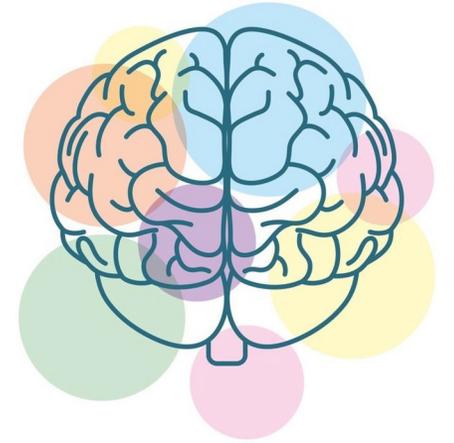


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia



I tumori del sistema nervoso centrale in età evolutiva

Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova
Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Dipartimento Materno Infantile Neuropsichiatria Infantile
Il Direttore DOTT. CARLO FUSCO

Dott.ssa Camilla Stefanini
Medico in formazione specialistica
Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria infantile
Università degli studi di Modena e Reggio Emilia



- Le neoplasie cerebrali sono la forma più frequente di tumore solido in età pediatrica.
- Secondo posto dopo le leucemie.
- Ogni anno in Italia si registrano circa 550 nuovi casi.
- Incidenza da 1.2 a 5.1 casi ogni 100.000 bambini
- Classificati in base a:
 - Localizzazione
 - Sopratentoriali (40-45%)
 - Sottotentoriali (55-60%)
 - Età di insorgenza:
 - Congeniti (CBT), entro 60gg di vita
 - Infantili, entro l'anno di vita
 - Bambini più grandi

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition (2021)

- Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors
- Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
 - Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered
 - Angiocentric glioma
 - Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
 - Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
- Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
 - Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
 - Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
 - Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
 - Infant-type hemispheric glioma
- Subependymal giant cell astrocytoma
- Glioneuronal and neuronal tumors
- Ependymal tumors
- Choroid plexus tumors
- Pineals tumors
- Embryonal tumors
 - Medulloblastoma
 - Medulloblastomas, molecularly defined
 - Medulloblastoma, WNT-activated
- Cranial and paraspinal nerve tumors
- Meningiomas
- Mesenchymal, non-meningothelial tumors
- Melanocytic tumors
- Hematolymphoid tumors
- Germ cell tumors
- Tumors of the sellar region
- Metastases to the CNS

EZIOLOGIA

- Idiopatici
- Combinazione genetico-ambientale
- Familiarità
- Radiazioni ad alte dosi (radioterapia)
- Sindromi genetiche
 - Neurofibromatosi
 - Sindrome di Li-Fraumeni
 - Sclerosi tuberosa
 - Sindrome di Von Hippel Lindau.





