



Corso di dottorato di ricerca in:

“Alimenti e Salute Umana”

Ciclo XXXI

Titolo della tesi

**“VALUTAZIONE DELL’OUTCOME POST-OPERATORIO IN
PAZIENTI PEDIATRICI SOTTOPOSTI AD INTERVENTO
NEURO-CHIRURGICO PER NEOPLASIA DEL SISTEMA
NERVOSO CENTRALE”**

Dottorando

Tosolini Raffaello

Supervisore

Prof. Damante Giuseppe

Anno 2018

INDICE

1	PREFAZIONE.....	Pag. 4
2	ABSTRACT.....	Pag. 5
3	INTRODUZIONE.....	Pag. 7
3.1	Le neoplasie del sistema nervoso centrale in età pediatrica.....	Pag. 7
3.2	Classificazione.....	Pag. 12
3.2.1	Tumori della serie astrocitaria.....	Pag. 15
3.2.2	Ependimomi.....	Pag. 19
3.2.3	Tumori embrionari.....	Pag. 20
3.2.4	Tumori della regione sellare.....	Pag. 23
3.2.5	Tumori a cellule germinali.....	Pag. 25
3.2.6	Tumori neuronali e misti neuronali-gliali.....	Pag. 26
3.2.7	Meningiomi.....	Pag. 28
3.2.8	Altri istotipi.....	Pag. 29
3.3	Outcome nel paziente pediatrico neuro-oncologico.....	Pag. 29
3.3.1	Outcome cognitivo.....	Pag. 30
3.3.2	Outcome neurologico.....	Pag. 34
3.3.3	Sindrome della fossa cranica posteriore e cervelletto.....	Pag. 36
3.3.4	Outcome globale nel post-operatorio	Pag. 39
3.3.4.1	Problematiche legate alla circolazione liquorale	Pag. 40
3.3.4.2	Complicanze infettive	Pag. 45
3.3.4.3	Crisi epilettiche	Pag. 47
3.3.4.4	Iponatremia.....	Pag. 48
3.3.4.5	Complicanze endocrinologiche.....	Pag. 49
4	SCOPO DELLO STUDIO.....	Pag. 52
5	MATERIALI E METODI.....	Pag. 53
5.1	Popolazione dello studio.....	Pag. 53
5.2	Procedura dello studio.....	Pag. 54
5.3	Analisi statistica.....	Pag. 65

6 RISULTATI.....	Pag. 66
6.1 Caratteristiche del campione.....	Pag. 67
6.2 Localizzazione.....	Pag. 68
6.3 Istologia	Pag. 68
6.4 Outcome post-operatorio.....	Pag. 71
6.4.1 Complicanze legate alla circolazione liquorale.....	Pag. 71
6.4.2 Complicanze infettive.....	Pag. 75
6.4.3 Complicanze neurologiche e vascolari.....	Pag. 78
6.4.4 Iponatremia	Pag. 80
6.4.5 Outcome globale.....	Pag. 81
7 DISCUSSIONE.....	Pag. 83
7.1 Eventi post-operatori.....	Pag. 90
7.2 Complicanze significative mortalità e degenza.....	Pag. 107
7.3 Limiti e punti di forza dello studio.....	Pag. 113
8 CONCLUSIONI.....	Pag. 114
9 BIBLIOGRAFIA.....	Pag. 116
10 ALTRI STUDI DI NEURO-ONCOLOGIA PEDIATRICA.....	Pag. 126
10.1 Biologia molecolare	Pag. 126
10.1.1 Mutazioni di BRAF.....	Pag. 127
10.1.2 Mutazioni di IDH.....	Pag. 129
10.2 Sintomi di presentazione e latenza diagnostica.....	Pag. 136
10.3 Altro.....	Pag. 148
11 ALTRI STUDI.....	Pag. 149
12 RIEPILOGO PUBBLICAZIONI RECENTI.....	Pag. 151

1 PRAFAZIONE

Le neoplasie del sistema nervoso centrale in età pediatrica sono una continua sfida per il neuro-oncologo sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico e della gestione delle sequele a lungo termine. Tali neoplasie sono relativamente rare ma complessivamente rappresentano i più frequenti tumori solidi del bambino. Nella nostra realtà clinica ci troviamo ad affrontare circa 10 nuove diagnosi all'anno e la gran parte di questi bambini viene sottoposta ad intervento neurochirurgico di resezione della lesione o di biopsia della stessa per caratterizzazione istologica. Una certa quota di pazienti inoltre prosegue con gli eventuali trattamenti chemio e/o radioterapici previsti dai vari protocolli di cura mentre molti altri vengono seguiti per anni per il follow-up di malattia e per gli eventuali effetti avversi a breve e lungo termine. Nel complesso pertanto presso il nostro centro viene seguito un ampio gruppo di bambini con storia di neoplasia del sistema nervoso centrale, in stretta collaborazione multidisciplinare con neurochirurghi, patologi, neuroradiologi, radioterapisti e specialisti delle varie branche, sia da un punto di vista diagnostico che riabilitativo.

Durante il mio dottorato di ricerca mi sono occupato della gestione clinica di questi pazienti e dell'avvio di alcuni progetti di ricerca, in collaborazione con gli altri colleghi che si occupano di Oncologia Pediatrica presso la nostra Clinica. Ci siamo interessati in particolare dell'approfondimento di tematiche inerenti la fase di diagnosi clinica (studio dei sintomi di presentazione e della latenza diagnostica), istologica e di biologia molecolare (mutazioni di BRAF e di IDH) e dell'approfondimento del follow-up neuro-psicologico e neuro-cognitivo, in collaborazione con la Neuropsichiatria infantile. La mia tematica di ricerca principale è stata lo studio dell'outcome precoce post-operatorio di questi bambini, argomento poco studiato in letteratura ma di possibile grande impatto nella gestione di questi pazienti molto complessi. Nel nostro lavoro abbiamo voluto analizzare punti di forza e limiti del nostro contesto clinico di ospedale terziario ma di tipo generalista nella diagnosi e della gestione di questi possibili eventi avversi anche in confronto con le più importanti realtà specialistiche pediatriche internazionali, nell'ottica di una revisione qualitativa del nostro operato.

2 ABSTRACT

Title: Evaluation of the post-operative outcome in neurosurgical pediatric patients with central nervous system tumors

Purpose: The aim of this study is to analyze the early outcome of the post-operative (PO) period in terms of significant adverse events rate in neurosurgical pediatric patients with central nervous system tumors (CNS) at our institution, to identify possible risk factors for the occurrence of these events and to compare our results with published data.

Materials and methods: We prospectively recorded the PO data of children (0-16 years) with Central Nervous System tumors operated on between 2009 and 2018 at our institution and retrospectively reviewed them. We evaluated the occurrence of infections, seizures, hyponatremia, new neurological deficits, hemorrhages, ischemia, and cerebrospinal fluid related complications. We applied the consensus definitions proposed by the Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group and by the CDC in order to obtain data comparable with previous studies. In our analysis we considered the adverse events which occurred during the inpatient stay or within 30 days of surgery.

Results: We reviewed the PO period of 78 procedures (54% M, mean age 9,1). 58% of children underwent tumor gross total resection, 31% partial removal and 11% a surgical biopsy. The tumor was supratentorial in 59%, infratentorial in 37% and located in the spinal cord in 4%. Seventy-three percent of patients underwent a first surgical procedure while the rest a reintervention. Astrocytic tumor was the most frequent histological diagnosis (55 %). Six percent of children developed

Hydrocephalus, 5 % a maior cerebrospinal fluid leakage and 8 % a significant pseudomeningocele. Forty-nine percent of children developed fever and 87 % were treated with an antibiotic. In 20 % of procedures the PO period was associated with some kind of infection but only 6 % of children experienced a CNS or shunt infection. Patients in 19 % of occasion developed a new moderate to severe neurological deficit and seizures occurred in 5 %. We recorded no hemorrhages, 4 % ischemic events and 23 % of patients experienced Hyponatremia but only 4 % a cerebral salt-wasting syndrome and 4 % a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

The mortality rate was 0% while 31% of operations were linked to at least one significant adverse event (SAE). On logistic regression analysis we found that radical procedures have a 79 % and supratentorial tumors a 87 % lower risk of SAE in the PO period in comparison with partial removal/biopsy and infratentorial/spinal (p 0,009 and p 0,003). The mean PO hospital and intensive care unit length of stay in procedures linked with at least one SAE was 34.2 days (SD26.6) and 9.5 days (SD 19.3) respectively, which was statistically significantly longer than what we found in procedures with no SAE events (p<0.00001, p<0.005).

Conclusions:

Our SAE rate in a general tertiary hospital is high but comparable to other important international pediatric institutions using the same system. Earlier recognition of risk factors and post-operative adverse events is fundamental for patient management and could affect long term outcome. This research will provide useful data to improve the quality of treatments delivered to children with CNS tumors after surgery, continuous surveillance is needed.

3 INTRODUZIONE

3.1 Le neoplasie del Sistema Nervoso Centrale in età Pediatrica

Le neoplasie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) rappresentano il più comune tumore solido nel bambino e comprendono differenti istologie che complessivamente ammontano a più del 20% di tutte le diagnosi di cancro in età pediatrica risultando i secondi tumori in questa classe di età dopo le leucemie e la più importante causa di sequele a lungo termine in oncologia pediatrica (Fischer et al., 2016; Pollack, 2011).

Per lungo tempo si è ritenuto che l'incidenza dei tumori cerebrali in età pediatrica fosse in aumento ma quest'ipotesi attualmente è stata rifiutata attribuendo invece l'aumento dei casi ad una maggior sorveglianza e ad un miglioramento delle tecniche diagnostiche (Gupta et al., 2010; Chalil et al., 2016). Attualmente l'incidenza è tra 2.76 e 4.28 per 100,000 bambini/anno (Fischer et al., 2016; Mekitarian et al., 2012) e queste patologie risultano essere la principale causa di mortalità e morbilità per tumore (Wells et al., 2015) con un tasso di mortalità annuale di 0,7/100.000 sebbene in parallelo la sopravvivenza sia notevolmente aumentata nelle ultime decadi (Ostrom et al., 2016).

Le neoplasie del SNC vengono classificate in base alla sede, all'istologia ed al pattern molecolare e genetico. Si distinguono primariamente tumori sopratentoriali (cioè localizzati a livello degli emisferi, dei ventricoli laterali e nella linea mediana), sottotentoriali (cioè a livello di cervelletto, quarto ventricolo e tronco encefalico) e del midollo spinale. I sopratentoriali sono il 40-60% delle neoplasie pediatriche del SNC e sono prevalentemente composti da gliomi di basso grado (Gupta et al., 2010).

La classificazione di queste neoplasie è condivisa con la popolazione adulta sebbene in età pediatrica vi siano delle caratteristiche peculiari che fanno sì che pochi gruppi istologici (gliomi, medulloblastomi, craniofaringiomi) rappresentino la grande maggioranza delle neoplasie riscontrate mentre le restanti diagnosi, comprendenti anche istotipi tumorali relativamente frequenti in età adulta, risultino molto più rare (Bartolozzi et al., 2013). Nelle diverse età ci sono inoltre istologie più frequenti come ad esempio il medulloblastoma, tumore embrionario tipico dell'età prescolare o il craniofaringioma, più frequente in adolescenza. L'istologia più frequente a tutte le età è rappresentata dai gliomi, famiglia di neoplasie che deriva dalle cellule gliali e che in età pediatrica si presenta più spesso con un basso grado (Chalil et al., 2016).

WHO grades of select CNS tumours			
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
Other astrocytic tumours		Tumours of the pineal region	
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma	IV
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Ependymal tumours		Embryonal tumours	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-aitered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Other gliomas		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Angiocentric glioma	I	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Chordoid glioma of third ventricle	II	Schwannoma	I
Choroid plexus tumours		Neurofibroma	I
Choroid plexus papilloma	I	Perineurioma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Choroid plexus carcinoma	III	Meningiomas	
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours		Meningioma	I
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Atypical meningioma	II
Gangliocytoma	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Ganglioglioma	I	Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Anaplastic ganglioglioma	III	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Haemangioblastoma	I
		Tumours of the sellar region	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

Tabella 1: Grading in accordo con la classificazione WHO 2016 dei tumori del SNC (Louis et al., 2016). Il grading istologico rappresenta l'aggressività e lo stadio di differenziazione cellulare del tumore. Per bassi gradi si intendono neoplasie I e II grading mentre quelle di III e IV sono considerate più aggressive.

L'eziologia dei tumori del SNC non è nota ma negli anni sono state riscontrate alcune condizioni predisponenti come alcune sindromi genetiche rare quali la Turcot o la Li-Fraumeni, in particolare per talune istologie tumorali (Chintagumpala et al., 2015).

I tumori del SNC in età pediatrica sono una continua sfida terapeutica a causa del diverso comportamento biologico e del contesto unico di un sistema nervoso in fase di sviluppo e richiedono un approccio flessibile e personalizzato (Gupta et al., 2010). La gestione di questi bambini richiede un percorso multidisciplinare tra professionisti con competenze neurochirurgiche, neuroncologiche, riabilitative, neuropatologiche, neuroradiologiche, radioterapiche ed endocrinologiche (Chintagumpala et al., 2015).

La diagnosi di neoplasia del SNC è basata sul sospetto clinico e successivamente su una conferma radiologica, preferenzialmente con uno studio di risonanza magnetica. La diagnosi istologica si rende necessaria in un secondo momento nella gran parte dei casi per pianificare il trattamento e valutare la prognosi (Fischer et al., 2016).

La presentazione clinica è variabile e può associarsi ai segni e sintomi tipici dell'ipertensione endocranica (cefalea, vomito, papilledema) o con un aumento della circonferenza cranica nei bambini più piccoli. Si può associare inoltre una sintomatologia specifica in relazione alla sede di sviluppo della neoplasia con segni focali quali perdita della memoria, convulsioni, alterazioni del visus, emiparesi, atassia (Fischer et al, 2016).

Numerosi passi avanti son stati compiuti negli ultimi anni nel campo della chirurgia e delle terapie adiuvanti, con un significativo miglioramento della sopravvivenza e dell'outcome di questi pazienti, sebbene alcune forme di tumore come il glioma maligno o il glioma diffuso pontino conservino una prognosi scadente (Pollack et al, 2011). Vengono inoltre riportate delle differenze significative di sopravvivenza e di incidenza di queste patologie negli Stati Uniti legate a fattori etnici e di genere nelle diverse fasce d'età come esemplificato in figura 1 (Holmes et al., 2018).

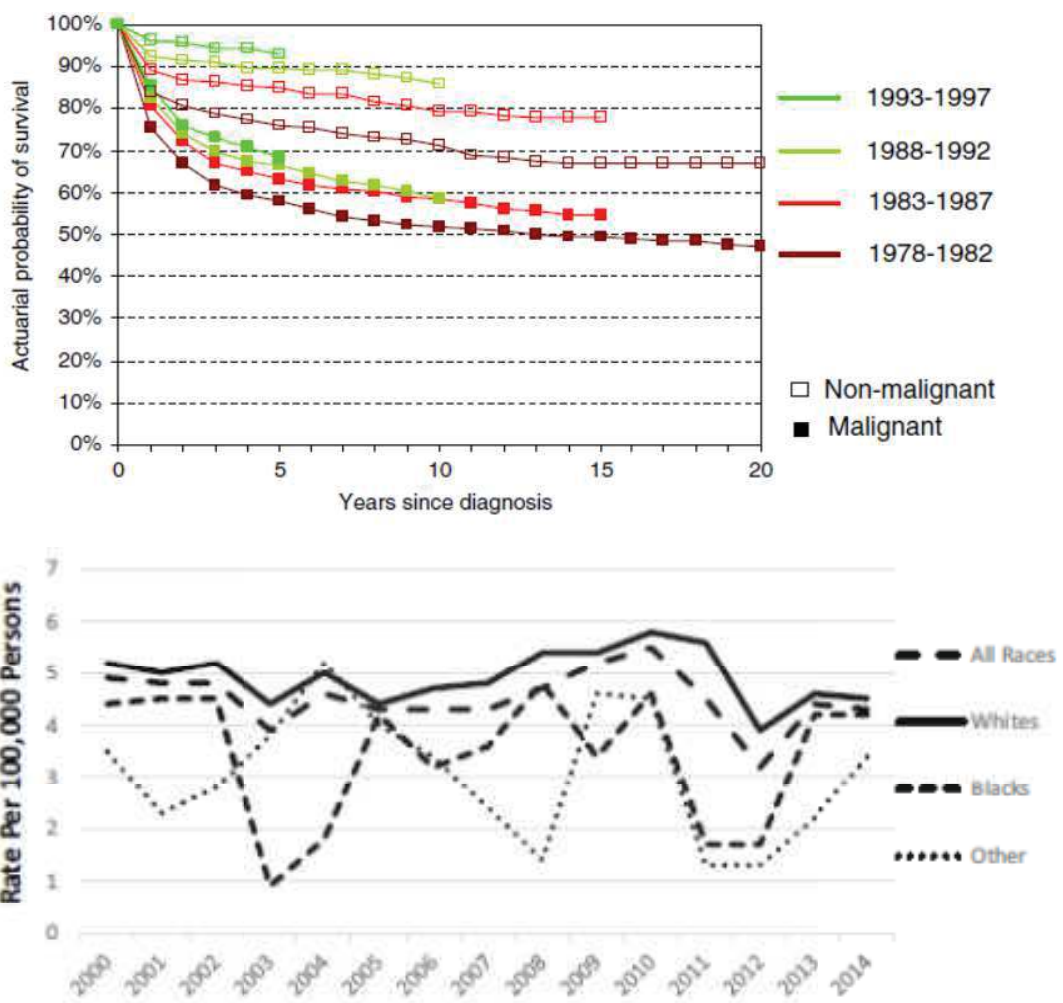


Figura 1: Curve di sopravvivenza 0–14 anni in Europa (1978–1997) e di incidenza 1-4 anni per anno di diagnosi ed etnia negli USA (Peris bonet et al., 2006, Holmes et al., 2018).

La neurochirurgia rappresenta il primo e fondamentale approccio per la maggior parte dei tumori cerebrali ed in particolare nei gliomi di basso grado una resezione completa è spesso l'unica terapia necessaria (Chalil et al., 2016). L'intervento chirurgico ha più obiettivi: ottenere del tessuto per la diagnosi, rimuovere la lesione e ripristinare una normale circolazione del liquor. Le moderne tecniche di neuroimaging possono assistere il neurochirurgo prima durante e dopo l'intervento per mirare ad ottenere una resezione quanto più ampia possibile e ridurre la morbidità legata all'aggressione di strutture circostanti (Heuer et al., 2007). Se il chirurgo riesce ad ottenere una resezione completa della lesione si registrano i migliori tassi di sopravvivenza ma occasionalmente l'intervento chirurgico non è l'opzione migliore poiché può esporre ad un rischio di morbidità talmente alto da controindicarlo (Fischer et al., 2016). Alcune localizzazioni infatti sono particolarmente aggredibili mentre altre risultano di più difficile approccio; per esempio l'exeresi chirurgica radicale di un tumore della fossa posteriore è attualmente possibile nel 70-80% dei casi (Bartolozzi et al., 2013). L'intervento neurochirurgico espone non solo ad un più o meno elevato rischio intraoperatorio (dipendente da molteplici fattori tra i quali la localizzazione e l'istologia) ma anche ad un consistente rischio nel post-operatorio, che può concretizzarsi nello sviluppo di infezioni, emorragie, idrocefalo, danni neurologici subentranti o ematomi (Fischer et al., 2016).

La chemioterapia viene prevista come trattamento adiuvante o neoadiuvante per molti tipi di tumori del SNC in dipendenza dei diversi protocolli di trattamento attualmente in uso. I regimi di trattamento possono essere molto diversi per intensità, durata e molecole impiegate in ragione dalle caratteristiche anatomopatologiche della lesione, dalla sua estensione e dall'età del bambino. Protocolli che utilizzano regimi combinati di radioterapia e chemioterapia sono ormai universalmente accettati, in particolare per le neoplasie di alto grado come i medulloblastomi ed in alcuni regimi di trattamento viene previsto il trapianto autologo di cellule staminali come rescue therapy (Fischer et al., 2016). Permangono peraltro alcune istologie tumorali dove l'utilizzo della chemioterapia rimane controverso come i gliomi diffusi pontini e l'ependimoma (Fischer et al., 2016). Come per il trattamento di altre forme tumorali extra craniche i limiti della chemioterapia tradizionale per i tumori del SNC sono l'assenza di specificità per le cellule maligne con la possibilità di gravi effetti collaterali e lo sviluppo di meccanismi di resistenza della neoplasia. Oltre a ciò si aggiunge l'accessibilità del farmaco al tumore a

causa della barriera ematoencefalica che rende più difficile l'utilizzo di molecole non liposolubili. Alcuni tra i farmaci più utilizzati classicamente nel trattamento delle neoplasie cerebrali sono le nitrosuree, gli antimetaboliti, il metotressato, gli alcaloidi della vinca, i derivati del platino, la procarbazina e le epipodofillotossine (Bartolozzi et al., 2013). Per tali ragioni attualmente sono in corso lo sviluppo di numerose terapie mirate con agenti biologici che possano ridurre gli effetti collaterali, siano diretti contro mutazioni tumore-specifiche e che abbiano una maggiore penetrazione a livello del SNC (Fischer et al., 2016).

La radioterapia rimane una componente irrinunciabile del trattamento multidisciplinare dei tumori del SNC, in particolare in alcuni sottotipi, ma il suo utilizzo viene pesato in funzione di numerosi fattori ed in particolare dell'età (Fischer et al., 2016). Viene inoltre utilizzata per alcune istologie di alto grado, anche in caso di resezione completa, per impedire le recidive locali e la disseminazione (Bartolozzi et al., 2013). Purtroppo però è noto che il cervello in fase evolutiva, in particolare nei primi critici anni di vita, risulta molto vulnerabile agli effetti avversi della terapia radiante e pertanto l'approccio terapeutico mira attualmente a posticipare quanto più possibile il ricorso a tale tecnica ove non sia strettamente necessario (Fischer et al., 2016; Chalil et al., 2016; Pollack, 2011). Le ragioni di tale tossicità vanno ricercate nel danno alla sostanza bianca, alle cellule gliali, alla demielinizzazione, all'ipossia e ai processi di neuronogenesi (De Ruyter et al., 2013; Gupta et al. 2010).

Come per la chemioterapia anche per la radioterapia le caratteristiche anatomopatologiche del tumore, la sua localizzazione ed il grado di resezione chirurgica sono determinanti per la scelta delle dosi da somministrare e delle aree da irradiare oltre che, come già ribadito, l'età del bambino (Fischer et al., 2016). Attualmente molti centri internazionali ed alcuni centri Italiani stanno inoltre sperimentando l'utilizzo della terapia radiante con protoni. Tale tecnica teoricamente consente, a parità di energia totale, di ridurre il coinvolgimento dei tessuti sani grazie ad una minore dispersione del fascio radiante (Sreeraman et al., 2014) ma attualmente i regimi di trattamento tradizionali non prevedono tale trattamento come prima scelta a causa dei pochi studi condotti rispetto alle tecniche tradizionali.

3.2 Classificazione

Tradizionalmente le classificazioni dei tumori del SNC si sono basate per più di un secolo su una distinzione prettamente morfologica ed istologica distinguendo i diversi gruppi di tumori in base alle caratteristiche microscopiche e cellulari. L'ultima classificazione della World Health Organisation (WHO), pubblicata nel 2016, differisce invece notevolmente rispetto a quella del 2007. La WHO infatti con questa nuova classificazione ha definitivamente abbandonato i canoni diagnostici tradizionali entrando di fatto nell'era della medicina molecolare e superando la precedente versione non solo da un punto di vista pratico ma anche concettuale (Louis et al., 2016).

Gli studi condotti negli ultimi vent'anni hanno infatti chiarito che le alterazioni genetiche e molecolari, alcune già note da anni, non hanno un'importanza solo nella genesi del tumore e/o nella diagnosi ma hanno spesso anche un peso prognostico significativo. Per tali motivazioni l'inserimento delle caratteristiche molecolari nella distinzione dei tumori del SNC è un cambiamento radicale rispetto al passato che ha coinvolto i maggiori esperti internazionali della materia ed ha prodotto una classificazione che ambisce ad essere più precisa, ad incrementare le possibilità di terapie mirate, di studi clinici più accurati e di migliori categorizzazioni epidemiologiche che possano portare ad una conoscenza ancora più estesa della materia ed ad un ulteriore aumento della sopravvivenza di questa pazienti (Louis et al., 2016).

In aggiunta sono stati inserite delle nuove entità neoplastiche o delle nuove varianti che hanno raggiunto una sufficientemente ben caratterizzata identità patologica con una potenziale utilità clinica. La nuova classificazione 2016 della WHO è riassunta nella tabella 2. Segue una breve trattazione delle più frequenti categorie di neoplasie del SNC in età pediatrica da un punto di descrittivo, clinico e terapeutico.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
		Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)	9493/0
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
		<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Central neurocytoma	9506/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Gliosarcoma	9442/3	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*		
Glioblastoma, NOS	9440/3		
		Tumours of the pineal region	
Diffuse midline glioma, H3 K27M–mutant	9385/3*	Pineocytoma	9361/1
		Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineoblastoma	9362/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
		Embryonal tumours	
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Medulloblastomas, genetically defined	
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3	Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
		Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant	9476/3*
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype	9471/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH <i>Medulloblastoma, group 3</i>	9477/3*
		<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Other astrocytic tumours		Medulloblastomas, histologically defined	
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Piloxyoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
		Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymal tumours		<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Subependymoma	9383/1	Medulloepithelioma	9501/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	CNS neuroblastoma	9500/3
Ependymoma	9391/3	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Papillary ependymoma	9393/3	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Tanycytic ependymoma	9391/3	<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion–positive	9396/3*		
Anaplastic ependymoma	9392/3		
		Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Other gliomas		Schwannoma	9560/0
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	Cellular schwannoma	9560/0
Angiocentric glioma	9431/1	Plexiform schwannoma	9560/0
Astroblastoma	9430/3		
Choroid plexus tumours			
Choroid plexus papilloma	9390/0		
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1		
Choroid plexus carcinoma	9390/3		

Tabella 2: Nuova classificazione WHO dei tumori del SNC (Louis et al., 2016).

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
		Lymphomas	
Meningiomas		Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningioma	9530/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Meningothelial meningioma	9531/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Fibrous meningioma	9532/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Transitional meningioma	9537/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Psammomatous meningioma	9533/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Angiomatous meningioma	9534/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Microcystic meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Metaplastic meningioma	9530/0	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Chordoid meningioma	9538/1		
Clear cell meningioma	9538/1	Histiocytic tumours	
Atypical meningioma	9539/1	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Papillary meningioma	9538/3	Erdheim-Chester disease	9750/1
Rhabdoid meningioma	9538/3	Rosai-Dorfman disease	
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
		Germ cell tumours	
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Germinoma	9064/3
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 1	8815/0	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 2	8815/1	Choriocarcinoma	9100/3
Grade 3	8815/3	Teratoma	9080/1
Haemangioblastoma	9161/1	Mature teratoma	9080/0
Haemangioma	9120/0	Immature teratoma	9080/3
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Angiosarcoma	9120/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Kaposi sarcoma	9140/3		
Ewing sarcoma / PNET	9364/3	Tumours of the sellar region	
Lipoma	8850/0	Craniopharyngioma	9350/1
Angiolipoma	8861/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Hibernoma	8880/0	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Liposarcoma	8850/3	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Pituicytoma	9432/1
Myofibroblastoma	8825/0	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1		
Benign fibrous histiocytoma	8830/0	Metastatic tumours	
Fibrosarcoma	8810/3		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0		
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyoma	8900/0		
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (742A). Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O. *Italics*: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

Tabella 2: Nuova classificazione WHO dei tumori del SNC (Louis et al., 2016).

3.2.1 Tumori della serie astrocitaria

I Tumori della serie astrocitaria sono il più comune istotipo di neoplasie del SNC rappresentando circa il 40-50 % del totale. Vengono distinti in base alla capacità infiltrativa, alle caratteristiche biologiche e molecolari, alla localizzazione ed al grado istologico (Gupta et al., 2010).

Tra i Gliomi di basso grado l'istotipo più frequente è l'astrocitoma pilocitico che si riscontra in circa il 20% dei casi (Chalil et al., 2016). I tumori gliali di alto grado invece, in contrasto con l'età adulta, rappresentano meno del 20 % dei tumori del SNC in età pediatrica e le più frequenti istologie sono l'astrocitoma anaplastico, il glioblastoma multiforme ed il glioma intrinseco del ponte (Chintagumpala et al., 2015). Il Glioblastoma Multiforme, in assoluto la forma più frequente in età adulta, risulta molto più raro in età pediatrica dove peraltro conserva una prognosi molto scadente. Nonostante i progressi in campo medico e chirurgico infatti i gliomi di alto grado presentano anche in età pediatrica un outcome sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni di meno del 20 % (Gupta et al., 2010). I gliomi di basso grado invece, tra cui appunto l'astrocitoma pilocitico rappresenta l'istologia più frequente, hanno in generale una prognosi eccellente in età pediatrica, in particolare in caso di exeresi radicale, figura 1 (Gupta et al., 2010).

Anche nel campo dei tumori astrocitari i progressi nel campo della genetica e la ricerca nel campo molecolare hanno aperto la strada a nuove possibilità terapeutiche (Chalil et al., 2015) e ad una classificazione basata sul rischio e sull'impatto prognostico e terapeutico diversa da quelle classiche basate prevalentemente sui criteri morfologici. Tra i gliomi a basso grado l'astrocitoma diffuso, l'oligodendroglioma e l'oligoastrocitoma sono più rari in età pediatrica e tipici dell'età adulta (Bergthold et al., 2014).

I tumori astrocitari di basso grado hanno una crescita lenta e, se completamente resecati, spesso non necessitano di ulteriori terapie. In particolare l'astrocitoma cerebellare è in assoluto quello a prognosi migliore e di solito presenta eccellenti tassi di guarigione e sopravvivenza a lungo termine dopo la chirurgia (Gupta et al., 2010). La prognosi rimane invece spesso severa se l'esordio della malattia avviene nei bambini di età inferiore all'anno o in caso di resezione non completa (Opocher et al., 2006).

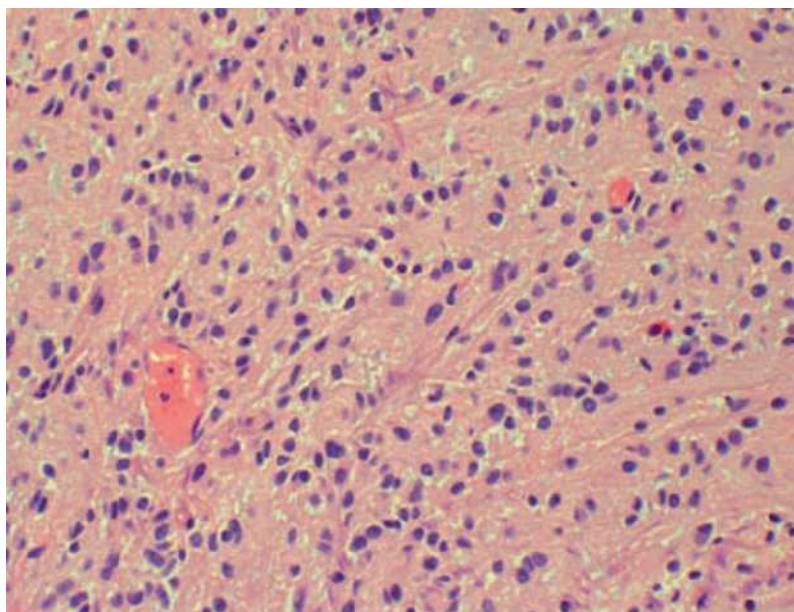


Figura 2: Caratteristiche istologiche dell'Astrocitoma Pilocitico, aumento della cellularità con alcune atipie nucleari ma senza mitosi.

L'Astrocitoma anaplastico e il glioblastoma multiforme presentano un elevato indice di proliferazione, atipie cellulari e spesso scarsa differenziazione con aree di ipervascolarizzazione e necrosi. Tali caratteristiche li rendono delle neoplasie aggressive e spesso infiltranti i tessuti circostanti, per tali ragioni anche in caso di resezioni subtotali sono spesso necessarie ulteriori terapie oltre all'approccio chirurgico. Le alterazioni genetiche comunemente riscontrate nei tumori della serie astrocitaria sono spesso diverse da quelle riscontrate nei gliomi dell'età adulta. Per quanto concerne i gliomi di basso grado si può frequentemente riscontrare un'alterazione del cromosoma 7q34, contenente il locus del gene BRAF, codificante una proteina implicata nella proliferazione e nella differenziazione cellulare. Questa mutazione, oltre ad essere tipica in particolare dell'astrocitoma pilocitico, risulta essere un fattore prognostico positivo e può essere un importante target terapeutico. Un'altra mutazione possibile appartenente allo stesso pathway molecolare è la BRAF V600, che a differenza della precedente si riscontra in altri tipi di tumori astrocitari (come xantoastrocitoma pleomorfo, astrocitoma pilomixoide) risultando invece più rara nell'astrocitoma pilocitico (Horbinski et al., 2012).

Sono ben conosciute inoltre le associazioni di Neurofibromatosi tipo 1 e sclerosi tuberosa con lo sviluppo di tumori gliali di basso grado mentre c'è minor associazione tra la comparsa di alti gradi e la presenza di sindrome di Li-Fraumeni, Neurofibromatosi di tipo 2 o sindrome di Turcot (Bergthold et al., 2014; Gupta et al., 2010)

I gliomi di alto grado dell'età pediatrica presentano inoltre delle alterazioni molecolari caratteristiche che però hanno spesso uno scarso significato prognostico e sono invece di maggiore ausilio da un punto di vista diagnostico (Chamdine et al., 2014). Tra le numerose alterazioni molecolari e genetiche presenti in queste neoplasie risulta di particolare interesse quelle che interessano il VEGF (vascular Endothelial Growth Factor), uno dei principali regolatori dell'angiogenesi. Recentemente infatti la ricerca ha prodotto dei farmaci anti-VEGF particolarmente efficaci in studi condotti nell'età adulta, il loro impiego in età pediatrica appare promettente sebbene i primi risultati mostrino una minore attività terapeutica.

La diagnosi di questi tumori è, come nella gran parte delle neoplasie cerebrali, basata su un sospetto clinico e radiologico. Tipicamente le lesioni di basso grado sono ben circoscritte mentre i gliomi ad alto grado si presentano con margini irregolari e indistinti. La rapida crescita che caratterizza questi tumori si associa alla comparsa di una sintomatologia acuta da riferirsi principalmente ad un aumento della pressione intracranica. Possono peraltro presentarsi come negli altri istotipi dei segni neurologici focali in relazione alla sede della neoplasia. La RM è l'indagine principale per definire le caratteristiche della sospetta neoplasia e per ottenere le informazioni necessarie alla pianificazione dell'intervento chirurgico. Nelle lesioni di alto grado spesso vengono riscontrate aree di necrosi e/o emorragiche (Cage et al., 2012).

Il trattamento dei pazienti con sospetta neoplasia astrocitaria è primariamente chirurgico. In caso di resezione completa e lesione di basso grado spesso non sono necessarie ulteriori terapie ma solo un periodo di follow-up neuro radiologico. In alcune circostanze però risulta difficile ottenere una resezione completa della neoplasia per un coinvolgimento diretto dei centri vitali, della regione ipotalamica o delle vie ottiche o nei casi in cui il tumore sia localizzato in profondità e interessi anche la sostanza grigia dei nuclei sottocorticali (figura 3). L'opzione più sicura per le lesioni il cui sospetto è di un glioma di alto grado è l'esecuzione di una biopsia, al fine di confermare la diagnosi e pianificare il trattamento. Nonostante queste limitazioni negli astrocitomi di basso grado la prognosi rimane complessivamente buona anche in caso di resezione incompleta (Benesch et al., 2006) con la possibilità di eseguire dei trattamenti chemioterapici o radioterapici o di reintervenire chirurgicamente a distanza sulla lesione.

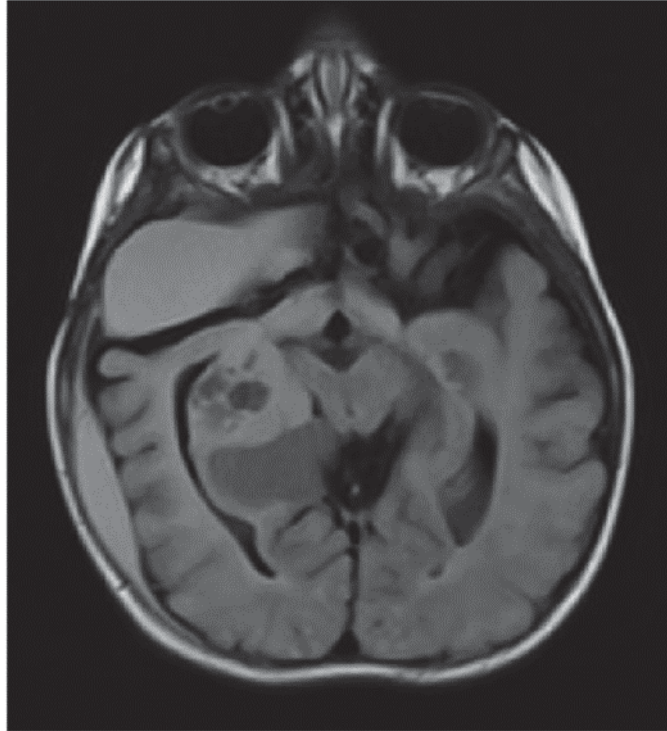


Figura 3: Immagine di RM di resezione parziale di astrocitoma pilomixoide con coinvolgimento del chiasma e dei tratti ottici.

Le terapie attualmente previste per i gliomi, sia per il trattamento della recidiva o progressione di malattia sia per la cura delle forme non aggredibili chirurgicamente, prevedono la chemioterapia convenzionale, le terapie mirate con agenti biologici e la radioterapia. Tali trattamenti possono venire combinati a seconda delle singole situazioni, dell'assetto istologico e molecolare della lesione e dell'età del bambino. La radioterapia nei tumori della serie astrocitaria viene infatti riservata a casi selezionati e preferenzialmente utilizzata nei bambini più grandi per limitare i danni sullo sviluppo cerebrale. La maggior parte dei bambini con lesioni di basso grado conserva un'ottima prognosi e pertanto i possibili effetti collaterali a lungo termine della radioterapia vanno attentamente pesati rispetto ai benefici attesi dal trattamento stesso (Chalil et al., 2016). In alcuni casi inoltre se il residuo di malattia è piccolo e/o il bambino è asintomatico la sola osservazione clinica con stretto follow-up neuro radiologico è spesso considerata una valida opzione, in particolare quando non sia possibile determinare se sia in corso o meno una progressione di malattia (Chalil et al., 2016).

Le terapie con anticorpi monoclonali attualmente più utilizzate prevedono il bevacizumab (antiangiogenetico sulla via del VEGF), il vemurafenib e il dabrafenib

(inibitori di BRAF) e l'everolimus (inibitore di mTOR) (Franz et al., 2016). La presenza di BRAF rappresenta inoltre un fattore prognostico positivo, in particolare in alcuni sottotipi di astrocitoma di basso grado come l'Astrocitoma Pilomixioide e lo Xantoastrocitoma Pleomorfo (figura 4).

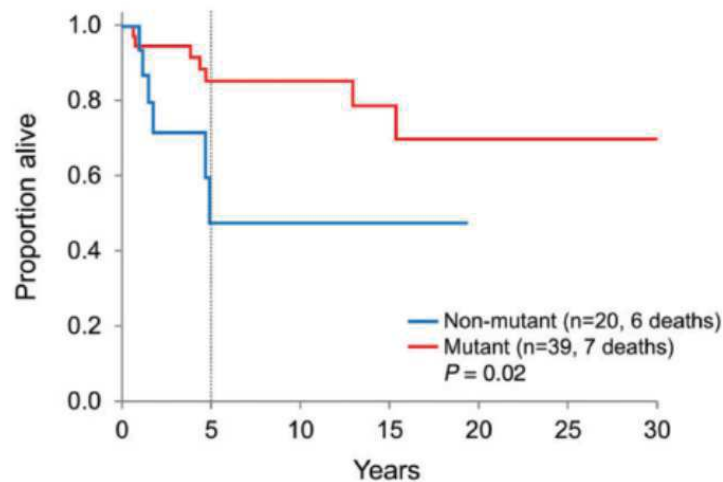


Figura 4: Sopravvivenza globale in funzione della mutazione di BRAF in serie selezionate di pazienti con astrocitomi di basso grado (Chamberlain et al., 2013)

3.2.2 Ependimomi

Gli ependimomi originano dall'epitelio che riveste i ventricoli ed il canale spinale, possono presentarsi ad un qualsiasi livello del SNC e sono la terza più frequente neoplasia del SNC in età pediatrica con un'incidenza annuale di 2.6 per milione nella fascia d'età 0–14 anni con una frequenza doppia nel sesso maschile rispetto a quello femminile ed una prevalenza maggiore nei bambini con meno di 5 anni d'età (Gupta et al., 2010; Chintagumpala et al., 2015). Nei bambini a differenza che nell'età adulta l'interessamento midollare è raro (10%) poichè il tumore tende a localizzarsi a livello infratentoriale nei due terzi dei casi ma la localizzazione in fossa cranica posteriore è relativamente frequente (Chintagumpala et al., 2015). La nuova classificazione della WHO distingue la neoplasia in 3 gradi, dal subependimoma, all'ependimoma classico fino all'anaplastico (Louis et al., 2016.)

Le caratteristiche biologiche del tumore permettono una migliore stratificazione del rischio rispetto alla sola clinica. Gli ependimomi della fossa posteriore comprendono due varianti molecolari, la PFA, più comune nei bambini e con prognosi peggiore, e la

PFB, più frequente nelle età successive (Pajtler et al., 2016). Gli ependimomi sopratentoriali invece sono caratterizzati dalla fusione sul cromosoma 11 del gene che codifica per RELA (proteina coinvolta nella formazione dell'eterodimero NFκB) o, più raramente e soprattutto in età neonatale del co-attivatore trascrizionale YAP1 (coinvolto nell'upregolazione di Notch), quest'ultimo tipo di fusione è associato ad una migliore prognosi (Khatua et al., 2017). Gli ependimomi spinali, rari nei bambini, possono essere classici o myxopapillari. L'eziologia non è nota ma si riscontra un'associazione genetica con la Neurofibromatosi di tipo 2. Da un punto di vista neuro radiologico gli ependimomi possono avere un aspetto molto eterogeneo ed una presa di contrasto irregolare (Chintagumpala et al., 2015).

La terapia di scelta anche nel caso degli ependimomi è chirurgica, con l'obiettivo di una resezione quanto più estesa possibile che rappresenta il principale fattore prognostico positivo; tale proposito è spesso complicato dalla frequente localizzazione sopratentoriale tipica dell'età pediatrica. La radioterapia si è dimostrata efficace per aumentare la sopravvivenza di questi bambini e viene comunemente utilizzata nella fase postoperatoria (Merchant et al., 2009). Appare invece più controverso il ruolo della chemioterapia sebbene diversi regimi di trattamento siano stati sperimentati ed essa viene convenzionalmente utilizzata per il controllo della disseminazione microscopica di malattia (Gupta et al., 2010; Chintagumpala et al., 2015). La sopravvivenza globale degli raggiunge attualmente valori superiori al 50-60 % (Gupta et al., 2010).

