich kalk bevindt (patiënten A en B). De differentiatie diagnose bij een dergelijke afwijking omvat een (epi)dermoidcyste, een germinoom, een glioom, een hamartoom of een hypofysetumor. Andere afwijkingen op deze plaats zijn sarcoïdose of histiocytose.¹

Zowel voor het stellen van de diagnose als voor het verwijderen van zoveel mogelijk tumorweefsel is een operatie noodzakelijk. Het craniofaryngioom zit doorgaans erg vast aan het omringende gezonde weefsel (hypofyse, hypothalamus, chiasma opticum, vasculaire structuren) dat door operatie gemakkelijk kan beschadigen en tot ernstige morbiditeit kan leiden.^{1 2} Hoewel de neurochirurg in principe een totale verwijdering nastreeft, kunnen de risico's hiervan te groot zijn. Over een minder radicale operatie van het craniofaryngioom en een grotere rol voor postoperatieve radiotherapie bestaat echter geen consensus in de literatuur en vergelijkende onderzoeken zijn hieromtrent ook niet verricht.^{3 4} Echter, bij een groot risico op beschadiging door een totale resectie verdient partiële verwijdering gevolgd door bestraling de voorkeur.²

Het doel van bestraling is het voorkómen van een lokaal recidief dat optreedt indien een tumorrest wordt achtergelaten, hetgeen moet worden vastgelegd op een postoperatieve CT- of MRI-scan. Het doelvolumen wordt op deze postoperatieve scan bepaald. Kleine tumoren kunnen eventueel stereotactisch worden bestraald, mits de tumordiameter slechts enkele centimeters bedraagt.⁵ Vanwege een negatieve invloed van radiotherapie op de myelinisatie van het centrale zenuwstelsel wordt in het algemeen geen radiotherapie gegeven aan kinderen jonger dan 3 jaar. Ook bij oudere kinderen kan postoperatieve bestraling op kortere of langere termijn tot beschadiging van oogzenuwen, hypofyse, hypothalamus en vaatstructuren leiden.¹

Uit twee retrospectieve onderzoeken van kinderen met een craniofaryngioom blijkt dat 20-40% binnen 5 jaar na operatie opnieuw groei van de tumor vertoont.^{6 7} Toch is de uiteindelijke prognosis quoad vitam voor deze kinderen niet slecht: de 10-jaarsoverleving in het onderzoek met 61 kinderen is 91% en in dat met 30 kinderen is na 5 jaar nog 95% in leven. De sterfte wordt minder vaak veroorzaakt door een lokaal recidief dan door indirecte complicaties als gevolg van de tumor: bijvoorbeeld bijnierschorsinsufficiëntie in combinatie met een infectie. Van de 11 kinderen met een craniofaryngioom die in de afgelopen 10 jaar in Utrecht werden ge-

opereerd, is er 1 indirect aan de tumor overleden (morbiditeit obesitas) en zijn 2 kinderen in verband met recidiefgroei opnieuw geopereerd.

De gunstige overleving gaat echter gepaard met ernstige morbiditeit, die bij veel van deze kinderen de kwaliteit van leven zeer nadelig beïnvloedt. Stoornissen van het gezichtsvermogen, variërend van gezichtsvelduitval tot blindheid, dragen in belangrijke mate hieraan bij.⁸ Bij slechts 3 van 46 kinderen uit 2 eerdere onderzoeken was er géén uitval van hypofysefuncties na operatie al dan niet gevolgd door bestraling.^{4 9} De levenslange substitutie met schildklier-, groeihormoon en geslachtshormonen verloopt doorgaans probleemloos, hetgeen voor antidiuretische- en bijnierschorsormoon niet het geval is. Diabetes insipidus kan gemakkelijk ontsporen, hetgeen ook samenhangt met een gestoord dorstgevoel bij deze patiënten. Het bijnierschorsormoon dient adequaat verhoogd te worden bij intercurrente ziekten of een stresssituatie (bijvoorbeeld een operatie).