SINTOMI

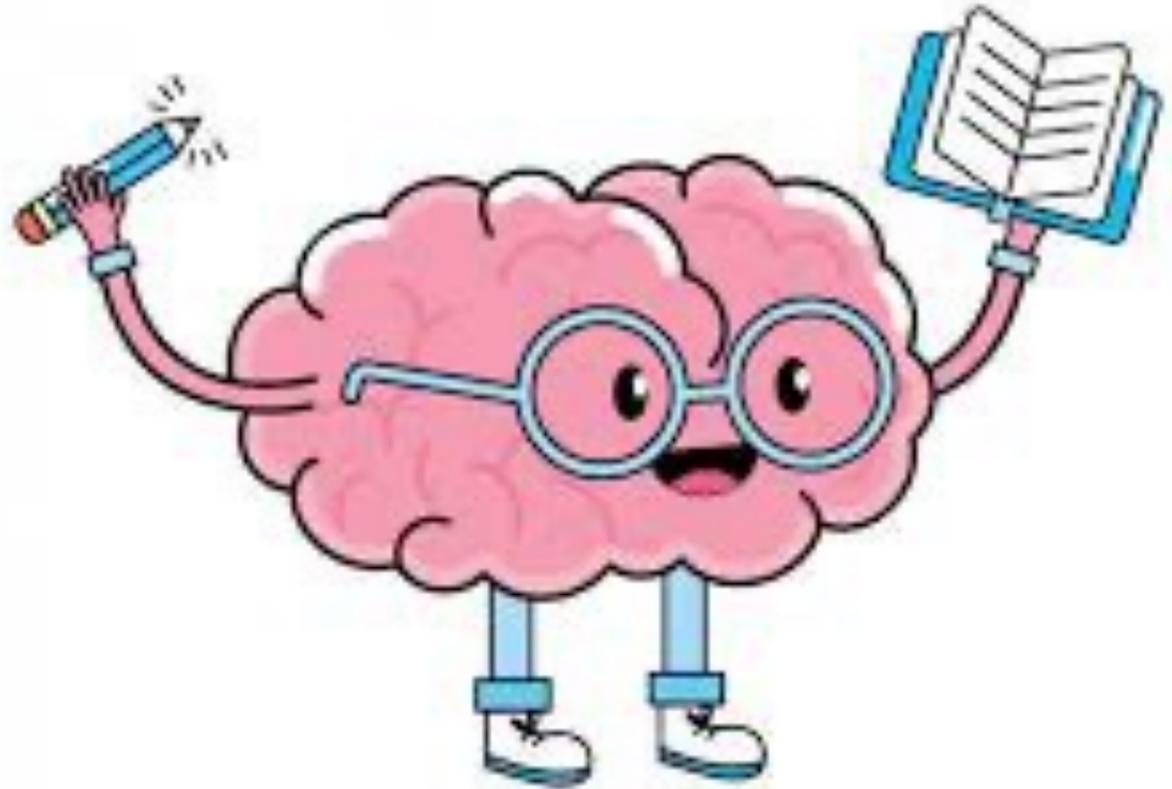
AL DI SOTTO DEI 3 ANNI

- Vomito ricorrente;
- alterazioni dei movimenti oculari;
- atassia;
- modifiche del comportamento;
- crisi epilettiche in assenza di febbre;
- inclinazione del capo;
- **aumento della circonferenza cranica.**

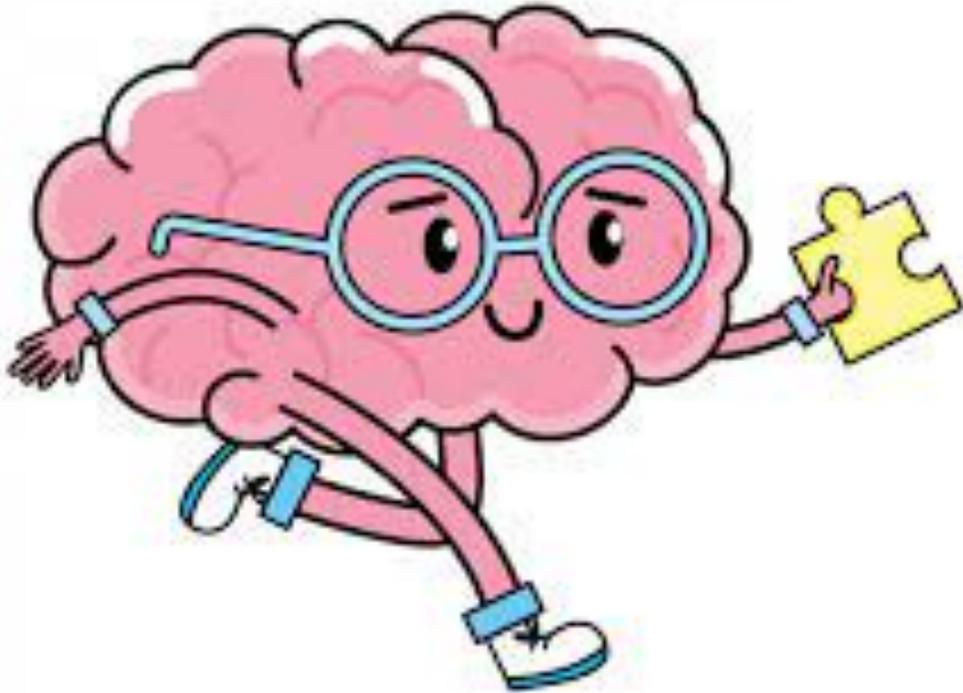


3 - 13 ANNI

- **Cefalea con risvegli notturni e vomito a getto;**
- alterazioni dei movimenti oculari;
- **alterazioni della vista;**
- atassia;
- modifiche del comportamento;
- crisi epilettiche;
- inclinazione del capo;
- deficit di sensibilità.



AL DI SOPRA DEI 13 ANNI



- cefalea con risvegli notturni e vomito a getto;
- alterazioni dei movimenti oculari;
- alterazioni visive;
- atassia;
- modifiche del comportamento;
- crisi epilettiche;
- deficit di sensibilità.
- **ritardo della pubertà.**

DIAGNOSI



- Anamnesi
- Esame obiettivo neurologico
- Fundus oculi + campo visivo
- Elettroencefalogramma
- Ecografia cerebrale se FA aperta
- TAC, RMN
- Puntura lombare ed esame del liquor
- Biopsia

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- Malformazioni congenite
- Ascesso neonatale post meningite batterica
- Ematoma subdurale
- Emorragia endocranica
- Cisti aracnoidea
- Infezioni del SNC
- Intossicazione da piombo
- Pseudotumor cerebri
- Patologie demielinizzanti o vascolari
- Mielite trasversa
- Tumori metastatici