3.2.3 Tumori embrionari

I tumori embrionari rappresentano una percentuale importante dei tumori cerebrali dell'età pediatrica e sono caratterizzati da un comportamento aggressivo con rapida crescita che ha reso queste neoplasie delle malattie a prognosi spesso infausta per lungo tempo; attualmente i progressi terapeutici hanno permesso un sostanziale aumento delle sopravvivenze, sebbene le terapie proposte spesso conducano ad importanti sequele ed effetti collaterali a lungo termine (Gupta et al., 2010).

Storicamente i tumori embrionari venivano raggruppati sotto il termine di primitive neuroectodermal tumor (PNET) in base all'assunto che derivassero tutti da una cellula precursore della matrice subependimale ma attualmente questo gruppo di tumori è

considerato in maniera maggiormente diversificata in particolare per quanto concerne il medulloblastoma (Gupta et al., 2010).

Le neoplasie embrionali comprendono i tumori teratoidi rabdoidi, il pineoblastoma, l'ependimoblastoma, il neuroblastoma cerebrale, il ganglio neuroblastoma, il medulloepitelioma e il medulloblastoma (figura 5).

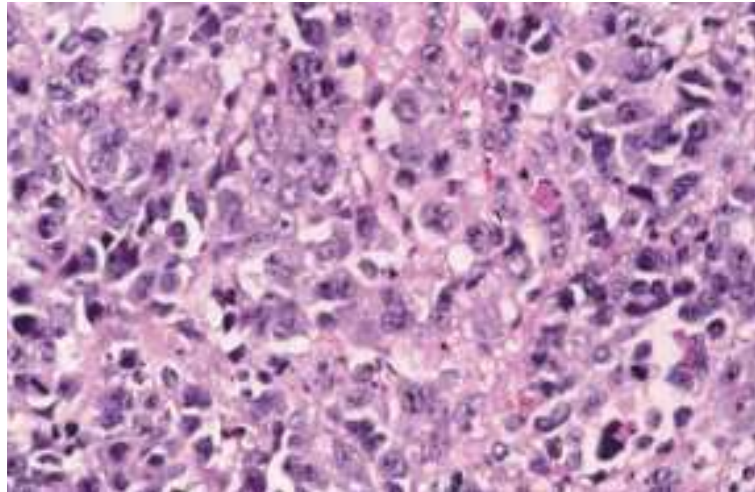


Figura 5: Medulloblastoma a larghe cellule, colorazione ematossilina-eosina

I tumori neuroectodermici primitivi del SNC sono quindi un sottogruppo eterogeneo di neoplasie, possono interessare la fossa posteriore ma possono presentarsi anche in regione sovratentoriale e sono considerati delle neoplasie rare (Wellset al., 2015; Gupta et al., 2010). L'istotipo più comune è il medulloblastoma, tumore che si presenta tipicamente intorno ai 3-4 anni di età con un secondo picco di incidenza in età pre-adolescenziale (Chintagumpala et al., 2015). Questa neoplasia rappresenta il 40% circa di tutti i tumori pediatrici con localizzazione nella fossa cranica posteriore (Wells et al., 2015) e la sede più colpita è tipicamente il verme cerebellare sebbene nei bambini più grandi sia frequente anche una presentazione a livello degli emisferi cerebellari. Un sottogruppo tipico dell'età pediatrica sono i tumori teratoidi/rabdoidi atipici, la cui incidenza è massima nei primi 2 anni di vita e che rappresentano circa il 15 % dei tumori embrionali pediatrici (Ostrom et al., 2016) Questi tumori hanno un pattern molecolare molto caratteristico che ne permette una definizione diagnostica precisa e sono delle neoplasie a prognosi complessivamente scadente (Gupta et al., 2010).

L'eziologia di questa categoria di tumori cerebrali rimane ignota anche se è riconosciuta un'associazione con alcune sindromi familiari come la sindrome di Gorlin, la Li-Fraumeni e la Turcot, in particolare per lo sviluppo di un medulloblastoma. Proprio tali sindromi hanno fornito dei paradigmi di studio caratteristici che hanno permesso di identificare alcuni importanti fattori prognostici molecolari presenti nel medulloblastoma (come la mutazione di PTCH1, il pathway WNT o le mutazioni di p53) (Chintagumpala et al., 2015). Sulla base di queste mutazioni sono stati costruiti dei protocolli terapeutici nei quali la classificazione dei diversi sottotipi di medulloblastoma tiene conto delle caratteristiche molecolari e genetiche (Northcott et al., 2016). L'attivazione del pathway di WNT in particolare, una via molecolare che porta all'accumulo cellulare di β -catenina, rappresenta, se presente, un importante fattore prognostico positivo ormai ampiamente studiato e riconosciuto che viene utilizzato per individuare alcuni gruppi di pazienti nei quali si ipotizza una riduzione nelle dosi di chemio e radioterapia. I quadri di medulloblastoma poco differenziato e/o anaplastico o con amplificazione di MYC sono associati invece ad un outcome peggiore mentre la forma classica e le forme con minor indice mitotico e apoptotico hanno una maggior curabilità.

Accanto alla tradizionale distinzione istologica in medulloblastoma desmoplastico/nodulare, a grandi cellule ed anaplastico, tutt'ora di utilità clinica, viene pertanto affiancandosi nell'ultima classificazione della WHO la distinzione in 4 categorie molecolari: con attivazione del pattern WNT, SHH e con le mutazioni assegnate al gruppo 3 e 4. Tali varianti genetiche sono associate a drammatiche differenze prognostiche e terapeutiche (Louis et al 2016).

Anche i tumori embrionali diversi dal medulloblastoma hanno subito un sostanziale cambiamento nella nuova classificazione abbandonando come detto in precedenza il termine tradizionale di PNET e basando invece la loro nuova caratterizzazione principalmente sulle alterazioni molecolari. Questo campo peraltro è in continuo cambiamento e pertanto la WHO ha conservato una categoria indeterminata denominata tumori embrionali del SNC non meglio specificati che include parte delle neoplasie precedentemente incluse nel termine PNET (Louis et al 2016).

La presentazione clinica del medulloblastoma è tipicamente quella dei sintomi da aumento della pressione intracranica per ostruzione della circolazione liquorale e, in considerazione della sua rapida crescita tali segni e sintomi spesso si presentano in

maniera acuta o subacuta. Nel lattante la neoplasia può presentarsi con un aumento della circonferenza cranica o con letargia (Chintagumpala et al., 2015).

Il sospetto diagnostico viene posto dalla presenza di una neoplasia radiologicamente evidente in fossa cranica posteriore, spesso ben definita e sviluppata a livello del quarto ventricolo o del peduncolo cerebellare medio. Tali lesioni inoltre tipicamente assumono mezzo di contrasto (Wells et al., 2015). Fino al 30% dei pazienti presenta inoltre all'esordio una malattia diffusa con localizzazioni multiple, spesso a livello leptomeningeo (Bartolozzi et al., 2014). Il trattamento di questa categoria di tumori prevede una escissione chirurgica della neoplasia ed un trattamento combinato radio e chemioterapico, tarato sull'età del bambino, sulla diagnosi molecolare e su eventuali fattori prognostici aggiuntivi (Wells et al., 2015).

3.2.4 Tumori della regione sellare

I tumori della regione sellare più frequenti in età pediatrica sono in assoluto i craniofaringiomi, neoplasie di basso grado che originano da residui embrionali dell'ipofisi anteriore o della tasca di Rathke e che rappresentano il 5-15% dei tumori intracranici nei bambini (Karavitaki et al., 2006; Gupta et al., 2010).

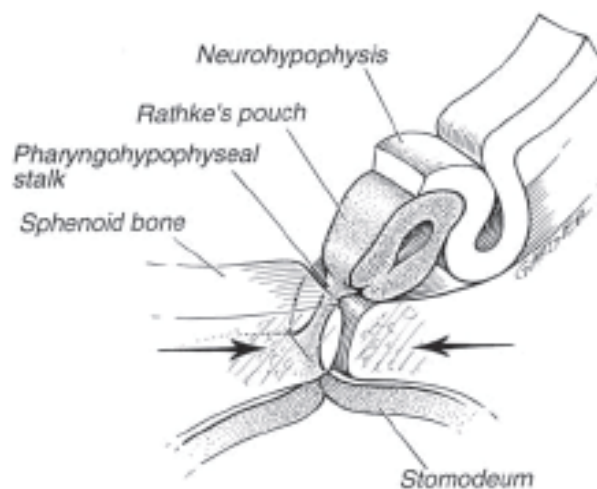


Figura 6: Tasca di Rathke tra la 4^o e la 6^o settimana gestazionale, regione sellare.

I craniofaringiomi sono neoplasie con alti tassi di sopravvivenza (anche oltre il 90 % in alcune casistiche) ma la cui qualità della vita a lungo termine può risultare pesantemente inficiata dalle sequele endocrinologiche e sulla funzionalità visiva dovute all'invasività locale ed agli esiti delle terapie (Karavitaki et al 2006; Brufani et al., 2005). Dal punto di vista istologico si distinguono classicamente il sottotipo adamantinoso, tipico dell'età pediatrica, e quello papillare. Macroscopicamente il Craniofaringioma adamantinoso si presenta con componenti solide, cistiche multiloculate, tessuto fibroso e caratteristiche calcificazioni. I margini di questi tumori sono spesso irregolari e circondati da reazione gliale e fibrotica, il che li rende di difficile manipolazione chirurgica a causa dell'interfaccia aderenziale indistinta che viene a formarsi tra la neoplasia e il normale tessuto cerebrale (Karavitaki et al., 2006).

La potenziale prossimità del craniofaringioma a strutture vitali del cervello e la conseguente azione pressoria sulle stesse, predispone il paziente a manifestazioni multiple, la cui severità dipende dalla localizzazione, dalla grandezza e dal potenziale di crescita del tumore. Le più comuni manifestazioni cliniche del craniofaringioma dipendono prevalentemente dall'effetto massa della neoplasia sulle strutture circostanti e possono comprendere cefalea, nausea, vomito, disturbi del visus ed endocrinologici. La funzione ipotalamo-ipofisaria infatti è spesso già compromessa al momento della diagnosi con deficit ormonali multipli già nella fase preoperatoria (diabete insipido, deficit di GH, ipogonadismo etc). Per quanto concerne la funzione visiva invece viene caratteristicamente riportata in circa il 50 % dei casi la presenza di un'emianopsia bitemporale (Karavitaki et al., 2006).

La presenza di una neoformazione in regione soprasellare o intrasellare con caratteristiche di materiale solido, cistico e componenti calcifiche al neuroimaging sono un importante riscontro che indirizza verso una diagnosi di craniofaringioma in attesa della conferma istologica. Anche per i Craniofaringiomi l'approccio chirurgico rappresenta il trattamento di scelta. Tale approccio può essere transcranico per le masse della regione soprasellare mentre può essere considerata la via transfenoidale per i tumori intrasellari. Le neoplasie della regione sellare spesso si presentano di grandi dimensioni, a margini irregolari e con una stretta aderenza ai piani circostanti. Queste caratteristiche non permettono di individuare con certezza un piano di resezione e rendono pertanto spesso molto difficile una resezione completa della neoplasia

(Karavitaki et al., 2006). I craniofaringiomi tendono pertanto a recidivare in una significativa percentuale dei casi, differente a seconda delle varie casistiche, tale recidiva si può verificare anche in presenza di una resezione subtotale a causa di piccoli residui tumorali che possono rimanere infiltrati nel tessuto gliale. Il trattamento delle recidive può risultare più complesso della resezione primaria a causa della formazione di tessuto cicatriziale e di aderenze con un aumento della morbilità e della mortalità in questi pazienti in fase di re intervento (Karavitaki et al 2006; Brufani et al., 2005). Altre possibilità terapeutiche comprendono la radiochirurgia tramite GammaKnife, la brachiterapia o interventi sintomatici come la ventricolocisternostomia.

I tassi di sopravvivenza di questi bambini nonostante la difficoltà di trattamento chirurgico sono generalmente molto alti sebbene esista un certo tasso di mortalità associata alla malattia anche molti anni dopo il trattamento primario. Le principali cause di morte sono imputabili alla progressione di malattia, alle conseguenze delle terapie, alle endocrinopatie ed ai disordini cerebrovascolari (Elliott et al., 2010; Visser et al., 2010). Tra le sequele più invalidanti ci sono i deficit visivi, frequenti a causa della localizzazione soprasellare dei craniofaringiomi in età pediatrica mentre le disfunzioni endocrinologiche possono essere presenti già prima del trattamento raggiungendo poi un'incidenza molto elevata dopo il trattamento chirurgico così come le disfunzioni ipotalamiche, come obesità, alterazione dei ritmi circadiani, della termoregolazione e disautonomie (Elliott et al., 2010).

3.2.5 Tumori a cellule germinali

I tumori germinali intracranici sono un gruppo di neoplasie rare (meno del 4% del totale) con caratteristiche biochimiche genetiche e terapeutiche non difformi da altre neoplasie germinali a localizzazione extracranica (Gupta et al., 2010). Tali tumori si distinguono principalmente in germinomi e non germinomi con i primi che rappresentano circa il 50-70% del totale ed in genere hanno prognosi migliore. I non germinomi comprendono tumori più rari come il carcinoma embrionale, il coriocarcinoma e il teratoma. La classificazione della WHO distingue queste neoplasie non solo in base alle caratteristiche istologiche ma anche alla presenza di marcatori

sierici e liquorali come l'alfa-fetoproteina (AFP) e la gonadotropina corionica (β -HCG) che sono anche degli importanti fattori prognostici (Louis et al., 2016; Gupta et al., 2010).

La gran parte di questi tumori origina vicino al terzo ventricolo estendendosi poi alle regioni circostanti. I sintomi di presentazione possono comprendere disordini del movimento oculare, sintomi da aumento della pressione intracranica, cambiamento del comportamento o endocrinopatie, in dipendenza dall'esatta localizzazione e dalle dimensioni della lesione. Il diabete insipido e la pubertà precoce in particolare possono essere caratteristici con una frequenza del 6-12% dei sintomi di presentazione. Attualmente viene raccomandata la biopsia chirurgica della lesione prima di avviare il trattamento sebbene esistano a tal riguardo numerose controversie. Andranno inoltre eseguiti uno studio in risonanza magnetica anche del midollo spinale, data la possibile multifocalità, ed un dosaggio dei markers su sangue e liquor. (Gupta et al., 2010).

Attualmente la chirurgia non ha un ruolo nel trattamento dei germinomi poiché non si è evidenziato un aumento della sopravvivenza con una resezione radicale piuttosto che con un trattamento radio-chemioterapico mentre tale trattamento viene considerato in un secondo momento nei non-germinomi (Gupta et al., 2010). Il trattamento è attualmente multidisciplinare con molte questioni ancora aperte in particolare nelle dosi e nel volume della radioterapia ma la sopravvivenza di questi pazienti, come in altri gruppi di tumori cerebrali, ha comunque subito un sostanziale miglioramento nelle ultime decadi grazie all'intensificazione delle terapie e ai trattamenti multimodali.

3.2.6 Tumori neuronali e misti neuronali-gliali

I tumori glioneuronali sono neoplasie della serie gliale e neuronale in genere a lento accrescimento e con prognosi benigna che comprendono, oltre a forme più rare, forme relativamente frequenti come i gangliogliomi, i gangliocitomi e i tumori disembrionici neuro epiteliali (DNET). I gangliogliomi di basso grado in particolare rappresentano fino al 5 % dei tumori cerebrali in età pediatrica mentre sono più rari nell'età adulta (Dudley et al., 2015). Rispetto alle precedenti inoltre la nuova

classificazione della WHO identifica una nuova entità, il tumore glioneuronale leptomenigeale diffuso (Louis et al., 2016).

Caratteristicamente queste neoplasie insorgono nei lobi temporali, causando come sintomi di presentazione delle crisi epilettiche, con latenza anche di alcuni anni prima della diagnosi, ma questi tumori possono comunque presentarsi a livello di qualsiasi localizzazione nel SNC con segni e sintomi anche molto variabili (Gupta et al., 2010; Dudley et al., 2015).

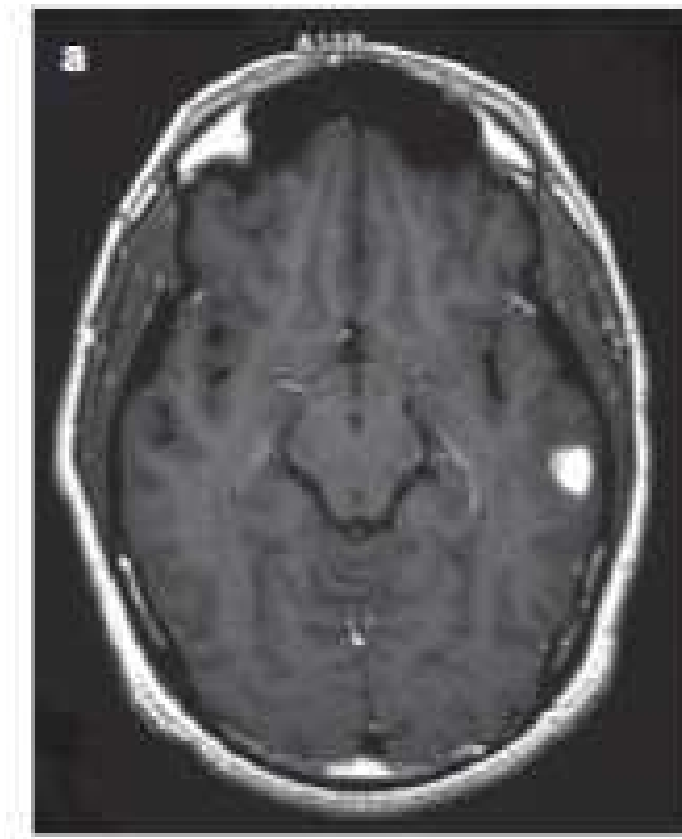


Figura 7: Ganglioglioma del lobo temporale in immagine di RM T1 pesata.

Le lesioni di più alto grado possono avere segni di necrosi o indici di proliferazione elevati che possono significativamente alterare i tassi di sopravvivenza. La trasformazione maligna è comunque rara anche se in letteratura viene riportata fino al 3% dei gangliogliomi. Per quanto concerne i DNET spesso si osservano displasie corticali associate e queste neoplasie che sono spesso causa di epilessia intrattabile (Gupta et al., 2010).

La diagnosi è neuroradiologica con conferma istologica e il trattamento di scelta è una resezione chirurgica della lesione. Gli alti gradi con elevato indice di proliferazione possono richiedere trattamento aggiuntivi adiuvanti come la radioterapia mentre il ruolo della stessa terapia radiante nelle lesioni di basso grado con resezione incompleta rimane controverso (Gupta et al., 2010). La prognosi dopo resezione totale è eccellente e anche il controllo delle crisi epilettiche viene ottenuto nel gran parte dei casi (fino all'85%) dopo l'intervento neurochirurgico. Complessivamente i tassi di sopravvivenza sono oltre il 90 % per le lesioni di basso grado mentre la prognosi rimane infausta per le localizzazioni al tronco cerebrale (Dudley et al., 2015).

3.2.7 Meningiomi

I meningiomi sono neoplasie benigne che derivano dalle cellule meningeali e sono più tipici dell'età anziana e relativamente rari in età pediatrica (meno del 5 % delle neoplasie intracraniche). Anche se la gran parte di questi tumori insorge senza una causa dimostrabile c'è un rischio relativo aumentato nei pazienti con radioterapia pregressa e neurofibromatosi di tipo 2, con un'incidenza di meningiomi riportata in questi pazienti del 10-40 % in diversi studi (Gupta et al., 2010).

La localizzazione è in genere sopratentoriale ma possono presentarsi in altre localizzazioni. La World Health Organization divide i meningiomi in tre gradi classico, atipico e anaplastico (o maligno) e non ha subito revisioni recentemente, sebbene sia stato introdotto il criterio dell'invasione parenchimale per la diagnosi di meningioma atipico di grado secondo (Louis et al., 2016). I meningiomi in età pediatrica peraltro hanno un maggior grado di probabilità di presentarsi come atipici o maligni (6-10%) rispetto all'età adulta.

I sintomi sono spesso aspecifici ed insidiosi con una latenza diagnostica spesso elevata e la possibilità di arrivare a lesioni molto grandi con sintomi da ipertensione endocranica. La diagnosi si avvale dello studio con risonanza magnetica e il trattamento di scelta è la resezione neurochirurgica della lesione, procedura che può essere complicata dall'elevato rischio di sanguinamento di queste lesioni e che può essere eseguita in più riprese (Gupta et al., 2010). L' Outcome in età pediatrica è buono poiché le lesioni sono spesso a lenta crescita e di basso grado ma è influenzato anche dalla

localizzazione della lesione, dal grado di resezione. Le lesioni di secondo e terzo grado possono richiedere l'uso di terapie adiuvanti, in particolare in caso di recidiva.

3.2.8 Altri istotipi

Altri istotipi più rari di tumori del SNC in età pediatrica comprendono i tumori mesenchimali (emangioblastoma, sarcoma di Kaposi, leiomiomasarcoma, condroma), i tumori dei nervi cranici (schwannoma, neuro fibroma), i tumori della regione pineale (pineocitoma, pineoblastoma, tumore papillare della ghiandola pineale), i linfomi cerebrali, i tumori dei plessi coroidei (carcinoma o papilloma) e le metastasi intracraniche, particolarmente poco frequenti nei pazienti in età evolutiva.

3.3 Outcome nel paziente pediatrico neuro-oncologico

I progressi ottenuti nel campo della medicina e della chirurgia nel trattamento dei pazienti pediatrici con neoplasia del SNC hanno permesso negli ultimi decenni di incrementare significativamente l'aspettativa di vita di questi bambini, in particolare se portatori di neoplasie a basso grado (Pollack, 2011). Il tasso di sopravvivenza attualmente raggiunge infatti anche il 90 % per taluni istotipi (Hanzlik et al., 2015).

I trattamenti proposti al paziente e le conseguenze della malattia stessa possono però avere importanti ricadute sulle funzioni cognitive e sulla qualità della vita di questi bambini. Secondo diversi studi infatti la prevalenza di disturbi neuro cognitivi nei pazienti pediatrici sopravvissuti ad un tumore del SNC varia tra il 40 e il 100 %, sebbene le casistiche siano molto eterogenee e la severità di tali disturbi sia molto variabile e dipendente da numerosi fattori (Gupta et al., 2010). Il neuro-oncologo pediatra pertanto deve confrontarsi con il fatto che l'intensificazione delle terapie conduce inevitabilmente questi bambini a pagare un prezzo molto alto in termini di eventi avversi a lungo termine. Per tali ragioni le attuali strategie terapeutiche mirano a cercare di ridurre le sequele nei bambini con tumore cerebrale a miglior prognosi ma nel contempo a migliorare i tassi di risposta e di sopravvivenza nei pazienti con istologie a più alto rischio (Pollack 2011).

Le problematiche che si sviluppano in questi pazienti sono attribuibili non solo al danno neurologico legato alla presenza stessa del tumore ma anche alla chirurgia, alla tossicità della chemioterapia, agli effetti della radioterapia sulle cellule del sistema nervoso o alle complicanze post-operatorie (Gupta et al., 2010; Pollack 2011; Chalil et al., 2016). Tutti i pazienti sono potenzialmente esposti a tali fonti di danno ma in particolare è noto che i bambini trattati in età più precoce e quelli che hanno ricevuto alte dosi di radioterapia o combinazione con alte dosi di chemioterapia sono quelli a maggiore rischio di sviluppare effetti tardivi (Fischer et al., 2016).

Le sequele tardive che si possono sviluppare nei lungo sopravvissuti sono molteplici ed hanno un grande impatto sulla qualità della vita di questi pazienti, per tale ragione la gestione di questi bambini deve richiedere una collaborazione multidisciplinare tra diversi specialisti ed un lungo follow-up. Un effetto avverso tardivo delle terapie può includere infatti disfunzioni d'organo, difficoltà motorie, neurosociali o cognitive e l'individuazione e la caratterizzazione di queste tossicità sta diventando sempre più importante nel management di questi bambini (Gupta et al., 2010).

I pazienti sopravvissuti al trattamento di un tumore del SNC hanno un rischio tre volte maggiore rispetto ai coetanei di soffrire di una problematica di salute persistente e sono a maggior rischio di presentare una cronicità di grado elevato (Gupta et al., 2010). Per tali ragioni questi bambini devono essere supportati in maniera multidisciplinare con interventi riabilitativi per migliorare le funzioni fisiche, fonatorie e deglutitorie, controlli endocrinologici serati per la diagnosi precoce e l'eventuale trattamento delle complicanze inerenti, valutazioni neurocognitive periodiche e sostegno psicologico costante per aiutare il paziente e la famiglia nel difficile percorso dalla diagnosi, al trattamento fino alle possibili complicanze tardive.

3.3.1 Outcome cognitivo

Le funzioni che più frequentemente risultano danneggiate nei pazienti sopravvissuti ad una neoplasia del SNC in età pediatrica sono quelle esecutive, la memoria e la velocità di processazione delle informazioni, con evidenti conseguenze anche in ambito sociale e occupazionale (Wefel et al., 2016). Numerosi studi hanno infatti sottolineato che le capacità sociali dei pazienti sopravvissuti a tumori del SNC tendono ad essere danneggiate e che questi pazienti tendono a percepire sé stessi e ad

essere percepiti dagli altri come più isolati. Sono riportati deficit all'intelligenza globale, verbale, alla memoria non verbale e alle funzioni somatosensoriali. È stato rilevato inoltre che da adulti questi individui presentano un rischio di disoccupazione molto più alto dei pari età, una maggiore difficoltà a sposarsi e molti sono incapaci di vivere in maniera indipendente. È stato riscontrato inoltre che queste condizioni hanno un'incidenza più elevata nei pazienti trattati per neoplasia del SNC anche rispetto ai bambini curati per altre neoplasie. Oltre agli effetti neuro cognitivi in questi individui si rilevano problemi comportamentali, sintomi depressivi fino a franca psicosi e più in generale alterazioni dello spettro psichiatrico, con un maggior rischio di ospedalizzazione per tali ragioni (Gupta et al., 2010).

Il grading della neoplasia e la minore età al momento della diagnosi sono due importanti fattori predittivi di un esito neuro cognitivo negativo. Un altro fattore importante è lo specifico istotipo e per tale ragione ad esempio pazienti trattati con polichemio e radioterapia per medulloblastoma dimostrano in tal senso una prognosi significativamente peggiore in tutti gli ambiti citati rispetto a bambini che abbiano ricevuto una diagnosi di tumore della serie astrocitaria. Inoltre, sebbene questi ultimi dimostrino dei punteggi inferiori rispetto ai controlli sani, le loro funzioni cognitive non sembrano presentare un andamento peggiorativo nel tempo, a differenza dai pazienti trattati per medulloblastoma (Hanzlik et al., 2015).

Un aspetto particolarmente significativo riguarda la localizzazione della neoplasia. La percentuale dei tumori del SNC in età pediatrica che si localizza a livello della fossa cranica posteriore risulta infatti molto importante e in tal senso negli ultimi anni sta emergendo come il cervelletto sia implicato in una serie di processi che vanno ben al di là delle note funzioni motorie estendendosi ad una funzione regolatoria e modulatoria in numerose funzioni cognitive (Hanzlik et al., 2015). Le lesioni o le complicazioni post-chirurgiche a livello cerebellare pertanto possono portare non solo ai classici deficit motori e della coordinazione ma anche nelle funzioni esecutive, nella percezione spaziale, nello spettro affettivo e nella personalità del bambino (Lassaletta et al., 2015; Gupta et al., 2010). Irritabilità, impulsività e disinibizione sono stati i cambiamenti caratteriali più spesso rilevati e anche se la gran parte delle conseguenze neuropsicologiche sono temporanee il follow-up a lungo termine dimostra che una significativa percentuale di pazienti conserva queste problematiche a distanza.

Per quanto concerne le localizzazioni sovratentoriali queste sono state maggiormente studiate in passato con una corrispondenza spesso chiara tra le sedi delle lesioni ed i danni riscontrati nelle funzioni attribuibili. Un maggiore declino delle funzioni cognitive è stato peraltro riscontrato per quelle neoplasie con una localizzazione al lobo frontale o all'emisfero dominante (Chieffo et al., 2016).

Oltre alla localizzazione ed al comportamento biologico della neoplasia anche la riserva cognitiva del paziente e il grado di funzionamento pre-clinico giocano un ruolo molto importante (Dwant et al., 2015; Noll et al., 2015) come peraltro la variabilità genetica e l'interazione individuale con i trattamenti proposti (Wefel et al., 2016). In questo quadro molto complesso con numerosi variabili coinvolte è stato infatti ipotizzato che una ridotta capacità di riparazione del danno neuronale e dello stress ossidativo, tipica di alcune varianti genetiche, possa essere associata ad una minore tolleranza alla radio-chemioterapia e all'infiammazione che esse comportano con maggiori conseguenze a livello della sostanza bianca e della neuronogenesi e ripercussioni clinicamente evidenti su memoria e funzioni esecutive (Wefel et al., 2016).

La maggior parte dei chemioterapici usualmente impiegati per il trattamento dei tumori cerebrali presenta numerosi meccanismi attraverso i quali può presentare una tossicità neuronale ed i deficit cognitivi e comportamentali conseguenti sono quindi il risultato di diversi tipi di danno (Dietrich 2015) tra i quali si possono citare la tossicità mielinica e neurovascolare, gli effetti pro-infiammatori diffusi e l'attivazione di citochine neurotossiche. Tra questi farmaci è stato dimostrato che il methotrexate, i corticosteroidi e la citarabina sono strettamente associati con una disfunzione neurocognitiva a lungo termine (Gupta et al., 2010). La chemioterapia inoltre può avere un effetto sinergico con la radioterapia tramite il meccanismo dell'aumentata permeabilità indotta da quest'ultima sulla barriera emato-encefalica (Gupta et al., 2010). Risulta però molto difficile discernere gli effetti delle terapie da quelli della neoplasia stessa come dimostra il fatto che un certo qual grado di danno ossidativo è stato riscontrato nei pazienti oncologici già prima dell'avvio della chemioterapia (Kaiser et al., 2014).

In questo contesto molto eterogeneo ed interconnesso non vi è dubbio sul ruolo neurotossico della radioterapia, particolarmente importante in età evolutiva. I pazienti trattati per neoplasia del SNC con irradiazione cranica, negli studi storici condotti in tal

senso, presentano infatti alterazioni neuropatologiche che vanno dalla leucoencefalopatia, alla microangiopatia, leucomielopatia necrotizzante fino a dei quadri di calcificazioni intracerebrali, con esito infausto in microencefalia ed atrofia cerebrale (Gupta et al., 2010). Si può peraltro affermare che in genere i deficit neurocognitivi correlati alla radioterapia sono perlopiù degli effetti tardivi, in particolare se il danno è attribuibile alle strutture sopratentoriali e alla riduzione della sostanza bianca. È inoltre noto che il danno cognitivo è strettamente correlato alla dose cumulativa di radiazioni somministrate. Attualmente pertanto si cerca, ove possibile, di ottenere una riduzione della dose e di evitare il ricorso a dosi da carico, che possono facilmente emettere grandi quantità di radiazioni diffuse che vanno poi a colpire le strutture al di fuori dell'area target (Lassaletta et al., 2015; Gupta et al., 2010).

Si può quindi affermare che al giorno d'oggi è di capitale importanza perseguire uno studio neurocognitivo completo e specialistico dei pazienti pediatrici con neoplasia del SNC, se possibile da eseguirsi prima dell'intervento e/o delle terapie e poi con cadenza regolare e prolungata nel tempo, per poter individuare e trattare anche eventuali deficit tardivi. La conoscenza di tutti i fattori che influenzano l'outcome a lungo termine di questi pazienti è molto importante fin da subito per fornire una stima del rischio futuro di sviluppare delle problematiche neurocognitive prima ancora del loro esordio. La conoscenza del tumore, dei trattamenti ricevuti e delle eventuali complicanze subite nel periodo post-operatorio può consentire un follow-up mirato e individualizzato ed indirizzare il paziente a specifici interventi volti a prevenire lo sviluppo di tali deficit o ad un trattamento quanto più precoce possibile. Sono infatti ormai numerose le evidenze che dimostrano come un programma di follow-up multidisciplinare che comprenda un regolare monitoraggio neuro-cognitivo consenta di riconoscere spesso in una fase iniziale molteplici possibili problematiche presentate dal bambino, in ambito scolastico, individuale, sociale e comportamentale. In tal senso sono in fase di studio interventi da eseguire sui singoli aspetti, dal sostegno scolastico alle terapie comportamentali. Ovviamente ogni paziente avrà le sue peculiarità cliniche e psicopatologiche ed i trattamenti non potranno che essere individualizzati.

3.3.2 Outcome neurologico

Per la gran parte dei tumori cerebrali l'estensione della resezione è il più importante fattore prognostico. Tale evidenza ha portato in passato i neurochirurghi ad un atteggiamento particolarmente aggressivo dettato dall'obiettivo di una resezione completa della lesione (Pollack, 1999). Attualmente viene invece posta una sempre maggiore attenzione ad un bilancio tra i possibili danni legati all'intervento e il grado di resezione auspicabile per ogni singolo paziente. Tra i fattori maggiormente influenzanti l'estensione della resezione troviamo infatti la relazione con strutture funzionalmente rilevanti, la profondità di infiltrazione e la presenza di disseminazione di malattia. Mentre tumori infiltrativi a sede sopratentoriale possono estendersi ad aree come la corteccia motoria, il linguaggio, i gangli della base o la capsula interna il principale fattore limitante la resezione della lesione a livello della fossa cranica posteriore è rappresentato dall'invasione del tronco encefalico. In tali situazioni il neuro navigatore e le immagini anatomiche in alta risoluzione ottenute nello studio preoperatorio aiutano il neurochirurgo nel difficile compito di valutare il grado di resezione da operare. Le immagini standard di risonanza magnetica possono inoltre essere completate dalla spettroscopia, dalle immagini in diffusione e dallo studio funzionale per guidare l'operato del chirurgo (Gupta et al., 2010). Va ricordato peraltro che la resezione completa non è l'obiettivo primario di tutti i contesti clinici poiché alcune neoplasie chemiosensibili come il germinoma o malattie con chiara estensione del tumore in regioni eloquenti, quali il glioma talamico o del tronco (figura 8) possono prevedere regimi terapeutici differenti (Pollack, 1994). In alcuni contesti pertanto un residuo tumorale può essere preventivato se un eventuale resezione estesa portasse ad un inaccettabile grado di morbidità e di deficit previsti. In tali situazioni una terapia adiuvante può ridurre le dimensioni del tumore, la sua vascolarizzazione, definirne meglio il confine e il rapporto con le strutture circostanti e porre le basi per un'eventuale seconda procedura chirurgica qualora se ne creassero le condizioni (Foreman et al. 1997). Per le neoplasie infiltranti in quarto ventricolo o la porzione anteriore del tronco encefalico esiste la possibilità di un coinvolgimento dei nervi cranici, che risultano molto sensibili alla manipolazione e possono essere di difficile isolamento quando circondati da tessuto tumorale. Bisogna peraltro sottolineare che la resezione chirurgica di neoplasie della fossa cranica posteriore può portare a complicanze

neurologiche che, nella gran parte dei casi, tendono ad essere transitorie e con un grado di morbilità non elevato anche se in una percentuale variabile dei casi esse possono essere invece gravi e invalidanti. (Gupta et al., 2010).



Figura 8: Glioma pontino diffuso in immagine RM T2 pesata.

La comparsa di un nuovo deficit neurologico focale è in generale una delle complicanze più frequenti in neurochirurgia pediatrica, con un'incidenza variabile tra il 5 e il 15 % (Drake et al., 2010) ma è noto che alcune istologie tumorali (come ad esempio il meningioma) e gli interventi che comportino manipolazione midollare siano a maggiore rischio di complicanze di questo tipo (Mekitarian et al., 2012). Questi deficit sono spesso minori e reversibili ma la loro importanza è comunque spesso sottostimata e/o sottovalutata. Negli interventi alla fossa cranica posteriore si riscontra frequentemente mutismo cerebellare, nell'area soprasellare si può incorrere in perdita della vista, disfunzioni ipotalamiche o endocrinopatie mentre la chirurgia del tronco encefalico può portare a paralisi dei nervi cranici. Esistono in letteratura pochi lavori che abbiano misurato l'incidenza di tali complicanze e non ci sono accordi per quanto concerne il ruolo di una chirurgia più o meno aggressiva in patologie come il craniofaringioma, o l'ependimoma (Drake et al., 2010).

La tendenza dei tumori della fossa cranica posteriore ad occupare le strutture della linea mediana porta ad un pattern di sintomi caratteristici che si possono presentare dopo l'intervento chirurgico. Tali sintomi possono includere apatia, deficit

sensitivo-motori, mutismo e neuropatie dei nervi cranici. L'atassia e dismetria sono solitamente dovute all'edema ed ai fenomeni riparativi post-chirurgici e possono pertanto migliorare nel corso delle settimane o mesi, sebbene in caso di coinvolgimento del verme cerebellare si possa creare una situazione permanente (Gupta et al., 2010). I pazienti operati per medulloblastoma in particolare hanno una elevata prevalenza di deficit neurologici, meningite, infezione dello shunt o necessità di un secondo intervento chirurgico che aumenta sensibilmente il rischio di deficit neurologici a distanza.

Per quanto concerne le lesioni emisferiche invece la rimozione della neoplasia può creare uno shift intracranico che lede il VI nervo cranico causando una transitoria diplopia. Circa la metà dei pazienti con nuovi deficit neurologici andrà poi incontro ad una completa ripresa funzionale. Come conseguenza a lungo termine però quando confrontati con i pari età i pazienti sopravvissuti ad un tumore del SNC in età pediatrica hanno un rischio significativamente aumentato di comparsa di cataratta, visione doppia e cecità. Le alterazioni neurologiche focali sono comuni, circa la metà dei pazienti presenta problemi alla coordinazione e un quarto deve convivere con disordini motori. Crisi convulsive sono riportate fino al 25 % dei casi e il 6.5 % di questi pazienti ha presentato un esordio di tale sintomatologia a più di 5 anni dalla diagnosi. Le crisi convulsive, i problemi di coordinazione oculari e l'emiplegia sono sintomi classicamente associati a neoplasie sopratentoriali mentre l'atassia e i disturbi dell'equilibrio come detto sono più tipici di tumori sottotentoriali (Lannering et al., 1990).

L'approccio chirurgico a qualsiasi area del sistema nervoso centrale può causare inoltre edema perilesionale di vario grado per il quale vengono notoriamente somministrati corticosteroidi e mannitolo; tali farmaci inoltre possono essere utilizzati nella fase pre-operatoria. Non ci sono peraltro evidenze o raccomandazioni sull'effettiva utilità o sulle dosi ottimali, tali dati andrebbero indagati anche in considerazione dei possibili effetti collaterali di questi farmaci (Mekitarian et al., 2012).

3.3.3 Sindrome della fossa cranica posteriore e cervelletto

Una menzione particolare rispetto ai due precedenti capitoli affrontati merita indubbiamente, per importanza e frequenza nella popolazione pediatrica, la sindrome della fossa cranica posteriore. Tale sindrome si manifesta classicamente entro 3/4 giorni da un intervento neurochirurgico di resezione di una lesione localizzata appunto a livello

della fossa cranica posteriore ed è caratterizzata dall'insorgenza di mutismo o disartria, ipotonia e da un variabile grado di labilità emotiva e di alterazioni della personalità mentre si riscontra una comprensione mantenuta e non sono dimostrabili deficit dei nervi cranici. La gran parte dei pazienti si sveglia dopo l'intervento chirurgico con funzioni mantenute e la sintomatologia, in particolare da un punto di vista della parola, insorge come detto dopo alcuni giorni (Chintagumpala et al., 2015; Gupta et al., 2010).

Tale sindrome si verifica in circa un terzo-un quarto dei bambini operati per medulloblastoma mentre è più rara nei pazienti operati per altri tipi di istologie nella stessa sede raggiungendo una incidenza complessiva per le neoplasie della fossa cranica posteriore intorno all'8 %. È interessante notare inoltre come la sindrome presenta una certa variabilità anche dovuta alla localizzazione, con una maggiore frequenza per le neoplasie vermiane e del quarto ventricolo (Chintagumpala et al., 2015; Gupta et al., 2010).

La fisiopatologia di questa complessa problematica clinica non è nota ma si è osservato che spesso i sintomi tendono a migliorare nel tempo e a volte a risolversi del tutto. L'intervallo temporale di tali miglioramenti è molto eterogeneo ed inizialmente lento con il passaggio da un mutismo spesso completo ad un eloquio profondamente disartrico con parole isolate e successivamente piccole frasi. Entro quattro mesi di solito si assiste ad un recupero dell'eloquio ma fino al 20 % dei pazienti va incontro a disartria permanente ed una quota variabile di questi bambini presenterà sequele persistenti che possono estendersi in molti domini funzionali quali le funzioni esecutive, la memoria di lavoro e l'attenzione. Per tali ragioni la sindrome della fossa cranica posteriore necessita di un trattamento riabilitativo precoce e di un lungo follow-up neuropsicologico che possa fornire ai pazienti e alle loro famiglie tutti gli strumenti atti ad affrontarne le conseguenze (Lassaletta et al., 2015). Recentemente è stato proposto uno score che permette di quantificare la gravità e l'evoluzione della sindrome, tale strumento può essere di grande utilità clinica nella gestione di questi pazienti ed è stato proposto come standard di riferimento anche da altri autori (Drake et al., 2012; Robertson et al., 2006).

I diversi tipi di deficit che questi pazienti possono presentare nell'ambito della sindrome sono stati in parte correlati con la sede primaria della lesione cerebellare; è stato infatti visto che i bambini con lesioni dell'emisfero destro manifestano una maggiore difficoltà nell'intelligenza verbale e linguistica e quelli con lesioni sinistre

abbiano prevalentemente minore capacità di processazione dei compiti non verbali mentre nei pazienti con neoplasie vermiane il quadro possa essere più eterogeneo variando da un mutismo completo ad uno spettro di alterazioni del comportamento e della sfera affettiva. Tali osservazioni confermano peraltro il ruolo emergente che si sta attribuendo recentemente al cervelletto nella modulazione delle funzioni cognitive (Konczak et al., 2007).

Come già sottolineato più in generale per tutti i pazienti lungo-sopravvissuti dopo un tumore cerebrale esordito in età pediatrica anche per quei bambini trattati per una neoplasia localizzata in fossa cranica posteriore il quadro clinico può essere vario ed eterogeneo. Si è visto per esempio che i bambini sopravvissuti ad un tumore con localizzazione in tale sede si riscontra una maggiore difficoltà nell'acquisizione di un diploma, un più basso tasso di occupazione, uno stipendio minore nell'età adulta ed una maggiore difficoltà a contrarre il matrimonio (Armstrong et al., 2009). Si ipotizza che tali problematiche possano essere peggiorate da una minor attenzione selettiva o dai deficit a lungo termine del linguaggio nella sua componente neuromotoria che si riscontrano in questi pazienti (Lassaletta et al., 2015).

Non esistono linee guida univoche per il trattamento di questa condizione, l'approccio deve essere multidisciplinare e si rendono necessari periodi di degenza molto lunghi, per questo risulta di particolare importanza stabilire un programma riabilitativo non appena il bambino si presenta clinicamente stabile (Fischer et al., 2016).

Oltre alle gravi conseguenze possibili dettate dalla comparsa di questa sindrome le funzioni cerebellari come noto sono estremamente importanti anche nella regolazione della coordinazione motoria e nell'equilibrio e pertanto danni perpetrati a tale livello si ripercuotono inevitabilmente sulle prestazioni fisiche del paziente, come ad esempio la velocità di corsa e l'agilità. In tal senso è stato osservato in particolare che un danno al verme e ai nuclei cerebellari è maggiormente associato ad un deficit dell'equilibrio anche rispetto all'estensione del tumore o all'età del paziente alla diagnosi. Tale evidenza si inserisce nell'ambito di una sempre più stretta correlazione tra lo studio delle funzioni cerebrali e cerebellari ed i possibili risvolti terapeutici suggerendo che nei pazienti di minore età al momento dell'intervento neurochirurgico si potrebbero avere dei margini di recupero più importanti se nel corso del trattamento ci fosse un risparmio dei nuclei cerebellari (Konczak et al., 2007).