Voor hypothalamische uitval bestaat, in tegenstelling tot hypofysaire uitval, geen suppletie. Beschadiging van de hypothalamus kan tot beschadiging van het dorstcentrum en dientengevolge dehydratie leiden of tot schade aan het eet-verzadigingscentrum met vraatzucht en overgewicht als gevolg (patiënten A en C). Behandeling van de obesitas met een dieet of een lipaseremmer (orlistat) is bij deze kinderen uiterst moeizaam. Gedragsstoornissen (patiënten A en C), veranderingen in het dag-nachtritme (patiënt A) en veranderde temperatuurregulatie (patiënt C) berusten eveneens op beschadiging van de hypothalamus. De intellectuele achteruitgang die bij alledrie de patiënten in meer of mindere mate is opgetreden, hangt waarschijnlijk ook samen met deze hypothalamische beschadiging: een verminderde motivatie is een direct gevolg van een laesie van de hypothalamus. Toch is de precieze oorzaak van cognitieve schade bij deze kinderen onbekend. Van de 11 kinderen met een craniofaryngioom die in ons ziekenhuis zijn behandeld, hebben er slechts 3 géén tekenen van een hypothalamische beschadiging.

Het is te begrijpen dat genoemde schade door de tumor en de behandeling de patiënt en zijn omgeving ook psychosociaal zwaar belasten. Doublure van een klas/groep en overplaatsing naar een ander schooltype zijn veelvoorkomende secundaire gevolgen van de ziekte die, evenals de cognitieve en affectieve veranderingen van het kind, leiden tot verlies van vrienden en klasgenoten. Verandering van het uiterlijk door overgewicht draagt in de puberteit ook niet bij tot een normale ontwikkeling. Ook de veranderde rol van het zieke kind in het gezin kan psychosociale problemen veroorzaken. Begeleiding door kinderpsycholoog, maatschappelijk werkende en huisarts zorgt dat problemen op dit terrein tijdig worden gesignaleerd. Een onderzoek naar gedrag en cognitief functioneren bij kinderen die behandeld zijn voor een craniofaryngioom laat zien dat stoornissen van het gedrag veel vaker vóórkomen dan cognitieve schade.¹⁰ Eigen inventarisatie wees op een breed spectrum van psychosociale en emotionele problemen die niet tumor-specifiek zijn (M.Morcus, schriftelijke mededeling, 1999).

Kinderen met een neuro-oncologische aandoening, waaronder het craniopharyngioom, moeten multidisciplinair behandeld en begeleid worden. In de werkgroep Kinderneuro-oncologie in Utrecht gebeurt dit maandelijks door kinderneuroloog, neurochirurg, kinderoncoloog, radiotherapeut-oncoloog, kinderarts-endocrinoloog, neuro-oncoloog, kinder(neuro)psycholoog en maatschappelijk werkende. Op deze wijze kan voorkomen worden dat kinderen onnodig door teveel specialisten gecontroleerd worden en kan bevorderd worden dat zij en hun ouders bij de juiste discipline komen en niet 'tussen wal en schip' geraken.

Dames en Heren, de meeste kinderen met een craniopharyngioom kunnen dankzij behandeling wel overleven, maar ondervinden veelal ernstige hinder van endocriene disfunctie, intellectuele achteruitgang, gedragsstoornissen of visusverlies. Met een multidisciplinaire behandeling en begeleiding van patiënt en zijn ouders of verzorgers kan men de morbiditeit niet verhelpen, maar wel problemen tijdig op het spoor komen en daarmee schade voorkomen.