Per approfondimento si veda:
"Tumor or not a tumor: Pitfalls and differential diagnosis in neuro-oncology"
<https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.03.011>

TRATTAMENTO

- Asportazione chirurgica
- Trattamento chirurgico dell'idrocefalo
- Terapie adiuvanti

La prognosi dipende dall'età di insorgenza, dall'istologia e dalla resecabilità





Terapia chirurgica

Se radicale è curativa per certi tumori (es. astrocitoma)

Scopi:

- asportazione tumorale completa
- diagnosi istologica
- ↓ pressione endocranica e compressione locale
- drenaggio dell'idrocefalo

➤ Rivalutazione del paziente entro 72 ore dall'intervento

Radioterapia

Soprattutto per medulloblastomi, gliomi intracranici profondi ed inoperabili e per ridurre le dimensioni delle lesioni.

Tecniche e dosi dipendono da:

- fattori legati al tumore (tipo di tumore, grado di malignità, estensione)
- fattori legati al paziente (età, condizioni cliniche, precedenti trattamenti)

Effetti tossici:

- precoci: edema, sonnolenza, vomito
- tardivi: alterazioni della maturazione neuronale, delle arborizzazioni dendritiche, delle maturazioni sinaptiche e alterazioni endocrine

NO se età < 3 anni

Iperfrazionamento (per ridurre gli effetti tossici)





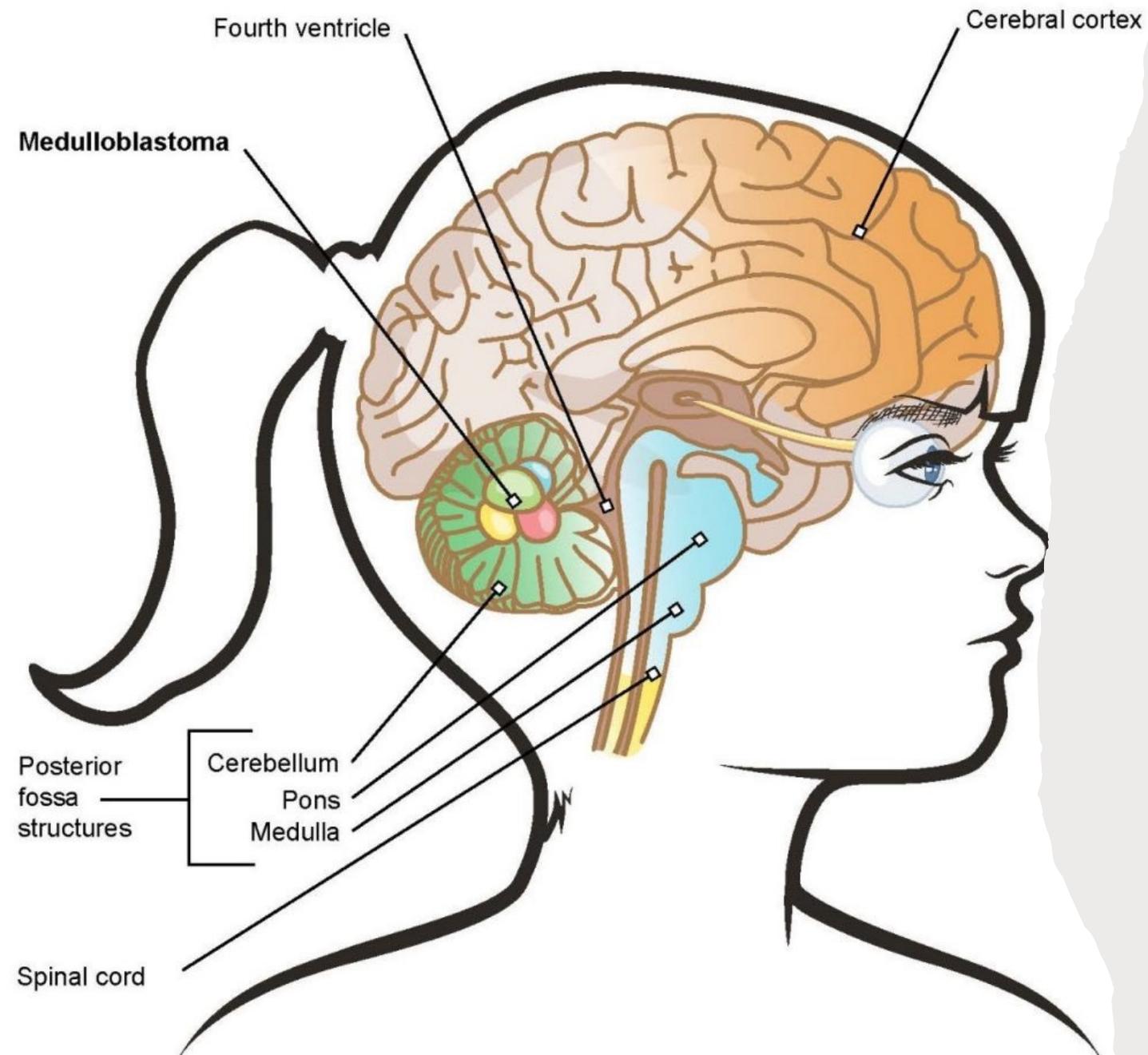
Chemioterapia

- Soprattutto per medulloblastoma ed astrocitoma alto grado
- Nel post-operatorio del glioma ottico
- Età < 3 anni con tumori maligni
- Neoadiuvante