3.3.4 Outcome globale nel post-operatorio

Mentre i possibili esiti dovuti a radioterapia, chemioterapia e chirurgia sono stati estesamente studiati esistono in letteratura pochi dati sull'epidemiologia del periodo immediatamente post-operatorio e sul riconoscimento delle complicanze precoci in questi bambini (van Lindert et al., 2014; Mekitarian et al., 2011). Le procedure neurochirurgiche espongono infatti non solo ad un rischio intra-operatorio ma anche post-operatorio, con complicanze potenzialmente gravi e/o di difficile trattamento quali infezioni, emorragie, nuovi deficit neurologici, edema cerebrale o disturbi della circolazione liquorale (Fischer et al., 2016; Drake et al., 2010).

Il tasso di complicanze significative post-operatorie nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento neurochirurgico variano sensibilmente nella letteratura disponibile, valori recenti riportati in casistiche comparabili parlano di percentuali tra 20 % (Campbell et al., 2017; van Lindert et al., 2014) e il 16 % (Drake et al., 2010) ma tassi sensibilmente più alti sono riportati dagli stessi autori quando riferiti alle casistiche di pazienti pediatrici operati specificamente per neoplasie del SNC, con valori del 25 % - 30 % (Lin et al., 2015; Drake et al., 2010; Campbell et al., 2017; van Lindert et al., 2014).

I dati presenti in letteratura per quanto concerne la gestione post-operatoria del paziente pediatrico neurochirurgico risultano estremamente eterogenei, scarsamente confrontabili e spesso frutto dell'esperienza di singoli centri (Drake et al., 2010; Campbell et al., 2017; van Lindert et al., 2014; Mekitarian et al., 2012). C'è invece comune accordo nel ritenere che categorizzare ed analizzare queste problematiche in maniera sistematica con una continua attiva sorveglianza da parte dei centri coinvolti nel trattamento dei questi bambini sia l'unico modo per poter giungere ad un miglioramento degli standard di cura (Drake e t al., 2010; Lin et al., 2015). Si è creata pertanto recentemente l'esigenza di adottare dei modelli adeguatamente disegnati per la popolazione pediatrica in maniera tale da poter rendere i dati confrontabili tra diversi centri (Campbell et al., 2017; Drake e t al., 2012). Il primo passo in tal senso è infatti quello di riuscire a misurare questi eventi con delle definizioni condivise, che rendano la valutazione post-operatoria più omogenea possibile, in ragione del fatto che

storicamente si è assistito ad una grande difficoltà in questo ambito che ha reso per lungo tempo le casistiche poco confrontabili (Drake et al., 2010; van Lindert et al., 2014). Recentemente questo problema è stato in parte superato grazie alla pubblicazione di alcune importanti definizioni condivise e specifiche per il paziente pediatrico neurochirurgico da parte della Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group (Drake et al., 2012). In questo importante lavoro sono state analizzate e poi definite le principali problematiche post-operatorie di questi pazienti tra le quali i disturbi della circolazione liquorale, il malfunzionamento o la possibile infezione degli shunt, la comparsa di nuove crisi epilettiche o di nuovi deficit neurologici focali (Drake et al., 2012). Tali complicanze sono state accuratamente descritte con criteri diagnostici precisi e spesso con una stratificazione della gravità (minor o maior) stabilita in base a delle considerazioni tecniche e cliniche molto particolareggiate. Questo ha permesso la produzione di alcuni lavori successivi che hanno utilizzato le definizioni proposte dal gruppo canadese rendendo i loro studi confrontabili con alcuni studi precedenti dello stesso gruppo e con altri successivi che possano adottare gli stessi criteri (Drake et al., 2010; van Lindert et al., 2014; Campbell et al., 2017). La volontà di alcuni autori internazionali di adottare gli standard proposti dai colleghi canadesi ha permesso infatti di ottenere dei dati più uniformi che, una volta analizzati, possono essere utilizzati per proporre nuovi iter terapeutici che mirino a ridurre il più possibile questi eventi e a standardizzare le cure (Drake et al., 2010; Mekitarian et al., 2012; Campbell et al., 2017). Abbiamo voluto introdurre alcune delle principali complicanze che possono verificarsi nel periodo post-operatorio tralasciando la trattazione di eventi più rari e/o specialistici.

3.3.4.1 Problematiche legate alla circolazione liquorale

Le complicanze legate alla circolazione liquorale sono molto frequenti nel post-operatorio e comprendono situazioni con un grado variabile di gravità che possono andare dall'insorgenza di idrocefalo, alla perdita più o meno importante e persistente di liquor dalla ferita chirurgica, alla comparsa di pseudomeningocele e alle conseguenti eventuali necessità di posizionamento di derivazioni ventricolari temporanee e/o definitive (Drake et al., 2012).

L'idrocefalo è il risultato di uno scompenso tra la produzione di liquor e il suo assorbimento che porta ad un accumulo dello stesso, con sintomi caratteristici e allargamento dei ventricoli. Nell'ambito della chirurgia, in particolare di quella diretta alla cura dei tumori della fossa cranica posteriore l'idrocefalo viene definito come ostruttivo se la circolazione liquorale è bloccata dalla presenza di una lesione (Gupta et al., 2010).

L'idrocefalo si presenta nei pazienti pediatrici con tumore cerebrale in più del 50 % dei casi (Wong et al., 2011) mentre può arrivare a percentuali anche del 70-90 % nei bambini operati per neoplasia della fossa cranica posteriore (Lin et al., 2015). In questi ultimi il tasso di posizionamento di uno shunt dopo l'intervento neurochirurgico varia dal 10 al 40 % circa dei pazienti (Gupta et al., 2010).

Solo nel 10-40 % dei pazienti invece l'idrocefalo si manifesta dopo la resezione della neoplasia (Lin et al., 2015). Una certa percentuale dei pazienti inoltre viene spesso sottoposta a shunt già prima dell'intervento. Un bambino con tumore del SNC può presentare pertanto un idrocefalo all'inizio della storia naturale della sua malattia o nel periodo post-operatorio, come possibile conseguenza dell'infiammazione dovuta all'intervento o di un ematoma nella cavità della resezione chirurgica (Gupta et al., 2010).

In letteratura sono descritti vari possibili fattori di rischio per lo sviluppo di idrocefalo persistente tra i quali l'istologia (in particolare ependimoma e medulloblastoma), la minore età, la presenza di idrocefalo già nel pre-operatorio, la presenza di metastasi, la localizzazione nella linea mediana, la rimozione subtotali del tumore e l'uso della derivazione ventricolare esterna (DVE) (Lin et al., 2015). Un idrocefalo sintomatico, sia pre che post-operatorio, deve infatti in genere essere trattato con il posizionamento di una DVE che permette di eliminare il liquor in eccesso e mantenere una pressione endocranica controllata. In molti pazienti peraltro come detto la completa rimozione della massa porta ad una risoluzione dell'idrocefalo associato. La necessità di ricorrere ad una derivazione liquorale permanente è maggiore nei bambini di età minore di 3 anni (Gupta et al., 2010).

Non esiste peraltro nella comunità scientifica un pieno accordo sulla gestione ottimale dell'idrocefalo per i pazienti operati per neoplasie del SNC prima durante e dopo la chirurgia (Lin et al., 2015; Gopalakrishnan et al., 2012). Attualmente

l'atteggiamento prevalente prevede spesso l'utilizzo solo temporaneo di una DVE nel periodo post-operatorio con la conversione poi ad una derivazione ventricolo peritoneale (DVP) solo in caso di idrocefalo persistente. La DVE (figura 9) viene giornalmente monitorata nell'immediato post-operatorio per valutare la effettiva necessità di una sua permanenza cercando di raggiungere, ove possibile, lo svezzamento precoce dalla stessa (Lin et al., 2015). In tal modo si cerca di minimizzare il numero di pazienti che andranno poi incontro ad uno shunt permanente, che come noto espone ad un elevato rischio di malfunzionamento, infezione e/o reinterventi chirurgici successivi (Lin et al., 2015; Drake et al., 1998; Tamber et al., 2014). Alcuni autori sostengono invece la necessità del posizionamento della DVE già nel periodo pre-operatorio o in fase intra-operatoria, in particolare nei pazienti con tumori della fossa cranica posteriore, in considerazione del fatto che questo rende possibile il monitoraggio della pressione intracranica, riduce l'incidenza di emorragie intratumorali e permette nel contempo la rimozione dei detriti chirurgici (Lin et al., 2015).



Figura 9: sistema collegato alla DVE per il monitoraggio pressorio e la raccolta del liquor

Le maggiori argomentazioni contro l'uso della DVE sono basate principalmente sul rischio infettivo considerato che in letteratura viene riportata, sebbene con casistiche molto eterogenee, una incidenza di infezioni gravi del SNC molto più elevata. Per tale ragione la gran parte dei centri neurochirurgici cerca di impostare il trattamento in maniera tale da svezzare il prima possibile il paziente dalla DVE per evitare il rischio infettivo ad essa correlato con rimozione della stessa o posizionamento di una DVP (Lin et al., 2015). In considerazione di ciò i tempi attualmente raccomandati sono tra i 5 ed i 10 giorni. In questo difficile contesto bisogna sottolineare come anche la conferma della correttezza delle decisioni prese risulta spesso difficile da valutare, non ci sono infatti sufficienti evidenze per raccomandare la misurazione della grandezza dei ventricoli come un parametro affidabile dell'efficacia del trattamento dell'idrocefalo o del corretto timing per un eventuale posizionamento di una DVP (Nikas et al., 2014).

L'idrocefalo può manifestarsi inoltre anche in maniera subacuta o nei bambini con resezione totale della lesione. Tale tipo di idrocefalo viene detto comunicante e si caratterizza per un ingrandimento del sistema ventricolare. In realtà probabilmente anche in questo caso si assiste ad un fenomeno ostruttivo, localizzato però a livello dei villi aracnoidei, dove il liquor viene normalmente assorbito per defluire al sistema venoso. A tale livello potrebbe formarsi un'infiammazione secondaria al sanguinamento sub aracnoideo o alla maggior presenza di proteine del liquor che porta ad un malfunzionamento dei villi. Per tali ragioni i bambini sottoposti a neurochirurgia andrebbero osservati attentamente nelle settimane dopo la resezione del tumore per individuare precocemente eventuali sintomi suggestivi di idrocefalo (Gupta et al., 2010).

Un allargamento asintomatico dei ventricoli come risultato di una temporanea alterazione della circolazione del liquor non richiede invece un intervento immediato, ma può essere solo seguita da un punto di vista clinico e neuro radiologico. Il posizionamento di uno shunt infatti diventa indicato in caso di sviluppo di sintomi, presenza di uno pseudomeningocele persistente e/o perdita di liquor non trattabile dalla ferita (Gupta et al., 2010).

La ventricolostomia endoscopica o la fenestrazione del terzo ventricolo per bypassare l'ostruzione a livello della fossa cranica posteriore sono altri interventi alternativi che sono stati proposti per il trattamento di questi pazienti con risultati incoraggianti (Tamburrini et al., 2008).

Un'altra complicanza relativamente frequente nel paziente neurochirurgico è la formazione di uno pseudomeningocele. Si definisce pseudomeningocele una raccolta di liquido cefalo rachidiano all'esterno dello spazio subaracnoideo. Tale complicanza viene descritta in corti storiche nel 12–24% dei pazienti nel post-operatorio (Abdollahzadeh et al., 1994). Si manifesta in genere 1–2 settimane dopo la chirurgia e clinicamente si riscontra una massa fluttuante, raramente più tesa, sotto la ferita chirurgica. Lo pseudomeningocele può predisporre ad infezioni e deiscenze della ferita, che occasionalmente possono portare a complicanze più serie, come lo sviluppo di meningite o ventricolite (Gupta et al., 2010).

La formazione di pseudomeningocele può inoltre essere suggestiva di un idrocefalo non diagnosticato, di una fistola liquorale o di un'infezione del sito chirurgico. La gran parte di questi pseudomeningoceli si risolve spontaneamente o con minimi interventi (come ad esempio una compressione esterna) nel giro di pochi giorni o settimane. In tal caso vengono considerate delle complicanze minori. Nel caso invece di mancata risoluzione, importante deiscenza della ferita con liquorrea e idrocefalo c'è indicazione al trattamento antibiotico e all'eventuale diversione o shunt se c'è il sospetto dello sviluppo di una meningite o di altre infezioni. L'aspirazione percutanea per ottenere un'analisi chimico fisica del liquor e una coltura in genere non è più raccomandata in quanto espone ad un maggior rischio infettivo anche se può portare ad una temporanea risoluzione dei sintomi, della tensione o prevenire una deiscenza della ferita (Gupta et al., 2010).

In passato l'approccio chirurgico comprendeva nella gran parte dei casi una craniectomia (cioè una rimozione dell'osso senza riposizionamento) mentre attualmente l'approccio prevede una craniotomia (cioè un riposizionamento di tessuto osseo dopo la procedura). A tal proposito esistono evidenze che la craniotomia riduca il rischio di liquorrea e di pseudomeningocele (Gnanalingham et al. 2002).

3.3.4.2 Complicanze infettive

Le infezioni che possono insorgere dopo un intervento neurochirurgico sono spesso molto severe, difficili da trattare, sostenute da germi multiresistenti e possono portare ad importanti sequele (Mekitarian et al., 2011). Nella gran parte dei pazienti che presentano l'insorgenza di febbre nel periodo postoperatorio però non è possibile giungere ad una diagnosi eziologica o topografica di un'infezione (come meningite o ventricolite) e questo causa spesso preoccupazione nei sanitari e nella famiglia ed il ricorso ad un gran numero di indagini strumentali e laboratoristiche (Mekitarian et al., 2012; Walid et al., 2009). In letteratura a tal riguardo esistono solo delle generiche raccomandazioni sulla profilassi antibiotica, che peraltro ormai viene seguita correttamente nella gran parte dei centri, ma non ci sono invece delle linee guida condivise sulla scelta delle indagini diagnostiche più appropriate, degli antibiotici da impiegare o sulla durata delle terapie da eseguire (Mekitarian et al., 2012; Walid et al., 2009). La sola presenza di fuoriuscita di liquor dalla ferita chirurgica nel post-operatorio espone ad un certo rischio infettivo (Jeelani et al., 2009) ed è invece nota la correlazione con la presenza di idrocefalo e/o di una DVE (Lin et al., 2015).

Per tali ragioni in presenza di un sospetto di infezione al sistema nervoso centrale con dei sintomi compatibili una diagnosi presuntiva di infezione viene spesso posta anche in assenza dell'identificazione di un germe responsabile (Campbell et al., 2017) con criteri spesso molto variabili ed eterogenei e la necessità di chiarire questa zona grigia stabilendo quali siano le situazioni in cui non si possa prescindere dall'individuare il patogeno responsabile è stata ampiamente dibattuta (Tamber et al., 2014).

Un ricorso più rigoroso e standardizzato a definizioni condivise di patologie gravi quali meningite, ventricolite ed infezione dello shunt appare pertanto necessaria per una più approfondita analisi del problema e per evitare il ricorso a terapie inutili e potenzialmente dannose o a misconoscere le patologie. In tal senso attualmente vengono sempre più spesso utilizzate, per l'analisi dei dati infettivi e delle complicanze post-operatorie le definizioni fornite dal CDC (Horan et al., 2008) e della Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group (Drake et al., 2012).

Per quanto concerne le infezioni correlate allo shunt esse vengono riportate in età pediatrica in letteratura nel 2-11 % dei casi (Lin et al., 2015; Drake et al., 1998;

Tamber et al., 2014) e sono una delle più serie complicanze che possono insorgere in questi bambini nel post-operatorio. Nonostante l'impatto potenziale di tale evenienza nel trattamento del bambino la gestione di queste infezioni rimane ancora oggetto di discussione con protocolli di terapia molto diversi tra i diversi centri. L'atteggiamento prevalentemente utilizzato prevede attualmente la somministrazione di antibiotici (sistemica con o senza farmaco intratecale), la rimozione dello shunt infetto e la sua eventuale sostituzione una volta acquisita la sterilità, previo temporaneo posizionamento di una DVE (Tamber et al., 2014; Schreffler et al., 2002; Anderson et al., 2005; Gutierrez et al., 2012). Questa modalità operativa, sebbene presenti i più alti tassi di cura e il supporto delle poche evidenze disponibili, richiede il ricorso a numerosi interventi chirurgici e comporta un elevato rischio di provocare infezioni secondarie anche durante la permanenza della DVE (Tamber et al., 2014; Schreffler et al., 2002). Mancano in tal senso degli studi rigorosi che possano comparare le diverse strategie alternative ed in ogni caso l'incertezza nella pratica clinica rimane spesso e nei singoli casi, nei quali risulta difficile valutare la strategia terapeutica più indicata, ci possono essere trattamenti specifici più indicati.

L'infezione della ferita chirurgica è un'evenienza relativamente rara (0–5%). I fattori di rischio includono uno stato nutrizionale scadente, la formazione di uno pseudomeningocele, una incompleta chiusura chirurgica, un ematoma della ferita e una prematura rimozione dei punti di sutura. La comparsa di Meningite è anch'essa un'evenienza rara anche può verificarsi nel 3–8% dei pazienti (Gupta et al., 2010). La meningite asettica è una condizione postoperatoria ben descritta e conosciuta in particolare dopo la rimozione di lesioni in fossa cranica posteriore. Si presenta con comparsa di febbre e cefalea 4–7 giorni dopo l'intervento, accompagnati da rigidità nucale e pleiocitosi liquorale. In tali situazioni non vengono isolati dei microrganismi responsabili ed i sintomi sembrano corrispondere da un punto di vista temporale ad uno scalo troppo anticipato della terapia steroidea. Non sono necessari ulteriori trattamenti se la meningite batterica viene esclusa (Gupta et al., 2010).

3.3.4.3 Crisi epilettiche

Si è già detto nei capitoli precedenti delle importanti complicanze neurologiche, soprattutto in termini di nuovi deficit neurologici focali anche importanti, che possono svilupparsi nel periodo post-operatorio. Una breve trattazione a parte merita l'insorgenza di crisi epilettiche. Molti tipi di tumore cerebrale infatti possono esordire con delle crisi epilettiche già nel periodo preoperatorio, in particolare i tumori sopratentoriali e più frequentemente quelli di origine glioneuronale. Solo raramente invece delle nuove crisi epilettiche insorgono nel periodo post-operatorio dei pazienti pediatrici operati per neoplasia del SNC. A tal riguardo bisogna invece sottolineare che i farmaci anticomiziali sono delle molecole che possono presentare spesso importanti effetti collaterali come disfunzioni cognitive, soppressione midollare, insufficienza epatica e riduzione dell'efficacia dei chemioterapici (Mekitarian et al., 2012). Per tale motivo l'American Academy of Neurology non raccomanda l'utilizzo routinario di una profilassi con farmaci antiepilettici per prevenire una prima crisi nel periodo post-operatorio (Glantz et al., 2000; Tremon-Lukats et al., 2008) mentre viene indicato di continuare a somministrare la terapia anticomiziale a quei pazienti con storia di epilessia già nel periodo preoperatorio per i quali il trattamento era stato avviato (Mekitarian et al., 2012).

Nonostante queste raccomandazioni siano abbastanza datate spesso non vengono adeguatamente recepite dai diversi centri; studi recenti infatti dimostrano che fino al 70 % dei neurochirurghi prescrivono usualmente i farmaci antiepilettici come profilassi delle crisi epilettiche nel periodo post-operatorio (Mekitarian et al., 2011). Esiste inoltre una grande disomogeneità nella scelta dei farmaci da somministrare e della durata delle terapie eventualmente instaurate (Klimek et al., 2010). Negli ultimi anni in contrasto con le classiche terapie con barbiturici quali fenobarbital, che conservano specifiche indicazioni in talune circostanze, in particolare nei bambini più piccoli, sta emergendo con un buon profilo di efficacia e sicurezza l'utilizzo del levetiracetam (Milligan et al., 2008)

3.3.4.4 Iponatremia

Durante la degenza post-operatoria i pazienti neuro-oncologici sviluppano spesso diselettrolitemie; l'insorgenza di iponatremia in particolare risulta l'evenienza più frequente ed è riscontrabile in alcune casistiche fino al 50 % dei bambini ricoverati [Upadhyay 2011.]. L'iposodiemia severa ha un significativo impatto prognostico negativo su questi bambini, direttamente correlato ai livelli ematici dello ione e va pertanto prevenuta ed eventualmente accuratamente trattata, individuandone i giusti meccanismi fisiopatologici che ne stanno alla base. I sintomi tipici dell'iponatremia includono la cefalea, la nausea, il vomito ma anche sintomi più eclatanti come la confusione mentale, la comparsa di crisi convulsive fino ad uno stato di coma nei casi più gravi (Mekitarian et al., 2012).

Questa condizione come detto è molto comune ma risulta spesso di difficile interpretazione e gestione a causa delle possibili diagnosi differenziali della sua eziologia che presuppongono trattamenti e gestioni molto diverse. L'iponatremia in questi pazienti può infatti essere attribuita a diverse cause tra le quali una sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) o una sindrome da perdita cerebrale di Sali (CWS), entrambe complicanze relativamente frequenti dopo intervento neurochirurgico per neoplasia cerebrale (Rahman et al., 2009). Le due condizioni possono essere difficili da distinguere ma differiscono in maniera sostanziale da un punto di vista fisiopatologico. La prima condizione infatti è dovuta ad un eccessivo rilascio di ormone antidiuretico con conseguente eccessiva ritenzione di acqua libera, iponatremia da diluizione ed uno stato di sostanziale euvoemia, mantenuto dai meccanismi di compenso. La seconda condizione si caratterizza invece dalla secrezione di peptidi natriuretici e si associa a poliuria, disidratazione e ad uno stato di ipovolemia (Williams et al., 2015). Per la diagnosi differenziale tra le due condizioni è di grande importanza valutare l'output urinario nelle ore antecedenti all'insorgenza dell'iposodiemia, valutare il bilancio dei fluidi nelle stesse ore e quando disponibile il valore del sodio urinario. Un valore di natriuria > 20 mEq/L è considerato suggestivo di SIADH ma un valore maggiore di 100 mEq/L è più caratteristico per una CSW (Williams et al., 2015). La distinzione tra le due condizioni risulta particolarmente significativa in

ragione del fatto che il trattamento è completamente differente e comprende una restrizione dei fluidi in caso di SIADH ed una supplementazione endovenosa con soluzione salina isotonica in caso di CWS, visto l'alto rischio di disidratazione grave (Mekitarian et al., 2012).

I dati della letteratura ci segnalano come spesso non venga prestata la giusta attenzione al riconoscimento del problema con diagnosi mancate o tardive delle due condizioni o spesso una diagnosi differenziale sbagliata tra le due condizioni. Per queste ragioni i trattamenti spesso risultano tardivi e/o inappropriati con conseguenze potenzialmente molto gravi. Le raccomandazioni esistenti si basano attualmente principalmente sull'opinione di esperti poiché esistono solo pochi lavori che forniscono evidenze di Classe I, in particolare per quanto concerne il trattamento ma la fase più importante nella gestione di un'iponatremia in un paziente post-neurochirurgico è sicuramente quella diagnostica, in assenza della quale il rischio di una terapia sbagliata è molto alto (Rahman et al., 2009).

3.3.4.5 Complicanze endocrinologiche

Più del 40% dei pazienti pediatrici trattati per una neoplasia del SNC sviluppano in seguito delle alterazioni endocrinologiche che possono essere attribuite sia all'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisario sia ai possibili effetti collaterali legati all'intervento neurochirurgico e/o alle terapie subite, con importanti sequele a lungo termine. Tali problematiche sono infatti frequentemente dovute alla radioterapia, anche se le moderne tecniche cercano di ridurre l'incidenza (Chemaitilly et al., 2015). I disturbi più frequentemente diagnosticati sono il deficit di GH (ormone della crescita, Growth Hormone), l'ipotiroidismo, il deficit di ACTH (ormone adrenocorticotropo), l'osteoporosi (a genesi spesso multifattoriale) e l'infertilità. L'incidenza può dipendere spesso dalla dose totale di radioterapia ricevuta ma anche da fattori clinici come l'età del paziente (Lassaletta et al., 2015). Il danno stesso indotto dal tumore può giocare però un ruolo determinante infatti alcune di queste complicanze endocrinologiche possono essere presenti già prima delle terapie.

Il deficit di GH può essere peraltro transitorio e manifestarsi durante o immediatamente dopo l'irradiazione cranica. Nei pazienti in cui si evidenzia una crescita sub-ottimale può essere indicata l'esecuzione dei test di stimolo per indagare l'eventuale deficit persistente di GH. In tali casi non ci sono attualmente evidenze che dimostrino un maggior rischio di seconde neoplasie in caso di supplementazione con GH (Packer et al., 2001) e pertanto la terapia, ove indicata, andrebbe iniziata senza ritardo.

La frequenza dello sviluppo di ipotiroidismo è variabile e dipende dal tipo di esposizione e dalla dose di radiazioni con un rischio potenziale di sviluppare sia un ipotiroidismo centrale che uno periferico o misto. Il trattamento si basa sull'utilizzo di una terapia sostitutiva con levotiroxina, titolata in base al controllo dei livelli ematici adeguati di T4 e TSH (Berek et al., 2015). Questi pazienti presentano inoltre un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia tiroidea secondaria e pertanto viene raccomandato uno stretto follow-up clinico e strumentale.

Un'altra complicanza endocrinologica frequente nei pazienti trattati per neoplasia del SNC in età pediatrica è la comparsa di un ritardo puberale o di un arresto puberale. Tale ritardo può essere dovuto ad un ipogonadismo ipogonadotropo ed in coloro che hanno già raggiunto la maturità sessuale la presentazione clinica può essere eclatante con amenorrea secondaria nella donna e perdita della libido e disfunzione erettile nel maschio (Berek et al., 2015). Talora, l'insufficienza gonadica primitiva può essere solo parziale e i livelli di gonadotropine potrebbero non essere diagnostici, per smascherare il danno gonadico in questi casi può essere utile il dosaggio dell'inibina B e dell'ormone antimulleriano. L'ipogonadismo primitivo può essere indotto anche direttamente dalla chemioterapia. Nei pazienti maschi tipicamente l'insufficienza delle cellule di Leydig si manifesta laboristicamente attraverso il riscontro di elevati livelli di LH e bassi livelli di testosterone (Berek et al., 2015). Per contro i bambini trattati per neoplasia cerebrale potrebbero anche andare incontro ad una pubertà precoce con rapida ossificazione delle cartilagini di accrescimento e bassa statura. È molto importante pertanto in questi bambini controllare l'età ossea, i livelli di ormoni sessuali e gonadotropine. L'utilizzo proprio di antagonisti delle gonadotropine a lunga durata d'azione può sopprimere l'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico e ritarda l'inizio del processo di sviluppo puberale (Berek et al., 2015).

Il deficit di ACTH non è frequente e si associa di solito ad interventi demolitivi o radioterapia della regione ipotalamo-ipofisaria. La presentazione clinica è caratterizzata da astenia, anoressia, ipoglicemia o stato di coma in caso di stress o malattie acute. Lo screening nei pazienti a rischio dovrebbe essere eseguito con dosaggio del cortisolo alle ore 8 del mattino nei pazienti con deficit di ACTH accertato una terapia sostitutiva con glucocorticoidi va instaurata, con possibilità di triplicare la dose in caso di condizioni di stress o interventi chirurgici (Berek et al, 2015).

I bambini sottoposti a radioterapia per un tumore della fossa posteriore presentano inoltre una riduzione della densità minerale ossea (Petraroli et al., 2007) con una difficoltà di equilibrio e andatura che aumentano il rischio di cadute e di frattura. A questi bambini con valori di densità minerale diminuita dovrebbe essere prescritta una supplementazione con calcio e vitamina D ed incoraggiati a praticare l'attività fisica; mentre coloro che presentano deficit di GH dovrebbero ricevere terapie sostitutive.

4 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare il decorso post-operatorio dei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento neurochirurgico per neoplasia del SNC presso la nostra struttura.

Sono state valutate in particolare le problematiche infettive, neurologiche, della circolazione liquorale ed altre complicanze significative. La frequenza dei fenomeni è stata quindi confrontata con le serie riportate nella letteratura più recente, in particolare con gli studi che hanno utilizzato le nostre stesse definizioni condivise. Sono state inoltre ricercati eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di complicanze significative tra le caratteristiche della popolazione in esame.

Gli obiettivi secondari sono stati:

- Analizzare l'epidemiologia dei tumori cerebrali pediatrici operati presso il nostro centro nel periodo di studio in termini di età alla diagnosi, localizzazione della lesione, tipo di intervento subito ed istologia tumorale.
- Correlare l'outcome post-operatorio con i tempi di degenza registrati per questi bambini dopo l'intervento.

5 MATERIALI E METODI

5.1 Popolazione dello studio

I soggetti coinvolti nello studio sono stati pazienti di età compresa tra 0 e 16 anni sottoposti ad intervento Neurochirurgico per neoplasia del SNC presso il nostro centro e successivamente degenti presso la Terapia Intensiva e la Clinica Pediatrica di Udine nel periodo post-operatorio nell'intervallo di tempo compreso tra il 15/01/2009 e il 15/01/2018. Tale limite di età è stato convenzionalmente scelto poiché nella nostra struttura i pazienti con età maggiore di 16 anni sono considerati adulti, in altre realtà tale limite può arrivare a 18-21 anni, anche in dipendenza della patologia.

Criteria di Inclusione:

- Intervento Neurochirurgico per neoplasia del SNC presso la SOC Neurochirurgia di Udine e successiva degenza nel periodo post-operatorio presso la Clinica Pediatrica.
- Età compresa tra 0 e 16 anni al momento dell'intervento neurochirurgico.
- Intervento eseguito tra il 15/01/2009 e il 15/01/2018.

Criteria di esclusione:

- Mancato consenso all'utilizzo dei dati sanitari per scopi di ricerca clinica ed epidemiologica.
- Età maggiore di 16 anni al momento dell'intervento chirurgico.
- Mancanza di adeguato follow-up post-operatorio (almeno 30 giorni dall'intervento neurochirurgico)
- Dati clinici incompleti

5.2 Procedura dello studio

È stato valutato il decorso post-operatorio di tutti i bambini corrispondenti ai criteri di inclusione dello studio redigendo una scheda raccolta dati per le variabili di interesse. Le informazioni cliniche dei pazienti sono state raccolte in maniera prospettica ma successivamente sono state analizzate e revisionate retrospettivamente per l'intero campione alla luce delle definizioni del 2012. In tal modo si è potuto verificare l'omogeneità dei dati raccolti applicando i medesimi criteri di seguito specificati per tutte le variabili oggetto dello studio e di escludere i casi con informazioni incomplete secondo gli standard applicati. Tutti i pazienti consecutivamente sottoposti ad intervento Neurochirurgico per resezione o biopsia di neoplasia del SNC presso la nostra struttura nel periodo di studio e successivamente degenti presso la Clinica Pediatria sono risultati inizialmente eleggibili per lo studio.

Abbiamo creato un modello per la raccolta dei dati basato su quanto suggerito da Drake e colleghi nella *Consensus definitions of complications for accurate recording and comparisons of surgical outcomes in pediatric neurosurgery*, pubblicate nel 2012 da parte della CPNSG (Drake et al., 2012) e utilizzato poi in studi successivi (tabella 4).

<i>Circolazione liquorale</i>
Ostruzione dello shunt < 30 giorni
Infezione dello shunt
Perdita di liquor Minor/Maior
Pseudomeningocele Minor/Maior
Raccolta intracranica di liquor
Idrocefalo Post-Operatorio (PO)
<i>Altre Infezioni</i>
Infezioni della ferita chirurgica
Meningite
<i>Deficit neurologici/emorragie/stroke</i>
Nuovi Deficit Neurologici Lieve/moderato/severo
Mutismo cerebellare
Emorragia Post-operatoria
Accidente cerebrovascolare Post-operatorio
Edema cerebrale Post-operatorio
Nuove crisi Epilettiche non attese
Mortalità intraoperatoria
Mortalità PO non attesa < 30 giorni
Altro

Tabella 4: Modello di classificazione originale delle complicanze secondo la CPNSG

Il nostro modello di raccolta dati ha compreso inoltre una prima parte con le caratteristiche epidemiologiche della popolazione in esame, comprensive di età al momento dell'intervento, localizzazione della lesione, tipo di intervento subito ed istologia tumorale (tabella 5).

Età al momento della procedura chirurgica	
Sesso Maschio/Femmina	
Tipo di chirurgia.	<ul style="list-style-type: none"> - Exeresi totale - Exeresi parziale - Biopsia
Numero intervento	<ul style="list-style-type: none"> - Primo intervento - Secondo intervento - Terzo intervento
Localizzazione	<ul style="list-style-type: none"> - Sovratentoriale - Sottotentoriale - Midollo spinale
Sede meglio specificata della lesione - Emisferica	
	<ul style="list-style-type: none"> - Linea mediana - Cervelletto - Midollo spinale - Tronco encefalico
Classe istologica	<ul style="list-style-type: none"> - Tumori della serie astrocitaria - Tumori embrionari - Tumori neuronali e misti neuronali-gliali - Meningiomi - Tumori della regione pineale - Tumori a cellule germinali - Tumori della regione sellare - Tumori dei plessi corioidei - Altro
Istologia secondo classificazione WHO	

Tabella 5: Scheda raccolta dati, sezione epidemiologica.

Per quanto concerne la seconda parte della scheda, incentrata sul decorso post-operatorio, la raccolta delle informazioni sulla mortalità e sulla morbidità dei pazienti è stata integrata rispetto alla versione originale proposta dai colleghi della CPNSG con un'analisi più estesa delle complicanze infettive, delle motivazioni delle scelte terapeutiche perseguite, di una parte sui disturbi della natremia e di altri aspetti che abbiamo considerato di interesse (tabella 6).

Le procedure analizzate sono state solo quelle nelle quali l'intento del chirurgo era quello di eseguire una resezione o una biopsia della lesione tumorale. Gli interventi eseguiti per il posizionamento di uno shunt o per altre motivazioni contingenti non sono stati analizzati come una nuova procedura neurochirurgica di per sé ma annoverati tra gli eventi avversi post-operatori intercorsi nel singolo paziente. Una resezione macroscopicamente radicale si è definita sulla base del giudizio neurochirurgico e, ove disponibile, dell'imaging post-operatorio.

Le complicazioni legate alla circolazione liquorale (pseudomeningocele, perdita di liquor, raccolte intracraniche, idrocefalo, infezione dello shunt ed ostruzione precoce dello shunt) e l'insorgenza post-operatoria di emorragie, eventi ischemici acuti, nuovi deficit neurologici e nuove crisi epilettiche sono state definite sulla base del documento della *Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group* (CPNSG) (Drake et al., 2012). Le definizioni di ventricolite, meningite e altre complicanze infettive sono state tratte dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2017).

Di seguito vengono riportate le traduzioni delle definizioni tratte dal documento del gruppo di studio canadese ed utilizzate per la nostra analisi. Si riportano inoltre le diagnosi di ventricolite/meningite tratte dal CDC. La traduzione e l'applicazione di questi criteri è stata discussa e condivisa con i colleghi neurochirurghi.

SEZIONE OUTCOME POST-OPERATORIO

PROBLEMI DELLA CIRCOLAZIONE LIQUORALE

Fuoriuscita di liquor nel Post-Operatorio (PO) Minor/Maior

Pseudomeningocele PO Minor/Maior

Raccolta intracranica di liquor nel PO

Idrocefalo PO

Necessità derivazione ventricolare esterna (DVE) Nel Pre-Operatorio o intraOperatorio/Nel PO

Durata DVE in giorni

Necessità conversione in Derivazione Ventricolo-Peritoneale (DVP)

Infezione della DVP

Ostruzione precoce DVP

COMPLICANZE INFETTIVE

Presenza di Febbre nel PO

Eventuale terapia antibiotica instaurata nel PO

- Per sospetta infezione del SNC
- Per altra infezione documentata
- Per profilassi generica
- Per profilassi in corso di liquorrea o pseudo meningocele

Infezione del SNC documentata nel PO

- Infezione dello shunt
- Ventricolite/Meningite

Infezione della ferita chirurgica

Altre infezioni documentate

COMPLICANZE NEUROLOGICHE ED ISCHEMICO EMORRAGICHE

Nuovo Deficit neurologico focale nel PO

- Diplopia/ptosi
- Emiparesi/ipostenia
- Atassia cerebellare
- Sindrome della fossa cranica posteriore
- Multipli
- Altro

- Lieve/moderato/severo

Emorragia nel PO

Accidente cerebrovascolare PO

Profilassi anti epilettica/Continuazione di un trattamento anti epilettico già in uso

Nuove crisi post-operatorie

ALTRE COMPLICANZE

Iponatremia (<130 mEq/L) nel PO - Giornata di insorgenza

Diagnosi di Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) nel PO

Diagnosi di Sindrome cerebrale da perdita di sale (CSWS) nel PO

Edema cerebrale nel PO

Degenza in Terapia intensiva (giorni)

Degenza in ospedale (giorni)

Decesso - intraoperatorio/postoperatorio/a distanza

Almeno una complicanza significativa

Almeno una complicanza infettiva

Almeno una complicanza legata alla circolazione liquorale

Tabella 6: Scheda raccolta dati, sezione outcome post-operatorio.

Ostruzione dello shunt

Si definisce un'ostruzione dello shunt in presenza di almeno un sintomo o segno e almeno un test ancillare positivo:

- *Sintomi*: cefalea, nausea, vomito, riduzione dello stato di vigilanza, irritabilità, riduzione delle prestazioni scolastiche, perdita delle tappe acquisite dello sviluppo psicomotorio.

- *Segni*: papilledema, fontanella rilevata, rigidità nucale, paralisi del 6° nervo cranico, paralisi sguardo verticale verso l'alto, nuove crisi (o incremento della frequenza), aumento della circonferenza cranica, perdita di fluido lungo il decorso dello shunt, reservoir dello shunt depresso ma senza segni di riempimento, incomprimibilità del reservoir dello shunt.

L'accumulo di liquido attorno al sito di emergenza dello shunt nelle prime settimane dopo il posizionamento non è considerato indicativo di un malfunzionamento almeno che non sia molto grande e progressivo o porti ad una fuoriuscita di liquor dalla ferita. Piccole raccolte sono comuni e normalmente si risolvono spontaneamente.

- Esami ancillari

a) TC, Ecografia o RM che dimostrano ingrandimento ventricolare in confronto con le immagini di follow-up a 3 mesi o mancata diminuzione della grandezza dei ventricoli rispetto allo studio preoperatorio (la normalizzazione della grandezza dei ventricoli non è un criterio mandatorio per giudicare il funzionamento dello shunt)

b) interruzione o dislocamento dello shunt alla radiografia

c) ostruzione dello shunt allo studio contrastografico

d) Persistente elevazione della pressione intracranica con o senza onde di plateau

e) impossibilità ad aspirare il liquido dal rubinetto dello shunt o rilevazione di un'elevazione della pressione

In assenza di segni e sintomi di ostruzione dello shunt ma in presenza di ventricoli aumentati in volume, l'ostruzione dello shunt è definita se non c'è evidenza clinica o radiologica che un'atrofia possa essere la causa dell'allargamento dei ventricoli.

Una fuoriuscita di liquor che non va incontro a risoluzione e richiede una revisione dello shunt viene considerata suggestiva ostruzione. In caso sia necessario revisionare lo shunt in emergenza senza l'esecuzione di nessun test ancillare l'ostruzione viene definita dalla presenza dei sintomi e segni clinici e dai riscontri operatori.

Infezione dello shunt

Si considera che possa essersi determinata un'infezione dello shunt in presenza di secrezione purulenta attraverso la ferita o di erosione dello shunt attraverso la cute. Si definisce inoltre infezione dello shunt in presenza di uno dei seguenti segni o sintomi e almeno uno dei seguenti esami ancillari:

- *Segni e sintomi:* febbre, meningismo, eritema della ferita, dolore e/o distensione addominale, massa addominale o segni di peritonismo.

- *Esami ancillari:* coltura positiva o identificazione di microrganismi alla colorazione di Gram di liquor prelevato sterilmente dal lume dello shunt, da un eventuale raccolta addominale o da le secrezioni purulente attorno allo shunt (la crescita di microrganismi dalla coltura dell'intero shunt in assenza di altre colture positive non viene considerata una chiara infezione).

Si considera inoltre che possa essersi determinata un'infezione dello shunt in presenza di segni e sintomi di ostruzione dello shunt (come definito in precedenza) e un esame ancillare suggestivo per sospetta infezione.

Una pseudocisti addominale definisce una situazione di infezione dello shunt addominale anche in caso di negatività degli esami colturali.

Fuoriuscita di liquor post-operatoria

Fuoriuscita di liquido limpido e incolore (o rosa-rosso in caso di presenza di sangue) attraverso la ferita chirurgica o il sito di emergenza del catetere di drenaggio.

- *Esami ancillari:* positività del liquido o delle garze imbevute alla beta-transferrina o dimostrazione all'Imaging di una fuoriuscita di liquor, eventuali studi contrastografici.

- *Minor:* 1 o 2 episodi a risoluzione spontanea o con aggiustamento del livello del drenaggio, bendaggio compressivo e sutura semplice.

- *Maior:* persistenza della fuoriuscita di liquor che richiede un reintervento chirurgico o l'inserzione di un drenaggio o altre procedure invasive.

Pseudomeningocele post-operatorio

Raccolta di liquor sotto l'incisione chirurgica con cute integra che sia facilmente visibile clinicamente o radiologicamente, che distenda in maniera significativa i tessuti molli circostanti e che sia tesa alla palpazione.

- *Minor*: Scarso disagio, facilmente palpabile. Responsivo alla semplice aspirazione e/o fasciatura compressiva.

- *Maior*: Disagio significativo, evidente deformazione cutanea, rischio di fuoriuscita. Che ha richiesto ripetute aspirazioni e/o fasciature compressive o chirurgie aggiuntive.

Idrocefalo Postoperatorio

Si definisce un idrocefalo post-operatorio di presenza di un sintomo o segno di aumento della pressione intracranica ed un esame ancillare positivo.

- *Sintomi*: cefalea, nausea, vomito, riduzione dello stato di vigilanza, irritabilità, perdita delle tappe acquisite dello sviluppo psicomotorio.

- *Segni*: papilledema, fontanella bombata, depressione dello stato di vigilanza, paralisi del/dei 6° nervo/i cranico/i, paralisi sguardo verticale verso l'alto, nuove crisi (o incremento della frequenza), aumento della circonferenza cranica, fuoriuscita di liquor attraverso la ferita chirurgica o dal sito di emergenza del catetere di drenaggio, pseudomeningocele moderato-severo

- *Esami ancillari*:

a) TC, Ecografia o RM che dimostrano ingrandimento ventricolare in confronto con le immagini di riferimento o mancata diminuzione della grandezza dei ventricoli rispetto allo studio preoperatorio.

b) Persistente elevazione della pressione intracranica con o senza onde di plateau oppure Persistente necessità della derivazione ventricolare esterna

Raccolta intracranica di liquor

Raccolta fluida subdurale, interemisferica o in fossa cranica posteriore che sia associata ad un effetto massa o a segni e sintomi altrimenti indicativi di incremento della pressione endocranica e che richiede interventi aggiuntivi (drenaggio, nuova operazione) o prolungamento della degenza.