ABSTRACT

Craniopharyngioma in children: 'benign' brain tumour with substantial morbidity. – The craniopharyngioma is a histologically benign tumour, mainly occurring in childhood. Neurosurgical treatment, in some of these patients in combination with external radiotherapy, results in a fair prognosis for children with craniopharyngioma. However, the central localisation of this tumour in the brain, damage of surrounding structures due to tumour growth, as well as the adverse effects of treatment will result in substantial morbidity in many patients. The first patient, a 13-year-old boy, presented with symptoms and signs of increased intracranial pressure. Following operation he was treated with radiotherapy, and up to 4 years after the operation there was no tumour recurrence. However, he experienced endocrine, visual, hypothalamic and intellectual disturbances due to the disease and its treatment. The second patient, a 6-year-old girl, presented with hydrocephalus due to the tu-

mour, but also had growth retardation. After operation and radiotherapy, she had visual, endocrine, and intellectual dysfunction, but there were no signs of tumour recurrence. The third patient, an 12-year-old boy, already had growth retardation several years before he presented with neurological dysfunction. He received no postoperative radiation, as all tumour tissue could be removed. He had visual, hypothalamic, endocrine and intellectual disturbances but until nearly 6 years after the operation, there was no tumour recurrence. The morbidity due to the tumour and its treatment has a negative impact on the patient's quality of life. A multidisciplinary treatment and follow-up of these children cannot avoid this morbidity but may result in a timely observation of problems and thereby prevent unnecessary damage.

LITERATUUR

- 1 Scott RM, Pomeroy LS, Tarbell NJ. Craniopharyngioma. In: Black PMcL, Loeffler JS, editors. *Cancer of the nervous system*. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p. 414-22.
- 2 Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg* 1999;90:237-50.
- 3 Khafaga Y, Jenkin D, Kanaan I, Hassounah M, Al Shabanah M, Gray A. Craniopharyngioma in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:601-6.
- 4 Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* 1992;76:47-52.
- 5 Prasad D, Steiner M, Steiner L. Gamma knife surgery for craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;134:167-76.
- 6 Hetelekidis S, Barnes PD, Toa ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, et al. 20-year experience in childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:189-95.
- 7 Fisher PG, Jenab J, Gopldthwaite PT, Tihan T, Wharam MD, Foer DR, et al. Outcomes and failure patterns in childhood craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst* 1998;14:558-63.
- 8 Abrams LS, Repka MX. Visual outcome of craniopharyngioma in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:223-8.
- 9 Honegger J, Buchfelder M, Fahlbusch R. Surgical treatment of craniopharyngiomas: endocrinological results. *J Neurosurg* 1999;90:251-7.
- 10 Riva D, Pantaleoni C, Devoti M, Saletti V, Nichelli F, Giorgi C. Late neuropsychological and behavioural outcome of children surgically treated for craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst* 1998;14:179-84.

Aanvaard op 19 april 2000

Commentaren

Spina bifida: preventief beleid kan effectiever

P.G.BARTH EN R.A.HIRASING

De naam 'spina bifida' – letterlijk: gespleten doornuitsteeksel – is eigenlijk een eufemisme. In werkelijkheid duidt de term op een segmentaal defect, meestal lumbo-

Zie ook de artikelen op bl. 1732 en 1736.

Emma Kinderziekenhuis-AMC, afd. Kinderneurologie, Postbus 22.600, 1100 DE Amsterdam.

Prof.dr.P.G.Barth, kinderneuroloog.

TNO Preventie en Gezondheid, divisie Jeugd, Leiden.

Dr.R.A.Hirasing, kinderarts-epidemioloog.

Correspondentieadres: prof.dr.P.G.Barth (p.g.barth@amc.uva.nl).

sacraal gelegen, in de ontwikkeling van de neurale plaat tot neurale buis. De sluiting van de neurale buis vindt in de eerste 4 weken van de zwangerschap plaats. Het kind dat na een voldragen zwangerschap met spina bifida geboren wordt, is in de meeste gevallen ernstig gehandicapt en heeft zelfs bij inzet van alle therapeutische mid-