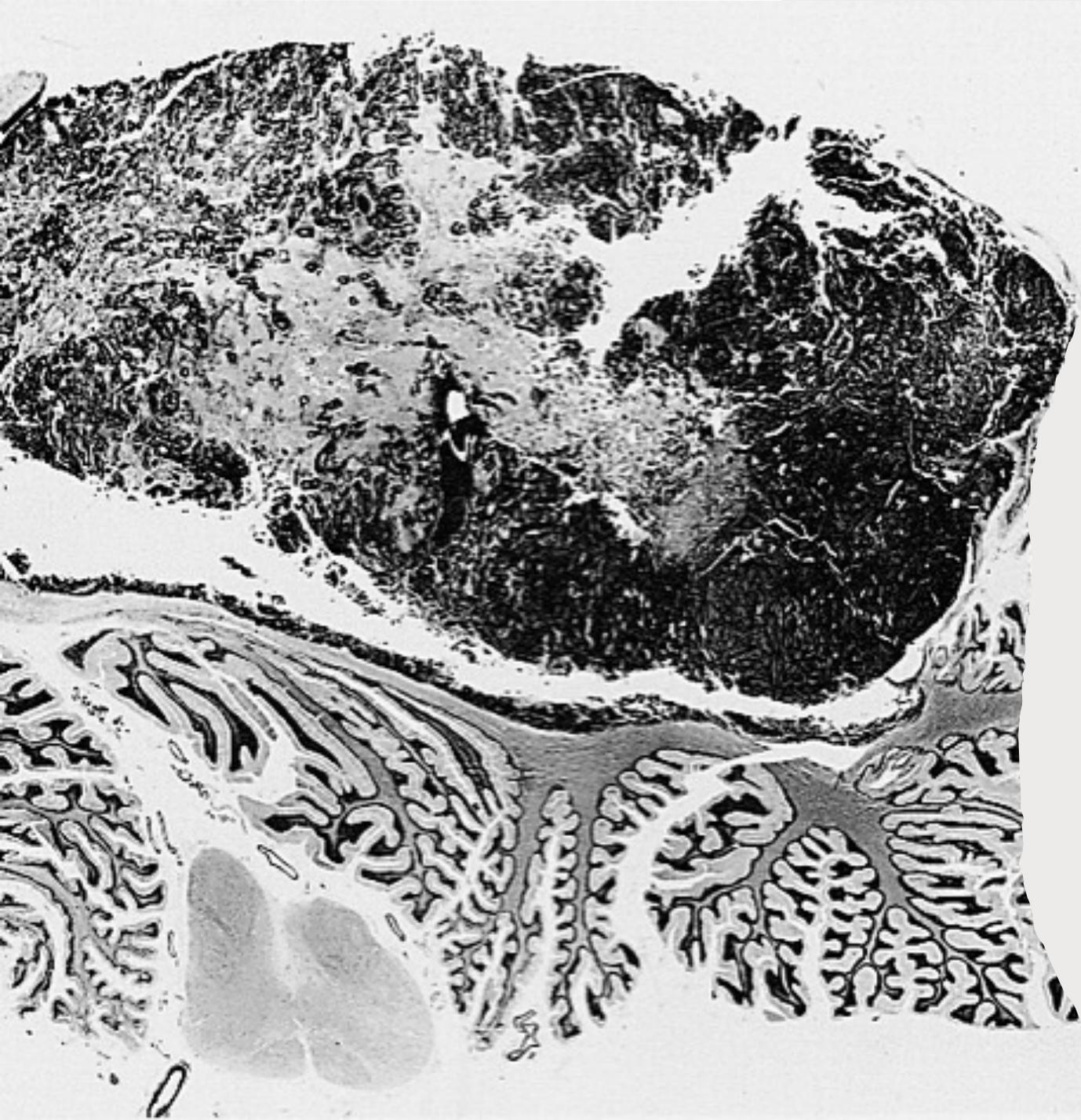
- Farmaci: Cisplatino, Vincristina, Prednisone, Metotrexate intratecale