Infezione della ferita chirurgica

Un criterio tra eritema, secrezione purulenta e deiscenza della ferita, spesso accompagnato a febbre. Raccolta purulenta nello spazio epidurale, sottodurale o intraparenchimale. Classificata in accordo con le definizioni del CDC come superficiale, profonda o cerebrale.

Nuovo deficit neurologico focale

Significativa perdita di funzionalità di un nervo cranico, della coordinazione, delle funzioni cognitive o di una funzione motoria, sensitiva o autonoma inclusa quella vescicale e intestinale. Comparsa di un tremor o di un disturbo del movimento. Comparsa di Mutismo Cerebellare.

Lieve: minima o nessuna disabilità neurologica

Moderata: disabilità neurologica moderata

Severa: disabilità neurologica severa o invalidità

Crisi epilettica

Comparsa nel post-operatorio di crisi epilettiche focali o generalizzate non caratteristiche delle condizioni basali del paziente. Da distinguere rispetto alla comparsa di uno stato epilettico.

Edema cerebrale

Edema cerebrale nel sito chirurgico che causa un significativo effetto massa e può portare a sintomi e segni come diminuzione dello stato di vigilanza o deficit neurologici inattesi.

Emorragia post-operatoria

- *Intraventricolare:* Significativo coagulo di sangue nel sistema ventricolare che espande in un qualche qual grado i ventricoli.

- *Parenchimale:* Significativo coagulo di sangue che espande il sito chirurgico, ha un effetto massa sul tessuto cerebrale circostante e/o può essere causa di sintomi o segni di diminuzione dello stato di coscienza o deficit neurologici inattesi.

- *Subdurale:* Significativo coagulo subdurale che ha un effetto massa sul tessuto cerebrale circostante più di quanto atteso dal post-chirurgico e/o può essere causa di sintomi o segni di diminuzione dello stato di coscienza o deficit neurologici inattesi.

- *Extradurale:* Significativo coagulo extra durale che ha un effetto massa sul tessuto cerebrale circostante più di quanto atteso dal post-chirurgico e/o può essere causa di sintomi o segni di diminuzione dello stato di coscienza o deficit neurologici inattesi.

Accidente cerebrovascolare post-operatorio

- *Stroke Arterioso*: Uno stroke arterioso ischemico viene definito da un deficit neurologico focale ad insorgenza acuta o nel neonato crisi epilettiche o altri segni di encefalopatia e delle immagini radiologiche (TC o RM) che dimostrano un infarto parenchimale che interessa un dato territorio arterioso con una clinica corrispondente. Una TC normale nelle prime 48 ore dall'esordio dei sintomi non esclude la diagnosi.
- *Infarto venoso*: Come sopra ma con una distribuzione veno-occlusiva con o senza l'evidenza di una trombosi venosa.
- *Trombosi dei seni venosi*: Una presentazione clinica caratteristica di una trombosi dei seni venosi deve essere presente. Questa include cefalea, crisi epilettiche, letargia, o deficit neurologici focali o generalizzati. La conferma radiologica della trombosi è necessaria e richiede una RM, una angio-RM un angio-TC o una angiografia cerebrale (presenza di un trombo o di un'interruzione del flusso venoso o nei seni durali).

Ventricolite e meningite

La diagnosi di meningite o di ventricolite deve comprendere almeno uno dei seguenti criteri:

1. Il paziente ha un organismo/i identificato all'analisi del liquido cefalorachidiano con un esame colturale o tramite altre metodiche microbiologiche validate su liquor.
2. Il paziente ha almeno 2 dei seguenti criteri:
 - febbre (>38.0°C) o cefalea
 - segni meningei*
 - paralisi dei nervi cranici*e almeno uno delle seguenti:
 - elevazione dei globuli bianchi, delle proteine e diminuzione del glucosio nel liquor
 - organismo identificato alla colorazione di Gram del liquor
 - organismo identificato ad una emocoltura o tramite altre metodiche microbiologiche validate su sangue.
 - titolo IgM diagnostico o IgG incrementate di almeno 4 volte il limite di riferimento
3. il paziente di età ≤1 anno ha almeno 2 dei seguenti criteri:
 - febbre (>38.0°C), ipotermia (<36.0°C), apnea*, bradicardia* o irritabilità*
 - segni meningei*
 - paralisi dei nervi cranici*

e almeno uno delle seguenti:

- elevazione dei globuli bianchi, delle proteine e diminuzione del glucosio nel liquor
- organismo identificato alla colorazione di Gram del CSF
- organismo identificato ad una emocoltura o tramite altre metodiche microbiologiche validate su sangue.
- titolo IgM diagnostico o IgG incrementate di almeno 4 volte il limite di riferimento per organismo.

**Senza altra causa nota*

Febbre e terapie antibiotiche

Per quanto concerne le complicanze infettive sono stati valutati l'eventuale insorgenza di febbre (definita da una TC > 38°), la terapia antibiotica instaurata e le eventuali diagnosi documentate. Per infezione documentata, sia per le infezioni del SNC che per quelle in altri distretti, si è inteso l'isolamento microbiologico di un germe (ad esempio urinocoltura o una coprocoltura) e/o un quadro clinico associato ad un imaging compatibile (ad esempio tosse, febbre ed una radiografia suggestiva di polmonite), come in uso dalle definizioni internazionali del CDC.

Derivazione ventricolare esterna

È stata analizzata l'eventuale necessità di inserzione di una derivazione ventricolare esterna, il timing della sua inserzione (pre-durante o post-operatoria) e la sua durata in termini di giorni prima della sua rimozione o della sua conversione con una derivazione ventricolo peritoneale.

Iponatremia, SIADH e CSWS

Si è valutata inoltre l'insorgenza di iponatremia nel post-operatorio, definita da un valore di sodio ematico inferiore a 130 mEq/l. Nei pazienti con iponatremia si è valutato se è stato possibile formulare una diagnosi di sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) o cerebrale da perdita di Sali (CSWS). L'eziologia dell'iponatremia è stata invece classificata come "altro" in assenza di criteri validi per la diagnosi di SIADH o CSW o in caso di altra diagnosi. Per la definizione di queste due condizioni si è utilizzata quella proposta da Williams e colleghi che tiene conto di volemia, output urinario, sodiemia, natriuresi e bilancio dei fluidi nelle 12 ore precedenti l'esordio dell'iponatremia (Williams et al., 2015).

Complicanze significative

Nella nostra analisi abbiamo considerato come complicanze significative la perdita maior di liquor, lo pseudomeningocele in forma maior, le infezioni documentate del SNC, della DVE o della DVP, l'ostruzione precoce della DVP, l'insorgenza di nuovi deficit neurologici da moderati-severi e di nuove crisi convulsive, le raccolte intracraniche di liquor, le emorragie, gli accidenti cerebrovascolari, l'insorgenza di idrocefalo o di edema cerebrale, le iponatremia di difficile trattamento o persistente e più in generale tutte le condizioni mediche non autolimitantesi o in forma severa. Le complicanze considerate significative sono riassunte in tabella7.

Raccolte intracranica di liquor
Idrocefalo
Pseudomeningocele maior
Perdita di liquor maior
Ostruzione shunt
Infezione shunt
Ventricolite/meningite
Altre infezioni severe
Nuovi deficit neurologici moderati-severi
Nuove crisi epilettiche
Emorragie
Ischemie ed accidenti cerebrovascolari
Edema cerebrale
Iponatremia severa o di difficile trattamento
Altre complicanze mediche significative
Mortalità intra/post-operatoria

Tabella 7: Complicanze significative insorte nel post-operatorio

Tempi di degenza

Sono stati poi registrati i giorni di permanenza del paziente in terapia intensiva ed in Clinica Pediatrica dopo l'intervento neurochirurgico. Sono stati conteggiati anche i giorni di degenza non consecutivi in caso di riammissione precoce (entro 30 giorni) per cause chiaramente correlate all'intervento stesso o alle terapie. Il periodo post-operatorio è stato infatti individuato in almeno 30 giorni dopo l'intervento, tale periodo è risultato più lungo in caso di degenza consecutiva maggiore dopo l'intervento. Tutti gli

eventi avversi sono stati valutati nella loro gravità ed assegnati alla procedura di riferimento. In caso di più eventi avversi nello stesso paziente essi sono stati analizzati singolarmente ed associati alla procedura subita.

Mortalità e follow-up

È stata valutata la mortalità intra-operatoria, post-operatoria entro 30 giorni, dopo 30 giorni e con almeno 12 mesi di follow-up. Ogni decesso è stato revisionato alla ricerca delle cause e della possibile correlazione con l'intervento subito o con le complicanze post-operatorie.

Il protocollo di studio è stato condiviso da Pediatri e Neurochirurghi ed è stato approvato dal comitato etico della nostra struttura e regionale.

5.3 Analisi statistica

In fase preanalitica è stata calcolata una numerosità campionaria minima in base ad una stima della frequenza di complicanze post-operatorie. Stimando una frequenza complessiva minima di eventi di 0.2 (20%) per gli outcomes di interesse, rifacendosi a quanto riportato in letteratura, con un livello di confidenza del 95% % e un'ampiezza totale dell'intervallo di confidenza di 0.2, la numerosità minima campionaria necessaria stimata con metodo binomiale esatto è risultata essere di 70 procedure.

La gestione dei dati e l'analisi sono state effettuate rispettivamente con i software Microsoft Office Excel (Redmond, Washington: Microsoft, 2013) e STATA (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP). Per le variabili continue sono state calcolate medie, deviazioni standard, mediane e range interquartili. Per le variabili discrete viene presentata la distribuzione di frequenza. La normalità della distribuzione delle variabili continue è stata verificata col test di ShapiroWilk. I confronti tra variabili continue sono stati realizzati utilizzando t-test per campioni indipendenti (per variabili normalmente distribuite) oppure test di Wilcoxon-Mann-Whitney (per variabili non normalmente distribuite). I confronti tra variabili discrete sono stati effettuati con il test di chi quadro secondo Pearson. Per le analisi basate su modelli si è fatto ricorso a modelli di regressione logistica. La bontà dell'adattamento dei dati al modello è stata verificata tramite il test di Hosmer-Lemeshow. Un alfa di 0,05 è stato utilizzato come guida per la significatività statistica.

6 RISULTATI

Tutti i bambini sottoposti ad intervento Neurochirurgico per neoplasia del SNC presso la nostra struttura e successivamente seguiti presso la Clinica Pediatria nel periodo di interesse sono risultati inizialmente eleggibili per lo studio.

Una paziente è stata esclusa dallo studio poiché al momento dell'intervento aveva un'età di 17 anni e 3 mesi. Abbiamo pertanto analizzato i dati clinici del periodo post-operatorio di 87 procedure Neurochirurgiche consecutive di resezione parziale, totale o biopsia di neoplasie del SNC eseguite presso la nostra struttura e successivamente degenti presso la nostra Clinica. Dei pazienti inizialmente eleggibili 9 procedure sono state escluse dall'analisi a causa del riscontro di dati clinici incompleti registrati nel periodo post-operatorio che non permettevano una corretta definizione delle variabili in esame oppure perché il follow-up risultava essere troppo breve a causa del precoce riferimento del bambino al centro di inviante; ciò non ha permesso di ottenere un periodo di osservazione post-operatoria di almeno 30 giorni (figura 10).

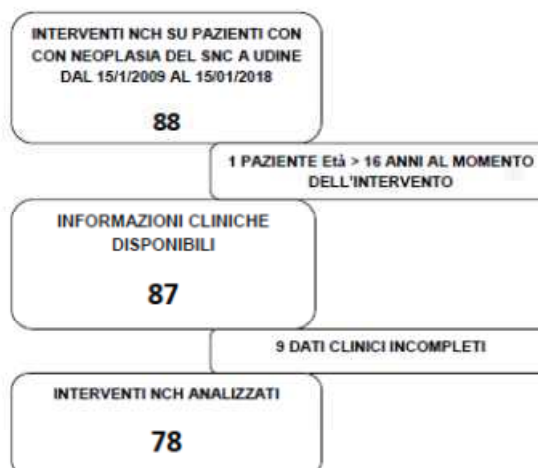


Figura 10: Arruolamento pazienti

Le informazioni cliniche sono risultate disponibili e complete per 78 procedure neurochirurgiche condotte su 65 bambini con tumore del SNC (maschi 54 %).

In 57/78 occasioni (73 %) la procedura neurochirurgica risultava essere il primo intervento subito dal paziente, in 18/78 casi il secondo intervento (23 %) e in 3/78 occasioni (4 %) un terzo approccio alla lesione neoplastica. Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nella distribuzione per sesso e numero di intervento (p 0.086).

6.1 Caratteristiche del campione

Tra i pazienti arruolati nel presente studio 20 bambini risultavano essere stati operati in più di un'occasione per resezione del tumore. Tra questi 11/20 bambini avevano subito due procedure neurochirurgiche di approccio alla lesione neoplastica nel periodo di osservazione, entrambe presso la nostra struttura, ed 1/20 pazienti tre interventi. Le schede di analisi post-operatoria di ogni procedura condotta nel periodo di osservazione presso la nostra struttura per questi pazienti sono state analizzate separatamente. Altri 8/20 bambini invece erano stati sottoposti ad uno o più precedenti interventi in altra sede oppure sempre a Udine ma prima del periodo di studio. Per 6/8 di questi pazienti questo avveniva in occasione del primo intervento mentre per 2/8 pazienti questo accadeva per i primi due interventi; per tali bambini pertanto la scheda analizzata è stata una sola.

L'età media dei pazienti al momento dell'intervento Neurochirurgico è stata di 9.1 anni (SD 5,3), con range 0 – 16 anni. L'età media dei pazienti al momento del primo intervento neurochirurgico (n 57) è risultata essere di 8.7 anni (SD 5,3 anni). L'età media dei pazienti al momento del secondo intervento (n 18) è risultata essere di 9,4 anni (SD 5,1 anni) mentre alla terza neurochirurgia (n 3) di 13,6 anni (SD 4,2 anni).

I bambini coinvolti nello studio sono stati sottoposti ad una resezione macroscopicamente radicale nel 58 % dei casi (45/78 procedure), ad una resezione parziale della neoplasia nel 31% (24/78) mentre si è proceduto solo ad una biopsia nell'11% dei casi (9/78).

I casi di exeresi radicale nell'82% dei casi erano un primo intervento (n 37) mentre nel 18% dei casi (n 8) erano un secondo intervento. I casi di exeresi parziale nel 54% erano un primo intervento (n 13), nel 33 % dei secondi interventi (n 8) e nel

12 % dei terzi interventi (3). I casi di biopsia erano nel 78 % dei casi (n 7) il primo approccio neurochirurgico, in 2 casi il secondo.

I primi interventi condotti presso la nostra struttura (n 57) si sono conclusi complessivamente con l'esito di resezione macroscopicamente radicale nell'65 % dei casi (37/57), di exeresi parziale nel 23 % (13/57) e di biopsia nel 12 % (7/57) mentre i secondi interventi (n 18) sono stati giudicati radicali nel 44 % dei casi (8/18), parziali nel 44 % (8/18) e biopsici nel 12 % (2/18). Le 3 occasioni in cui ci si è trovati di fronte ad un terzo approccio neurochirurgico al paziente sono state giudicate tutte e 3 delle exeresi parziali.

6.2 Localizzazione

I tumori erano localizzati in regione sovratentoriale in 46/78 circostanze (59 % dei casi) mentre erano allocati in regione sottotentoriale in 29/78 casi (37%) e a livello midollare in 3/78 pazienti (4 %).

Le procedure eseguite su tumori sovratentoriali sono state nel 74 % dei casi (34/46) un primo intervento e nel 26% un intervento successivo (12/46) mentre per i sottotentoriali nel 76 % si trattava di un primo approccio (22/29) e nel 24 % di un intervento successivo (7/29), senza differenze statisticamente significative. I 3 tumori del midollo spinale erano un primo intervento, un secondo intervento ed un terzo intervento rispettivamente, condotti su 3 pazienti diversi con diverse neoplasie.

Più specificatamente le neoplasie analizzate nella nostra casistica erano allocate in sede cerebellare nel 33% dei casi, emisferica nel 31 %, alla linea mediana nel 28 %, midollare nel 4 % e al tronco encefalico nel 4 %. Le caratteristiche della popolazione di studio appena enunciate sono riassunte in tabella 8.

6.3 Istologia

I tumori della serie astrocitaria sono stati le istologie più frequentemente riscontrate (55 %) mentre i tumori della regione sellare, i tumori neuronali o misti neuronali-gliali, i meningiomi ed i tumori embrionali sono state delle diagnosi relativamente frequenti. Più rari sono risultati i tumori dei plessi corioidei, delle cellule germinali e della regione pineale (tabella 9).

Pazienti	78 procedure su 65 pazienti		
Età	9.1 anni (SD 5,3)		
Sesso	Maschi 54 %	Femmine 46 %	
Tipo chirurgia	<i>Exeresi radicale</i> 45/78 (58 %)	<i>Exeresi parziale</i> 24/78 (31%)	<i>Biopsia</i> 9/78 (11%)
	37/45 (82 %) primo intervento 8/45 (18 %) secondo intervento	13/24 (54 %) primo intervento 8/24 (33 %) secondo intervento 3/24 (12 %) terzo intervento	7/9 (78 %) primo intervento 2/9 (22 %) secondo intervento
Numero intervento	<i>Primo intervento</i> 57/78 (73 %) EM 8.7 anni (SD 5,3)	<i>Secondo intervento</i> 18/78 (23 %) 9,4 anni (SD 5,1)	<i>Terzo intervento</i> 3/78 (4 %) 13,6 anni (SD 4,2)
	37/57 (65 %) exeresi radicale 13/57 (23 %) exeresi parziale 7/57 (12 %) biopsia	8/18 (44 %) exeresi radicale 8/18 (44 %) exeresi parziale 2/18 (12 %) biopsia	3/3 (100 %) exeresi parziale
Localizzazione	<i>Sovratentoriale</i> 46/78 (59 %)	<i>Sottotentoriale</i> 29/78 (37%)	<i>Midollo spinale</i> 3/78 (4 %)
	34/46 (74 %) primo intervento 12/46 (26%) interventi successivi	22/29 (76 %) primo intervento 7/29 (24 %) interventi successivi	1 primo intervento 2 interventi successivi

Tabella 8: Caratteristiche della popolazione di studio

Tutte le diagnosi sono state confermate da una revisione centrale dei preparati istologici al centro di riferimento di Roma presso La Sapienza, come previsto dal Progetto Pensiero promosso dall'Associazione Italiana di Onco Ematologia Pediatrica. Tra i pazienti pluri-operati l'istologia riscontrata al primo intervento è stata confermata in tutti i casi tranne quello di una bambina nella quale si riscontrava un cambio del pattern istologico del tumore da astrocitoma pilomixoide a xantoastrocitoma pleomorfo. La frequenza delle diverse istologie di ogni caso analizzato è illustrata in tabella 10.

Classe Istologica	N	%
Meningiomi	6	7,7 %
Tumori della serie astrocitaria	43	55,1 %
Tumori dei plessi corioidei	3	3,8 %
Tumori della regione pineale	1	1,3 %
Tumori della regione sellare	9	11,5 %
Tumori delle cellule germinali	2	2,6 %
Tumori embrionali	6	7,7 %
Tumori neuronali o misti neuronali-gliali	8	10,3 %
Altro	0	0

Tabella 9: Frequenza classi Istologiche

Istologia	N	%
Astrocitoma pilocitico	31	39,3
Xantoastrocitoma pleomorfo	3	3,9
Astrocitoma diffuso	2	2,6
Gliomatosi diffusa	2	2,6
Astrocitoma pilomixoide	1	1,3
Astrocitoma subependimale a cellule giganti	1	1,3
Oligoastrocitoma	1	1,3
Oligodendroglioma	1	1,3
Glioblastoma multiforme	1	1,3
Craniofaringioma adamantinoso	9	11,5
Tomore glioneuronale	4	5,2
Tumore neuroepiteliale disembrionoplastico	2	2,6
Ganglioglioma	2	2,6
Meningioma atipico	5	6,4
Meningioma transizionale	1	1,3
Medulloblastoma	6	7,7
Carcinoma dei plessi corioidei	1	1,3
Papilloma dei plessi corioidei	1	1,3
Papilloma dei plessi corioidei atipico	1	1,3
Germinoma multifocale	2	2,6
Tumore papillare della pineale	1	1,3

Tabella 10: Frequenza di tutte le differenti istologie della casistica analizzata.

6.4 Outcome post-operatorio

6.4.1 Complicanze legate alla circolazione liquorale

In 8/78 casi (10%) nel decorso post-operatorio si riscontrava la comparsa di una liquorrea dal sito chirurgico, in 4 di questi casi (5%) tale perdita di liquor veniva definita come maior. La perdita di liquor si è verificata nel 10 % dei primi interventi (6/57) e nell'11% dei secondi interventi (2/18), senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (p 0.83). Tale complicanza non si è verificata nei 3 casi di terzo intervento.

La liquorrea si è verificata nell'8 % (2/24) dei casi operati con exeresi parziale e nel 9 % (4/45) dei casi operati con exeresi radicale, anche in questo caso senza differenze statisticamente significative (p 0.45). La complicanza si è verificata invece nel 20% (2/9) degli interventi di biopsia, in entrambi questi pazienti la complicanza si è configurata come major.

Abbiamo inoltre rilevato la comparsa di liquorrea post-operatoria nel 10 % (3/29) dei casi operati per tumore a localizzazione sottotentoriale e nell'11% (5/46) dei bambini con tumore sovratentoriale, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi. La complicanza non si è invece verificata nei 3 casi di tumore midollare. Abbiamo verificato che questa evenienza si è configurata come maior in 2 casi tra i sovratentoriali ed in 2 casi tra i sottotentoriali.

La perdita di liquor post-operatoria è stata riscontrata in 1 caso su 43 di tumori della serie astrocitaria (2%) mentre si è verificata in 2/7 tumori della regione sellare (22%), entrambi craniofaringiomi. La complicanza si è poi riscontrata in 3/6 tumori embrionali (50 %), in 2/3 casi in forma maior. I restanti 2 casi di liquorrea erano in un tumore della pineale ed in un germinoma. In nessun caso di tumore glioneuronale (0/8) o di meningioma (0/6) si è configurata tale complicanza.

In 13/78 procedure (17%) si è verificata la formazione di uno pseudomeningocele nel periodo post-operatorio, in 6/13 di questi casi in forma maior. Tale complicanza si è verificata nel 25% degli interventi di exeresi parziale (6/24) e nel 16% degli interventi

radicali (7/45), senza differenze statisticamente significative, mentre non si è mai verificata dopo interventi di biopsia (0/9).

Lo pseudomeningocele nella nostra casistica si è presentato nel 69 % dei casi (9/13) in tumori di tipo astrocitario, più precisamente nel 21% (9/43) degli interventi su queste neoplasie. In 5/9 di questi casi inoltre lo pseudomeningocele si è presentato in forma maior, in tutti e 5 questi bambini ci si trovava di fronte a voluminosi astrocitomi pilocitici. I restanti casi si sono presentati in tumore della pineale (in forma minor), in un meningioma (in forma minor) ed in 2 procedure eseguite su un paziente con tumore glioneuronale, in momenti diversi della sua storia clinica, una volta in forma minor e nel secondo intervento in forma maior.

Lo pseudomeningocele si è presentato nel 17 % dei tumori a localizzazione sovratentoriale (8/46) e nel 17 % dei tumori a localizzazione sottotentoriale (5/29) mentre non si è verificato nei 3 tumori a localizzazione midollare.

Una raccolta intracranica di liquor si è verificata in un solo caso nelle 78 procedure analizzate (1%), un voluminoso astrocitoma pilocitico della fossa cranica posteriore asportato in maniera radicale.

Un idrocefalo post-operatorio si è presentato in 5/78 casi (6%), in 3/5 di questi pazienti una DVE è stata posizionata nel preoperatorio o durante l'intervento mentre in 2 casi la DVE è stata posizionata nel periodo post-operatorio. Con l'eccezione di un voluminoso craniofaringioma nei restanti 4 casi la neoplasia analizzata era localizzata in fossa cranica posteriore (3 astrocitomi pilocitici ed 1 medulloblastoma).

Complessivamente una DVE è stata posizionata in 14/78 casi (18 %). Oltre ai 5 casi di idrocefalo già citati la DVE è stata utilizzata pertanto in ulteriori 9 casi, in 8/9 di questi pazienti tale presidio è stato posizionato nel preoperatorio o intraoperativamente per prevenire possibili complicanze quali appunto idrocefalo o liquorrea che il neurochirurgo ha ritenuto probabili per il tipo intervento previsto mentre in 1 caso tale device è stato posizionato nel post-operatorio per trattare uno pseudomeningocele maior non responsivo a manovre non invasive. La DVE è stata posizionata nel post-operatorio solo in 3/78 casi, in 2 casi per trattare un idrocefalo ed in un caso per uno pseudo meningocele maior.

La DVE è stata posizionata in 3/9 interventi di biopsia (33%), in 6/24 interventi di exeresi parziale (25%) ed in 5/45 exeresi ritenute radicali (11%), senza differenze statisticamente significative ($p = 0.16$). Una DVE è stata posizionata nel 21 % (6/29) delle neoplasie a localizzazione sottotentoriale e nel 17 % delle sovratentoriali (8/46), in nessuno dei 3 casi midollari. Nello specifico ci si trovava di fronte a 7/43 tumori della serie astrocitaria (16%), 2/6 tumori embrionari (33%), 3/9 tumori della regione sellare (33%) 1/3 tumore dei plessi corioidei (33%) ed 1 tumore glioneuronale. Non si è reso necessario posizionare il presidio in nessuno (0/6) dei casi di meningioma. Un riassunto delle problematiche legate alla circolazione liquorale è presente in tabella 11.

La DVE è stata tenuta in sede una media di 11 giorni (DS 6,5). Dei 14 casi nei quali si è ritenuto di posizionare una DVE in 9 casi questa è stata tenuta in sede meno di 10 giorni mentre in 5 casi è stata mantenuta più di 10 giorni, in questi 5 casi in 4/5 la motivazione è stata la comparsa di un idrocefalo post-operatorio.

Un'infezione liquorale in corso di DVE si è verificata in 2/14 casi (14%), entrambi questi pazienti presentavano il device in sede da più di 10 giorni. La durata media di permanenza nei pazienti che hanno sviluppato un'infezione è stata infatti di 16 giorni mentre nel gruppo che non ha presentato tale complicanza tale durata è stata di 10 giorni (DS 6) senza differenze significative ($p 0.17$), (tabella 12).

Lo shunt ventricolare esterno è stato convertito in una derivazione ventricolo-peritoneale in 6/14 casi (43%), tale evenienza è occorsa in tutti e 5 i casi di idrocefalo post-operatorio ed in un caso di pseudomeningocele maior nel quale non si è riusciti ad eseguire il divezzamento dalla DVE e pertanto dopo 9 giorni, per evitare il rischio infettivo, si procedeva a conversione in DVP.

In nessun caso si è verificata un'ostruzione o un malfunzionamento precoce della DVP mentre un'infezione documentata del device è occorsa in 3/6 casi (50%).

Perdita di liquor	8/78 (10%) 4/78 maior (5%)	6/57 (10 %) primi interventi 2/18 (11%) secondi interventi 0/3 terzi interventi	2/24 (8%) exeresi parziale 4/45 (9%) exeresi radicale 2/9 (20%) biopsia	3/29 (10%) sottotentoriale 5/46 (11%) sovratentoriale 0/3 midollare	1/43 (2%) tumori astrocitari 2/7 (22%) t. regione sellare 3/6 (50%) tumori embrionari 1 t. regione pineale 1 germinoma.
Pseudomeningocele	13/78 (17%) 6/78 maior (8%)	4/57 (7 %) primi interventi 2/18 (11%) secondi interventi 0/3 terzi interventi	6/24 (25%) exeresi parziale 7/45 (16%) exeresi radicale 0/9 biopsia	5/29 (17 %) sottotentoriali 8/46 (17 %) sovratentoriali 0/3 midollare	9/43 (21 %) tumori astrocitari 1/6 (17%) meningiomi 2/8 (12 %) t. glioneuronali 1 t. regione pineale
Raccolta intracranica di liquor	1/78 (<1%)	primo intervento	exeresi radicale	sottotentoriale	astrocitoma pilocitico
Idrocefalo	5/78 (6%)	4/57 (7 %) primi interventi 1/18 (6 %) secondi interventi 0/3 terzi interventi	2/24 (8 %) exeresi parziale 2/45 (4 %) exeresi radicale 1/9 (1%) biopsia	1/46 (2%) sovratentoriali 4/29 (14 %) sottotentoriali	3/43 (7%) tumori astrocitari 1/7 (14%) t. regione sellare 1/6 (17 %) tumori embrionari
Necessità di una DVE	14/78 (18%) 11/14 (79 %) pre/intraoperatoria 3/14 (21%) postoperatoria 2/3 idrocefalo 1/3 maior pseudomeningocele	12/57 (21 %) primi interventi 2/18 (11 %) secondi interventi 0/3 terzi interventi	5/45 (11%) exeresi radicale 6/24 (25 %) exeresi parziale 3/9 (33%) biopsia	6/29 (21 %) sottotentoriali 8/46 (17 %) Sovratentoriali 0/3 midollare	7/43 (16%) tumori astrocitari 2/6 (33%) tumori embrionari 3/9 (33%) t. regione sellare 2/8 (25 %) t. glioneuronali 1/3 (33%) t. plessi corioidei

Tabella 11: Complicanze legate alla circolazione liquorale.

DVE 14/78 (18%)	permanenza media 11 giorni (DS 6,5)	9/14 (64%) ≤ 10 giorni	infezione SNC 0/9 (0%)
		5/14 (36%) > 10 giorni	Infezione SNC 2/14 (14%)
	conversione in DVP 6/14 (43%)	5/6 (83%) per idrocefalo 1/6 (17 %) pseudomeningocele maior	ostruzione DVP 0/6 (0%) infezione DVP 3/6 (50 %)

Tabella 12: Derivazione ventricolare esterna

Complessivamente nel nostro campione 14/78 pazienti (18%) hanno presentato almeno una complicanza significativa legata alla circolazione liquorale nel periodo post-operatorio, 12 pazienti hanno presentato una sola complicanza (5 pseudomeningocele maior, 3 idrocefalo e 4 perdite di liquor maior) e 2 pazienti hanno presentato l'idrocefalo associato in un caso ad uno pseudomeningocele maior ed in un altro caso ad una raccolta intracranica di liquor. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative per età, istologia e tipo di intervento, sebbene in 10/14 casi la neoplasia operata fosse a localizzazione sottotentoriale.

6.4.2 Complicanze infettive

Una terapia antibiotica è stata instaurata nel 58 % dei pazienti nel periodo post-operatorio (45/78). La motivazione iniziale per la scelta della terapia antibiotica è stata una sospetta infezione del SNC nel 24 % dei casi (11/45), una profilassi in corso di liquorrea o di pseudomeningocele nel 27 % dei casi (12/45), una profilassi generica non meglio specificata nel 33 % dei casi (15/45) ed il trattamento di un'infezione in altra sede nel 16% dei casi (7/45). Tali infezioni sono state in 6/7 casi delle infezioni delle vie urinarie documentate con urinocoltura (trattate in 4 casi con amoxicillina acido clavulanico ed in 2 casi con una cefalosporina di terza generazione) ed in 1/6 casi una polmonite radiologicamente evidente (trattata con cefalosporina di terza generazione).

Complessivamente l'antibiotico più utilizzato è stata una cefalosporina di terza generazione nel 62 % dei casi (28/45), l'amoxicillina acido clavulanico è stata usata nel 25 % dei casi (11/45), la combinazione di linezolid-meropenem nell'11 % dei casi (5/45) e la levofloxacina in un solo caso (2%).

La profilassi generica è stata avviata in 12/15 casi (80 %) con una cefalosporina di terza generazione mentre in 3/15 casi (20%) è stata avviata con amoxicillina acido clavulanico. La profilassi in corso di liquorrea o pseudomeningocele è stata avviata in 7/12 casi (58%) con una cefalosporina di terza generazione, con amoxicillina acido clavulanico in 4/12 casi (33%) e con levofloxacina in 1 solo caso (tabella 13).

La terapia antibiotica instaurata in corso di sospetto clinico di infezione del SNC è stata con cefalosporina di terza generazione in 6/11 casi (54%) e con meropenem e linezolid in 5/11 casi (46%). L'infezione è stata poi confermata in 5 casi (6%) mentre nei restanti 6 le indagini strumentali, laboratoristiche e microbiologiche hanno consentito di escludere questa evenienza. Le infezioni del SNC complessivamente sono state 6 poiché un paziente ne ha presentate 2 nel corso del periodo post-operatorio. Tali infezioni sono state le 3 già citate infezioni della DVP, 2 ventricoliti ed una meningite avvenute pertanto in 5 pazienti.

Terapia antibiotica 45/78 (58%) TGC 62 % (28/45) ACA 25 % (11/45) LM 11 % (5/45) LV 2% (1/45)	sospetta infezione SNC 24 % (11/45)	6/11 (54%) TGC 5/11 (46%) LM
	profilassi in liquorrea/PM 27 % (12/45)	7/12 (58%) TGC 4/12 (33%) ACA 1/12 (8 %) LV
	profilassi generica 33 % (15/45)	12/15 (80 %) TGC 3/15 (20%) ACA
	trattamento altra infezione 16 % (7/45) 6/7 IVU 1/7 Polmonite	4 ACA (4/4 IVU) 3 TGC (2/3 IVU 1/3 Polmonite)

ACA = Amoxicillina acido clavulanico TGC = Cefalosporina di terza generazione LM = Linezolid-meropenem
 LV = levofloxacina IVU = infezione vie urinarie PM = pseudomeningocele

Tabella 13: Terapie antibiotiche post-operatorie

I pazienti che hanno presentato febbre (definita come TC > 38°C) nel post-operatorio sono stati 38/78 (49%) e di questi l'87% ha ricevuto una terapia antibiotica (33/38). Le motivazioni associate alla febbre per la scelta dell'antibiotico sono state in 7/38 casi la profilassi in corso di liquorrea o pseudomeningocele, in 11/38 casi un sospetto di infezione del SNC, in 6/38 casi la comparsa di un altro tipo di infezione (5 IVU ed una polmonite) e nei rimanenti 9/38 casi una profilassi generica.

Nessuno dei 5/38 pazienti che non è stato trattato con antibiotico nonostante l'insorgenza di febbre ha poi manifestato un'infezione documentata in alcun distretto.

I pazienti che non hanno presentato febbre nel post-operatorio sono stati trattati con una terapia antibiotica nel 30 % dei casi (12/40), tale differenza è risultata statisticamente significativa rispetto al gruppo con iperpiressia ($p < 0,0001$).

La motivazione indicata per il trattamento in questo gruppo di bambini è stata in 6/12 casi una profilassi generica (50%), in 5/12 casi una profilassi in corso di pseudomeningocele/liquorrea (42%) ed in 1 caso una IVU non febbrile.

Febbre nel PO 38/78 (49%)	terapia antibiotica 33/38 (87%)	7/33 (22%) profilassi in liquorrea/PM 11/33 (33 %) sospetto infezione SNC 6/33 (18 %) altra infezione (5 IVU, 1 polmonite) 9/33 (27 %) profilassi generica
	no terapia antibiotica 5/38 (13 %)	0/5 infezioni
Non febbre 40/78 (51%)	terapia antibiotica 12/40 (30%)	6/12 profilassi generica (50%) 5/12 profilassi liquorre/PM (42%) 1/12 IVU (8 %)
	no terapia antibiotica 28/40 (70 %)	1/28 infezione virale (gastroenterite)

Tabella 14: Comparsa di febbre e terapie antibiotiche post-operatorie.

I pazienti con pseudomeningocele o liquorrea anche in forma minor sono stati 20/78 (26%), tra questi 8 con perdita di liquor e 13 con pseudo meningocele (un paziente ha presentato entrambe le complicanze in forma minor). Tali pazienti hanno presentato febbre in 18/20 casi (90 %) e sono stati poi trattati con una terapia antibiotica mentre in 2 bambini non è stata avviata alcuna terapia poiché apiretici.

Negli 8 casi che hanno presentato liquorrea la terapia antibiotica è stata avviata nel 100 % dei casi, in 4 casi per un franco sospetto di infezione mentre in 4 casi solo in via profilattica. In 3/4 casi nei quali è stato posto il sospetto di infezione questa è stata poi confermata con una diagnosi di ventricolite (2 pazienti) e di infezione della DVP. Nessuno dei 4 casi trattati preventivamente in via profilattica ha presentato infezioni liquorali. Nessuno dei pazienti con pseudo meningocele, né tra i trattati né tra i non trattati, ha presentato infezioni del SNC documentate.

Abbiamo poi rilevato nella nostra analisi che 5/78 bambini hanno presentato altre infezioni documentate nel post-operatorio oltre a quelle già citate come motivazione di scelta della terapia antibiotica, in 3/5 casi una gastroenterite virale (in 2 casi da Rotavirus ed in un caso da Adenovirus) ed in 2/5 casi una polmonite radiologicamente evidente. Complessivamente pertanto le procedure nelle quali si è assistito ad almeno una complicanza di tipo infettivo nel decorso post-operatorio sono state il 20 % (16/78) ma solo in 6 occasioni come detto (in 5 pazienti) si è riscontrato una infezione del liquorale/del SNC. Nell'ambito di questo gruppo non si sono rilevate differenze significative per istologia, sesso, tipo di intervento e localizzazione della neoplasia.

6.4.3 Complicanze neurologiche e vascolari

I bambini che hanno presentato un'emorragia post-operatoria sono stati 0/78, i bambini che hanno presentato un evento ischemico che è stato possibile documentare nel periodo post-operatorio sono stati 3/78 (4%). Quest'ultimi sono stati un paziente con un tumore astrocitario a sede sottotentoriale asportato radicalmente, un paziente con tumore dei plessi corioidei, anch'esso operato radicalmente, ed un bambino con tumore astrocitario a sede sovratentoriale, con rimozione parziale.

In 27/78 casi (35 %) si è riscontrata l'insorgenza di un nuovo deficit neurologico durante il periodo post-operatorio, in 12/27 di questi casi (44%) il deficit è risultato essere lieve e transitorio. Nello specifico si sono rilevati:

- 5/27 casi con insorgenza di diplopia o ptosi (tutti e 5 lievi)
- 8/27 casi di emiparesi/ipostenia (5 casi moderati/severi e 3 casi lievi)
- 2 casi di sindrome della fossa cranica posteriore (entrambi severi)
- 8 casi di deficit neurologici multipli (in 7 casi almeno uno severo)
- 4 casi di altri tipi di deficit isolati (solo in un caso un deficit severo, una disfagia).

In 15/78 bambini (19%) è stata pertanto riscontrata nel periodo post-operatorio l'insorgenza di un nuovo deficit neurologico di grado severo o moderato. Tra questi bambini 11/15 (73%) presentavano una neoplasia sottotentoriale ed in particolare 9/11 cerebellare; queste 9 procedure si sono svolte su delle neoplasie la cui istologia è risultata essere in 4 casi di medulloblastoma ed in 5 casi di astrocitoma pilocitico.

Le istologie complessivamente riscontrate tra i 15 bambini con deficit severi o moderati sono state in 10 casi astrocitoma pilocitico, in 4 casi di medulloblastoma ed in 1 caso di papilloma dei plessi corioidei. Abbiamo inoltre verificato che nessun nuovo deficit neurologico di grado severo o moderato è insorto nel periodo post-operatorio tra i bambini operati per meningioma, craniofaringioma o tumori glioneuroni. L'insorgenza di una diplopia/ptosi si è verificata come deficit singolo in 3 casi di astrocitoma cerebellari, in un caso di tumore dei plessi corioidei ed in un caso di craniofaringioma. Tali deficit inoltre si sono verificati in 5 casi di astrocitoma cerebellare tra gli 8 pazienti con deficit multipli. Complessivamente pertanto i disturbi visivi si sono verificati in 8 casi di astrocitoma cerebellare.

Nessun paziente ha eseguito una profilassi antiepilettica de novo nel pre o nel postoperatorio mentre 12/78 pazienti (15%) hanno continuato imm modificata la terapia anticomiziale che era stata instaurata prima dell'intervento per la comparsa di crisi nel periodo pre-operatorio. Delle nuove crisi epilettiche sono comparse in 4 pazienti (5%), questi 4 pazienti presentavano tutti una neoplasia sovratentoriale, in tali pazienti è stata avviata nuova terapia anticomiziale.

In 3/78 pazienti (4%) è stata posta diagnosi di edema cerebrale sintomatico nel periodo post-operatorio (un tumore dei plessi corioidei solo biopsiato, un astrocitoma emisferico sottoposto a resezione completa ed un tumore astrocitario sottotentoriale rimosso parzialmente), regredito dopo opportuna terapia. Le variabili appena descritte sono riassunte in tabella 15.

Emorragie	0/78 (0%)	
Ischemie ed accidenti cv	3/78 (4%)	1 astrocitario sottotentoriale radicale 1 tumore dei plessi radicale sovratentoriale 1 astrocitario sovratentoriale parziale
Nuovi deficit neurologici focali	27/78 (35%) 12/78 (15%) lieve 15/78 (20%) moderato/severo	5 diplopia/ptosi (5/5 lievi) 8 emiparesi/ipostenia (5 moderati/severi 3 lievi) 2 sd fossa cranica posteriore (2 severi) 8 deficit multipli (7 severi 1 lieve) 4 altri deficit isolati (1 severo, 3 lievi).
Nuove crisi	4/78 (5%)	4/4 avviata nuova terapia anticomiziale
Edema cerebrale	3/78 (4%)	
Iponatremia	18/78 (23%)	3/78 SIADH 3/78 CSWS

Tabella 15: Altre complicanze post-operatorie.

6.4.4 Iponatremia

Una iponatremia si è presentata nel 23 % dei pazienti (18/78). In 12 casi è risultata transitoria, autolimitantesi e non si sono realizzati i criteri clinici e laboratoristici per poter porre diagnosi di sindrome di SIADH o di CSWS. In 3 casi si è potuta invece porre diagnosi di Sindrome da inappropriata secrezione di ADH ed in ulteriori 3 pazienti di sindrome cerebrale da perdita di Sali. In queste situazioni sono state instaurate le opportune terapie con risoluzione del quadro prima della dimissione. In base ai criteri applicati in fase di revisione non sono stati rilevati errori diagnostici o terapeutici.

6.4.5 Outcome globale

Il tasso di mortalità rilevato nei nostri pazienti intra-operatoriamente, durante il ricovero post-operatorio ed entro i primi 30 giorni dopo l'intervento è stato dello 0%.

È stata inoltre analizzata la mortalità a lungo termine della nostra corte di pazienti. Per 5/65 bambini le informazioni cliniche risultavano disponibili solo per poche settimane dopo la procedura neurochirurgica subita e pertanto sono stati considerati come persi al follow-up a lungo termine. Nel periodo di osservazione risultavano pertanto disponibili e complete le informazioni di follow-up superiore a 30 giorni per 60 pazienti. Tra questi bambini 5/60 sono deceduti durante il follow-up (8%).

Alcuni bambini inoltre risultano avere un follow-up di pochi mesi perché operati recentemente. Fissando pertanto un periodo di follow-up post-operatorio minimo di 12 mesi per valutare la mortalità a distanza dall'intervento chirurgico sono stati scartati ulteriori 8 pazienti. Tra questi 52 pazienti con almeno un anno di follow up i pazienti deceduti risultavano essere gli stessi 5 individui (10%).

La storia clinica di questi 5 bambini è stata rianalizzata alla ricerca delle cause di morte e si è concluso che questi pazienti sono deceduti tutti a causa dell'evoluzione naturale della malattia, in nessuno infatti il decesso è stato un evento inatteso o correlato direttamente o indirettamente ad eventi o complicazioni intercorse durante il ricovero o nel periodo post-operatorio.