MEDULLOBLASTOMA

- E' il più comune tumore maligno nei bambini
- 20% di tutti i tumori SNC
- Picco di incidenza tra i 4 e i 9 anni (44%)
- M:F=1.5:1
- Tumore embrionale neuroepiteliale
- Ad alto grado, dissemina tramite il liquido cerebrospinale
- Mortalità di circa il 15%
- Tasso di sopravvivenza a 5 anni tra il 50 e il 90%



- Origina dai precursori delle cellule dei granuli nello strato germinale esterno del cervelletto
- La crescita tumorale può estendersi al quarto ventricolo, fino a occuparlo completamente
- Metastasi extraneuronali sono rare (7%)
- Più frequente mutazione citogenetica è isocromosoma 17q



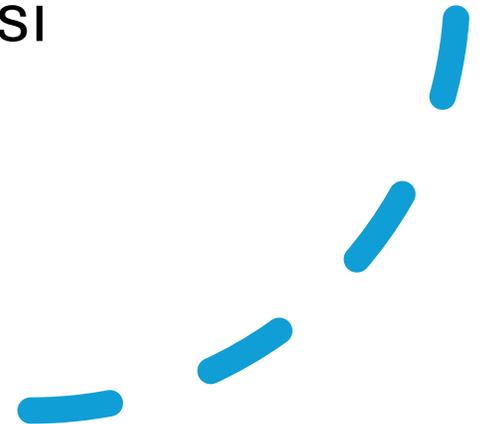
5 sottotipi istologici:

- Classico (70%);
- Desmoplastico/nodulare (15%);
- Anaplastico a grandi cellule (10%);
- Melanotico;
- Medullomioblastoma.

Sintomi

- Segni cerebellari: disturbi della marcia, goffaggine fino ad atassia.
- Idrocefalo ostruttivo: nausea, cefalea al risveglio, letargia
- All'esame del fondo oculare possibile riscontro di papilledema

In media trascorrono 2-3 mesi dalla comparsa di sintomi alla diagnosi





Diagnosi

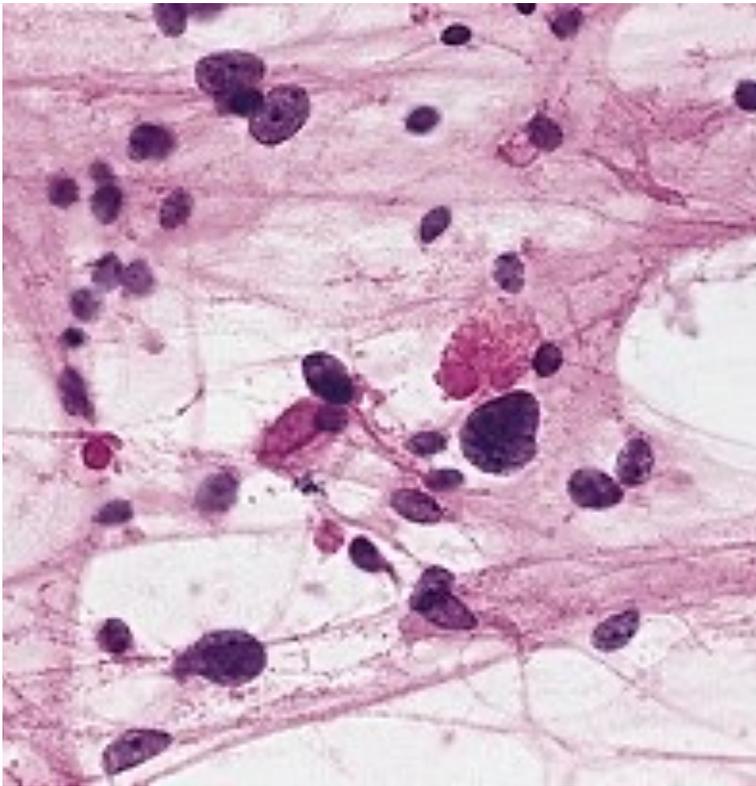
- Anamnesi + EON
- TC può rivelare una massa nel IV ventricolo.
- RMN encefalo e midollo
- Esami di laboratorio con funzionalità tiroidea
- Audiometria
- Ecocardiogramma e prove di funzionalità respiratoria
- Rachicentesi

Molecular subtype	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Prevalence	10- 15 %	25%	25%	35%
Age	10-12 years old	< 16 years old	< 3 years old	Children
Gender	1:1	1:1	2:1	3:1
Location	Midline 4 th ventricle	Cerebellar vermis	Midline 4 th ventricle	Midline 4 th ventricle
Pathology	Classic, rare LCA	DN, classic, LCA	Classic, rarely LCA	Classic, rarely LCA
Metastasis	5 - 10%	15-20%	45%	30-40%
Recurrence	Rare	Local	Metastatic	Metastatic
Common driver genetic mutation	1.CTNNB1 (90%)-WNT 2.DDX3X (50 %) 3.SMARCA4 (25%) 4.TP53 (<20 %)	1.TERT (83%) 2.PTCH1 (45%) -SHH 3.TP53 (15%) 4.SUFU (10 %) 5.SMO (rare) 6.MYCN (rare) 7.GLI2 (very rare)	1.GFI1(30 %) 2.MYC (10-20 %) 3.PVT1 (10 %) 4.SMARCA4 (rare) 5.OTX2 (very rare)	1. KDM6A (15 %) 2.SNCAIP (10%) 3.MYCN (5%) 4.CDK6 (rare) 5.GFI1 (very rare)
Chromosome alteration	Monosomy 6	Loss of 9q (PTCH1)	Isochromosome 17q	Isochromosome 17q
MYC status	+	+	+++	-
5-year survival	>90%	70%	40%	70-80%

DOI: 10.5306/wjco.v14.i3.117 Copyright ©The Author(s) 2023.

Il nuovo sistema di **classificazione dei sottogruppi** ha facilitato lo sviluppo di terapie più mirate volte ad interrompere le vie di trasduzione del segnale per la trasformazione fenotipica.

ASTROCITOMA PILOCITICO



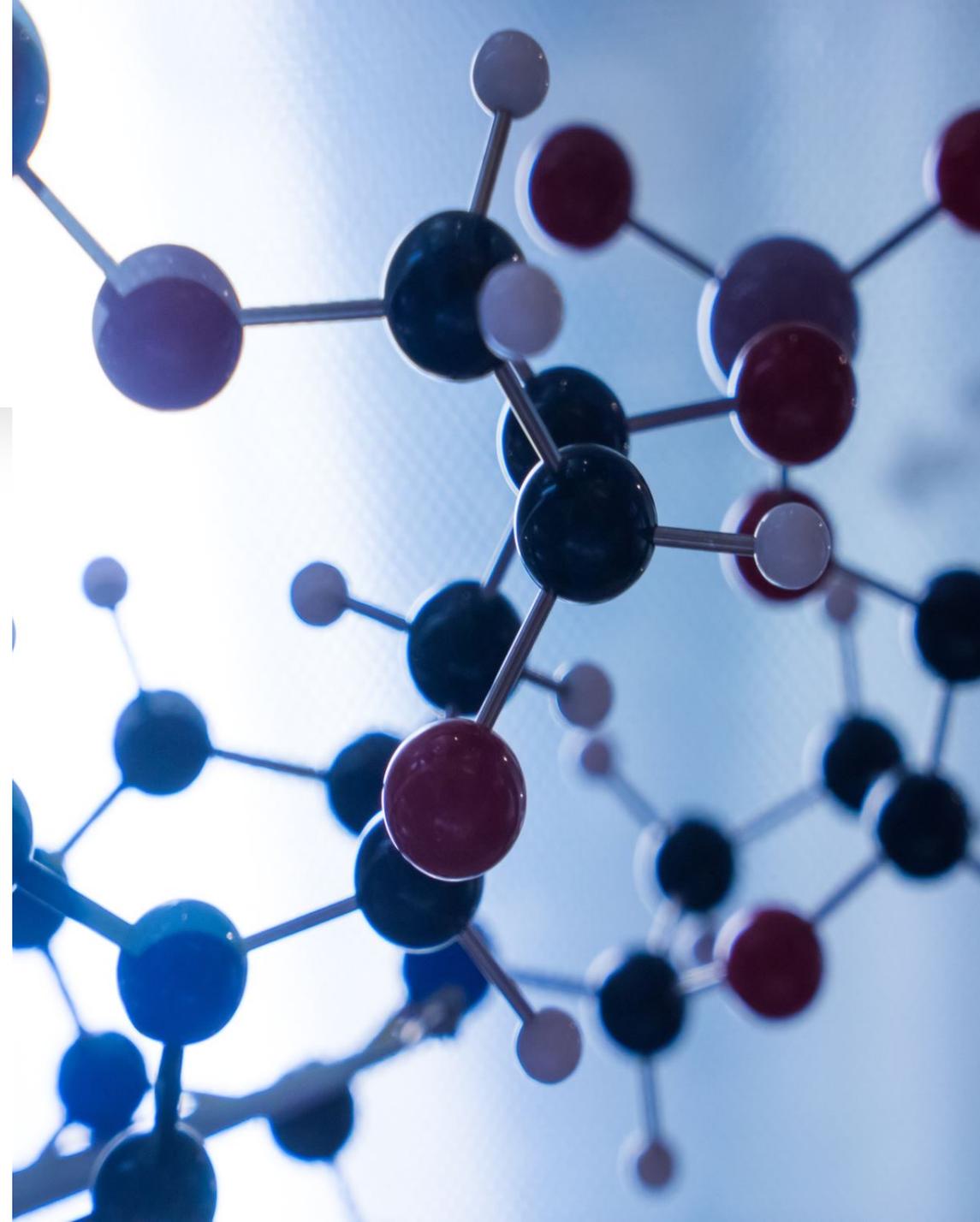
- Variante istologica distinta dei gliomi
- Rappresenta il 15% di tutti i tumori SNC nella popolazione pediatrica e il 5% dei gliomi
- Localizzazione **prevalente nel cervelletto**, ma può presentarsi anche a livello di **ipotalamo** (nella variante di Astrocitoma Pilomixoide che colpisce i neonati), **tronco encefalico**, **vie ottiche (> pazienti con NF1)**, **midollo spinale e, nei giovani adulti, gli emisferi.**
- Prognosi eccellente: sopravvivenza a 10 anni del **90%**