Nella nostra analisi abbiamo rilevato che 24/78 procedure (il 30,8 %) sono state complicate dall'insorgenza di almeno un evento avverso significativo durante il ricovero e nei 30 giorni dopo l'intervento neurochirurgico, come definito nei metodi.

Il tempo di degenza medio nel periodo post-operatorio è stato complessivamente di 19.4 giorni (DS 21.4) con range 4 – 112 giorni mentre i tempi di degenza media in terapia intensiva (TI) sono stati di 3.9 giorni (DS 11.2), con range 0 – 94 giorni.

La degenza media in ospedale ed in TI delle procedure complicate da almeno un evento avverso significativo nel periodo post-operatorio è stata di 34.2 giorni (DS 26.6) e di 9.5 giorni (DS 19.3) rispettivamente. Tali degenze sono risultate significativamente più lunghe rispetto a quelle riscontrate nelle procedure che non sono state complicate da eventi avversi significativi che sono risultate essere rispettivamente 12.8 giorni (DS 14.7) e 1.4 giorni (DS 1.2) ($p < 0.00001$ e $p 0.003$).

È stato impostato un modello di regressione logistica per studiare la possibile correlazione tra l'insorgenza di almeno una complicanza significativa nel periodo post-operatorio ed alcune variabili di interesse. Il modello ha tenuto conto dell'effetto di tutte le variabili presenti (sesso, età al momento dell'intervento chirurgico, tipo di intervento subito, numero di intervento del singolo paziente, localizzazione della neoplasia e istologia). Lo studio eseguito non ha permesso di rilevare differenze statisticamente significative nei due gruppi per le variabili sesso ($p 0.17$ IC 95 % 0.71 – 7.05), età ($p 0.21$ IC 95 % 0.84–1.04) e istologia ($p 0.19$ IC 0.12–1.51). La variabile istologia è stata resa binomiale distinguendo tra tumori della serie astrocitaria ed altri tipi di istologie.

Si è rilevata invece una correlazione statisticamente significativa con il tipo di intervento subito. Un intervento di resezione radicale è risultato infatti essere associato ad un rischio dell'79% più basso (odds ratio 0.21) di complicanze significative rispetto ad un intervento di Biopsia o di resezione parziale ($p 0.009$ IC 95 % 0.06 - 0.68).

Con tale modello si è potuta riscontrare inoltre una correlazione statisticamente significativa tra la localizzazione della neoplasia e rischio di complicanze significative nel post-operatorio. Si è rilevato infatti un rischio dell'87% più basso (odds ratio 0.13) per quanto concerne le neoplasie sovratentoriali rispetto a quelle a localizzazione sottotentoriale o midollare di sviluppare una complicanza significativa nel periodo PO ($p 0,003$ IC 95 % 0,03 - 0.49).

7 DISCUSSIONE

Il nostro studio si propone di fornire un'analisi dettagliata della presenza e delle caratteristiche degli eventi avversi post-operatori nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico per neoplasia del SNC nel nostro contesto clinico. Per definire le complicanze sono state utilizzate le più recenti definizioni internazionali, che ci hanno consentito di confrontare la realtà locale con le più recenti pubblicazioni di centri esclusivamente pediatrici e non, soprattutto con quelli che hanno utilizzato le nostre stesse metodiche. La letteratura disponibile infatti spesso riporta i dati di importanti centri pediatrici specializzati, con l'intera unità neurochirurgica di tipo pediatrico o comunque con un team di professionisti dedicati esclusivamente al trattamento dei bambini. I dati riguardanti realtà come la nostra, collocate in una struttura di tipo terziario ma di ambito generale, sono invece più rari, sebbene rappresentino nella realtà un contesto clinico molto frequente. È opinione comune inoltre che bambini trattati in realtà esclusivamente pediatriche possano essere gestiti in maniera migliore rispetto a quelli curati in contesti misti (adulti e bambini).

Il nostro contesto clinico è quello di una Clinica Pediatrica Universitaria collocata in una struttura ospedaliero-universitaria generale di terzo livello nella quale il Dipartimento di Neurochirurgia tratta prevalentemente una popolazione adulta ma funge anche da punto di riferimento per la casistica pediatrica. Al nostro centro afferiscono infatti i bambini con patologie neurochirurgiche del Friuli-Venezia-Giulia ed occasionalmente pazienti provenienti da altri centri.

Nella nostra realtà i pazienti sono pertanto gestiti in stretta collaborazione multidisciplinare da pediatri, neuro-oncologi pediatrici, anestesisti e neurochirurghi. Normalmente questi bambini passano le prime ore o i primi giorni dopo l'intervento in terapia intensiva e appena stabili vengono trasferiti presso la Clinica Pediatrica, con la

presenza del neurochirurgo 24 su 24 per eventuali consulenze. Abbiamo voluto pertanto verificare se nella nostra realtà le complicanze presentate dalla popolazione pediatrica da noi trattata siano paragonabili a quelle pubblicate da centri ad indirizzo esclusivamente pediatrico e più in generale se vi siano state delle gestioni che si sono allontanate in qualche aspetto dalle pratiche condivise in letteratura per il trattamento dei bambini con neoplasia del SNC.

La nostra analisi ci ha permesso di studiare l'epidemiologia ed il decorso post-operatorio di una casistica di bambini seguiti ed operati consecutivamente in questo particolare contesto clinico durante un periodo di 9 anni. La patologia oncologica è rara in età pediatrica e i tumori cerebrali rappresentano solo una parte di questa, sebbene consistente. La casistica presentata pertanto risulta sì di una numerosità relativamente bassa, ma paragonabile a quella descritta nelle più importanti pubblicazioni su questo tema, cosa che consente un confronto dei numeri ottenuti.

Gli studi che hanno analizzato gli eventi avversi post-operatori nei pazienti pediatrici neurochirurgici non sono molti. I lavori nei quali queste analisi erano esclusivamente riguardanti i pazienti operati per neoplasia del SNC, escludendo quindi i bambini operati per altri interventi neurochirurgici più frequenti (posizionamento di shunt per idrocefalo neonatale, craniosinostosi etc) sono poi ulteriormente più rari sebbene in alcuni studi clinici tali dati siano desumibili dalle sottoanalisi del campione. Un'altra difficoltà riscontrata è che questi studi sono spesso poco confrontabili tra loro, per la mancanza di definizioni condivise delle varie complicanze ed eventi avversi. Anche una complicazione apparentemente semplice come l'infezione del sito chirurgico, per esempio, presenta in letteratura ben 41 definizioni differenti e 13 differenti scale di valutazione in 82 studi (Bruce et al., 2001). Recentemente però, come esposto in fase introduttiva, le definizioni proposte da Drake e colleghi sono state accolte ed utilizzate da alcuni autori, cosa che ha aperto la strada alla pubblicazione di alcuni interessanti lavori sull'outcome post-operatorio di questi pazienti, resi confrontabili tra loro. La discussione verterà pertanto principalmente alla comparazione con studi clinici il più possibile omogenei tra loro nei materiali e metodi della raccolta dati.

Nel nostro lavoro tutti i bambini che sono stati sottoposti ad intervento neurochirurgico consecutivamente per neoplasia del SNC sono stati registrati prospetticamente e ove possibile seguiti per il follow-up e breve e lungo termine. Per l'analisi dei dati, che ha previsto una fase retrospettiva sull'intero campione, sono state rigorosamente applicate le definizioni dei principali outcome proposte dalla società canadese o dal CDC. La gran parte delle complicanze post-operatorie (in particolare quelle legate alla circolazione liquorale o agli esiti neurologici o cerebrovascolari) si definiscono nella loro presenza e gravità principalmente in base agli interventi proposti per il loro trattamento (per esempio trattamenti invasivi quali catetere spinale per risolvere una liquorrea) o alla non transitorietà o gravità della sequela (per esempio deficit neurologici persistenti oltre i 30 giorni), rendendo quindi una revisione retrospettiva dei dati raccolti necessaria alla corretta definizione di gravità della stessa per un più attendibile e confrontabile processo di analisi qualitativa.

Nella nostra casistica tutti i pazienti sono stati seguiti per almeno 30 giorni (più a lungo in caso di complicanze subentranti o per prolungamento del ricovero) e solo 5 bambini non sono stati seguiti lungo termine (più di 30 giorni) dopo la fase acuta (a causa di un loro riavvicinamento al centro inviante che si è poi occupato del follow-up a medio e lungo termine). Abbiamo pertanto garantito un follow-up a lungo termine alla maggioranza dei nostri pazienti. Tutti i bambini sono stati seguiti in stretta collaborazione con i colleghi neurochirurghi lungo tutto il processo di cura ed in seguito durante il follow-up, attraverso consulenze a letto del paziente, riunioni periodiche per la discussione dei casi acuti ma anche per la pianificazione condivisa di gestione a lungo termine controlli e terapie, con la presenza e la collaborazione di patologi, neuroradiologi e dei radioterapisti.

Abbiamo analizzato l'outcome post-operatorio di 78 interventi neurochirurgici su pazienti pediatrici per neoplasia del SNC eseguiti presso il nostro centro dal 2009 al 2018, nell'arco pertanto di 9 anni. L'età dei pazienti al momento di subire l'intervento è risultata essere molto eterogenea, con pazienti di pochi mesi e di 15 anni (8.7 anni di media), con un'età media comprensibilmente maggiore per i pazienti che affrontavano

un secondo (9,4 anni) o un terzo intervento (13,6 anni). La differenza di età che abbiamo riscontrato tra i nostri pazienti è giustificata dalle differenti istologie che possono colpire i pazienti pediatrici, infatti, mentre gli astrocitomi si possono riscontrare in età neonatale, infantile o adolescenziale, altre istologie risultano più frequenti in specifiche fasce d'età. È noto ad esempio che il medulloblastoma presenta dei picchi di incidenza tra 3 e 4 anni e tra 8 e 10 anni, che l'ependimoma si manifesta in genere entro i 7 anni di età (Chintagumpala et al., 2015) o che i tumori glioneuronal si presentano nella gran parte dei casi in età adolescenziale (Dudley et al., 2015). Hosainey e colleghi hanno recentemente pubblicato un lavoro per indagare le complicanze liquorali nel post-operatorio, nella loro casistica su 381 craniotomie in 302 pazienti con tumori cerebrali in età pediatrica l'età media risultava essere di 8,6 anni, comprendendo pazienti dagli 0 ai 18 anni (Hosainey et al., 2014). In uno studio su 273 craniotomie su 211 pazienti pediatrici con tumore cerebrale l'età riportata era invece di 8.5 anni (sempre con pazienti da 0 a 18 anni) da Lassen e colleghi (Lassen et al., 2012) mentre un recente studio olandese su 137 procedure eseguite su pazienti pediatrici con neoplasia del SNC ha riportato un'età media di 8.2 anni (pazienti di 0-17 anni) (Neervoort et al., 2010). Nonostante le possibili differenze legate alla bassa numerosità pertanto i nostri dati appaiono in linea con quanto presente in letteratura.

Nella nostra casistica il 73 % delle procedure è risultato essere il primo intervento. Anche Hosainey e Lassen nei loro lavori hanno rilevato che nel 74 % e nel 73 % dei casi rispettivamente si trattava di un primo intervento (Hosainey et al., 2014; Lassen et al., 2012) mentre Neervoort e collaboratori riportano una percentuale di primi interventi dell'88 % nella loro casistica su 137 procedure (Neervoort et al., 2010).

Tale evenienza si giustifica per il frequente ricorso, in particolare per le neoplasie di basso grado, a degli interventi successivi per l'impossibilità di essere radicali in occasione della prima operazione. Questo si può realizzare per il coinvolgimento di strutture vitali o sensibili, come può ad esempio accadere in dei gliomi delle vie ottiche con esteso coinvolgimento del chiasma o ipotalamico (Chalil et al., 2015), o per la ricrescita della neoplasia, anche ad anni di distanza, sebbene in genere, in particolare per i tumori astrocitari di basso grado, la recidiva dopo intervento di resezione totale è rara. Bisogna poi considerare che spesso tali recidive, se di piccole dimensioni o dubbie, vengono monitorate nel tempo, o trattate con approccio farmacologico e/o

radioterapico pertanto possiamo affermare che la percentuale di bambini sottoposti ad interventi successivi può non rispecchiare la reale incidenza di recidive tumorali, come segnalato peraltro in letteratura (Chalil et al., 2015).

I bambini coinvolti nel nostro studio complessivamente sono stati sottoposti ad un intervento di resezione radicale nel 58 % dei casi, mentre si è potuto procedere solo ad una resezione parziale della neoplasia nel 31% dei pazienti e ad una biopsia nell'11%. Nei già citati due studi norvegesi sul decorso post-operatorio l'operazione risultava essere macroscopicamente radicale nel 48,3 % dei casi, parziale nel 46,5 % e biotica nel 5,2 % nel primo lavoro (Hosainey et al., 2014) mentre veniva riportata una percentuale di interventi radicali del 47.6 %, subtotali del 27.5 %, parziali del 16.1 % e biotici nel 5.9 % nel secondo (Lassen et al., 2012). La casistica olandese parla invece di un 66 % di resezioni totali e un 34 % tra resezioni parziali e subtotali, scartando dall'analisi le biopsie (Neervoort et al., 2010). I valori riscontrati nella nostra casistica pertanto appaiono non lontani dai lavori citati a titolo esemplificativo e coerenti con altre casistiche altrettanto eterogenee per età e istologie.

Nel nostro lavoro i casi trattati in maniera radicale nell'82% delle occasioni erano un primo intervento e solo nel 18% un secondo intervento. Quest'ultimi inoltre si sono conclusi con l'esito di resezione radicale nel 44% dei casi. Tali dati confermano da una lato che la radicalità chirurgica può essere raggiunta in una larga percentuale dei casi anche in occasione di un re-intervento ma dall'altro suggeriscono che l'asportazione totale della neoplasia è comunque molto più frequente nel corso del primo intervento mentre diventa meno probabile successivamente, in ragione del fatto che neoplasie eventualmente coinvolgenti strutture vitali possono rimanere inoperabili radicalmente anche dopo terapie adiuvanti, come a volte è accaduto nella nostra casistica.

I casi di biopsia erano principalmente dei primi approcci neurochirurgici, eseguiti per ottenere un campione istologico di neoplasie estese e difficilmente operabili, che infatti successivamente sono state trattate in maniera medica e/o radioterapica.

Le tre occasioni in cui ci si è trovati di fronte ad un terzo approccio neurochirurgico al paziente sono state giudicate tutte e tre delle exeresi parziali, tali pazienti

presentavano delle neoplasie estese ma a lenta crescita, che sono state aggredite in più occasioni negli anni con approcci multimodali.

I tumori operati nella nostra casistica erano localizzati in regione sovratentoriale nel 59 % dei casi e sottotentoriali nel 37%; mentre solo il 4% dei pazienti presentavano una neoplasia midollare. Anche in questo caso i dati della letteratura risultano omogenei con i nostri con una percentuale riportata per le neoplasie sopratentoriali intorno al 65 % dei casi in casistiche più ampie (Hosainey et al., 2014, Lassen et al., 2012).

Le procedure eseguite sui sovratentoriali sono state nel 74 % un primo intervento contro il 76 % per i sottotentoriali, senza differenze statisticamente significative. Abbiamo poi verificato che la sede era cerebellare nel 33% dei casi, emisferica nel 31 %, alla linea mediana nel 28 %, midollare nel 4 % e al tronco encefalico nel 4 %.

In letteratura le frequenze delle localizzazioni tumorali cerebellari ed emisferiche nell'età 0-14 anni nei registri internazionali vengono entrambe riportate attorno al 20 %, mentre al tronco encefalico al 12 % e al midollo al 4%. Per quanto concerne le casistiche post-operatorie Hosainey e colleghi hanno riscontrato una frequenza del 34.1 % per le neoplasie emisferiche, del 12.9 % per quelle cerebellari, del 7.1 % per quelle al tronco encefalico, del 5,3 % in regione sellare (Hosainey et al., 2014). Neervoort e colleghi invece hanno riscontrato un 39 % di emisferici, 17,5 % di neoplasie cerebellari, 15 % al tronco encefalico, 8 % tra sellari e soprasellari ed altre in minor percentuale (Neervoort et al., 2010). Tali dati risultano tutti ampiamente condizionati dall'eterogeneità delle casistiche ma appaiono non troppo dissimili da quelli da noi esposti e coerenti con minime differenze epidemiologiche.

Nella nostra casistica i tumori della serie astrocitaria sono stati il 55 %, i tumori della regione sellare l'11 %, i neuronali o misti neuronali-gliali il 10%, i meningiomi ed i tumori embrionari l'8%, i tumori dei plessi corioidei il 4 %, delle cellule germinali il 3 % e della regione pineale l'1%. In letteratura le frequenze per le varie istologie tumorali dell'età pediatrica riportano delle percentuali per i tumori astrocitari complessivamente intorno al 40-50 %, per le neoplasie embrionarie al 10-15 %, per i tumori neuronali e

misti neuronali gliali al 5-8%, per tumori della regione sellare al 5-15%, per gli ependimomi al 6-12 %, per i tumori a cellule germinali a meno del 4 % e per il meningioma al 2-5 %. Lassen e colleghi nella loro serie riportano una percentuale di astrocitomi del 35.9 %, di PNET del 16.1 %, di ependimoma del 9.9 %, di DNET del 5.1 %, tumori dei plessi corioidei del 4.8 % e craniofarngiomi del 4 % (Lassen et al., 2012). Neervoort e colleghi invece riportano un 41 % di tumori astrocitari, 20 % di embrionari, 9 % per la regione sellare, 7 % di ependimomi, 5 % meningiomi, 3 % tumori dei plessi corioidei, 2 % di tumori neuronali e germinali e 1% pineali (Nervoort et al., 2010). Altre casistiche analizzate hanno valori sovrapponibili ai precedenti. Possiamo pertanto affermare che nella nostra serie abbiamo rilevato rispetto alla letteratura solo un piccolo eccesso di astrocitomi e meningiomi mentre appare singolare la mancanza di una istologia relativamente frequente come l'ependimoma, per il resto le frequenze riportate appaiono in linea con quanto noto per incidenza di malattia.

Tutte le nostre diagnosi sono state revisionate centralmente dall'anatomopatologo di riferimento nazionale come previsto dai protocolli nazionali ed internazionali. Tra i pazienti operati in più occasioni si assisteva ad una conferma dell'istologia tra i due campioni biotici in tutte le occasioni tranne in una bambina nella quale si è assistito ad un cambio dell'istologia del tumore, che evolveva da astrocitoma pilomixoide (operato all'età di pochi mesi) a xantoastrocitoma pleomorfo (nel secondo intervento eseguito alcuni anni dopo). Tale evenienza è raramente descritta in letteratura e pertanto abbiamo voluto segnalare questo caso clinico (De Pieri et al, 2016). Tale osservazione può essere dovuta a differenti ragioni potendo essere giustificata dal fatto che la resezione parziale eseguita nel corso del primo intervento ha permesso di analizzare solo alcune regioni della neoplasia, senza la sicurezza di non aver diagnosticato l'eventuale eterogeneità intratumorale, ma anche da una franca trasformazione della neoplasia stessa a distanza di anni. La possibilità di una mutazione ad un grading più elevato infatti, sebbene più rara in età pediatrica rispetto all'età adulta, è comunque un'evenienza possibile.

7.1 Eventi post-operatori

In letteratura sono riportate significative differenze tra le procedure eseguite da neurochirurghi pediatrici e i neurochirurghi dell'adulto (Mekitarian et al., 2012) e Rekate, in una review del 2009, ha sottolineato le peculiarità anatomopatologiche dei pazienti pediatrici (Rekate et al., 2009). I tipi di tumori cerebrali del bambino infatti sono differenti rispetto a quelli che deve affrontare quotidianamente il neurochirurgo dell'adulto (Mekitarian et al., 2012). Nonostante questo, come verrà esposto successivamente, l'outcome post-operatorio può non differire sensibilmente tra strutture pediatriche e centri generali con esperienza nel trattamento di queste patologie.

Per quanto concerne le complicanze legate alla circolazione liquorale nel nostro campione il 10% delle procedure veniva complicato dalla comparsa di una liquorrea dal sito chirurgico anche se solo nel 5% dei bambini (4 casi) tale perdita di liquor veniva definita come significativa, mentre nei restanti 4 casi essa veniva inquadrata come minor, pertanto risoltasi con interventi minori come un bendaggio compressivo.

La perdita di liquor dal sito chirurgico in precedenti lavori è risultata essere compresa tra il 2 e il 10 % a seconda delle casistiche nei bambini sottoposti a craniotomia e tra il 5 % e il 17 % per quanto concerne specifiche serie di bambini operati per tumore al SNC (Hosainey et al., 2014; Lassen et al., 2012; Mekitarian et al., 2012; Drake et al., 2010). In alcune di queste casistiche le definizioni utilizzate sono paragonabili alle nostre mentre altre tengono in conto solo le perdite di liquor significative che hanno necessitato di interventi invasivi (maior nella nostra definizione). Sembra pertanto ragionevole pensare che i nostri dati siano in linea con quanto pubblicato dai centri di riferimento, in particolare con metodologia paragonabile.

<i>Hosainey et al. (2014)</i>	n. 381	6.3 %
<i>Lassen et al. (2012)</i>	n. 273	7.3 %
<i>Mekitarian et al. (2012)</i>	n. 56	5 - 11 %
<i>Houdemont et al. (2014)</i>	n. 381	6.3%
<i>Presente studio</i>	n. 78	5 - 10 %

TABELLA 16: Perdita di liquor dal sito chirurgico nei tumori pediatrici del SNC.

Non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative nella comparsa di questa complicanza tra i primi interventi e i secondi interventi, questo dato viene spiegato dal fatto che le precedenti operazioni avvenute nei nostri pazienti erano spesso datate ad anni prima, con completa restitutio ad integrum.

La perdita di liquor si è verificata nel 20% degli interventi di biopsia, tale dato può essere spiegato dal fatto che le neoplasie nelle quali si è deciso di eseguire solo una biopsia e non una resezione risultavano essere estese e complicate, la numerosità del campione non consente peraltro inferenze statistiche.

Abbiamo inoltre rilevato la comparsa di liquorrea post-operatoria nel 10 % dei tumori a localizzazione sottotentoriale e nell'11% dei sovratentoriali, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Nel loro studio Lassen e colleghi hanno rilevato la presenza di questa complicanza nel 12.7 % degli infratentoriali e solo nel 5,2 % dei sopratentoriali (Lassen et al., 2012) mentre Mekitarian e colleghi nella loro serie su 198 pazienti pediatrici (56 tumori cerebrale) hanno riportato una frequenza del 7 %, senza differenze tra i sopra ed i sottotentoriali (Mekitarian et al., 2012).

Nella nostra serie la perdita di liquor post-operatoria è stata riscontrata in 1 solo caso su 43 di tumori della serie astrocitaria (2%) mentre si è verificata in 2/7 tumori della regione sellare (22%), entrambi craniofaringiomi e in 3/6 tumori embrionali (50 %), mentre nello 0% dei glioneuroni e meningiomi; probabilmente in ragione di un più semplice approccio alla lesione da un punto di vista tecnico per quest'ultime due istologie rispetto ai tumori sellari e ai medulloblastomi, spesso estesi già alla diagnosi.

Nel nostro campione l'8% delle procedure si è complicato con la formazione di uno pseudomeningocele in forma maior. Nella survey condotta da Lassen e colleghi questa evenienza si è verificata in solo il 2.5 % dei pazienti (Lassen et al., 2012). Lo pseudomeningocele nella nostra casistica si è presentato in forma maior in pazienti con voluminosi astrocitomi pilocitici che probabilmente, per la natura stessa dell'intervento proposto, favorivano la formazione di questa complicanza. Tale dato potrebbe giustificare l'eccesso di questa complicanza.

Una raccolta intracranica di liquor invece si è verificata in un solo caso; similmente a quanto detto sopra in un voluminoso astrocitoma pilocitico della fossa cranica posteriore asportato in maniera radicale.

Nel nostro studio abbiamo riscontrato la comparsa di idrocefalo nel post-operatorio nel 6% dai casi (5 pazienti). Nello studio condotto da Mekitarian e colleghi l'11 % dei bambini hanno presentato questa complicanza mentre Hosainey ha documentato un idrocefalo post-operatorio nel 3.5 % dei casi, Bognar nel 16 %, Santos De Olivera nel 40 %, Morelli nel 4.3 % e Culley nel 3.1 % (considerando però solo idrocefali che hanno poi necessitato di shunt VP) (Bognár et al., 2003; Culley et al., 1994, Morelli et al., 2005; Santos de Oliveira et al., 2008; Mekitarian et al., 2012). Tali dati appaiono pertanto in linea con quanto noto per i tumori del SNC in età pediatrica.

<i>Hoisaney et al. (2014)</i>	n. 257	3.5 %
<i>Culley et al., (1994)</i>	n. 117	3.1 %
<i>Mekitarian et al. (2012)</i>	n. 56	0 - 15%
<i>Bognár et al. (2003)</i>	n. 43	16 %
<i>Santos de Oliveira et al. (2008)</i>	n. 64	40 %
<i>Morelli et al. (2005)</i>	n. 160	4.3 %
<i>Houdemont et al. (2014)</i>	n. 257	3.5 %
<i>Presente studio</i>	n. 78	6 %

TABELLA 17: Idrocefalo post-operatorio, confronto con la letteratura.

In 3/5 dei nostri pazienti con idrocefalo una DVE è stata posizionata già prima o durante l'intervento stesso poiché il quadro era già presente o perché ritenuto molto probabile nel decorso post-operatorio mentre in 2 casi il device stato posizionato nel post-operatorio per un quadro insorto nel decorso clinico. Con l'eccezione di un caso di craniofaringioma nei restanti 4 bambini la neoplasia era localizzata in fossa cranica posteriore. Tale segnalazione è in linea con quanto noto considerato che le neoplasie in tale sede predispongono ad un maggior rischio di idrocefalo sia nella fase di presentazione clinica (fino al 70-90%) che nel periodo post-operatorio (Lin et al., 2015). Complessivamente nel nostro campione una DVE è stata posizionata nel 18 % dei casi ma prevalentemente come detto questa è stata posizionata nel pre/intraoperatorio mentre in un solo ulteriore caso oltre ai 2 bambini già citati con idrocefalo il device è

stato posizionato nel post-operatorio, per trattare uno pseudomeningocele maior non responsivo a manovre non invasive. Tale presidio pertanto a nostro avviso è stato utilizzato efficacemente per prevenire possibili complicanze legate alla circolazione liquorale e solo raramente è stato utilizzato nel post-operatorio, nell'attesa di valutare l'opportunità di uno shunt VP. Tale modalità di utilizzo del device è ampiamente accettata in letteratura e considerata da molti autori uno standard terapeutico nei pazienti a rischio (Lin et al., 2015).

Non abbiamo rilevato differenze statisticamente significative tra il posizionamento della DVE e il tipo di intervento o la localizzazione della neoplasia sebbene il presidio è stato utilizzato nel 33% dei tumori embrionari, a causa della bassa numerosità del campione. In tutti questi casi ci si trovava di fronte a dei pazienti con medulloblastoma localizzato in fossa cranica posteriore, condizione che può favorire, come detto, più frequentemente la formazione di un idrocefalo rispetto ad altre situazioni. Non si è reso infatti necessario ad esempio posizionare il presidio in nessuno dei casi di meningioma.

La DVE è stata tenuta in sede meno di 10 giorni nel 64 % dei casi e più di 10 giorni solo in 5 pazienti (principalmente a causa di idrocefalo persistente). Un'infezione liquorale in corso di DVE si è verificata solo in 2 casi ma entrambi questi pazienti appartenevano al gruppo nel quale il device era stato tenuto in sede più di 10 giorni. Il dato è in linea con quanto riportato in letteratura poiché è noto che una permanenza prolungata della derivazione esterna sia associato ad un maggior rischio infettivo sebbene la reale incidenza di tali infezioni sia molto difficile da stimare per la scarsa confrontabilità dei diversi studi. Vengono infatti segnalati valori di infezioni liquorali del 5-15 % in alcune casistiche ma anche fino 45 % in altre (Hoisaney et al., 2014; Lin et al., 2015; Reyes et al., 2017). Considerato che tali infezioni sono le più serie complicazioni legate all'uso di una DVE, con alto tasso di morbidità, mortalità e permanenza in ospedale, esiste la necessità di dati confrontabili e di evidenze rigorose su incidenza e diagnosi di questa complicanza. La difficoltà infatti spesso risiede proprio nell'altissima variabilità diagnostica dovuta alla presenza di numerose diverse definizioni di ventricolite (Reyes et al., 2017). Il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha formulato a tale scopo delle definizioni che hanno il vantaggio di essere chiare e riproducibili, ma che, secondo lo studio condotto da Reyes e colleghi sul confronto di

questa metodica di valutazione rispetto ad altre in circolazione, può portare ad un tasso di diagnosi più alto (Reyes et al., 2017). L'applicazione delle definizioni del CDC di ventricolite nel nostro studio potrebbe pertanto aver portato ad una sovrastima nei nostri dati, sebbene la numerosità sia comunque troppo bassa. Esiste ad ogni modo un certo accordo sull'affermazione che il device andrebbe tenuto in sede solo pochi giorni, sostanzialmente il meno possibile, valutando attentamente rischi e benefici in ogni paziente candidato al suo posizionamento (Hoisaney et al., 2014; Lin et al., 2015). Nello studio di Reyes e colleghi 48 pazienti con DVE hanno presentato 52 casi di ventricolite, con un tempo medio di positività della coltura del liquor rispetto all'inserzione della DVE di 8 giorni (4-12) (Reyes et al., 2017). Neervort e colleghi, nel loro lavoro su 120 neoplasie del SNC in età pediatrica hanno trovato un tasso di complicanze infettive del 21 %, sottolineando che la maggioranza di queste infezioni sono state causate proprio dall'uso della derivazione esterna, che si è frequentemente complicata con ventricolite o meningite (Neervort et al., 2010).

Nel nostro campione lo shunt ventricolare esterno è stato convertito in una derivazione ventricolo-peritoneale (DVP) in 6/14 casi (43 %), tale evenienza è occorsa in tutti e 5 i casi di idrocefalo ed in un caso di pseudomeningocele nel quale non si è riusciti ad eseguire il divezzamento dalla DVE e pertanto dopo 9 giorni, per evitare il perdurare del rischio infettivo, si procedeva a conversione in DVP. La scelta di applicare una DVP è stata principalmente clinica, ma spesso supportata da immagini neuro radiologiche in caso di idrocefalo, sebbene non esistano attualmente in letteratura sufficienti evidenze per raccomandare la misurazione del cambiamento di dimensione dei ventricoli come un dato affidabile (Nikas et al., 2010).

Bognár e colleghi nel loro lavoro su 180 pazienti pediatrici operati per tumore cerebrale hanno riportato un tasso di conversione della DVE in DVP del 44 % tra i pazienti che avevano posizionato il device. Similmente Culley e colleghi hanno riportato un tasso di inserzione dello shunt del 33% nei bambini con una DVE preoperatoria o intraoperatoria in una serie di 117 bambini (Bognár et al., 2003; Culley et al., 1994). Un recente studio sui fattori predittivi per la necessità di una derivazione liquorale dopo intervento in fossa cranica posteriore nei pazienti pediatrici inoltre ha mostrato una necessità di derivazione del 29.8 % nel post-operatorio, con un tempo medio di insorgenza dell'idrocefalo dopo la chirurgia di 9 giorni. Altre indicazioni note sono lo

pseudomeningocele e la liquorrea non risolvibili con manovre conservative (Gopalakrishnan et al., 2012). Tali numeri pertanto appaiono concordi con quanto da noi rilevato suggerendo un tasso di conversione in DVP nella nostra casistica coerente con le situazioni cliniche affrontate. Bisogna però sottolineare che in due pazienti la decisione di convertire il presidio in DVP potrebbe essere stata posticipata troppo a lungo, favorendo come detto la comparsa di un'infezione liquorale. In entrambe queste situazioni l'infezione è stata poi efficacemente trattata con terapia antibiotica prima del posizionamento della DVP.

In nessun caso nella nostra casistica si è verificata un'ostruzione o un malfunzionamento precoce della DVP mentre un'infezione del device è occorsa in 3 casi. A tal proposito bisogna evidenziare che il tasso di infezione degli shunt nella popolazione pediatrica è estremamente variabile. Kanagi in una recente review pubblicata nel 2018 sull'argomento sottolinea l'impossibilità di avere una stima reale dell'incidenza di tali infezioni considerato che in letteratura le varie casistiche utilizzano definizioni molto diverse con valori di incidenza riportati variabili da pochi punti percentuali a oltre il 60 % (Kanagi et al., 2018). Realisticamente il tasso di infezione delle DVP si aggira intorno all'8-11 %, valori riportati in alcuni studi condotti su casistiche molto ampie (Lin et al., 2015; Drake et al., 1998; Simon et al., 2014; Tamber et al., 2014; Jeelani et al., 2009). Vale la pena inoltre citare gli studi condotti da Kestle e colleghi su migliaia di procedure di DVP nei quali sono stati rilevati dei tassi di infezione dello shunt del 5-9 %, senza riscontrare peraltro dei vantaggi significativi nell'uso di device impregnati di antibiotico (Kestle et al., 2016).

La gestione di tali infezioni rimane a tutt'oggi oggetto di dibattito ed è spesso dettata dall'esperienza degli autori o da studi di scarsa qualità metodologica più che da linee guida condivise con possibili differenze sostanziali di trattamento nei diversi centri (Kanagi et al., 2018; Tamber et al., 2014). Nel nostro centro sono state seguite le recenti indicazioni che consigliano una terapia antibiotica, la rimozione della DVP ed il raggiungimento di una sterilità del liquor durante un trattamento intercorrente con DVE prima di posizionare una nuova DVP (Tamber et al., 2014). Tale metodica è risultata efficace nella nostra esperienza ed ha permesso di evitare possibili recidive dell'infezione.

L'ostruzione dello shunt è un evento relativamente frequente in neurochirurgia pediatrica con valori riportati anche in centri molto specializzati che si aggirano tra il 15 e il 30 % delle procedure (Drake et al., 1998 e 2010).

Nella nostra casistica pertanto i dati su ostruzione ed infezione del device appaiono entrambi in disaccordo con la letteratura, ma tale reperto è verosimilmente dettato dalla bassa numerosità del nostro campione (solo 6 shunt posizionati nel post-operatorio) sulla base della quale è difficile operare confronti in questo peculiare aspetto. Il dato è stato comunque valorizzato nell'ottica di una futura attenta sorveglianza di tale complicanza per verificare la reale incidenza del fenomeno nel nostro contesto clinico.

Complessivamente nel nostro campione il 18% dei pazienti hanno presentato almeno una complicanza significativa legata alla circolazione liquorale nel periodo post-operatorio, non sono state però rilevate differenze statisticamente significative per età, istologia e tipo di intervento, sebbene in 10/14 casi la neoplasia operata fosse a localizzazione sottotentoriale, come ampiamente segnalato in letteratura e discusso in precedenza, soprattutto in relazione alle neoplasie della fossa cranica posteriore, la bassa numerosità di questi gruppi di pazienti però non consente inferenze statistiche significative.

Per quanto concerne le complicanze di tipo infettivo nel nostro campione abbiamo voluto condurre un'analisi dettagliata delle motivazioni che hanno portato all'avvio di una terapia antibiotica e sulle molecole scelte in fase iniziale. Abbiamo poi verificato quali infezioni sono state confermate in base a criteri univoci, in particolare a livello del SNC, ed in ultimo l'outcome infettivo globale. Tale tipo di indagine appare innovativa rispetto a quanto presente in letteratura e offre a nostro avviso degli interessanti punti di riflessione per future analisi.

Le infezioni meningee e liquorali dopo operazioni neurochirurgiche sono spesso severe e difficili da trattare (Valentini et al., 2007) e insorgono nonostante un'adeguata profilassi antibiotica intraoperatoria (Mekitarian et al., 2012). Nello studio condotto da Brandon e colleghi su 9799 casi pediatrici (di cui il 13 % tumori cerebrali) le infezioni post-operatorie erano il più importante fattore predittivo di riammissione in ospedale nei

30 giorni dopo l'intervento. In questo lavoro la polmonite, le infezioni delle vie urinarie (IVU) e la sepsi erano inoltre fattori indipendenti di un aumentato rischio di riammissione (Brandon et al., 2016). Nonostante queste evidenze bisogna sottolineare che molti dei pazienti che si presentano nel post-operatorio con febbre o con un sospetto di patologia infettiva non trovano una diagnosi eziologica o clinica di infezione e vengono pertanto classificati come febbre di origine sconosciuta; questo causa spesso allarme tra i medici ed i pazienti stessi o le loro famiglie con importante ricorso a indagini laboratoristiche e strumentali nel tentativo di giungere all'identificazione di un possibile agente causale (Walid et al., 2009).

Nel nostro campione una terapia antibiotica è stata instaurata nel post-operatorio nel 58% dei pazienti ma la motivazione di tale trattamento è stata una sospetta infezione del SNC solo nel 24 % dei casi mentre nella maggioranza dei pazienti la terapia proposta è stata una profilassi. Nel 16 % dei bambini inoltre il trattamento è stato avviato specificamente per un altro tipo di infezione riscontrata (IVU documentate con urinocoltura o polmoniti). Un'infezione liquorale o meningea è stata poi confermata in 5 pazienti mentre nei restanti 6 le indagini strumentali, laboratoristiche e microbiologiche hanno consentito di escludere questa evenienza.

La necessità di identificare l'organismo causale di un'infezione post-operatoria è stata a lungo dibattuta. Campbell e colleghi (Campbell et al., 2017) sostengono che il sospetto clinico/laboratoristico di un'infezione deve comunque portare ad un trattamento prima dell'eventuale isolamento del germe, cosa che anche nel nostro campione è effettivamente avvenuta, con il trattamento che veniva avviato prima degli esiti microbiologici. Nella loro casistica in 22/29 operazioni complicate nel post-operatorio con un sospetto di infezione questa è stata poi confermata con l'isolamento del germe. Il tasso di complicanze nel loro studio è stato del 5.5 % per il sospetto e il 4 % per quelle confermate. Tale dato è in accordo con quanto presente in letteratura. Nel nostro studio il sospetto di infezione del SNC è stato posto nel 14 % dei casi ma è stato poi confermato solo nel 6 % (5 pazienti).

Secondo quanto riportato in letteratura la decisione di avviare una terapia antibiotica in un paziente neurochirurgico con un sospetto di ventricolite o meningite inizialmente è spesso clinica, e pertanto molti pazienti vengono trattati empiricamente e

solo in un secondo momento si giunge all'eventuale conferma dell'infezione; tale tasso di conferma alla coltura può essere anche molto basso, 5% in recenti studi (Bianchi et al 2018, Humphreys., 2017). I dati riportati per la nostra casistica suggeriscono che nel nostro contesto il sospetto di infezione del SNC è stato confermato in un'alta percentuale di pazienti, probabilmente in ragione delle definizioni utilizzate che, come detto, espongono al rischio di una sovrastima del fenomeno considerando eventuali contaminazioni come vere e proprie infezioni. Abbiamo peraltro riscontrato un solo caso di meningite (1.3 %), in accordo con precedenti studi come quello di Houdemont (1.7 %), Lassen (1.8%) e Hoisaney (1.6%) mentre risulta più basso di altri lavori presenti in letteratura dove viene riportato che tale complicanza arriva ad un'incidenza anche del 10 % circa dei casi ma tali lavori risultano scarsamente confrontabili a causa dei metodi.

<i>Hoisaney et al. (2014)</i>	n. 381	1.6 %
<i>Lassen et al. (2012)</i>	n. 273	1.8 %
<i>Houdemont et al. (2014)</i>	n. 381	1.7 %
<i>Presente studio</i>	n. 78	1.3 %

TABELLA 18: Meningite nel post-operatorio in serie di soli tumori cerebrali pediatrici.

Il riscontro di febbre nel post-operatorio è un evento estremamente comune nei pazienti neurochirurgici ed abbiamo pertanto voluto verificare il suo impatto nelle nostre scelte terapeutiche. È riconosciuto infatti che i pazienti post-neurochirurgici febbrili devono ricevere un adeguato work up diagnostico con esami ematici, indici di flogosi e colture (inclusa urinaria) ma in assenza di chiari riscontri, di uno scadimento delle condizioni generali o di un sospetto di infezione del SNC il paziente può essere osservato per almeno 48 ore prima dell'avvio di una terapia.

Nello studio condotto da Mekitarian e colleghi su 198 pazienti pediatrici 56 bambini erano stati operati per tumore cerebrale, tra questi 25 hanno presentato febbre nel post-operatorio ma solo 5 hanno poi ricevuto una diagnosi di infezione. Nello stesso studio viene sottolineato che l'80 % dei pazienti ha ricevuto una terapia antibiotica profilattica post-operatoria (Mekitarian et al., 2012).

Nel nostro campione i pazienti che hanno presentato febbre nel post-operatorio sono stati il 49%, in linea con quanto riportato in letteratura. Di questi pazienti ben l'87 % ha ricevuto una qualche terapia antibiotica. Tra questi però solo nel 30 % dei casi è stato posto un sospetto di infezione del SNC e nel 15 % dei casi è stata documentata un'altra infezione (5 IVU ed una polmonite). In più della metà dei pazienti invece la terapia antibiotica instaurata è risultata solo profilattica. È interessante peraltro sottolineare che nessuno dei pazienti che non è stato trattato con antibiotico nonostante l'insorgenza di febbre ha poi manifestato un'infezione documentata in alcun distretto e che i pazienti che non hanno presentato febbre nel post-operatorio sono stati trattati con una terapia antibiotica solo nel 30 % dei casi, tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,0001$) rispetto ai pazienti con l'iperpiressia.

Tale dato conferma quanto già riportato in letteratura che sottolinea come l'insorgenza di febbre possa portare ad un possibile eccesso di terapie antibiotiche e di esami diagnostici, che poi possono portare ad una conferma del quadro solo in una minoranza dei casi. La diversa scelta dell'antibiotico già in fase iniziale peraltro, che verrà discussa successivamente, conferma come i pazienti nei quali vi era un maggior sospetto si differenziavano dagli altri in maniera significativa.

L'uso di una profilassi antibiotica durante ed immediatamente prima di un intervento neurochirurgico è oramai da anni una prassi consolidata e la sua necessità è stata supportata da numerosi trials controllati e randomizzati (Barker et al., 2007). Nel nostro centro la profilassi per interventi di craniotomia con o senza impianto di materiale protesico o per le derivazioni del liquido cerebrospinale prevedono la somministrazione di cefazolina nei 30-60 minuti che precedono l'incisione della cute (o di vancomicina nei pazienti allergici ai betalattamici) e di ulteriori dosi intraoperatorie qualora la durata dell'intervento ecceda due volte il tempo di emivita di una molecola utilizzata in profilassi, in ragione del fatto di assicurare adeguati livelli di concentrazione del farmaco finché perdura l'intervallo a rischio. Tale atteggiamento riflette le raccomandazioni internazionali sulla profilassi intraoperatoria in neurochirurgia nei pazienti sottoposti ad interventi puliti o a procedure di shunt, recentemente rimarcate (Bianchi et al., 2018). Non è invece prevista routinariamente una somministrazione post-operatoria di antibiotici poiché non vi sono sufficienti evidenze che supportino la tesi che dosi aggiuntive di antimicrobici oltre le 24 ore dall'evento chirurgico siano

necessarie né che la profilassi vada continuata in ragione del fatto che vi siano in sede drenaggi e/o cateteri intravascolari (Valentini et al., 2007). I lavori presenti in letteratura su questo tema infatti non hanno dimostrato un significativo vantaggio nella profilassi antibiotica post-operatoria (Shi et al., 2017; Bratzler et al., 2013; 100asse net100 al., 1992; Dashti et al., 2008).