- Assume tipicamente le caratteristiche di un tumore a **basso grado**, caratterizzato da **crescita lenta** e rara disseminazione.
- **Pattern bifasico**, presenta peculiari processi fibrillari simili a capelli che si estendono a partire da una popolazione monomorfa di astrociti atipici.
- Lesione nodulare generalmente circoscritta rispetto ai tessuti adiacenti, caratterizzata da una **crescita infiltrativa limitata** e variabile formazione di cisti macro e microscopiche.
- Altamente vascolarizzato

CARATTERISTICHE MOLECOLARI

- Il sottotipo pediatrico, a livello molecolare, presenta spesso alterazioni che interessano il pathway delle **MAPK** e mutazioni a carico di alcuni geni come ***NF1***, ***BRAF***, ***KRAS***, ***PTNPN11***, ***NTRK***, ***RAF1*** E ***SRGAP3***.
- Il gene *BRAF* codifica per una proteina essenziale al controllo del ciclo e della proliferazione cellulare: una mutazione a suo carico causa la sostituzione di un aminoacido di valina con uno di glutammato a livello del codone 600 della proteina risultante, provocando la formazione di ***BRAF*^{V600E}**.
- Questa alterazione si ritrova nel 75% dei casi di astrocitoma pilocitico ed è predittiva di un tumore a **lenta crescita** e a localizzazione prevalentemente **extracerebellare**.



SINTOMI

Per le localizzazioni **cerebellari** i sintomi comprendono:

- Atassia a cui può associarsi nistagmo
- Deficit a carico dei nervi cranici
- Segni di ipertensione endocranica (cefalea, nausea, vomito)

Se colpite le **vie ottiche**:

- perdita dell'acuità visiva e restringimento del campo

A livello **ipotalamico**:

- diabete insipido
- pubertà precoce
- squilibri elettrolitici

L'ostruzione al passaggio del liquor può portare a idrocefalo con rapido deterioramento.



DIAGNOSI

- Anamnesi ed esame obiettivo neurologico.
- Alla TC si presenta come una massa di natura cistica con nodulo murale, segno patognomonico ma non esclusivo di PA, evidenziabile maggiormente con mezzo di contrasto.
- La RMN encefalo evidenzia con maggiore accuratezza le caratteristiche del tumore; RM rachide con e senza mezzo di contrasto per eventuale coinvolgimento del midollo.
- Analisi del liquido cefalorachidiano.
- Biopsia stereotassica: permette di determinare il grado del tumore.

TRATTAMENTO

- Resezione chirurgica se possibile (radiochirurgia stereotassica)
- Chemioterapia
- Radioterapia

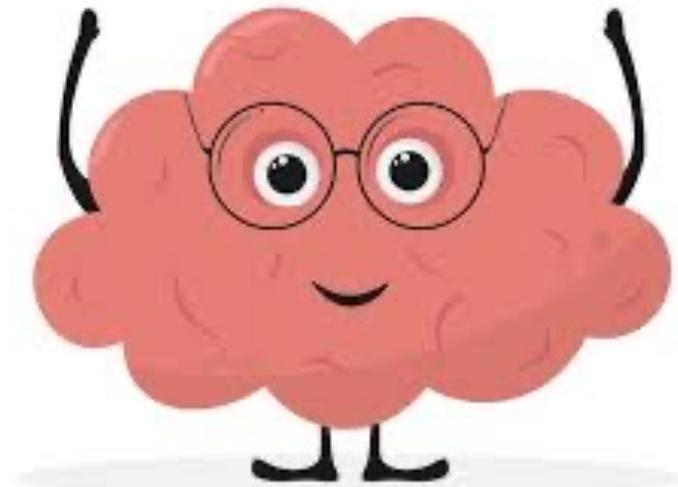
GLIOMA PONTINO INTRINSECO DIFFUSO

- Rappresenta circa il 10% di tutti i tumori del SNC e l'80% di tutti i gliomi del tronco encefalico che si verificano nei bambini.
- L'età media alla diagnosi è compresa tra 6 e 7 anni con una distribuzione per sesso relativamente uguale.
- Con una sopravvivenza globale mediana di soli 9-11 mesi, il DIPG rappresenta la principale causa di morte correlata al tumore al cervello nei bambini.
- È comune la disseminazione a tutto il SNC: la malattia è stata identificata a livello di midollo (63%), mesencefalo (63%), ventricoli laterali (63%), cervelletto (56%), talamo (56%), lobo frontale (25%) e ippocampo (25%).