Zhong-Hua Shi e colleghi hanno recentemente pubblicato nel 2017 sul *British Journal of Neurosurgery* un vastissimo studio su 5723 procedure neurochirurgiche su pazienti con tumore cerebrale, riscontrando un'incidenza di infezioni intracraniche post-craniotomia del 6.8 %, delle quali oltre l'80 % si è verificata entro 14 giorni dalla procedura. Nella loro casistica gli autori hanno confermato, in accordo con gli studi precedenti pubblicati in letteratura, che le operazioni di lunga durata, la presenza di drenaggi liquorali esterni e la perdita di liquor dal sito chirurgico post-operatorio sono dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di infezioni intracraniche e che l'antibioticoterapia profilattica post-operatoria in alcune categorie di questi pazienti a rischio ha un modesto ruolo protettivo. Gli stessi autori però constatano la mancanza di uniformità nella durata e nelle modalità di tale terapia, limitandosi infine a consigliare che i pazienti da alto rischio siano identificati entro 24 ore dall'intervento, per un'attenta sorveglianza (Shi et al., 2017). Valentini e colleghi hanno invece pubblicato quest'anno un interessante lavoro condotto su 6359 procedure neurochirurgiche consecutive applicando un protocollo di profilassi antibiotica prolungata nei pazienti ad alto rischio di infezione comprendendo in questo gruppo situazioni di contaminazione intraoperatoria, presenza di drenaggio 100asse net100100, febbre, liquorrea, diastasi o raccolte di liquor. Gli autori hanno riscontrato che i pazienti pediatrici hanno un maggior rischio di infezioni post-operatorie ma che il protocollo di antibiotico-profilassi prolungato al periodo post-operatorio mostra solo una limitata efficacia. Consigliano pertanto solo di proseguire con un'attenta sorveglianza sulle possibili complicanze infettive (Valentini et al., 2018)

Nel nostro campione come detto sono stati molti i pazienti trattati con profilassi antibiotica instaurata nel post-operatorio, principalmente a causa della comparsa di febbre. A tale proposito bisogna sottolineare che in una parte consistente di essi la profilassi è stata avviata nonostante non vi fossero altri fattori di rischio (liquorrea, drenaggi in sede etc), in tali pazienti a nostro avviso questa terapia è stata

probabilmente impropria in assenza di sospetto di una infezione localizzata e produrremo pertanto un protocollo per standardizzare, ove possibile, la prescrizione di terapie antimicrobiche in questa categoria di pazienti. Per quanto concerne invece i pazienti trattati in maniera profilattica a causa dei fattori di rischio aggiuntivi abbiamo riscontrato che questi sono stati 20 (8 perdite di liquor, 13 pseudomeningoceli ed in 1 caso entrambe). Abbiamo verificato che tali pazienti sono stati trattati con una terapia antibiotica in 18/20 casi (90%), in forma profilattica o per sospetta infezione. In 3 casi tale infezione liquorale si è poi confermata (tutti e 3 casi liquorrea) mentre tra i casi trattati preventivamente in maniera profilattica nessuno ha poi sviluppato un'infezione. Nessuno dei pazienti con pseudo-meningocele invece né tra i trattati né tra i non trattati, ha presentato infezioni. Tali dati comprensibilmente non sono stati analizzati da un punto di vista statistico per l'esiguità del campione ma suggeriscono un possibile vantaggio nell'avvio della profilassi antibiotica post-operatoria nei pazienti con liquorrea dal sito chirurgico, senza attendere che si sviluppi un franco sospetto di infezione.

Drake e colleghi nella loro casistica hanno rilevato che il 12.9% dei pazienti con liquorrea post-operatoria dal sito chirurgico sviluppava infezioni intracraniche, concludendo che risultava essere il principale fattore di rischio per lo sviluppo di meningite. Tale segnalazione è in accordo con studi precedenti che dimostrano che la perdita di liquor dal sito chirurgico è strettamente correlata con lo sviluppo di complicanze infettive e con tempi più lunghi di degenza e di degenza in terapia intensiva (Drake et al., 2010; Hoisaney et al., 2014; Lassen et al., 2012; Jeelani et al., 2009) ma come detto mancano raccomandazioni definitive su questa tematica che potrebbero invece avere un importante impatto sulla pratica clinica poiché al momento come segnalato viene consigliata solo una stretta sorveglianza.

Complessivamente nel nostro contesto l'antibiotico più utilizzato è stata una cefalosporina di terza generazione (usata nel 62 % dei casi). Abbiamo però rilevato che una percentuale importante dei casi con franco sospetto clinico di infezione del SNC (46%) è stata trattata fin dall'inizio con una terapia antibiotica a più largo spettro con meropenem/linezolid. I casi in questione erano effettivamente quelli che in seguito si sono confermati essere delle infezioni liquorali. Il trattamento è stato avviato con questi farmaci in tali pazienti ragionevolmente perché il sospetto clinico e laboratoristico è stato più forte fin dall'inizio rispetto ad altri casi analizzati. Questi farmaci infatti non

sono mai stati utilizzati a scopo profilattico nella nostra casistica. La scelta di queste molecole riflette peraltro le raccomandazioni più attuali per il trattamento di queste infezioni (Bianchi et al., 2018).

Le infezioni del sito chirurgico in letteratura sono riportate con percentuali, a seconda delle varie casistiche, tra lo 0 e il 3 % in ambito pediatrico neurochirurgico (Lassen et al., 2012; Neervoort et al., 2010; Bianchi et al., 2018). Nei nostri pazienti non abbiamo riscontrato infezioni evidenti, sebbene in un'occasione sia stato posto il sospetto clinico di infezione della ferita, in tale situazione però le caratteristiche cliniche e laboratoristiche non hanno soddisfatto i criteri diagnostici ma il paziente è stato comunque trattato con terapia antibiotica ad ampio spettro. Il paziente peraltro è stato comunque conteggiato tra i bambini che hanno presentato almeno una complicanza significativa a causa di un esito neurologico (diplopia severa).

<i>Lassen et al. (2012)</i>	n. 273	0.7 %
<i>Drake et al. (2010)</i>	n. 190	1 %
<i>Bianchi et al. (2018)</i>	n. 530	1.9 %
<i>Neervoort et al (2010)</i>	n. 137	1.5 %
<i>Presente studio</i>	n. 78	0 %

TABELLA 19: Infezioni del sito chirurgico, confronto con alcune serie recenti di tumori del SNC.

Complessivamente pertanto le procedure nelle quali si è assistito ad almeno una complicanza di tipo infettivo nel decorso post-operatorio sono state il 20 % (16/78) ma solo in 5 pazienti si è verificata un'infezione a livello del SNC mentre nella maggioranza dei casi si è trattato solo di infezioni minori. Nell'ambito di questo gruppo non si sono rilevate differenze statisticamente significative stratificando per istologia tumorale, sesso, tipo di intervento e localizzazione della neoplasia. Mekitarian e colleghi in una casistica simile di 56 pazienti con neoplasia del SNC hanno riscontrato delle infezioni nel 9 % dei casi (Mekitarian et al., 2012) mentre in una review del 2018 il tasso di complicanze infettive dopo interventi in fossa cranica posteriore in età pediatrica era al 5-10 % (Bianchi et al., 2018). Nel paziente adulto viene segnalata invece un'incidenza di infezioni intracraniche post-craniotomia fino al 9,5 %. (Shi et al., 2017).

Nel nostro campione la percentuale di eventi infettivi è risultata relativamente alta, sebbene la gran parte di essi siano stati eventi lievi o autolimitantesi come gastroenteriti o infezioni delle vie urinarie, o comunque con esito favorevole come polmoniti post-estubazione. Alcuni studi in letteratura riportano peraltro dei tassi di complicanze infettive simili o più alti del nostro facendo pensare che anche in questo caso la rigidità della raccolta dei dati o la decisione di considerare o meno nell'analisi degli eventi lievi possa influenzare le conclusioni di un lavoro. Neervoort e colleghi per esempio nel loro studio su oltre 130 procedure su pazienti pediatriche con neoplasia cerebrale hanno riportato una percentuale di complicanze infettive del 21 %, comprendendo come nel nostro caso una percentuale di IVU o polmoniti (Neervoort et al., 2010). Possiamo affermare in conclusione che l'alta mortalità e morbilità associate con le infezioni che si possono presentare nei pazienti pediatriche neurochirurgiche, in particolare ove non riconosciute e trattate precocemente, conferma la necessità di una continua sorveglianza e di un miglioramento delle misure preventive prima durante e dopo la chirurgia (profilassi, sterilità, monitoraggio e pulizia post-operatoria della ferita).

Nel nostro contesto possiamo affermare che l'attento monitoraggio di tali eventi ci ha permesso di instaurare specifiche strategie preventive comprendenti il monitoraggio su permanenza e cura dei cateteri vescicali, tempistiche di estubazione e tempi di permanenza delle DVE. Una successiva analisi dell'outcome dei prossimi anni potrà eventualmente permetterci di verificare i vantaggi ottenuti con tali misure.

Non abbiamo riscontrato casi di emorragia post-operatoria mentre i bambini che hanno presentato un evento ischemico sono stati 3/78 (4%). Quest'ultimi sono stati un paziente con un tumore astrocitario a sede sottotentoriale asportato radicalmente, un paziente con tumore dei plessi corioidei, anch'esso operato radicalmente, ed un bambino con tumore astrocitario a sede sovratentoriale, con rimozione parziale. Nella loro lavoro Lassen e colleghi hanno riportato 4 casi (1,5 %) di emorragie che hanno richiesto l'evacuazione con un ritorno in sala operatoria e 4 casi (1,5 %) di eventi ischemici (Lassen et al., 2012). In letteratura le percentuali riportate di emorragia in età adulta sono intorno al 2% mentre nei bambini operati per tumore della fossa cranica posteriore tale valore è intorno al 3 % in serie storiche. Drake riporta invece 1.1% di bambini che hanno richiesto il ritorno in sala per tale ragione (Drake et al., 2010).

Nella nostra casistica 15 bambini hanno presentato l'insorgenza di un nuovo deficit neurologico di grado severo o moderato (19%). Tra questi bambini 11 presentavano una neoplasia sottotentoriale ed in particolare 9 di questi 11 cerebellare (4 medulloblastomi e 5 astrocitomi pilocitici). Tale dato si può spiegare per il gran numero di voluminose neoplasie della fossa cranica posteriore arruolate nella nostra casistica, con alcuni casi documentati di sindrome della fossa cranica posteriore, atassia cerebellare e diplopia. Abbiamo invece verificato che nessun nuovo deficit neurologico di grado severo o moderato è insorto tra i bambini operati nella nostra casistica per meningioma o tumori glioneuroni. Tale dato appare spiegabile in ragione del fatto che le neoplasie arruolate con queste istologie risultavano localizzate in zone facilmente aggredibili chirurgicamente.

In letteratura l'incidenza di nuovi deficit neurologici focali nel post-operatorio dei bambini neurochirurgici è presentata attraverso casistiche eterogenee e poco raffrontabili ed inoltre tali deficit sono poco studiati in termini di gravità e/o persistenza. Anche in questo caso inoltre le casistiche comprendono spesso bambini operati per ogni ragione, senza distinguere i pazienti con neoplasia cerebrale. Alcuni autori parlano per questi bambini di valori compresi tra il 5% e il 15% (Mekitarian et al., 2012), sottolineando però che nelle resezioni tumorali l'incidenza è più alta. Viene segnalato per esempio che nella chirurgia dei tumori sopratentoriali lo sviluppo di tali deficit può arrivare fino al 29% dei bambini (Mekitarian et al., 2012). Lassen e colleghi nella loro casistica hanno riscontrato invece che il 12.5 % dei pazienti ha manifestato un deficit neurologico permanente e anche van Lindert e collaboratori riportano una percentuale del 13 % (Lassen et al., 2012; van Lindert et al., 2104). In contrasto con quanto detto precedentemente inoltre nello studio norvegese viene sottolineato che i deficit neurologici erano significativamente più presenti dopo un intervento su neoplasie infratentoriali rispetto a quelle sopratentoriali (21.5% vs 9.3%) non riscontrando invece altre associazioni significative. È stata inoltre segnalata una maggiore prevalenza di deficit visivi nei pazienti operati per glioma delle vie ottiche o craniofaringiomi e di mutismo cerebellare nei pazienti con tumore della fossa cranica posteriore (Lassen et al., 2012). Albright e colleghi nella loro casistica hanno riscontrato una morbilità neurologica del 23 %, sebbene anche in questo caso non sia stata specificata la natura

transitoria o permanente del deficit (Albright et al., 2000). Cochrane e collaboratori hanno riportato un'incidenza di deficit neurologici permanenti dopo chirurgia pediatrica di resezione radicale in fossa cranica posteriore del 24 % (Cochrane et al., 1994) mentre Drake e colleghi hanno recentemente documentato che la comparsa di un nuovo deficit neurologico era tra le complicanze più frequenti nella loro casistica, oltre il 15 %, con valori ulteriormente più alti (dato non riportato) nei bambini operati per epilessia o per tumore cerebrale (Drake et al., 2010).

I nostri riscontri pertanto appaiono coerenti con quanto noto, tenendo conto che per poter confrontare tali reperti esiste la necessita di casistiche comparabili per il criterio della gravità dei deficit riscontrati, presente solo in alcuni tra i lavori citati.

<i>Mekitarian et al., 2012</i>	n. 56	5 - 15%
<i>Lassen et al. (2012)</i>	n. 273	12.5 %
<i>Van Lindert et al. (2014)</i>	n. 156	13 %
<i>Drake et al. (2010)</i>	n. 190	15 %
<i>Albright et al. (2000)</i>	n. 100	23 %
<i>Cochrane et al. (1994)</i>	n. 91	24 %
<i>Neervoort et al (2010)</i>	n. 137	44 %
<i>Presente studio</i>	n. 78	19 %

TABELLA 20: Outcome neurologico nel post-operatorio, dati della letteratura.

Per quanto concerne le crisi convulsive è noto che l'incidenza, nei pazienti con neoplasie sopratentoriali, può raggiungere anche il 40 % in fase preoperatoria con necessità di trattamento (Zachenhofer et al., 2011). La profilassi postoperatoria invece è stata in passato molto discussa, anche perché spesso condotta con farmaci quali valproato, fenitoina, carbamazepina o fenobarbitale, che possono essere causa di grossi effetti collaterali quali induzione enzimatica, epatopatie e disturbi della coagulazione (Mekitarian et al., 2012). Attualmente viene raccomandato di proseguire le terapie epilettiche avviate prima dell'intervento in caso di crisi comiziali pre-esistenti mentre si sconsiglia una profilassi nei pazienti che non hanno mai presentato crisi (Glantz et al., 2000). Una metanalisi Condotta nel 2008 ha confermato che non c'è differenza tra il gruppo di controllo e il gruppo trattato con farmaci nel prevenire una prima crisi

convulsiva nei pazienti con tumore cerebrale (Tremon-Lukats et al. 2008). L'analisi ha segnalato inoltre che i pazienti in terapia antiepilettica avevano una probabilità 6 volte più alta di avere eventi avversi. Nonostante ciò uno studio epidemiologico recente condotto da Siomin e colleghi ha evidenziato che attualmente ancora nel 70 % dei casi vengono prescritte ugualmente terapie antiepilettiche dopo l'evento chirurgico nei pazienti con tumore cerebrale (Siomin et al., 2005).

Nella nostra casistica nessun paziente ha eseguito una profilassi antiepilettica de novo nel pre o nel postoperatorio mentre 12/78 pazienti (15%) hanno continuato immodificata la terapia anticomiziale che facevano già a domicilio e che era stata instaurata prima dell'intervento per la comparsa di crisi convulsive nel periodo preoperatorio. Delle nuove crisi epilettiche sono comparse in 4 pazienti (5%), questi 4 pazienti presentavano tutti una neoplasia sovratentoriale, in tali pazienti è stata avviata nuova terapia anticomiziale. Tali dati appaiono in linea con quanto riportato in letteratura. Nello studio condotto da Mekitarian e colleghi per esempio il 9% dei bambini con tumore cerebrale hanno presentato nuove crisi convulsive nel postoperatorio (Mekitarian et al., 2012) ma tali eventi erano comparsi nel 10.2 % dei tumori sovratentoriali mentre si erano presentate in un solo paziente con neoplasia infratentoriale. Nello studio di Campbell viene riportato invece un tasso di nuove crisi di solo l'1.5 % (Campbell et al., 2017) ma tale dato si riferisce a tutte le craniotomie eseguite nella loro casistica, mentre non viene riportata la percentuale nei soli tumori cerebrali, similmente alla gran parte degli studi citati in precedenza. I nostri rilievi appaiono coerenti con quanto raccomandato in quanto nella nostra casistica sono state proseguite solo le terapie avviate prima dell'intervento senza l'avvio di profilassi postoperatorie potenzialmente dannose mentre sono stati trattati solo i bambini che hanno presentato delle nuove crisi che, similmente a quanto avviene nel preoperatorio, risultano più frequenti nei pazienti con neoplasie sopratentoriali.

L'iponatremia si verifica in genere in circa il 20 % dei pazienti ricoverati e fino al 50% dei pazienti neurochirurgici (Mekitarian et al., 2012; Upadhyay et al., 2011). In generale è la più frequente diselettrolitemia per questi pazienti e può risultare in seri danni al SNC, crisi epilettiche e coma (Mekitarian et al., 2012). Studi condotti nell'adulto hanno dimostrato che la mortalità è significativamente più alta nei pazienti

neurochirurgici con iponatremia. Tale disturbo può essere dovuto, come introdotto, ad una SIADH o ad una CSWS. La cui diagnosi differenziale è fondamentale poiché il trattamento è completamente differente (Mekitarian et al., 2012). Nella nostra casistica abbiamo riscontrato un'iponatremia nel post-operatorio nel 23 % dei pazienti. Nella maggioranza dei casi tale iponatremia è risultata transitoria e autolimitantesi senza che si verificassero i criteri clinici e laboratoristici per poter porre diagnosi di SIADH o di CSWS. In 3 casi invece (4%) si è potuta invece porre diagnosi di SIADH mentre in ulteriori 3 pazienti (4%) di CSWS. In tutte queste situazioni sono state instaurate le opportune terapie con risoluzione del quadro prima della dimissione. Nella casistica di Mekitarian e colleghi il 5% di bambini hanno presentato una SIADH mentre le CSWS non sono state verificate (Mekitarian et al., 2012). Williams e collaboratori nel loro lavoro hanno riscontrato che il 12% dei pazienti pediatrici operati per neoplasia del SNC ha presentato un iponatremia, di questi il 5 % ha ricevuto una diagnosi di CSWS e il 3 % di SIADH. Tali dati appaiono in linea con quelli da noi riscontrati con le medesime modalità diagnostiche. In questo studio sono stati inoltre riscontrati alcuni casi di iniziali errori diagnostici che hanno poi portato a trattamenti inappropriati con un riscontro di nuove crisi convulsive nel 29 % dei pazienti iponatremici. Tale evenienza non si è verificata nella nostra casistica. La CSWS pertanto, condizione molto spesso transitoria ma potenzialmente grave per la deplezione di volume extracellulare che comporta, va pertanto accuratamente distinta dalla SIADH per evitare degli errori terapeutici e la sua incidenza non può essere sottovalutata, essendo presente nel 3-5 % dei pazienti pediatrici dopo intervento neurochirurgico. L'output urinario e i bilanci dei liquidi sono degli strumenti facilmente utilizzabili per la diagnosi differenziale in attesa di altri accertamenti eventuali quali il sodio urinario (Williams et al., 2015).

7.2 Complicanze significative, mortalità e degenza

Come già discusso in fase introduttiva la principale limitazione nell'analizzare l'outcome globale nei pazienti pediatrici neurochirurgici è stata per lungo tempo la mancanza di criteri chiari e definiti, anche considerato il fatto che quelli presenti sono stati pensati per la popolazione adulta e non sono pertanto direttamente trasferibili a quella pediatrica (Drake et al., 2012; Rice-Townsend et al., 2010). Le definizioni

proposte dalla CPNSG a nostro avviso hanno invece permesso confrontabilità dei dati, ora basati su una metodologia pensata per la popolazione pediatrica; processo che deve comunque essere evolutivo ed interattivo. Molto infatti può essere imparato dallo studio degli eventi avversi, in particolare se rari, inaspettati, o con un eccesso di frequenza rispetto a quanto riportato da altri centri, potendo suggerire di riporre maggiore attenzione alla loro prevenzione o ad un trattamento precoce.

Nella nostra analisi abbiamo rilevato che 24 procedure su 78 (il 31 %) sono state correlate ad almeno un evento avverso significativo durante il ricovero e nei 30 giorni dopo l'intervento neurochirurgico. Drake e colleghi nella loro esperienza su 190 bambini operati presso l'Hospital for Sick Children di Toronto, centro pediatrico altamente specializzato, ha riportato dei tassi del 27.9 % con l'applicazione delle medesime definizioni diagnostiche. Campbell e colleghi, in un recente studio pubblicato nel 2017 hanno riportato la casistica riferita all'unità di neurochirurgia pediatrica del Royal Hospital for Children di Glasgow, la più importante in Scozia e ove operano 4 neurochirurghi pediatri. Nel loro lavoro le procedure sono state condotte in larghissima maggioranza dagli specialisti pediatri (solo 14 su 549 da neurochirurghi dell'adulto) riportando un tasso di complicanze significative post-operatorie per il sottogruppo di 53 bambini operati per neoplasie del SNC del 32,1 % (Campbell et al., 2017). Un recente studio di van Lindert e collaboratori inoltre riporta un tasso di tali complicanze del 32.7 % in 153 bambini olandesi trattati per tumori cerebrali (van Lindert et al., 2014). Questi bambini erano stati operati nel 77 % dei casi dallo specialista neurochirurgo pediatria mentre solo in una minoranza di casi da neurochirurghi generali (prevalentemente per alcuni casi di astrocitoma pilocitico). Entrambi gli studi citati hanno applicato i criteri proposti da Drake e collaboratori nella raccolta dei loro dati. Usando una diversa metodica di raccolta dati invece Moiyadi, Neervoort e Mekitarian e collaboratori hanno riportato un tasso di morbidità associato a interventi neurochirurgici per tumori del SNC in età pediatrica del 44.4 %, 68.6% e 39,9% rispettivamente (Moiyadi et al., 2012; Neervoort et al., 2010; Mekitarian et al., 2012).

Tutti gli studi citati riportano una frequenza di eventi avversi significativamente maggiore per la chirurgia oncologica rispetto al tasso generale di complicanze riportato per le varie unità di neurochirurgia pediatrica, che si assesta attorno al 15-20 %. Patel e colleghi ad esempio, in una vasta revisione retrospettiva recente su 3195 procedure

hanno riportato che 298 pazienti (15%) hanno presentato almeno una complicanza significativa (Patel et al., 2014). Il tasso di eventi avversi riportato nelle casistiche pediatriche recenti è riassunto in tabella 16, distinguendo i lavori che hanno analizzato ogni tipo di intervento da quelli con un'analisi o una sottoanalisi dei soli tumori del SNC.

Studio	Pazienti	N. Tot.	N. tSNC	Morbilità (%)	Mortalità (%)	Morbilità tSNC (%)	Mortalità tSNC (%)
<i>Campbell et al (2017)</i>	NCH cerebrale e spinale	549	53	20.2	2.1	32.1	NON NOTO
<i>Mekitarian et al (2012)</i>	NCH cerebrale e spinale	198	56	39,9	1	46	NON NOTO
<i>Drake et al (2010)</i>	NCH cerebrale e spinale	1082	180	16.4	1	27.9	NON NOTO
<i>Von Lehe et al (2013)</i>	NCH cerebrale e spinale	769	174	Up to 23	2.0	Up to 27	0.6
<i>O'Kane et al (2013)</i>	Solo tumori cerebrali	1280	1280	-	-	NON NOTO	2.7
<i>Patel et al (2014)</i>	NCH cerebrale e spinale	3195	215	15.0	1.8	NON NOTO	NON NOTO
<i>Van Lindert et al (2014)</i>	NCH cerebrale e spinale	1000	156	20.2	0.3	32.7	NON NOTO
<i>Hoisaney et al (2014)</i>	Solo tumori cerebrali	381	381	-	-	-	0,5
<i>Lassen et al (2012)</i>	Solo tumori cerebrali	273	273	-	-	-	0,4
<i>Neervoort et al (2010)</i>	Solo tumori cerebrali	137	137	-	-	68.6	0,8
<i>Albright et al (1999)</i>	NCH cerebrale e spinale	563	100	NON NOTO	NON NOTO	10	1
<i>Smith et al (2004)</i>	Solo tumori cerebrali	4712	4712	-	-	NON NOTO	1.6
<i>Moiyadi et al (2012)</i>	Solo tumori cerebrali	117	117	-	-	44.4	7,7
<i>Murkerji et al (2012)</i>	NCH cerebrale e spinale	4010	NON NOTO	17-28	2,7	NON NOTO	NON NOTO
<i>Solheim et al (2012)</i>	Solo tumori cerebrali	1242	1242	-	-	NON NOTO	3.1
<i>Desai et al (2015)</i>	NCH cerebrale e spinale (urgenze)	710	NON NOTO	10.3	5.2	NON NOTO	NON NOTO
<i>Presente studio</i>	Solo tumori cerebrali e spinali	78	78	-	-	30,8	0

Tabella 21: Eventi avversi post-operatori in diverse casistiche di pazienti pediatriche neurochirurgici.

Il tempo di degenza medio nel periodo post-operatorio in ambiente intensivo nella nostra casistica è stato di 3.9 giorni. Mekitarian e colleghi nel loro studio hanno riportato dei tempi di degenza in terapia intensiva (TI) di 3.4 giorni (Mekitarian et al., 2012) sottolineando che l'insorgenza di febbre ed eventi infettivi sono stati i fattori indipendenti maggiormente correlati con i tempi di degenza per questi pazienti. Nel nostro studio inoltre abbiamo rilevato che la degenza media in ospedale ed in TI delle procedure complicate da almeno un evento avverso significativo nel periodo post-operatorio è stata significativamente più lunga rispetto a quelle riscontrate nelle procedure che non sono state complicate da eventi avversi significativi ($p < 0,0001$). Tale osservazione potrà apparire scontata ma sottolinea come la comparsa di queste complicanze, già di per sé potenzialmente gravi per le possibili sequele correlate, possa portare poi ad una serie di eventi subentranti. Bisogna infatti sottolineare come un paziente che prolunga la sua degenza in ospedale o in terapia intensiva per una complicanza legata alla circolazione liquorale o per una riabilitazione neurologica può poi andare incontro durante il ricovero a eventi avversi infettivi (polmoniti, infezioni delle vie urinarie, ventricoliti in corso di DVE) complicando ulteriormente il suo decorso ed aumentando il rischio di subire importanti conseguenze sia da un punto di vista clinico che della sua patologia di base, potendosi ad esempio determinare dei ritardi nell'avvio delle eventuali terapie adiuvanti previste a causa delle complicanze stesse. Anche nel nostro campione 15 dei 24 pazienti (63%) hanno presentato più di una complicanza significativa, con tempi di degenza molto lunghi. I nostri rilievi pertanto sottolineano che l'insorgenza di questi eventi può potenzialmente instaurare un serie di complicanze subentranti, con conseguenze significative sia in termini di costi (tempi di degenza, nuove procedure, terapie) sia soprattutto in termini di morbidità per il paziente (complicanze successive, ritardo nei trattamenti oncologici). Tali complicanze andrebbero pertanto per quanto possibile prevenute, individuando il maggior numero di fattori di rischio individuali o correlati alla patologia di base, per poter mettere in atto le opportune misure preventive o quantomeno una stretta sorveglianza nei pazienti maggiormente a rischio. L'individuazione ed il trattamento precoce di tali eventi infatti può contenere la possibilità di complicanze multiple e limitare il ricorso a nuovi interventi chirurgici o terapie più complesse. Per perseguire tale scopo sono necessari ulteriori studi che vadano a caratterizzare, in una popolazione più ampia possibile, i

singoli fattori di rischio per una sorveglianza quanto più possibile personalizzata. Tali fattori di rischio spesso non sono dovuti a comorbidità già presenti nel bambino, come invece accade per il paziente neurochirurgico adulto, quanto piuttosto legati alla situazione presente. Il paziente pediatrico infatti di solito giunge alla diagnosi di una neoplasia del SNC senza patologie di rilievo in anamnesi, in condizioni di salute riferite ottime fino a poco tempo prima, senza comorbidità polmonari o particolari rischi anestesiológicos (Mekitarian et al., 2012).

Nel nostro lavoro abbiamo impostato un modello di regressione logistica per studiare la possibile correlazione tra l'insorgenza di almeno una complicanza significativa nel periodo post-operatorio e le caratteristiche individuali del paziente e della sua malattia. Come già riportato in precedenti lavori abbiamo verificato che il genere, l'età e l'istologia tumorale sono dei fattori di rischio meno importanti. Abbiamo invece riscontrato che un intervento di resezione radicale è risultato essere associato ad un rischio dell'79 % più basso di complicanze significative rispetto ad un intervento di biopsia o di resezione parziale. Tale dato può essere interpretato in ragione del fatto che pazienti con neoplasie più estese, localizzate in regioni più difficilmente operabili o coinvolgenti centri vitali saranno più difficilmente candidati ad ottenere una resezione radicale della neoplasia. La loro situazione clinica però gli espone ad una maggiore fragilità nel periodo post-operatorio dettata dalla patologia di base stessa che deve essere attentamente monitorata. Le complicanze che insorgono in questi bambini infatti vanno trattate in maniera aggressiva e prontamente riconosciute. Questi stessi pazienti infatti, dopo l'intervento di biopsia o di resezione parziale potrebbero essere candidati, in taluni istotipi tumorali, ad eventuali terapie adiuvanti che non andrebbero differite.

Nella nostra analisi abbiamo inoltre verificato che i pazienti con neoplasie sovratentoriali hanno un rischio di complicanze significative nel post-operatorio dell'87 % più basso rispetto a quelli con tumori a localizzazione sottotentoriale o midollare ($p < 0,003$). Anche questa osservazione può avere degli importanti risvolti considerato che proprio in questa categoria di neoplasie vengono annoverate istologie quali il medulloblastoma, che prevedono un trattamento chemio e radioterapico nel post-operatorio, indipendentemente dall'eventuale radicalità chirurgica. Abbiamo già sottolineato nel corso di questa discussione come l'insorgenza di complicanze legate alla

circolazione liquorale, e di conseguenza anche una quota delle complicanze infettive, sia maggiormente frequente nei pazienti con neoplasie della fossa cranica posteriore. Tale conoscenza andrebbe valorizzata mettendo in atto delle opportune misure preventive e cercando di ridurre al minimo la possibilità di eventi sinergici (precoce estubazione, rimozione precoce del catetere vescicale, attento monitoraggio dei tempi di permanenza della derivazione esterna). Gli esempi citati possono dare una misura del tipo di percorso individuale che ogni bambino con tumore del SNC dovrebbe seguire in dipendenza dei possibili fattori di rischio associati alla localizzazione della neoplasia e al tipo di intervento previsto, oltre che al grado istologico, fattore prognostico che diventa però più importante nel lungo termine piuttosto che nel medio e nel breve termine.

Il tasso di mortalità rilevato nei nostri pazienti intra-operativamente, durante il ricovero postoperatorio ed entro i primi 30 giorni dopo l'intervento neurochirurgico è stato dello 0%. Il tasso di mortalità riportato in alcune casistiche recenti già citate è stato dello 0.17% in uno studio olandese (van Lindert et al., 2014), 0.5% nella casistica norvegese (Hoisaney et al., 2014), 2.1 % per i colleghi scozzesi (Campbell et al., 2017) e meno dell'1 % nello studio del gruppo canadese (Drake et al., 2010). La mortalità a 30 giorni rilevata in UK da O'Kane e colleghi nel periodo 2004-2007 è stata invece del 2.7 % (O'Kane et al., 2013). I tassi di mortalità riportati in letteratura e distinti tra neoplasie del SNC e craniotomie in generale sono anch'essi riassunti in tabella 16.

Abbiamo inoltre analizzato la mortalità a medio e lungo termine della nostra corte di pazienti rilevando che solo 5 pazienti sono deceduti durante il follow-up senza che fosse possibile, ad una revisione sistematica della loro storia clinica, ravvisare nessuna complicanza post-operatoria né evento inatteso direttamente correlato all'intervento subito come possibile causa del decesso. I nostri pazienti sono infatti tutti deceduti a causa dell'evoluzione naturale della malattia, spesso a molti mesi o anni di distanza dall'intervento neurochirurgico. Tale dato è in linea con tutte le casistiche recenti riportate in letteratura che confermano alti tassi di sopravvivenza a lungo termine per i bambini con neoplasie del SNC, attualmente maggiore del 70 % per tutte le istologie (e maggiore dell'80-90 % per le neoplasie di basso grado).

7.3 Limiti e punti di forza dello studio

Il principale limite del nostro studio è la bassa numerosità dei pazienti arruolati che, sebbene sufficiente per le principali inferenze statistiche volute non consente uno studio delle sottopopolazioni di pazienti con distinti eventi avversi.

Un altro possibile limite dello studio è la fase retrospettiva del nostro lavoro. Il nostro studio infatti è consistito di un'analisi retrospettiva di un database registrato in maniera prospettica. Come tutte le analisi retrospettive sussiste l'impossibilità di verificare alcune informazioni registrate in maniera incompleta durante lo studio. Solo pochi pazienti peraltro sono stati scartati per tale ragione. La gran parte delle complicanze emerse inoltre risultava inequivocabile rispetto alle definizioni applicate per via di interventi subiti (ad esempio posizionare una DVE per definire come maggior una liquorrea), esami laboratoristici o strumentali eseguiti (ad esempio positività ad una coltura del liquor o una neuroimmagine compatibile con evento ischemico) o esiti clinici obiettivabili (ad esempio deficit neurologico grave permanente). In aggiunta a questo è stato possibile rianalizzare gli eventi con il personale direttamente coinvolto nella cura dei pazienti ove sussistessero dei dubbi interpretativi.

Un punto di forza dello studio può essere dettato dal fatto che la nostra unità di neurochirurgia risponde alle esigenze di un'area geografica ben definita e che tutte le neoplasie trattate sono state inserite nell'analisi in maniera consecutiva. Per tale ragione riteniamo che non siano presenti importanti bias di selezione nella nostra casistica rispetto a grossi centri pediatrici e che il campione analizzato rifletta fedelmente l'incidenza di patologia del nostro contesto clinico e geografico.

8 CONCLUSIONI

Il nostro campione di bambini operati per neoplasia del SNC è risultato comparabile per età al momento dell'intervento, tipo di procedura, localizzazione, sede e distribuzione tra le varie istologie con quanto noto in letteratura, con l'eccezione dell'assenza di ependimomi e di un lieve eccesso di astrocitomi.

La radicalità chirurgica nel nostro campione è risultata essere del 58 % dei casi al primo intervento e del 44 % al secondo intervento.

Un idrocefalo si è presentato nel 6 % dei casi, una raccolta intracranica di liquor in un solo bambino, una liquorrea o uno pseudomeningocele significativi nel 5 % e nell'8% dei casi, con lieve eccesso solo di quest'ultimo rispetto a quanto noto; le complicanze liquorali si sono presentate in prevalenza in tumori localizzati in fossa cranica posteriore.

Abbiamo rilevato una percentuale di pazienti con almeno una complicanza infettiva relativamente alto (20%) ma la gran parte di queste sono risultate infezioni banali e/o a risoluzione spontanea (IVU, enteriti, piccoli focolai pneumonici).

Non abbiamo riscontrato ostruzioni delle DVP ma 3 casi di infezione dello shunt e 2 casi di infezione liquorale in corso di DVE, entrambi con il device in sede da più di 10 giorni. I trattamenti eseguiti in tali casi sono risultati efficaci e risolutivi. Non abbiamo rilevato infezioni del sito chirurgico e si è verificato un solo caso di meningite.

Nel nostro studio la metà dei bambini ha presentato febbre e l'87 % di questi ha ricevuto una terapia antibiotica, in prevalenza con cefalosporine di terza generazione sebbene in alcuni casi fin da subito sia stata instaurata una terapia antibiotica a più largo spettro per una sospetta infezione del SNC. Molti pazienti hanno ricevuto una profilassi antibiotica post-operatoria ma tale pratica sembra efficace solo in caso di liquorrea mentre appare inadeguata se dettata dalla sola insorgenza di febbre.

Non abbiamo documentato emorragie post-operatorie mentre ci sono stati 3 eventi ischemici ed una percentuale di nuovi deficit neurologici focali significativi del 19 %, in linea con quanto noto per la neurochirurgia pediatrica oncologica. Non sono state avviate terapie profilattiche anticomiziali inappropriate e solo il 5 % dei bambini ha presentato delle nuove crisi, come atteso in pazienti con neoplasie sovratentoriali.

Una iponatremia è stata un evento frequente e spesso autolimitantesi, una SIADH è stata diagnosticata nel 4 % dei casi una CSWS in un ulteriore 4 %.

Nella nostra analisi abbiamo rilevato che il 31 % delle procedure sono state gravate da almeno un evento avverso significativo durante il ricovero o nei 30 giorni dopo l'intervento, con un tasso in linea con quello riportato in letteratura da importanti centri pediatrici neurochirurgici che hanno utilizzato le nostre stesse definizioni nell'inquadramento delle principali complicanze. Il tempo di degenza medio in ospedale ed in terapia intensiva di questi bambini è risultato essere significativamente più lungo rispetto ai pazienti che non hanno presentato eventi avversi.

La localizzazione sottotentoriale della neoplasia e la possibilità di giungere solo ad una resezione parziale o biopsia della lesione sono risultati essere dei fattori di rischio indipendenti e significativi per lo sviluppo di tali complicanze.

La mortalità intraoperatoria e nel post-operatorio è risultata essere dello 0 % mentre 5 pazienti sono deceduti durante il follow-up a lungo termine per l'evoluzione della malattia, senza che si potesse ravvisare nessun evento correlato all'intervento subito come possibile causa del decesso. La sopravvivenza nella nostra analisi è in linea con quanto noto nella letteratura recente.

L'analisi sistematica di mortalità e morbidità post-chirurgica, con una registrazione rigorosa degli eventi avversi e inattesi in base a definizioni precise permette la valutazione dei reali tassi di incidenza, il confronto tra le diverse unità e l'individuazione degli standard qualitativi. Permette inoltre di rilevare i fattori di rischio, l'impatto sulla pratica clinica e le eventuali anomalie o punti di forza del proprio contesto operativo potendo in tal modo mettere in atto le opportune misure di sorveglianza e trattamenti per cercare di migliorare l'outcome di un paziente complesso e delicato come il bambino con neoplasia cerebrale. In questo studio abbiamo verificato che il tasso di complicanze significative di tali pazienti in un contesto generale come il nostro è alto ma comparabile con quello rilevato nei più importanti centri specialistici pediatrici internazionali e pertanto atteso. Abbiamo rilevato dei possibili fattori di rischio che possano aiutarci nella diagnosi precoce e nella prevenzione e sottolineato i punti di forza e i limiti della nostra gestione clinica. Abbiamo potuto in tal modo rilevare alcune possibili criticità, come ad esempio quelle sul versante infettivo, per le quali stiamo mettendo in pratica le opportune misure di sorveglianza. Mantenere una registrazione prospettica delle complicanze potrà aiutarci a verificare il miglioramento della nostra pratica clinica.

9 BIBLIOGRAFIA

- Abdollahzadeh M, Hoffman HJ, Blazer SI, et al. *Benign cerebellar astrocytoma in childhood: experience at the Hospital for Sick Children 1980-1992*. Childs Nerv Syst. 1994; 10(6):380-3.
- Albright AL, Sposto R, Holmes E, et al. *Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors*. Neurosurgery. 2000; 47(4): 879-85.
- Albright AL, Pollack IF, Adelson DP, et al. *Outcome data and analysis in pediatric neurosurgery*. Neurosurgery. 1999; 45(1):101-6.
- Anderson EJ, Yogev R. *A rational approach to the management of ventricular shunt infections*. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:557–8.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. *Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor study*. JNCI J Natl Cancer. 2009. Inst 101: 946–58.
- Barker FG. *Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after craniotomy: a meta-analysis*. Neurosurgery. 2007; 60: 887–94.
- Bartolozzi G. *Pediatria. Principi e pratica clinica*. Edra Masson. 4[^] edizione, 2013.
- Benesch M, Eder HG, Sovinz P, et al. *Residual or recurrent cerebellar low-grade glioma in children after tumor resection: is retreatment needed? A single center experience from 1983 to 2003*. Pediatr Neurosurg. 2006; 42(3):159–64.
- Bereket A. *Endocrinologic Consequences of Pediatric Posterior Fossa Tumours*. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2015; 7(4):253-9.
- Bergthold G, Bandopadhyay P, Bi WL et al *Pediatric low-grade gliomas: How modern biology reshapes the clinical field*. Biochim Biophys Acta. 2014; 1845:294–307.
- Bianchi F, Tamburrini G. *Posterior cranial fossa and spinal local infections*. Childs Nerv Syst. 2018; 34(10).
- Bognár L, Borgulya G, Benke P et al. *Analysis of CSF shunting procedure requirement in children with posterior fossa tumors. 2003*. Childs Nerv Syst 19:332-36.

Brandon A. Sherrod, BS, James M. et al. *Risk factors for unplanned readmission within 30 days after pediatric neurosurgery: a nationwide analysis of 9799 procedures from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program.* J Neurosurg Pediatr. 2016; 18(3): 350–62.

Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. *Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery.* Am J Health Syst Pharm 2013; 70:195–283.

Bruce J, Russell EM, Mollison J, et al. *The measurement and monitoring of surgical adverse events.* Health Technol Assess 2001; 5:1–194

Cage T A, Mueller S, Haas-Kogan et al. *High-grade gliomas in children.* Neurosurgery Clinics of North America. 2012; 23(3); 515–23.

Campbell E, Beez T, Todd T. *Prospective review of 30-day morbidity and mortality in a paediatric neurosurgical unit.* Childs Nerv Syst. 2017; 33:483-89.

Chalil A, Ramaswamy V. *Low Grade Gliomas in Children.* J Child Neurol. 2016; 31(4): 517-22.

Casey AT, Kimmings EJ, Kleinlugtebeld AD, et al. *The long-term outlook for hydrocephalus in childhood: a ten-year cohort study of 155 patients.* Pediatr Neurosurg. 1997; 27:63-70.

CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/nhsn> Published 2015. Accessed January 16, 2017.

Chamdine O and Gajjar A. *Molecular characteristics of pediatric high-grade gliomas.* CNS Oncology. 2014; 3(6), 433-43.

Chemaitilly W, Li Z, Huang S, et al. *Anterior Hypopituitarism in Adult Survivors of Childhood Cancers Treated with Cranial Radiotherapy: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study.* Journal of Clinical Oncology. 2015; 492–500.

Chintagumpala M, Gajjar A. *Brain tumors.* Pediatr Clin North Am. 2015; 62:167–78.

Chieffo D, Tamburrini G, Frassanito P et al. *Preoperative neurocognitive evaluation as a predictor of brain tumor grading in pediatric patients with supratentorial hemispheric tumors.* Childs Nerv Syst. 2016; 32: 1931-7.

Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. *The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection.* N Engl J Med. 1992; 326:281–6.

Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP et al. *The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood*. *Pediatr Neurosurg*. 1994; 20(1):19-29.

Culley DJ, Berger MS, Shaw D, et al. *An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children*. *Neurosurgery*. 1994; 34:402–8.

Dashti SR, Baharvahdat H, Spetzler RF, et al. *Operative intracranial infection following craniotomy*. *Neurosurg Focus*. 2008; 24: E10.

De Ruiter MA., Van Mourik R., Schouten-Van Meeteren AYN, et al. *Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: A meta-analysis*. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2013; 408–17.

De Pieri C, Pilotto C, Passone E et al. *Da astricitoma pilomixioide a xantoastrocitoma pleomorfo: report di un caso*". *Hematology Reports*. 2016;8:S1.

Desai V, Gonda D, Ryan SL, et al. *The effect of weekend and after-hours surgery on morbidity and mortality rates in pediatric neurosurgical patients*. *J Neurosurg Pediatrics*. 2015. 16: 726–31.

Dietrich J, Prust M, Kaiser J. *Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity*. *Neuroscience*. 2015; 309: 224–232.

Drake JM, Kestle JR, Milner R et al. *Randomized Trial of Cerebrospinal Fluid Shunt Valve Design in Pediatric Hydrocephalus*. *Neurosurgery*. 1998; 43:294-5.

Drake JM, Riva-Cambrin J, Jea A, et al. *Prospective surveillance of complications in a pediatric neurosurgery unit*. *J Neurosurg Pediatr*. 2010; 5:544-8.

Drake JM, Singhal A, Kulkarni AV, et al. *The Canadian Pediatric Neurosurgery Study Group. Consensus definitions of complications for accurate recording and comparisons of surgical outcomes in pediatric neurosurgery*. *J Neurosurg Pediatr*. 2012; 10:89–95.

Dudley RW, Torok MR, Gallegos DR, et al. *Pediatric low-grade ganglioglioma: epidemiology, treatments, and outcome analysis on 348 children from the surveillance, epidemiology, and end results database*. *Neurosurgery* 2015; 76:313–19.

Dwant TM, Ownsworth T, Chambers S, et al. *Neuropsychological Assessment of individuals with Brain Tumor: Comparison of Approaches Used in the Classification of Impairment*. *Frontiers in Oncology*. 2015; 5-56.

Elliott RE, Wisoff JH. *Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas*. J Neurosurg Pediatrics. 2010; 6:403–16.

Fischer C, Petriccione M, Donzelli M et al. *Improving Care in Pediatric Neuro-oncology Patients: An Overview of the Unique Needs of Children with Brain Tumors*. J Child Neurol. 2016; 31(4): 488–505.

Foreman NK, Love S, Gill SS, et al. *Second-look surgery for incompletely resected fourth ventricle ependymomas: technical case report*. Neurosurgery. 1997; 40(4): 856-60.

Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. *Long-term use of everolimus in patients with tuberous sclerosis complex: final results from the EXIST-1 study*. PLoS One. 2016;11(6).

Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. *Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors - report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology. 2000; 54:1886-93.

Gnanalingham KK, Lafuente J, Thompson D et al. *Surgical procedures for posterior fossa tumors in children: does craniotomy lead to fewer complications than craniectomy?* J Neurosurg. 2002; 97(4):821-6.

Gopalakrishnan CV, Dhakoji A, Menon G et al. Factors predicting the need for cerebrospinal fluid diversion following posterior fossa tumor surgery in children. Pediatr Neurosurg. 2012; 48: 93-101.

Gupta N, Banerjee A, Haas-Kogan D. *Pediatric CNS tumors*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010.

Gutiérrez-González R, Boto GR, Pérez-Zamarrón A. *Cerebrospinal fluid diversion devices and infection. A comprehensive review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31:889–97.

Hanzlik E, Woodrome SE, Abdel-Bakim et al. *A systematic review of neuropsychological outcomes following posterior fossa tumor surgery in children*. Child's Nervous System. 2015; 1869–75.

Heuer GG, Jackson EM, Magge SN, et al. *Surgical management of pediatric brain tumors*. Expert Review of Anticancer Therapy. 2007; 61–68.

Holmes L, Jr, Chavan P, Blake T et al. *Unequal Cumulative Incidence and Mortality Outcome in Childhood Brain and Central Nervous System Malignancy in the USA*. J Racial Ethn Health Disparities. 2018;5(5):1131-41.

Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. *CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting*. Am J Infect Control. 2008; 36:309–32.

Horbinski C. *Something Old and Something New about Molecular Diagnostics in Gliomas*. Hunt JL, editor. Surgical Pathology Clinics: Molecular Oncology. Elsevier; Philadelphia: 2012. 919–39.

Hosainey SAM, Lassen B, Helseth E, et al. *Cerebrospinal fluid disturbances after 381 consecutive craniotomies for intracranial tumors in pediatric patients*. J Neurosurg Pediatrics 2014: 604–614.

Humphreys H, Jenks PJ, Wilson J. Comment on: *Comparison of Rates of Drain-Related Ventriculitis According to Definitions Used*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017; 38(10):1268-9.

Jeelani NU, Kulkarni AV, Desilva P, et al. *Postoperative cerebrospinal fluid wound leakage as a predictor of shunt infection: a prospective analysis of 205 cases*. Clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2009; 4(2):166-9.

Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. *Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment*. Cortex. 2014; 54: 33-50.

Kanangi SMR, Balasubramaniam C. *Shunt infections: a review and analysis of a personal series*. Childs Nerv Syst. 2018; 34(10):1915-24.

Karavitaki N, Brufani C, Warner JT et al. *Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up*. Clinical Endocrinology. 2005; 62. 397–409.

Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB et al. *Craniopharyngiomas*. Endocr Rev. 2006; 27: 371-97.

Kestle JRW, Holubkov R, Cochrane DD et al. *A new Hydrocephalus Clinical Research Network protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection*. J Neurosurg Pediatr. 2016. 17 (4): 391-6.

Khatua S, Ramaswamy V, Bouffet E. *ScienceDirect Current therapy and the evolving molecular landscape of paediatric ependymoma*. European Journal of Cancer. 2016; 70:34–41.

Klimek M, Dammers R. *Antiepileptic drug therapy in the perioperative course of neurosurgical patients*. Curr Opin Anaesthesiol. 2010; 23:564-7.

Konczak J, Timmann D. *The effect of damage to the cerebellum on sensorimotor and cognitive function in children and adolescents*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2007; 1101–13.

Lannering B, Marky I, Lundberg A et al. *Longterm sequelae after pediatric brain tumors: their effect on disability and quality of life*. Med Pediatr Oncol.1990;18(4):304-10.

Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, et al. *Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children*. Childs Nerv Syst. 2015; 31:1877–90.

Lassen B, Helseth E, Egge A, et al. *Surgical mortality and selected complications in 273 consecutive craniotomies for intracranial tumors in pediatric patients*. Neurosurgery. 2012; 70(4):936-43.

Lin CT, Riva-Cambrin JK. *Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review*. Childs Nerv Syst. 2015; 31:1781–89.

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD et al. *World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System*. International Agency for Research on Cancer, France. 2016.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. Acta Neuropathol. 2016; 131:803–20.

Mekitarian Filho E, Brunow de Carvalho W, Cavalheiro S et al. *Perioperative factors associated with prolonged intensive care unit and hospital length of stay after pediatric neurosurgery*. Pediatr Neurosurg. 2011; 47(6):423-9.

Mekitarian Filho E, Brunow de Carvalho W, Cavalheiro S. *Perioperative patient management in pediatric neurosurgery*. Rev Assoc Med Bras 2012; 58(3):388-96.

Merchant TE, Li C, Xiong X, et al. *Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study*. The Lancet Oncology. 2009;10(3): 258–66.

Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. *Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery*. Neurology. 2008; 71:665-9.

Moiyadi AV, Shetty P. *Feasibility of repeat surgery for pediatric brain tumors: an objective assessment of perioperative outcome*. J Neurosurg Pediatrics. 2012; 10:411-7.

Morelli D, Pirotte B, Lubansu A, et al. *Persistent hydrocephalus after early surgical management of posterior fossa tumors in children: is routine preoperative endoscopic third ventriculostomy justified?* J Neurosurg. 2005; 103:247–52.

Mukerji N, Jenkins A, Nicholson C et al. *Unplanned reoperation rates in pediatric neurosurgery: a single center experience and proposed use a quality indicator.* J Neurosurg Pediatrics. 2012; 9: 665-9.

Neervoort FW, Van Ouwerkerk WJR, Folkersma H, et al. *Surgical morbidity and mortality in pediatric brain tumours: a single center audit.* Childs Nerv Syst. 2010. 26: 1583–92.

Nikas DC, Post AF, Choudhri AF et al. *Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 10: Change in ventricle size as a measurement of effective treatment of hydrocephalus.* J Neurosurg Pediatr. 2014; 14 Suppl 1:77-81

Noll R, Sullaway C, Ziu M, et al. *Relationships between tumor grade and neurocognitive functioning in patients with glioma of the left temporal lobe prior to surgical resection.* Neuro-Oncology. 2015; 580–7.

O’Kane R, Mathew R, Kenny T, et al. *United Kingdom 30-day mortality rates after surgery for pediatric central nervous system tumors.* J Neurosurg Pediatrics. 2013; 12:227–234.

Opocher E., Kremer L.C.M., Da Dalt L., et al. *Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: a systematic review.* EurJ Cancer. 2006; 42:1807-16.

Ostrom QT, Gittleman H, et al. *CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013.* Neuro-Oncol. 2016; 18:1-75.

Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al. *Growth Hormone Replacement Therapy in Children With Medulloblastoma: Use and Effect on Tumor Control.* Journal of Clinical Oncology. 2001. 480–487.

Pajtler KW, Witt H, Sill M et al. *Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups.* Cancer Cell. 2016; 27(5):728–43.

Patel AJ, Sivaganesan A, Bollo RJ, et al. *Assessment of the impact of comorbidities on perioperative complications in pediatric neurosurgery.* J Neurosurg Pediatrics. 2014; 13: 579–582.

Petraroli M, D'Alessio E, Ausili E et al. *Bone mineral density in survivors of childhood brain tumours*. Child's Nervous System. 2007; 59–65.

Pollack IF. *Brain tumors in children*. New England Journal of Medicine. 1994. 331 (22):1500–7.

Pollack IF. *The role of surgery in pediatric gliomas*. Journal of Neurooncology. 1999; 42(3):271–88.

Pollack IF. *Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges*. J Neurosurg Pediatr. 2011; 8: 135–48.

Rahman M, Freidman WA. *Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development*. Neurosurgery. 2009; 65:925-36.

Rekate HL. *The pediatric neurosurgical patient: the challenge of growing up*. Semin Pediatr Neurol. 2009; 16:2-8.

Reyes MM, Munigala S, Emily L. *Comparing External Ventricular Drains-Related Ventriculitis Surveillance Definitions*. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017;38(5):574-79.

Rice-Townsend S, Hall M, Jenkins KJ, et al. *Analysis of adverse events in pediatric surgery using criteria validated from the adult population: justifying the need for pediatric-focused outcome measures*. J Pediatr Surg. 2010; 45:1126–36.

Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ et al. *Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group*. J Neurosurg. 2006; 105(6):444-51.

Santos de Oliveira R, Barros Jucá CE, Valera ET et al. *Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion?* Childs Nerv Syst. 2008; 24:1397–1403.

Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. *Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis*. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:632–36.

Shi ZU, Xu M, Wang Y, et al. *Post-craniotomy intracranial infection in patients with brain tumors: a retrospective analysis of 5723 consecutive patients*. British Journal of Neurosurgery. 2017; 31(1):5-9.

Simon TD, Butler j, Whitlock kb Et al. *Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study*. 2014. J Pediatr. 164(6): 1462–68.

Siomin V, Angelov L, Li L et al. *Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of antiepilepsy drugs in patients with brain tumors.* J Neurooncol. 2005; 74:211-5.

Smith ER, Butler WE, Barker FG. *Craniotomy for resection of pediatric brain tumors in the United States, 1988 to 2000: effect of provider caseloads and progressive centralization and specialization of care.* Neurosurgery. 2004. 54:553–65.

Solheim O, Jakola AS, Gulati S et al. *Incidences and causes of perioperative mortality after primary surgery for intracranial tumors: a national population-based study.* J Neurosurg. 2012. 116:825–834.

Sreeraman R, Indelicato DJ. *CNS Oncology Proton therapy for the treatment of children with CNS malignancies.* CNS Oncology. 2014:149–58.

Tamber MS, Klimo P Jr, Mazzola CA et al. *Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection.* J Neurosurg Pediatr. 2014; 14 Suppl 1:60–71

Tamburrini G, Massimi L, Caldarelli M, et al. *Antibiotic impregnated external ventricular drainage and third ventriculostomy in the management of hydrocephalus associated with posterior cranial fossa tumours.* Acta Neurochir. 2008; 150(10):1049-55

Tremon-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T et al. *Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors.* Cochrane Database Syst Rev. 2008: CD004424.

Upadhyay UM, Gormley WB. *Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients.* J Intensive Care Med. 2011.

Valentini L, Casali C, Chatenoud L, et al. *Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients.* Neurosurgery. 2007; 61:88-96.

Valentini L, Chiaffarino F, Bonfanti N et al. *Incidence and risk factors of neurosurgical site infections: results of a prospective multicenter cohort study on 6359 surgeries.* J Neurosurg Sci. 2018. Mar 26.

van Lindert EJ, Del ye H, Leonardo J. *Prospective review of a single center’s general pediatric neurosurgical intraoperative and postoperative complication rates.* J Neurosurg Pediatrics. 2014; 13:107–13.

Visser J, Hukin J, Sargent et al. *Late mortality in pediatric patients with craniopharyngioma.* Journal of Neuro-Oncology. 2010; 1:105–11.

Von Lehe M, Kim H-J, Schramm J, Simon M. *A comprehensive analysis of early outcomes and complication rates after 769 craniotomies in pediatric patients.* Childs Nerv Syst. 2013; 29: 781–90.

Walid MS, Woodall MN, Nutter JP, et al. *Causes and risk factors for postoperative fever in spine surgery patients.* South Med J. 2009; 102:283-6.

Wefel JS, Noll KR, Scheurer ME. *Neurocognitive functioning and genetic variation in patients with primary brain tumours.* The Lancet Oncology. 2016; 97–108.

Wells EM, Packer RJ. *Pediatric brain tumors.* Neuro-Oncol. 2015; 21 (2), 373–96.

Williams CN, Riva-Cambrin J, Bratton SL. *Etiology of postoperative hyponatremia following pediatric intracranial tumor surgery.* J Neurosurg Pediatr. 2015; 17(3)303-9.

Wong TT, Liang ML, Chen HH et al. *Hydrocephalus with brain tumors in children.* Childs Nerv Syst. 2011; 27:1723-34.

Zachenhofer I, Donat M, Oberndorfer S, et al. *Perioperative levetiracetam for prevention of seizures in supratentorial brain tumor surgery.* J Neurooncol. 2011; 101:101-6.

10 ALTRI STUDI DI NEURO-ONCOLOGIA PEDIATRICA

10.1 Biologia molecolare

L'assetto genetico e molecolare in neuro-oncologia pediatrica attualmente riveste una grande importanza non solo da un punto di vista diagnostico ma soprattutto sul versante prognostico. Le alterazioni riscontrate nel bambino possono essere molto diverse da quelle comuni in età adulta o presentare un diverso significato. In età pediatrica ad esempio i marker genetici che nei gliomi di alto grado dell'età adulta si associano ad un certo tipo di impatto prognostico non hanno lo stesso peso, facendo ritenere che tali neoplasie nelle diverse età siano delle entità ben distinte. Nei gliomi di alto grado dell'età pediatrica sono comuni ad esempio dei pattern di metilazione specifici, come la mutazione che porta ad uno stato di iper-regolazione dell'oncogene MYCN (Chamdine and Gajjar, 2014). Per quanto concerne invece le alterazioni della proteina p53, noto meccanismo di soppressione tumorale associato al controllo della proliferazione cellulare, essa risulta poco rappresentata nelle neoplasie di basso grado dei bambini più piccoli mentre la sua frequenza aumenta con il grado del tumore e all'età del paziente, suggerendo come la sua presenza possa potenzialmente avere un impatto prognostico importante in bambini più piccoli (Chamdine and Gajjar, 2014).

Altre alterazioni di frequente riscontro in età pediatrica, quali quelle del locus genico sonic hedgehog, del soppressore tumorale PTEN e del fattore di crescita endoteliale VEGF (vascular endothelial growth factor) sono attualmente in fase di studio, per il loro importante potenziale come target terapeutico (Bergthold *et al.*, 2014). Quest'ultimo ad esempio è stato molto valorizzato negli ultimi anni come possibile bersaglio di farmaci biologici anti angiogenetici, con risultati incoraggianti nell'età adulta. L'attività di questi farmaci si è dimostrata invece inferiore in età pediatrica, confermando la differente base genetica rispetto alle neoplasie dell'età adulta, anche se con espressione molecolare simile (Rizzo *et al.*, 2015). Due tipi di mutazioni che, per diverse ragioni, risultano attualmente di grande importanza sono quelle di IDH e di BRAF.

10.1.1 Mutazioni di *BRAF*

La maggior parte degli astrocitomi pilocitici presenta alterazioni nel pathway di MAPK (mitogen activated protein kinase) quali ad esempio quelle riguardanti il locus di BRAF, considerato un marker diagnostico ed un fattore prognostico per i pazienti portatori di questa classe istologica di neoplasie del sistema nervoso centrale (Hawkins et al., 2011). Il gene di BRAF codifica per una proteina del pathway della MAPK implicata in funzioni cellulari quali proliferazione, differenziazione e sopravvivenza. La duplicazione del cromosoma 7q34, portatore del locus di BRAF, conduce alla fusione tra il dominio attivante il gene e quello codificante la proteina KIAA1594 determinando un'attivazione costitutiva dello stesso e della via MAPK, tale mutazione è considerata un fattore prognostico positivo (Jacob et al., 2009).

Un'altra alterazione caratteristica, presente anche in altri tipi di neoplasie quali adenocarcinomi e melanoma è la mutazione BRAF V600E, anch'essa implicata in una disregolazione del pathway di MAPK. A differenza della precedente però i gliomi che presentano questa mutazione hanno un maggiore rischio di trasformazione maligna ed un peggior outcome (Schindler et al., 2011). La mutazione BRAF V600E è comune nello xantoastrocitoma pleomorfo, nel ganglioglioma, nell'astrocitoma diffuso e nell'astrocitoma pilomixioide, è invece rara nell'astrocitoma pilocitico (Horbinski et al., 2012).

I farmaci biologici inibitori di BRAF nel paziente adulto con la mutazione V600E sono stati a lungo studiati con risultati incoraggianti. Il loro utilizzo in età pediatrica è per ora limitato a pochi centri di riferimento ma sembrerebbero confermarsi i buoni risultati ottenuti nell'adulto nel controllo di malattie anche estese. È stato inoltre segnalato come la mutazione BRAF V600E sia più comune nei gliomi di basso grado sopratentoriali mentre la fusione KIAA1549:BRAF sia più tipica degli astrocitomi pilocitici della fossa cranica posteriore (Zhang et al. 2013).

Titolo: "Prevalenza e significato delle alterazioni di BRAF in una popolazione pediatrica di gliomi di basso grado"

Prevalence and significance of BRAF alterations in a pediatric population with low-grade gliomas.
Liguoro I, Pilotto C, Tosolini R, Passone E, Cogo P. [Eur J Pediatr.](#) 2017 Nov;176(11):1445-1558. doi:
10.1007/s00431-017-2979-8.

Nel nostro lavoro abbiamo voluto studiare la prevalenza delle alterazioni di BRAF in una serie di pazienti pediatrici con gliomi di basso grado, cercando di correlare queste mutazioni con l'outcome. Abbiamo analizzato una casistica di bambini di età 0–14 anni con diagnosi di glioma di basso grado trattati presso il nostro centro di Neuro-oncologia pediatrica per evidenziare le caratteristiche cliniche e istopatologiche e correlarle con le eventuali alterazioni di BRAF.

Risultati

Sono stati inclusi complessivamente 35 pazienti (16 maschi, con età media di 85.5 ± 81.3 mesi). Le mutazioni di BRAF sono state specificamente cercate in 7/35 bambini (20 %) e sono risultate positive in 5/7 (71 %). Due di questi pazienti (40 %) mostravano la fusione KIAA1549:BRAF. Entrambi i bambini presentavano un astrocitoma pilocitico localizzato nella fossa cranica posteriore, il primo paziente con resezione totale della neoplasia e malattia stabile ad un anno dall'intervento chirurgico; il secondo bambino non risultava invece trattabile chirurgicamente ed ha presentato una malattia in progressione durante la chemioterapia. Tre di questi cinque bambini invece (60 %) risultavano positivi per la mutazione V600E. Tutti questi pazienti presentavano una neoplasia sopratentoriale: un astrocitoma pilomixoide, trattato con due resezioni parziali di malattia e con chemioterapia adiuvante, stabile a 5 anni dalla diagnosi; uno xantoastrocitoma pleomorfo sottoposto a tre resezioni parziali ed attualmente con malattia stabile dopo aver avviato trattamento con vemurafenib ed un tumore glioneuronale, in remissione dopo resezione completa e radioterapia adiuvante.

Conclusioni

I nostri dati sembrano supportare l'evidenza che specifiche mutazioni del pathway di BRAF sono correlate alla localizzazione della neoplasia e al sottotipo istologico di tumore cerebrale. Il campione è troppo ristretto per poter inferire che queste alterazioni abbiano un impatto prognostico mentre l'estensione della resezione neurochirurgica e la localizzazione sono i più importanti fattori prognostici.

10.1.2 Mutazioni di *IDH*

IDH è un enzima mitocondriale che svolge importanti funzioni metaboliche nell'ambito della produzione energetica cellulare. L'inibizione della normale funzione di IDH determina la formazione del 2-idrossiglutarato, un metabolita sospettato di essere coinvolto nella genesi di alcune neoplasie (Rizzo et al., 2015). Le mutazioni di IDH1 e IDH2 rappresentano infatti un evento precoce nella tumorigenesi (Nobusawa et al., 2009) e si possono riscontrare comunemente sia nelle forme di gliomi diffusi di grado basso o intermedio (WHO II–III) sia nei glioblastomi secondari degli emisferi cerebrali nei pazienti di età adulta. Le mutazioni di IDH sono infatti molto comuni nei tumori cerebrali dell'età adulta mentre la loro prevalenza nei pazienti pediatrici è molto minore, essendo invece più comuni alterazioni genetiche quali i riarrangiamenti di MYB o MYBL1, le alterazioni di FGFR1, le mutazioni di BRAFV600E e dell'istone H3 (Zhang et al., 2013). Queste mutazioni inoltre probabilmente hanno un ruolo fondamentale nella trasformazione maligna dei gliomi osservata in età adulta che come noto è invece eccezionale in età pediatrica (Pollack 2011).

Titolo: *"Un raro caso di astrocitoma diffuso con assetto molecolare di tipo adulto in un bambino"*

A rare case of a molecular "adult-type" diffuse astrocytoma arising in a child. Pegolo E, Tosolini R, Nardini N, Passone E, Cogo P. [Childs Nerv Syst.](#) 2018 Feb;34(2):191-193. doi: 10.1007/s00381-017-3680-y. Epub 2017 Dec 2.

Nella nostra esperienza abbiamo voluto riportare il caso di una paziente in età pediatrica con un glioma di basso grado diffuso IDH mutato caratterizzato da un assetto molecolare tipico dell'età adulta. La bambina veniva inviata all'età di 9 anni presso la nostra Clinica per una storia recente di cefalea frontale con andamento persistente, senza altri sintomi neurologici associati e con un'anamnesi fino a quel momento muta per patologie di rilievo. L'esame obiettivo non risultava dirimente e la bambina veniva quindi studiata mediante risonanza magnetica (RM) cerebrale. L'esame dimostrava una piccola lesione iperintensa in T2 e ipointensa in T1 localizzata posteriormente e superiormente alla scissura Silviana sinistra, senza assunzione patologica del mezzo di contrasto.

L'interpretazione delle immagini non risultava univoca e la diagnosi differenziale era posta tra una displasia corticale ed un tumore gliale/glioneuronale di basso grado. Per tale ragione veniva avviato per la paziente un programma di stretta sorveglianza neuroradiologica mediante risonanza magnetica. Il decorso clinico andava migliorando e la ragazza riportava una frequenza ed un'intensità degli attacchi di cefalea che andava migliorando, sebbene non si osservasse nessuna variazione neuroradiologica della lesione. La terza risonanza magnetica di sorveglianza, eseguita all'età di 11 anni, dimostrava però una lesione aumentata di volume, senza altri significativi cambiamenti. Tale comportamento veniva considerato molto suggestivo di una forma tumorale e pertanto la paziente veniva avviata all'intervento chirurgico. Dopo resezione macroscopicamente radicale veniva eseguita RM post-operatoria, che confermava assenza di residuo tumorale.

L'analisi patologica della lesione risultava compatibile con un astrocitoma diffuso (WHO grado II), caratterizzato da una popolazione moderatamente rappresentata di cellule di glioma infiltrante con nuclei ovoidali irregolari, senza significativa attività

mitotica, necrosi o proliferazione microvascolare. Le cellule tumorali risultavano immunopositive per la proteina mutante IDH1-R132H, diffusamente immunoreattive per P53, e mostravano perdita dell'espressione nucleare di ATRX. La paziente non veniva avviata a terapia adiuvante ma solo monitorata con risonanze magnetiche seriali, senza segni di recidiva della malattia a due anni dall'intervento di resezione.

Il caso da noi riportato rappresenta un raro esempio di glioma diffuso di basso grado IDH mutato in una bambina di soli 9 anni di età. Non è noto infatti da quale età le mutazioni di IDH possano contribuire alla genesi dei gliomi ma per lungo tempo si è pensato che questo avvenisse solo a partire dalla tarda adolescenza visto che tale alterazione risultava virtualmente assente nei bambini e nei giovani adolescenti. (Pollack et al., 2011; De Carli et al., 2009). Il nostro caso inoltre mostrava il classico profilo molecolare caratteristico dell'astrocitoma diffuso dell'età adulta (mutazioni di IDH, perdita dell'espressione di ATRX e positività di P53). Recentemente sono stati riportati tre casi di gliomi diffusi IDH mutati in bambini di età minore di 10 anni sebbene solo in un paziente le alterazioni molecolari risultavano simili a quelle del caso clinico da noi descritto, sebbene presenti in un glioblastoma a cellule giganti e non in una neoplasia di baso grado come nel nostro caso (Ferris et al., 2016). A nostro avviso pertanto il pannello immunohistochimico per IDH1, ATRX, e P53, e, se necessario, il sequenziamento per i geni di IDH1/2 o l'analisi mediante FISH della codelezione 1p/19q, normalmente utilizzate per la caratterizzazione dei gliomi diffusi dell'età adulta dovrebbero essere eseguite nei gliomi diffusi di tutti i pazienti, senza distinzione per età. Questo anche perché la presenza di queste alterazioni potrebbe suggerisce che il tumore, quando esordito in un bambino, potrebbe comportarsi come il un glioma diffuso dell'età adulta con eventuale progressione ad una lesione di alto grado. Per tali ragioni questi pazienti andrebbero seguiti con particolare attenzione per individuare eventuali segni di recidiva o progressione.

Prevalence and significance of BRAF alterations in a pediatric population with low-grade gliomas

Ilaria Liguoro¹, Chiara Pilotto^{1,2}, Raffaello Tosolini^{1,2}, Eva Passone¹, Paola Cogo¹

¹*Pediatric Clinic, Department of Maternal and Child Health, ASUIUD S. Maria della Misericordia, University of Udine, Italy*

²*Department of Medical and Biological Science, University of Udine, Italy*

Background

Low-grade gliomas (LGG) are the most common brain tumours in children, represented by heterogeneous pathological entities. BRAF gene alterations have been recently identified as responsible of constitutive activation of the mitogen-activated protein kinase pathway (MAPK) and hence involved in the development of LGG in children. There is evidence that the BRAF V600E mutation is more common in supratentorial LGG while the KIAA1549:BRAF fusion in posterior fossa pilocytic astrocytoma (PA).

Objective

This case series describes the prevalence of BRAF alterations in LGG patients, trying to relate them to outcome.

Methods

Children aged 0–14 years, with a diagnosis of LGG, referred to a single neuro-oncologic centre, were retrospectively reviewed to analyze clinical and histopathological features related to BRAF alterations.

Results

A total of 35 patients were included (16 males, median age 85.5 ± 81.3 months). BRAF mutations were searched on 7/35 children (20 %) resulting positive in 5/7 (71 %). Two of them (40 %) showed the KIAA1549:BRAF fusion. They were both pilocytic astrocytomas located in posterior fossa: 1/2 (50 %) was totally resected, showing stable disease (SD) 1 year after surgery; the other was not surgically treatable and showed a progressive disease during chemotherapy. Three out of five (60 %) presented V600E mutation. All of them were supratentorial: 1 pilomyxoid astrocytoma, treated with two partial resections and subsequent chemotherapy, was in SD 5 years after diagnosis; 1 diffuse pleomorphic xanthoastrocytoma underwent three partial resections and showed SD after 5 years of vemurafenib; 1 glioneuronal tumor was in SD after complete resection and radiotherapy.

Conclusion

Our data support the evidence that specific mutations of the BRAF pathway are related to site and histological subtype of brain tumors. This sample is too small to help supporting the hypothesis that these alterations have a prognostic impact. Extent of surgery and localization seem to be the most important prognostic factors.



A rare case of a molecular “adult-type” diffuse astrocytoma arising in a child

Enrico Pegolo¹ · Raffaello Tosolini² · Nastassia Nardini¹ · Eva Passone² · Paola Cogo²

Received: 21 November 2017 / Accepted: 27 November 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

Dear Editor,

IDH mutations represent an early event in diffuse glioma tumorigenesis and are present in the vast majority of lower grade (WHO II–III) diffuse gliomas and in secondary glioblastomas arising within the cerebral hemispheres in adult patients [1]. Although extremely common in adult brain tumors, IDH mutations are much less prevalent in pediatrics, where different genetic alterations have been identified, including MYB or MYBL1 rearrangement, FGFR1 alterations, BRAFV600E mutation, and mutations in the histone H3 variants [2].

Here, we report the case of a pediatric patient with an IDH mutant diffuse low-grade glioma characterized by a molecular signature usually found in the adult counterpart.

The case is of a previously healthy 9-year-old girl referred to the department of pediatrics of our hospital because of a

recent history of persisting frontal headache, with no other neurological symptoms. The physical examination was unremarkable. A brain magnetic resonance (MRI) was performed, showing a T2-hyperintense and T1-hypointense small lesion, located posteriorly and superiorly to the left Sylvian fissure, without contrast enhancement (Fig. 1a, b). The interpretation of this imaging finding was not straightforward, and a differential diagnosis between a focal cortical dysplasia and a low-grade glial/glioneuronal tumor was considered. Therefore, an MRI follow-up program had been started. The clinical course slightly improved with the girl reporting to have less frequent and less severe headache attacks; however, no variation of the size of the lesion was appreciated. In the third surveillance MRI performed at the age of 11, the lesion appeared increased in volume, without other significant radiologic changes (Fig. 1c, d); this behavior was highly suggestive of a glial tumor, and the patient underwent surgical resection. A craniotomy with gross total resection was performed, without evidence of residual disease at the postoperative neuroimages. Pathology was consistent with a diffuse astrocytoma (WHO grade II), characterized by a moderately cellular population of infiltrative glioma cells with irregular ovoid nuclei, without significant mitotic activity, necrosis, or microvascular proliferation (Fig. 2a). The tumor cells were immunopositive for the IDH1-R132H mutant protein (Fig. 2b), had diffuse immunoreactivity for P53, and showed loss of ATRX nuclear expression. The patient did not receive adjuvant therapy and was monitored by serial MRIs. Follow-up images performed every 4 months demonstrated no recurrence of the disease at 1 year post-resection, and the patient continues to be followed with close surveillance imaging.

This is a rare case of an IDH mutant diffuse low-grade glioma arising in a child of 9 years of age.

The earliest age at which IDH mutation contributes to gliomagenesis is unknown, but was previously thought to be

✉ Enrico Pegolo
enrico.pegolo.81@gmail.com

Raffaello Tosolini
raffaello.tosolini@hotmail.it

Nastassia Nardini
nastassia.nardini@studfent.unife.it

Eva Passone
eva.passone@univud.sanita.fvg.it

Paola Cogo
paola.cogo@univud.it

¹ Institute of Anatomic Pathology, University Hospital of Udine, Piazzale S. Maria della Misericordia, 33100 Udine, Italy

² Department of Pediatrics, S. Maria della Misericordia University Hospital, University of Udine, Piazzale S. Maria della Misericordia, 33100 Udine, Italy

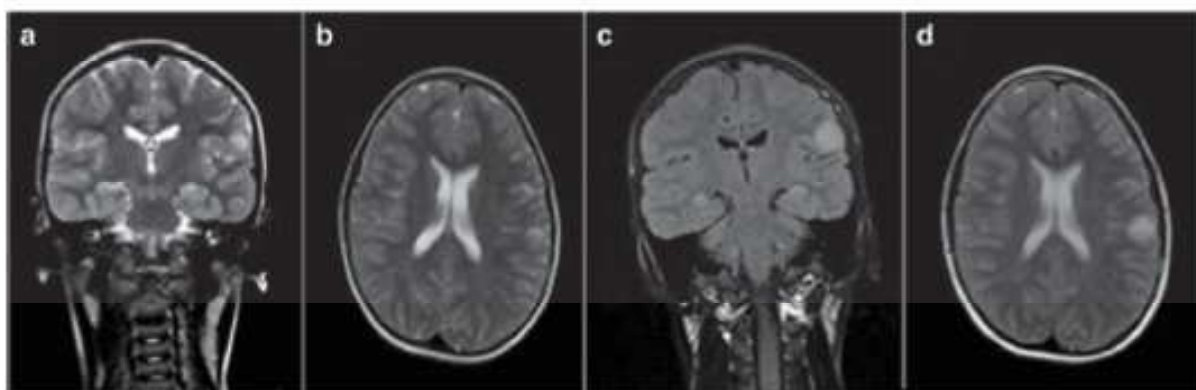


Fig. 1 a, b T2-weighted coronal and axial MRI at 9 years of age. c, d T2-weighted coronal and axial MRI at 11 years of age

during mid-to-late teenage years, as diffuse gliomas in children and younger teenagers are virtually always IDH wild-type [3, 4].

Moreover, our case shows the classic molecular profile that characterizes an adult diffuse astrocytoma (IDH mutation, loss of ATRX expression, and P53 positivity).

Ferris and colleague that recently reported three cases of IDH mutant diffuse gliomas arising in children less than 10 years of age found only one case with molecular alterations similar to those of our patient, but the lesion was a giant cell glioblastoma, not a low-grade neoplasia [5].

These findings suggest that the immunohistochemical panel for IDH1, ATRX, and P53, and, if necessary, the sequencing for *IDH1/2* genes or the FISH analysis for 1p/19q codeletion, usually tested for better characterization of an adult diffuse glioma [1], should be performed in diffuse gliomas from all patients, regardless of age.

While being not well studied, the presence of these mutations suggests that the tumor, when arising in a child, is more likely to behave as an adult diffuse glioma with eventual

progression to a high-grade lesion. Hence, these patients must be closely observed for signs of recurrence/progression.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

References

1. Cancer Genome Atlas Research Network (2015) Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 372(26):2481–2498. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121>
2. Zhang J, Wu G, Müller CP, Tatevosian RG, Dalton JD, Tang H, Orntoft W, Panchibewa C, Parker M, Qaddoumi I, Hoop FA, Lu C, Kandoth C, Ding L, Lee R, Huebner R, Chen X, Heftlund E, Nagahawate P, Rauch M, Boggs K, Cheng J, Beckisfort J, Ma J, Song G, Li Y, Wei L, Wang J, Shurtleff S, Easton J, Zhao D, Fulton RS, Fulton LL, Dooling DJ, Vukobratovic B, Mulder HE, Tang C, Ochoa K, Mullighan CG, Gazdar A, Kriwacki R, Sheer D,

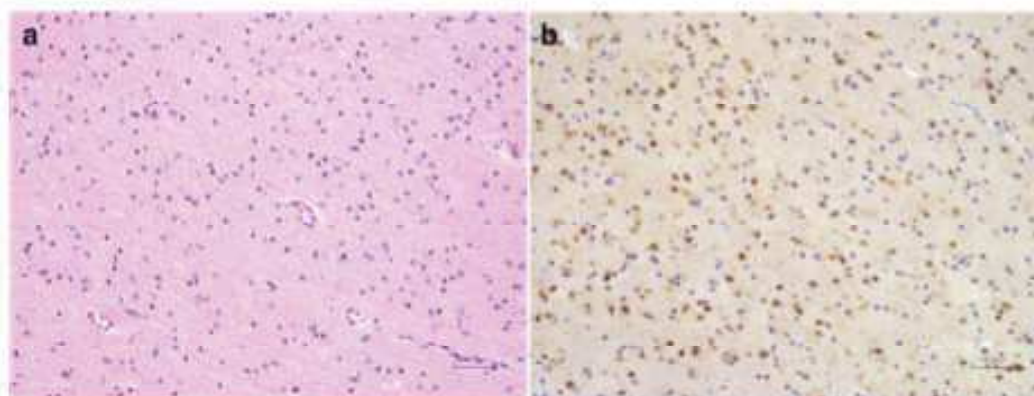


Fig. 2 a H&E-stained section demonstrating low-grade diffuse astrocytoma. b Immunopositivity of the neoplastic cells for the IDH1-R132H mutant protein in the tumor

- Gilbertson RJ, Mardin ER, Wilson RK, Downing JR, Baker SJ, Ellison DW, St. Jude Children's Research Hospital–Washington University Pediatric Cancer Genome Project (2013) Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet* 45(6):602–612. <https://doi.org/10.1038/ng.2611>
3. Pollock IF, Hamilton RL, Sobol RW et al (2011) IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: a report from the Children's Oncology Group. *Childs Nerv Syst* 27(1):87–94. <https://doi.org/10.1007/s00381-010-1264-1>
4. De Carlis E, Wang X, Paget S (2009) IDH1 and IDH2 mutations in glioma. *N Engl J Med* 360(21):2248. <https://doi.org/10.1056/NEJMc090593>
5. Ferris SP, Goode B, Joseph NM, Kline CN, Samuel D, Gupta N, Bollen A, Pary A, Mueller S, Solomon DA (2016) IDH1 mutation can be present in diffuse astrocytomas and giant cell glioblastomas of young children under 10 years of age. *Acta Neuropathol* 132(1):153–155. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1579-4>

10.2 Sintomi di presentazione e latenza diagnostica

Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiol A, Cogo P. Childs Nerv Syst. 2017 Dec;33(12):2109-2116. doi: 10.1007/s00381-017-3572-1. Epub 2017 Aug 14

Le manifestazioni cliniche classiche associate alle neoplasie del SNC in età pediatrica sono ben conosciute ma all'esordio queste malattie possono presentarsi in maniera molto eterogenea, sia da un punto di vista neurologico che sotto l'aspetto clinico, in dipendenza dalla localizzazione del tumore, dall'età del paziente e dall'istologia della lesione. Molti sintomi e segni clinici sono infatti aspecifici e facilmente attribuibili a patologie pediatriche meno importanti e più comuni come la gastroenterite, l'emicrania e i problemi comportamentali. In queste situazioni la comparsa deficit neurologici subdoli o sfumati può essere molto difficile da riconoscere nel bambino.

La latenza diagnostica nell'ambito dei tumori del SNC risulta infatti una delle più lunghe nell'ambito dell'oncologia pediatrica, con una mediana che viene riportata tra 1 e 27 mesi. Il tempo che trascorre prima che si giunga alla diagnosi rappresenta una fonte di grande stress per il bambino e per la sua famiglia e può successivamente influenzare l'accettazione e la reazione alla diagnosi stessa. La latenza diagnostica inoltre in alcuni studi viene associata ad un maggior rischio di sviluppare successivamente complicazioni gravi, danni neurologici permanenti o deficit cognitivi a lungo termine.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di descrivere i sintomi e i segni di neoplasia del SNC nella popolazione pediatrica da noi seguita e di analizzare l'intervallo temporale tra l'insorgenza della malattia e la diagnosi.

È stata analizzata la storia clinica di 85 bambini trattati per tumore del SNC presso la nostra Oncologia Pediatrica dal gennaio 2000 al novembre 2011 per ricercare le informazioni inerenti le caratteristiche cliniche all'esordio, la localizzazione della neoplasia, l'istopatologia, e i sintomi in fase iniziale o insorti in qualsiasi momento prima della diagnosi. Lo studio ha incluso bambini di età compresa tra 0 e 16 anni. Nel corso dell'analisi 10 pazienti sono stati esclusi a causa del riscontro di informazioni cliniche incomplete.

Risultati

Le informazioni sono risultate disponibili per 75 pazienti. L'età media al momento della presentazione è stata 7.8 anni (range 5 mesi – 16 anni) con un rapporto maschi/femmine di 3:2 (45 maschi, 30 femmine).

Il tumore si presentava con una localizzazione sopratentoriale in 38 bambini (51%), infratentoriale in 32 (43%), localizzato a livello del midollo spinale in 4 pazienti (5%), e diffuso in 1 (1%). In 3 bambini più di una localizzazione era presente all'esordio (4%). La più frequente istologia riscontrata è stata l'astrocitoma pilocitico (31%) seguito dall'astrocitoma fibrillare e dal craniofaringioma.

I più frequenti sintomi riscontrati all'esordio sono stati cefalea (31 %) vomito (31%), Crisi convulsive (21%) e cambiamenti comportamentali (11%). Meno del 3% dei pazienti si è presentato invece con perdita di peso, incoordinazione, tremori o disfagia come primi sintomi.

I disturbi del visus (32%) sono stati il più comune sintomo sviluppato ad uno stadio successivo prima di giungere ad una diagnosi, seguiti da cefalea (20%), vomito (20%), problemi comportamentali (11%), perdita di peso (5%) e vertigini (4%). Le crisi epilettiche sono state una manifestazione precoce di malattia in quasi tutti I pazienti mentre si sono presentate ad uno stadio successivo solo nel 3% dei bambini.

La combinazione di vomito e cefalea è stata osservata in 10 pazienti (13%) ed è stata riportata più frequentemente alla diagnosi (37%) mentre vomito isolato o cefalea sono stati riportati in 20 pazienti.

L'esame neurologico alla diagnosi si presentava anormale in 51 bambini (68%). I più frequenti segni neurologici sono stati disturbi del visus (20%) e segni cerebellari (7%). L'incidenza di deficit motori isolati è stata del 4% ma più frequentemente si sono presentati in associazione con altri segni neurologici (24%). I difetti dei nervi cranici sono stati riportati da soli nel 3% dei bambini mentre in associazione con altri segni neurologici nel 9% dei pazienti. Nessuno si è presentato con un ridotto livello di coscienza (compresa letargia o coma) come unico segno. Segni di coinvolgimento del visus sono stati riscontrati all'esordio di malattia in 10 pazienti (13%), mentre si sono sviluppati successivamente in 33 (44%). Cinque bambini (7%) si sono presentati con segni oculari come unico reperto clinico all'esordio di malattia.

La cefalea è stata osservata meno frequentemente nei bambini di età inferiore a 4 anni, precisamente nel 26% dei bambini, mentre il vomito (44%) e i cambiamenti comportamentali (44%) sono stati i sintomi più comuni. In bambini con età maggiore di 4 anni invece cefalea (62%) e vomito (54%) sono stati i sintomi di più frequente riscontro.

L'intervallo temporale mediano tra esordio dei sintomi e diagnosi è stato di 4 settimane (IQR_{25°-75°}: 2–17 settimane). Il 49% dei pazienti ha ricevuto una diagnosi entro 4 settimane, il 26% dei bambini tra 4 e 16 mentre il 25% dopo le 16 settimane o oltre. Non si è rilevata una differenza statisticamente significativa nel ritardo diagnostico in correlazione al grado istologico ($p = 0.402$), alla localizzazione del tumore ($p = 0.197$ tra infratentoriali and sopratentoriali, e $p = 0.663$ tra infratentoriali e localizzati al midollo spinale), e all'età del bambino (coefficiente di Spearman $r = 0.625$). Non c'è stata inoltre nessuna correlazione significativa tra ritardo diagnostico e bambini divisi tra minori e maggiori di 4 anni (coefficiente di Spearman $r = 0.748$, $p = 0.48$ e rispettivamente).

Le informazioni inerenti la sopravvivenza a 5 anni sono state ottenute in 71 pazienti (4 casi sono stati persi al follow-up) con una percentuale nella nostra popolazione dell'85.9%. Il gruppo di bambini portatori di neoplasie di alto grado ha presentato un outcome significativamente peggiore rispetto ai bambini con neoplasie di basso grado in termini di probabilità di sopravvivenza globale a 5 anni (HR 17.26 95% CI: 4.37–68.37).

Un ritardo diagnostico maggiore di 4 settimane non ha comportato un maggior rischio, in termini di sopravvivenza globale, rispetto ai bambini con diagnosi più precoci (HR 0.99 95% CI: 0.79–1.09).

Conclusioni

1. La cefalea ed il vomito sono i più comuni sintomi di neoplasia del SNC, presenti in più della metà dei bambini al momento della diagnosi ed in un terzo dei pazienti all'esordio di malattia.

2. I sintomi e segni visivi sono manifestazioni comuni e sono associati con un maggiore ritardo diagnostico. Le anomalie del visus sono i più comuni segni neurologici osservati singolarmente.

3. I cambiamenti del comportamento sono riportati frequentemente, in particolare nei bambini più piccoli e nella metà dei casi rappresentano una manifestazione precoce di malattia.

4. L'esame neurologico è alterato nella gran parte dei bambini con neoplasie del SNC, con l'eccezione dei bambini che si presentano con crisi epilettiche.


5. La latenza diagnostica è risultata maggiore per i bambini con neoplasie di basso grado, localizzate a livello infratentoriale o per i bambini di età minore di 5 anni.

6. La sopravvivenza a 5 anni è influenzata dal grado istologico tumorale ma non dal ritardo diagnostico.

In considerazione delle molteplicità di possibili presentazioni cliniche nell'ambito di un bambino con neoplasia del SNC il pediatra dovrebbe prestare attenzione non solo ai classici sintomi di ipertensione endocranica, spesso tardivi, ma anche alla combinazione di sintomi e segni visivi o cambiamenti comportamentali in associazione con altre manifestazioni cliniche più aspecifiche.

La valutazione di un bambino con sintomi o segni potenzialmente correlabili con la presenza di una neoplasia del SNC dovrebbe comprendere un'accurata anamnesi comprensiva di specifiche domande rivolte ad investigare questi aspetti caratteriali o queste difficoltà visive ed un esame obiettivo comprensivo di curve di crescita di peso, altezza e circonferenza cranica, oltre che ad un esame neurologico completo di valutazione del visus.

Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience

Chiara Stocco¹  · Chiara Plotto^{2,3} · Eva Passone³ · Agostino Nocerino³ ·
Raffaello Tosoñini^{2,3} · Anna Pusbi³ · Paola Cogo³

Received: 6 April 2017 / Accepted: 7 August 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract

Purpose The aim of this study is to describe the symptoms and signs of central nervous system (CNS) tumors in a pediatric population and to assess the time interval between the onset of the disease and the time of the diagnosis.

Methods A retrospective observational study was conducted at our Oncology Pediatric Unit between January 2000 and November 2011. We included 75 children between 5 months and 16 years (mean age of 7.8 ± 4.7 years), with male to female ratio of 3:2. The tumor localization was supratentorial in 51% of cases, and the most frequent histological type was low-grade astrocytoma (48%).

Results Presenting symptoms were headache (31%), vomiting (31%), seizures (21%), and behavioral change (11%). The most common symptoms at diagnosis were headache (51%), vomiting (51%), visual difficulties (37%), seizures (24%), and behavioral change (21%). By the time of diagnosis, neurologic examination was altered in 68% of our patients. Vomiting (44%) and behavioral change (44%) were the most frequent symptoms in children under 4 years of age, headache (61%) and vomiting (54%) in children older than 4 years. The median interval between symptoms' onset and diagnosis was 4 weeks (range 0 to 314 weeks). A longer symptom interval was associated with younger age,

infratentorial localization and low-grade tumors. The differences in symptom intervals between the different age, location, and grade groups were not statistically significant. Survival probability was influenced by tumor grade but not by diagnostic delay or age of the child.

Conclusions Headache and vomiting are the earliest and commonest symptoms in children with brain tumors. Visual symptoms and signs and behavioral change are often present. Abnormalities in neurological examination are reported in most of the children. Intracranial hypertension symptoms suggest the need for a neurological clinical examination and an ophthalmological assessment.

Keywords Brain tumor · Pediatric · Astrocytoma · Diagnostic delay · Symptoms

Introduction

CNS tumors account for 20% of all childhood cancer and are the largest group of pediatric solid tumors in the developed countries. They represent the second cause of cancer-related death in European children [1]. Clinical manifestations related to CNS neoplasms in children are well known, but at the illness onset, the neurologic and clinical presentation can change, according to tumor localization, children's age, and tumor's histology. Furthermore, many symptoms and clinical signs are rather unspecific and can be easily attributed to less severe pediatric disorders, such as gastroenteritis, migraine or behavioral problems, and subtle neurological deficits could be difficult to recognize in younger children [2, 3]. The diagnostic delay for brain tumors is one of the longest of all childhood cancers, with a reported median ranging from 1 to 27 months [2, 4], and seems not to have

✉ Chiara Stocco
chiamstocco1@gmail.com

¹ Department of Maternal and Child Health, IRCSS Burlo Garofolo, University of Trieste, Trieste, Italy

² Department of Medical and Biological Science, University of Udine, Udine, Italy

³ Department of Pediatrics, S. Maria della Misericordia University Hospital, University of Udine, Udine, Italy

decreased despite increased availability of neuroimaging during the 1990s [5]. Time before diagnosis represents a very distressing period for the child and his family, and it may affect their adaptation and reaction to the diagnosis [6]. Moreover, long diagnostic delays are associated with a higher risk of developing life threatening complications, irreversible neurological damage, and cognitive deficits in later life [7].

Methods

Case note review of 85 children with brain tumor referred to our Oncology Unit from January 2000 to November 2011 was carried out to obtain information about clinical characteristics at diagnosis, tumor location, histopathology of the tumor, symptoms at onset, symptoms occurring at any moment before the diagnosis, and at diagnosis. The study included children aging between 0 and 16 years. We later excluded 10 patients because of incomplete information. Symptoms were categorized into 13 groups: headache, vomiting, seizures, behavioral change, visual difficulties, vertigo, pain, weight loss/growth retardation, tremor, clumsiness/incoordination, dysphagia, incontinence, and developmental delay. Signs were categorized into 11 groups: visual system abnormalities, cerebellar signs, focal motor weakness, other motor system abnormalities, abnormal muscle tone, sensory abnormalities, endocrine problems, abnormal osteotendineal reflexes, reduced level of consciousness (LOC), macrocephaly, and cranial nerve abnormalities. We defined the symptom interval as the time between the onset of initial symptoms or signs of a CNS tumor and its diagnosis by CT or MR

imaging. Information about patient's survival was obtained from a regional computerized data system.

Statistical analysis

Descriptive analysis was performed to characterize the study population. Mann-Whitney *U* test and Fisher's exact test were used for comparison between groups as appropriate. Correlation analysis between continuous variables was performed using Spearman's correlation as appropriate. Survival curves were calculated using Kaplan-Meier method. For multivariate analysis Cox's proportional hazards regression model was used to estimate hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs). Predictors were tumor grade and diagnostic delay. All analyses other than decision trees were performed with IBM SPSS 23.0 for Windows (IBM Corp. Armonk, NY, USA), and a $p < 0.05$ was considered statistically significant for all analyses.

Results

Patient characteristics

The information were available for 75 patients. The median age at presentation was 7.8 years (IQR^{25–75}; 3.3–11.7) with male to female ratio of 3:2 (45 male, 30 female). The tumor was supratentorial in 38 children (51%), infratentorial in 32 (43%), located in the spinal cord in 4 (5%), and diffuse in 1 (1%). In 3 children, more than one location was involved (4%). Pilocytic astrocytoma (31%) was the most frequent histological type, ranked by fibrillar astrocytoma and chraniopharyngioma. The histological diagnosis is shown in Table 1.

Table 1 Histological diagnosis of 75 pediatric patients with CNS tumor

Histological diagnosis	Number of patients	% of patients
Pilocytic astrocytoma	23	31.7
Fibrillary astrocytoma	7	9.3
Craniopharyngioma	5	6.7
Medulloblastoma	4	5.3
Low-grade glioma NOS	3	4
Ganglioglioma	3	4
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	3	4
Ependymoma	3	4
Rosette-forming glioneuronal tumor of the fourth ventricle	2	2.7
Neuronal and mixed neuroglial tumor NOS	2	2.7
Pleomorphic xanthoastrocytoma	2	2.7
Meningioma meningothelial	2	2.7
Brain stem glioma	2	2.7
Other	14	18.7

Symptoms and signs

The most frequent symptoms were headache and vomiting. Less than 3% of the patients presented weight loss, clumsiness/incoordination, tremor, or dysphagia as first symptoms. Table 2 describes frequency of symptoms at the onset of the disease and anywhere before diagnosis in children with CNS tumors. Visual difficulties (32%) were the commonest symptoms developing at a later stage before diagnosis, followed by headache (20%), vomiting (20%), behavioral problems (11%), weight loss (5%), and vertigo (4%). Seizures were an early manifestation in almost all cases and only in 3% of the children developed at a later stage. The combination of vomiting and headache was observed in 10 patients (13%) at symptom onset, and it was more frequent at diagnosis (37%) while isolated vomiting or headache were reported in 20 patients. At diagnosis, only in 4 (5%) of the children papilloedema was described in combination with headache and vomiting. In children with pain, this was located in order of decreasing frequency at lumbar spine, neck, limbs, and pelvic girdle.

Neurologic examination at diagnosis was not normal in 51 children (68%). Neurological findings are shown in Table 3. Thirteen (54%) among the 24 patients without detectable neurological alterations presented with seizures. The most frequent neurological signs were visual system abnormalities (20%) and cerebellar signs (7%). Incidence of motor system abnormalities alone was 4%, but they were more frequently associated to other neurological signs (24%). Cranial nerve defects were reported in isolation in 3% of the children, and they were associated to other neurological signs in 9% of the patients. Nobody presented with reduced level of consciousness (including lethargy and coma) as only clinical sign.

Signs of visual system involvement were detected at disease onset in 10 children (13%), and they developed at a later

stage in 33 (44%). Five children (7%) presented with ocular signs as the only clinical finding at the onset of the illness; reporting reduction in visual acuity, visual field defects, absence of stereopsis, and repeated episodes of "wide eyes open". Ocular manifestation observed is reported in Table 4.

Under 4 years of age headache was less common, affecting 26% of children, whereas vomiting (44%) and behavioral change (44%) were the most common symptoms. Headache (62%) and vomiting (54%) were the most frequent symptoms in children older than 4 years old.

Symptom interval

Information about symptom interval was available for 74 patients. The median interval between symptoms onset and diagnosis was 4 weeks (IQR^{25th-75th}: 2–17 weeks). Forty-nine percent of patients were diagnosed within 4 weeks, for 26% of the children between 4 to 16 weeks were needed, and 25% were diagnosed after 16 weeks or later. There was no statistical difference in diagnostic delays related to grade ($p = 0.402$), localization of tumor ($p = 0.197$ comparing infratentorial and supratentorial, and $p = 0.663$ comparing infratentorial and spinal cord localization), and age of the child (Spearman's correlation coefficient $r = 0.625$). There was no significant correlation between diagnostic delay and younger or older age group of the child (considering two groups with ages respectively inferior or superior to 4 years) neither (Spearman's correlation coefficient $r = 0.748$, $p = 0.48$).

Survival

Five-year survival information was available for 71 patients as four of the children were lost at follow-up. The estimated overall 5-year survival in our population is 85.9%. The Kaplan-Meier curves of overall survival according to diagnostic delay and tumor grade are shown respectively in Figs. 1 and 2. The group of children with high-grade tumor had a

Table 2 Frequency of symptoms at the onset of the disease and developed at a later stage before diagnosis in children with CNS tumors

Symptom	% as first symptom	% at a later stage
Headache	30.7	20.0
Vomiting	30.7	20.0
Visual difficulties	5.3	32.0
Seizures	21.3	2.7
Behavioral change	10.7	10.7
Vertigo	5.3	4.0
Pain	6.7	2.7
Weight loss	2.7	5.3
Tremor	1.3	2.7
Clumsiness/incoordination	1.3	2.7
Dysphagia	1.3	1.3
Incontinence	0	2.7
Developmental delay	0	1.3

Table 3 Signs observed at diagnosis in patients with CNS tumors

Sign	% of children
Visual system abnormalities	44.0
Cerebellar signs	28.0
Motor system abnormalities	17.3
Cranial nerve abnormalities	12.0
Reduced LOC	9.3
Focal motor weakness	8.0
Macrocephaly	6.7
Abnormal muscle tone	6.7
Abnormal reflexes	6.7
Sensory abnormalities	4.0
Endocrine problems	2.7

Table 4 Visual symptoms and signs at diagnosis in patients with CNS tumors

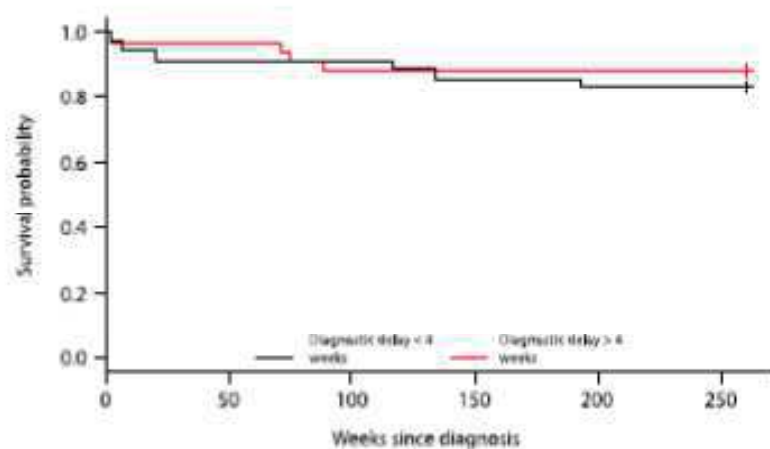
Visual symptom/sign	% of children
Strabismus	21.3
Optic disc abnormalities other than papilledema	14.7
Nystagmus	14.7
Double vision	12.0
Papilledema	10.7
Visual field defects	9.3
Palpebral ptosis	8.0
Anisocoria	5.3
Abnormal pupillary light reflex	4.0
Blurred vision	4.0
"Eyes wide open" episodes	4.0
Loss of stereopsis	1.3
Abnormal eyes movements	1.3
Sun setting sign	1.3
Visual loss	1.3

significant worse outcome in terms of 5-year survival probability compared with that of children with low-grade tumors (HR 17.26 95% CI: 4.37–68.37). A diagnostic delay longer than 4 weeks did not result in an increased risk of reduced survival with respect to an earlier diagnosis (HR 0.99 95% CI: 0.79–1.09).

Discussion

Our population included children diagnosed at our hospital, as well as patients coming from other centers, as the Neurosurgery Department of our hospital is a tertiary referring center that collects cases from a wide range of Italian regions.

Fig. 1 Probability of overall survival with respect to diagnostic delay. Black line depicts overall survival for children diagnosed by 4 weeks and red line depicts survival for children diagnosed after 4 weeks



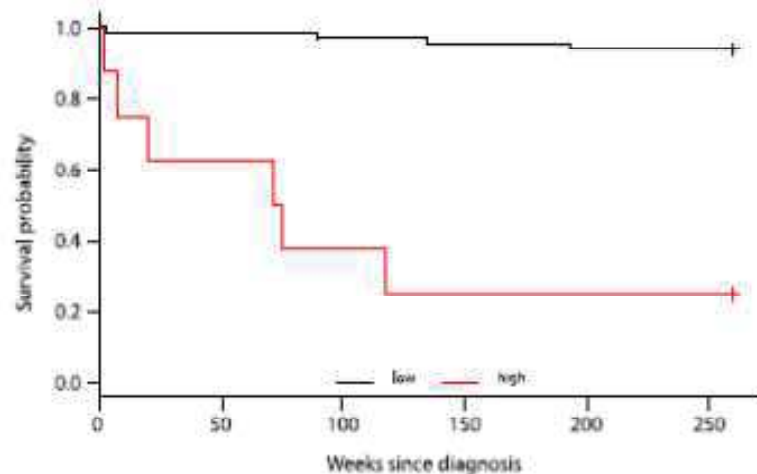
Over time, a steady increase in the incidence of pediatric brain tumors was reported in several populations [8, 9]. In Europe, between 1978 and 1997, an increase of 1.7% was described [1]. This rise in incidence could be related to three factors: an improvement in the reporting practice in tumor registries, the availability of more advanced diagnostic imaging techniques, or a true increase in incidence rates [3]. Data from AIRTUM Data Bank are in favor of better reporting practice and diagnostic anticipation as the most likely explanations for this increase [10].

Mean age of patients included in this study was 7.8 years, comparable with other bigger studies [3, 11–13].

The comparison of the histological diagnosis with other European cohorts, shows a higher percentage of neuronal and mixed neuroglial tumors in our population (15 vs 8 and 5%, respectively in French and Swedish cancer registry), whereas embryonal tumors, in particular medulloblastomas, and ependymal tumors resulted less frequent [14, 15].

In our population, the prevailing symptoms, both at the onset and at diagnosis, were headache and vomiting. They were more frequent in children with posterior fossa tumors, as tumors growing in these sites are responsible of a precocious compression of the cerebral aqueduct, causing symptoms of endocranial hypertension. The association of these two symptoms with papilledema was observed only in 5% of the children at diagnosis, in contrast to 33% of the children reported in previous studies [16]. Headache is the most common symptom in our cohort but it is a common symptom in the general pediatric population as well, with a reported prevalence ranging from 2.7 to 21% [17]. The nature of headache associated with a brain tumor can be very variable [16]. Frequently, it resembles a tension headache or the beginning of a migraine. If not associated to other symptoms suggestive of a brain tumor, it will be difficult to suspect the presence of a cancer, especially in lack of particular features

Fig. 2 Probability of overall survival with respect to tumor grade. Black line depicts overall survival for children with low grade tumor and red line depicts survival for children with high grade tumor



such as a progressive worsening of the pain or a nocturnal or morning prevalent time of presentation. Young age can represent a red flag, as in young children, it is unusual and more likely secondary to an intracranial pathology [18].

In our population, only 1/11 children younger than 2 years complained of headache, and 74% of the children with this symptom were older than 6 years old. Considering that only around 1 of 10 children with a brain tumor will present with headache as only symptom with a normal physical examination, in most cases, history taking and thorough physical and neurologic examination will identify children needing further assessment [17]. Routine neuroimaging in children with headache and a normal neurological examination is generally not appropriate [19].

Vomiting was observed in 31% of the children as first symptom, and it used to be related with headache or cranial nerve abnormalities. Seizures' incidence at symptom onset was 21%, and in 3% of children, they developed later. The prevalence of this symptom in our cohort is higher compared with other clinical studies, probably reflecting a selection bias, as in our population, glioneuronal and mixed neuroglial tumors were more frequent [2, 11, 20, 21]. Children with hemispherical tumors frequently presented with seizures and were diagnosed at an early stage. NICE guidelines suggest the execution of a MRI in all children who develop epilepsy before the age of 2 years, in those with any suggestion of a focal onset, and in patients in whom seizures continue in spite of first line medication [22].

Behavioral change, already reported as common clinical manifestation in other clinical studies, resulted quite frequent in our population as well, above all in children younger than 4 years old [3, 11, 13, 16, 23]. In older children emotional problems, eating disorders, and declining in school performance were more frequently observed. Those clinical manifestations are often subtle and difficult to ascribe to the

presence of a CSN tumor, even though they often develop at an early stage [6].

Visual manifestations are very common findings among children with CNS tumors, and in particular, 5 children presented with visual symptoms as the only manifestation at the onset of the disease. At diagnosis, 21% of children presented a squint of new onset or the worsening of a pre-existing squint. Abnormalities of the neurological examination were found in 68% of the children, and most of them with no history of seizures. The association of multiple neurological signs led to neuroimaging. Visual system abnormalities (20%) and cerebellar signs (7%) were the commonest neurological signs observed, highlighting the importance of a neurological and ocular assessment.

Mehta et al., Wilne et al., and Dobrovolic et al. reported median symptom interval respectively of 12, 13.2, and 8 weeks [3, 5, 11], longer than the median of 4 weeks observed in our population.

Data from the literature show that the duration of symptoms before diagnosis is influenced by age of the child, tumor location, and histology of the tumor. As for the correlation between age and diagnostic delay, we observed an earlier diagnosis in children older than 4 years old (median of 6.0 weeks for children younger than 4 years vs 4.5 weeks for children older than 4 years), but this difference did not result statistical significant. Our data are in contrast with that of many other studies, reporting an earlier diagnosis in younger children compared with older children, suggesting that a more aggressive biology of brain tumors and a greater consideration generally given to nonspecific clinical manifestations in infants could anticipate the time of diagnosis [5, 13, 16, 21, 23–25].

As for the relationship between tumor location and symptom interval, supratentorial location was more often associated with an early diagnosis (58% of supratentorial tumors were diagnosed within 4 weeks vs less than 40% of infratentorial tumors). For infratentorial tumors, the diagnosis was made

within 4 weeks only in 50% of cases, even when the children had a high-grade tumor, while all high-grade tumors supratentorial or located in the spinal cord were diagnosed within 4 weeks.

In our population, approximately 75% of the children with a high-grade tumor were diagnosed within 4 weeks from the symptoms' onset suggesting that aggressive tumors have a faster growth pattern and tend to present at an early stage with neurological signs or symptoms due to intracranial hypertension [5, 13, 21, 24–26].

The absence of statistical significance in diagnostic delays' differences with respect to age, location, and grade groups could be related to the small size of our population.

The clinical features were also found to influence the diagnostic delay. Pain, mainly reported in children with posterior fossa or spinal cord tumors, and tremor, led to an early diagnosis in most cases.

On the contrary, long prediagnostic symptomatic intervals were observed for children presenting with vomiting or headache. For more than 40% of the children presenting with these symptoms, the interval was longer than 4 weeks. Diagnostic delay was observed especially when headache was not associated with vomiting or when this association was tardive. Other studies already described long diagnostic delays in children presenting with headache not only when the features of the latter suggested a tension headache or a migraine, but even when alarm signals, such as a progressive or nocturnal pattern of presentation, were present [5, 16, 27].

Visual difficulties were associated with a symptom interval longer than 4 weeks in more than 60% of the cases. Young children could find it difficult to identify and reliably verbalize their visual deficits and these could be misinterpreted by the parents and be mistaken for an increasing clumsiness of the child. Furthermore, even among older children, visual loss can go unrecognized by patients [28–30]. Diagnostic delay was also reported in children with clumsiness or incoordination, probably because these manifestations are often subtle and difficult to interpret, above all in young children, and are frequently ignored by parents or overlooked by physicians.

Tumor histopathology resulted the foremost determinant of the child's survival with a prevailing effect over any possible diagnostic delay. Indeed, aggressive and rapidly growing tumors, with their usually more fully developed pattern of presentation imply not only a shorter prediagnostic symptomatic interval but also a worse prognosis in terms of survival. Kukal et al. and Chen et al. have already described an inverse correlation between diagnostic delay and patient survival. Our study failed to prove the correlation because of the small numbers of our population subgroups. Our results are in accordance with previous studies [24, 25, 31–33] showing no negative impact of longer diagnostic delay on survival. Halperin et al. demonstrated that a shorter diagnostic delay was associated with the diagnosis of more advanced medulloblastoma,

which represents a poor prognostic sign [34]. Moreover, Amautovic et al. found a significant correlation between greater diagnostic delay and successive risk of disease progression in children with low grade glioma [33]. Anyway, this study denied any significant association between diagnostic delay and reduced survival or any other negative outcome (among which failure to achieve a gross total resection or need of shunt use). The prognostic value of an incomplete tumor resection is well known [35, 36] but this two last studies contradict the common assumption that an earlier diagnosis, presumably allowing the detection of smaller tumors easier to resect completely, implies a better chance of survival. Ji Hoon et al. described instead a significantly reduced survival in patients with delayed diagnosis of germinoma [37] and Sethi et al. found that patients with intracranial germ cell tumors and delayed diagnosis were more likely to have disseminated disease and receive craniospinal irradiation rather than whole-ventricle or involved-field irradiation radiotherapy, but this did not result in a reduced progression-free survival [32]. Although a longer diagnostic delay seems not to affect survival, it could represent a risk factor for an impaired quality of later life, related to consequences of prolonged hydrocephalus or long-term sequelae of a more aggressive treatment (extensive surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy) including neurocognitive deficit, endocrine dysfunction, neurological and vascular late effects, and secondary malignancy [38].

Conclusion

1. Headache and vomiting are the commonest symptoms of CNS tumors, being reported in more than half of the children at diagnosis and affecting about one third of the patients from the onset of the disease.
2. Visual symptoms and signs are common manifestations and are associated with long diagnostic delays. Visual system abnormalities are the commonest neurological sign observed in isolation.
3. Behavioral change is frequently reported, above all among younger children. In almost half of the cases, they represent an early manifestation.
4. Neurological examination is altered in most of the children with CNS tumors, with the exception of patients presenting with seizures.
5. Symptom interval resulted longer for low-grade neoplasms, infratentorial tumor localization, and children younger than 4 years of age.
6. Five-year overall survival probability was influenced by tumor grade but not by diagnostic delay.

Given the heterogeneity of clinical pictures associated with CNS tumors in children, healthcare professionals should be

altered not only by symptoms of raised intracranial pressure, but also by the combination of visual symptoms or behavioral changes along with other nonspecific clinical manifestations. The evaluation of a child presenting with symptoms or signs that could be related with the presence of a CNS tumors should include the collection of an accurate clinical history comprehensive of specific questions about behavioral changes and visual difficulties, physical examination including plotting of growth and head size, and a thorough neurological examination and visual assessment.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Ethical approval For this type of study formal consent is not required.

References

- Peris-Bonet R, Martínez-García C, Lator B, Petrovich S, Giner-Ripoll B, Navajas A, Steliarova-Foucher E (2006) Childhood central nervous system tumours—incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 42:2064–2080
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D (2007) Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 8:685–695
- Melita V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ (2002) Latency between symptom onset and diagnosis of paediatric brain tumours: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery* 51:365–372 discussion 372–363
- Shay V, Fatah-Valevski A, Beni-Adani L, Cosantini S (2012) Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. *Childs Nerv Syst* 28:93–100
- Dobrovoljac M, Hengartner H, Bolshausen E, Grotzer MA (2002) Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr* 161:663–667
- Dixon-Woods M, Findlay M, Young B, Cox H, Heney D (2001) Parents' accounts of obtaining a diagnosis of childhood cancer. *Lancet* 357:670–674
- Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D (2010) The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child* 95:534–539
- Smith MA, Freidlin B, Ries LA, Simon R (1998) Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst* 90:1269–1277
- Dreifeldt AC, Carlberg M, Hansell L (2004) Increasing incidence rates of childhood malignant diseases in Sweden during the period 1960–1998. *Eur J Cancer* 40:1351–1360
- Pisani P, Momo ML, Buzzoni C, Crosignani P, Michiara M, Tumino R, AIRTUM Working Group (2011) Good news for Italian children. Since 2000 malignant CNS cancer has stopped increasing. *Epidemiol Prev* 35:245
- Wilne S, Collier J, Kennedy C, Jenkins A, Groot J, Mackie S, Koller K, Grundy R, Walker D (2012) Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr* 171:87–95
- Ansell P, Johnston T, Simpson J, Crouch S, Roman E, Picton S (2010) Brain tumor signs and symptoms: analysis of primary health care records from the UKCCS. *Pediatrics* 125:112–119
- Wilne SH, Ferris RC, Nafwani A, Kennedy CR (2006) The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child* 91:502–506
- Magnani C, Aareleid T, Viscardi S, Pastore G, Berrino F, EURO CARE Working Group (2001) Variation in survival of children with central nervous system (CNS) malignancies diagnosed in Europe between 1978 and 1992: the EURO CARE study. *Eur J Cancer* 37:711–772
- Lannering B, Sandström PE, Holm S, Lundgren J, Pfeifer S, Samuelsson U, Stromborg B, Gustafsson G, Swedish Childhood CNSTWG (2009) Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984–2005. *Acta Paediatr* 98:1620–1627
- Edgeworth J, Bullock P, Bailey A, Gallagher A, Croudman M (1996) Why are brain tumours still being missed? *Arch Dis Child* 74:148–151
- Abu-Arefeh I, Russell G (1994) Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 309:765–769
- Raieli V, Eliseo M, Pandolfi E, La Vecchia M, La Franca G, Piana D, Ragusa D (2005) Recurrent and chronic headaches in children below 6 years of age. *J Headache Pain* 6:135–142
- Lewis DW, Dorhad D (2000) The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. *Headache* 40:629–632
- Hayashi N, Kido H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T, Kojima S (2010) How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain and Development* 32:636–641
- Pirho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Marzha MR, Cavalheiro S, Vilanova LC (2011) Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol* 33:605–609
- Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH (2012) Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 344:e281
- Coverria Sanchez JF, Garrido Ocaso AI, Quiroga Cantero E, Reina Gonzalez AM, Amadeu Da Costa AP, Garcia Zarza N (2007) Presenting signs and symptoms of central nervous system tumors according to age. *An Pediatr (Barc)* 66:115–120
- Saha V, Love S, Eden T, Micallef-Eynaud P, MacKenlay G (1993) Determinants of symptom interval in childhood cancer. *Arch Dis Child* 68:771–774
- Kukal K, Dobrovoljac M, Bolshausen E, Armann RA, Grotzer MA (2009) Does diagnostic delay result in decreased survival in paediatric brain tumours? *Eur J Pediatr* 168:303–310
- Klitbo DM, Nielsen R, Illen NO, Wehner PS, Cussen N (2011) Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. *Dan Med Bull* 58:A4285
- Boname JP, Chahumani M, Dze F, Lacour B, Valera-Couane D, Gallard S, Delalande O, Aglukhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J (2012) Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 171:25–32
- Suharwanly J, Elston J (1997) The clinical presentation of children with tumours affecting the anterior visual pathways. *Eye (Lond)* 11(Pt 6):838–844
- Falletti A, Marlon E, Mazzocco GM, Fang S, Longati P (2010) Amaurosis in infancy due to craniopharyngioma: a not-exceptional but often misdiagnosed symptom. *Neurosurg Focus* 28:87
- Harbert MJ, Yeh-Nayre LA, O'Halloran HS, Levy ML, Crawford JR (2012) Unrecognized visual field deficits in children with

- primary central nervous system brain tumors. *J Neuro-Oncol* 107: 545–549
31. Chen J, Mullen CA (2017) Patterns of diagnosis and misdiagnosis in pediatric cancer and relationship to survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 39:e110–e115
 32. Sethi RV, Marino R, Niemierko A, Tarbell NJ, Yock TI, MacDonald SM (2013) Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr* 163:1448–1453
 33. Amatovic A, Billups C, Broniscer A, Gajjar A, Boop F, Qaddoumi I (2015) Delayed diagnosis of childhood low-grade glioma: causes, consequences, and potential solutions. *Childs Nerv Syst* 31:1067–1077
 34. Halperin EC, Friedman HS (1996) Is there a correlation between duration of presenting symptoms and stage of medulloblastoma at the time of diagnosis? *Cancer* 78:874–880
 35. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A (2009) Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 115: 5761–5770
 36. Pogorzala M, Styczynski J, Wysocki M (2014) Survival and prognostic factors in children with brain tumors: long-term follow-up single center study in Poland. *Anticancer Res* 34:323–326
 37. Phi JH, Kim SK, Lee YA, Shin CH, Cheon JE, Kim IO, Yang SW, Wang KC (2013) Latency of intracranial germ cell tumors and diagnosis delay. *Childs Nerv Syst* 29:1871–1881
 38. Roddy E, Mueller S (2016) Late effects of treatment of pediatric central nervous system tumors. *J Child Neurol* 31:237–254

Primary intramedullary spinal cord tumors in children: a single-centre experience

Ilaria Liguoro¹, Raffaello Tosolini^{1,2}, Chiara Pilotto^{1,2}, Eva Passone¹, Agostino Nocerino¹, Paola Cogo¹

¹*Pediatric Clinic, Department of Maternal and Child Health, ASUIUD S. Maria della Misericordia, University of Udine, Italy*

²*Department of Medical and Biological Science, University of Udine, Italy*

Background

Primary spinal cord tumors are rare, accounting for 4 % to 8 % of all Central Nervous System (CNS) neoplasms in the pediatric population.

Most of them are low grade tumors and prognosis is related to the extent of surgical resection.

Objective

The aim of this study was to evaluate the clinical outcome of a small group of patients with intramedullary spinal tumors.

Methods

We retrospectively analyzed clinical and histopathological features, treatment modalities, survival rates of children aged 0–14 years with a diagnosis of spinal tumor treated at our department during the last 15 years.

Results

A total of 93 patients with a CNS tumor were included. Four of them (4.3 %) had a spinal localization: 2 males and 2 girls, 3/4 (75 %) 5 years of age at diagnosis (mean age 4.4 ± 3.6 years). Three (75 %) had cervical localization, one (25 %) was localized in the lumbosacral tract. All cases underwent surgery: 2 biopsies (50 %), 1 partial resection (25 %) and 1 total resection (25 %). All of them were low-grade gliomas: 2 (50 %) pilocytic astrocytomas, 1 (25 %) glioneuronal tumor and 1 ependymoma. All of the children with subtotal resection (biopsy and partial resection) underwent subsequent therapies: 2 were treated with radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT), 1 is under medical treatment (SIOP-LGG 2004 protocol). Regimens of CT included Carboplatin-Vincristin in pilocytic astrocytomas, and Cisplatin-Temozolomide in glioneuronal tumor. At current time, all these patients had stable disease.

Conclusion

Our data support the evidence that the majority of intramedullary tumors are histologically benign and radical resection results in long-term survival. When total surgical resection is not achievable, excellent results in survival rates could be obtained with a multimodal treatment combining RT and CT.

11 ALTRI STUDI



G112(P) Lung function in paediatric subjects with sickle cell anaemia: A comparison between UK and Italy

M Arigiani, R Colombatti, C De Pieri, L Salnati, R Tosolini, M Peldis, S Ndoró, A Gupta, P Cogo and B Inusa

Arch Dis Child 2017; 102: A46

doi: 10.1136/archdischild-2017-313087.111

Updated information and services can be found at:
http://adc.bmj.com/content/102/Suppl_1/A46.1

Email alerting service

These include:

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:
<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:
<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:
<http://group.bmj.com/subscribe/>

The biopsy result revealed a kaposiform haemangioendothelioma (KHE). The emergency chemotherapy was therefore stopped and she was commenced on weekly vincristine as KHE's have been shown to respond well to this. She also had two weeks of prednisolone. She was discharged and is doing well. KHE is a rare vascular tumour of the skin, soft tissue and bone. It is usually locally aggressive and can involve the internal organs although more commonly involves the limbs. It is associated with the kasa-bach merritt phenomenon (a triad of haemangioma, deranged clotting and consumptive thrombocytopenia) which is demonstrated here. In this case no further platelet transfusions were given as this can exacerbate the thrombocytopenia. The blue lesion of the gum is most likely another haemangioma and the apparent hepatomegaly at presentation was likely the intra-abdominal mass. This is an interesting case of a rare tumour with an associated kasabach merritt phenomenon. It highlights the differential diagnosis of an intra-abdominal mass, the different causes of thrombocytopenia and the importance of the histological diagnosis.

G112(P) LUNG FUNCTION IN PAEDIATRIC SUBJECTS WITH SICKLE CELL ANAEMIA: A COMPARISON BETWEEN UK AND ITALY

¹M Arigliani, ²R Colombatti, ¹C De Pieri, ²L Salnati, ¹R Tosolini, ³M Pelidis, ⁵S Ndoro, ⁴A Gupta, ¹P Cogo, ⁶B Inusa. ¹Department of Clinical and Experimental Medical Sciences, University Hospital of Udine, Udine, Italy; ²Department of Paediatrics, Division of Hematology-Oncology, University Hospital of Padova, Padova, Italy; ³Department of Paediatrics, Evelina Children's Hospital, London, UK; ⁴Department of Paediatric Respiratory Medicine, King's College Hospital, London, UK

10.1136/archdischild-2017-313087.111

Background respiratory morbidity is common in patients with sickle cell anaemia (SCA). The quality of care and environmental factors might have an influence on their respiratory health.

Aims to compare spirometry lung function in children and adolescents attending sickle cell centres in UK and Italy.

Methods anthropometry and spirometry were undertaken in SCA-patients (SS,Sbⁿ) aged 6–17 years. Exclusion criteria: SCA-related morbidity within the last two weeks and inability to perform an adequate spirometry. Portable spirometers (Pony FX, Cosmed-IT, Easy-on PC, NDD-CH) were used. Z-scores of anthropometric and spirometric data were derived, respectively, from CDC2000 and GLI-black equation (Quanjer, ERJ2012). Spirometry patterns were classified as normal, obstructive (zFEV₁/FVC < -1.64) or restrictive (zFVC < -1.64 + zFEV₁/FVC > -1.64). Differences between groups were assessed by t-tests and considered statistically significant for p values < 0.05.

Results Eighty-five subjects of African ancestry were included (n.46 UK; n.39 Italy; 42% girls; age-range: 6.2–17.9 years). Prevalence of obstructive pattern was higher in SCA-patients from UK, while a restrictive pattern was more common in subjects living in Italy (table). Mean FEV₁/FVC was ~0.6 z-scores lower in SCA patients from UK (p < 0.01). Age was negatively correlated (p < 0.05) with both zFEV₁(R² 0.19) and zFVC(R² 0.136).

Conclusion obstructive lung disease is more common among paediatric subjects with SCA living in UK than in Italy. Differences in the level of ambient air pollution and prevalence of allergies, could have contributed to these findings. It seems that SCA patients from Italy develop earlier a restrictive picture. These results need further confirmation.

Abstract G112(P) Table 1 Mean (SD) values, unless otherwise specified

Index	Sickle cell UK	Sickle cell ITA	Diff between means (95% CI)
n (%male)	46 (54%)	39 (61%)	
Age (years)	11.8 (2.9)	11.3 (3.5)	0.5 (-0.9 to 1.9)
Height z-score	-0.11 (1.23)	-0.08 (1.09)	-0.03 (-0.53 to 0.47)
BMI z-score	-0.26 (1.20)	-0.55 (1.17)	0.29 (-0.24 to 0.82)
FEV ₁ z-score	-1.15 (1.09)	-0.80 (0.97)	-0.35 (-0.81 to 0.08)
FVC z-score	-0.79 (1.04)	-0.71 (0.83)	-0.08 (-0.53 to 0.32)
FEV ₁ /FVC z-score	-0.87 (0.93)	-0.27 (0.93)	-0.60 (-1.0 to -0.019)
Spirometry pattern			
Obstructive (% of total)	10 (21.7%)	3 (7.7%)	
Restrictive (% of total)	5 (10.8%)	8 (20.5%)	

G113(P) A RARE ASSOCIATION OF NON HAEMOLYTIC JAUNDICE WITH SIMPSON GOLABI-BEHMEL SYNDROME 1 (SGBS1)

^{1,2}SA S Mahmoud, ²F Sansbury, ³O Tunstall, ³E Phillips, ⁴C Buxton. ¹Paediatrics, Royal United Hospital, Bath, UK; ²Clinical Genetics, University Hospital Bristol, Bristol, UK; ³Paediatric Haematology, University Hospital Bristol, Bristol, UK; ⁴Genetics Laboratory, Southmead Hospital, Bristol, UK

10.1136/archdischild-2017-313087.112

Aim To our knowledge, there are no descriptions of infantile pyknocytosis (a condition in which abnormal red cells shape and size leads to neonatal haemolytic anaemia) as a feature in Simpson Golabi-Behmel Syndrome type 1 (SGBS1). We hereby present an infant to highlight this association.

Methods Case report and literature review.

Results A term macrosomic newborn boy, had some distinctive features such as macroglossia, macrostomia and a flattened nose. He had prolonged neonatal jaundice, secondary to non-immune haemolysis. A peripheral blood film and the pattern of his anaemia were in keeping with pyknocytosis.

His macrosomia raised the possibility of Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS). Initial genetic testing, though, showed normal methylation of 11p15 at ICR1 and ICR2 (imprinting control regions 1 and 2). Subsequent review in the genetics clinic suggested a diagnosis of SGBS1. Next generation gene sequencing of GPC3 and GPC4 showed a 1 base pair deletion in GPC3, c.541del causing frameshift and a downstream stop codon, p. (Gln 181Serfs*), thus confirming the diagnosis of SGBS1. Further testing showed maternal inheritance.

Discussion Infantile pyknocytosis refers to the presence of small, irregular, distorted densely stained red blood cells. It is an uncommon cause of non-immune neonatal haemolysis. The condition usually resolves within few months of life.

Simpson Golabi-Behmel Syndrome type 1 (SGBS1) is an X-linked overgrowth condition with a variable presentation including macrosomia, craniofacial and other body features, and varying levels of intellectual disability. There is a risk of embryonal tumours in the liver, kidneys, adrenal glands and gonads. Affected males require screening in the form of abdominal USS for up until age 8 years. There are no reported associations between haematological abnormalities and SGBS1.

While we cannot rule out that the presentation of these two rare conditions in the same child is coincidental, we report it to raise awareness of a possible link between the two conditions.

12 RIEPILOGO PUBBLICAZIONI RECENTI

1. *Da astrocitoma pilomixoide a xantastrocitoma pleomorfo: report di un caso.* De Pieri C, Pilotto C, Passone E, Tosolini R, Nocerino A, Cogo P. **Hematology Reports. 2016;** 8:S1.
2. *Lung function in paediatric subjects with sickle cell anaemia: A comparison between UK and Italy.* Arigliani M, Colombatti R, De Pieri C, Sainati L, Tosolini R, Pelidis M, Ndro S, Gupta A, Cogo P and Inusa B. **Arch Dis Child. 2017;**102 (Suppl 1):A1–A218. doi:10.1136/archdischild-2017-313087.11
3. *Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience.* Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiol A, Cogo P. **Childs Nerv Syst. 2017** Dec;33(12):2109-2116. doi: 10.1007/s00381-017-3572-1. Epub 2017 Aug 14
4. *Primary intramedullary spinal cord tumors in children: a single centre experience.* Liguoro I, Tosolini R, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Cogo P. **Eur J Pediatr. 2017** Nov;176(11):1445-1558. doi: 10.1007/s00431-017-2979-8.
5. *Prevalence and significance of BRAF alterations in a pediatric population with low-grade gliomas.* Liguoro I, Pilotto C, Tosolini R, Passone E, Cogo P. **Eur J Pediatr. 2017** Nov;176(11):1445-1558. doi: 10.1007/s00431-017-2979-8.
6. A rare case of a molecular “adult-type” diffuse astrocytoma arising in a child. Pegolo E, Tosolini R, Nardini N, Passone E, Cogo P. **Childs Nerv Syst. 2018** Feb;34(2):191-193. doi: 10.1007/s00381-017-3680-y. Epub 2017 Dec 2.