SINTOMI

- I pazienti presentano spesso la triade: **atassia, deficit piramidali e paralisi del VI nervo cranico.**
- Quest'ultimo è presente nella stragrande maggioranza dei bambini alla diagnosi e di solito è il primo segno di DIPG.
- Qualsiasi potenziale sintomo correlato con durata >6 mesi va in DD con: **astrocitoma pilocitico, tumore embrionale, patologia demielinizzante o vascolare.**



DIAGNOSI

- Accurata anamnesi ed EON.
- RM encefalo con e senza mdc: rileva una massa espansiva a livello del ponte e interessamento dell'arteria basilare.
- RM rachide in toto per evidenziare eventuali disseminazioni
- PL non viene eseguita di routine in bambini con DIPG, ma può essere presa in considerazione per determinare la malattia metastatica e evidenziare le caratteristiche molecolari in pazienti senza evidenza di idrocefalo.
- Biopsia stereotassica se l'imaging non è sufficiente: permette di studiare le caratteristiche molecolari per eventuali clinical trials.



TRATTAMENTO

- **Desametasone:** trattamento iniziale per stabilizzare i sintomi neurologici, da sospendere in vista di terapie sistemiche che devono attraversare la BEE.
- **Terapia radiante** d'emergenza e **chirurgia** in caso di idrocefalo a rapida progressione.
- **Radioterapia focale:** rimane lo standard di cura per i bambini affetti da DIPG e aumenta complessivamente la sopravvivenza di circa 3 mesi.
- **Terapie palliative.**



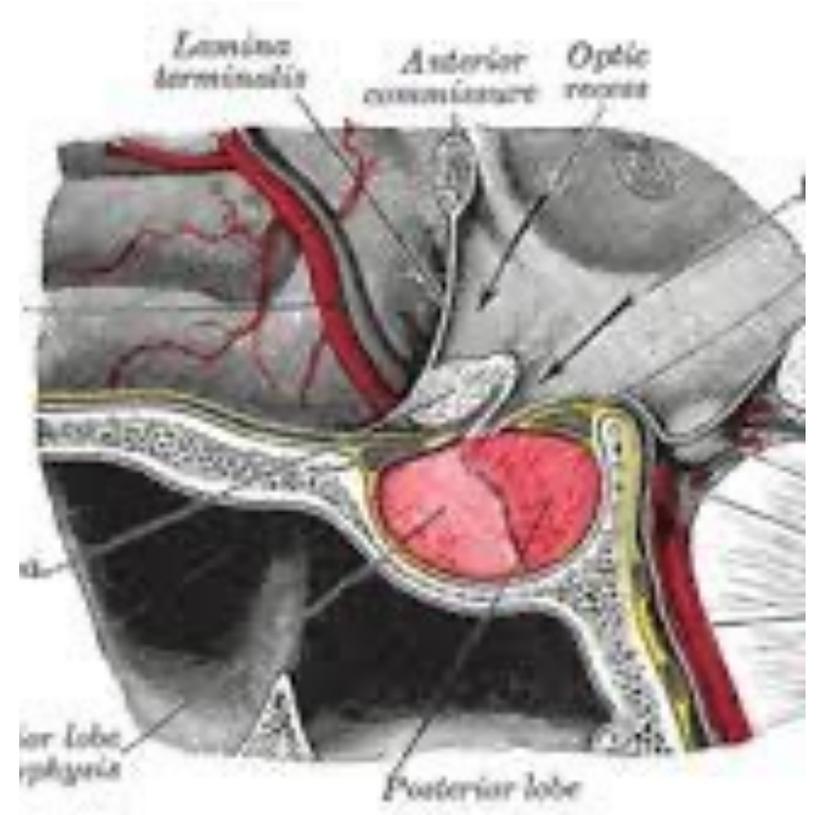
PROSPETTIVE FUTURE DI TRATTAMENTO

Il bersaglio su cui si stanno concentrando le ricerche è il **disialogangloside GD2**, particolarmente adatto nella terapia antitumorale data la sua elevata presenza all'interno delle cellule tumorali e limitata espressione nei tessuti sani.

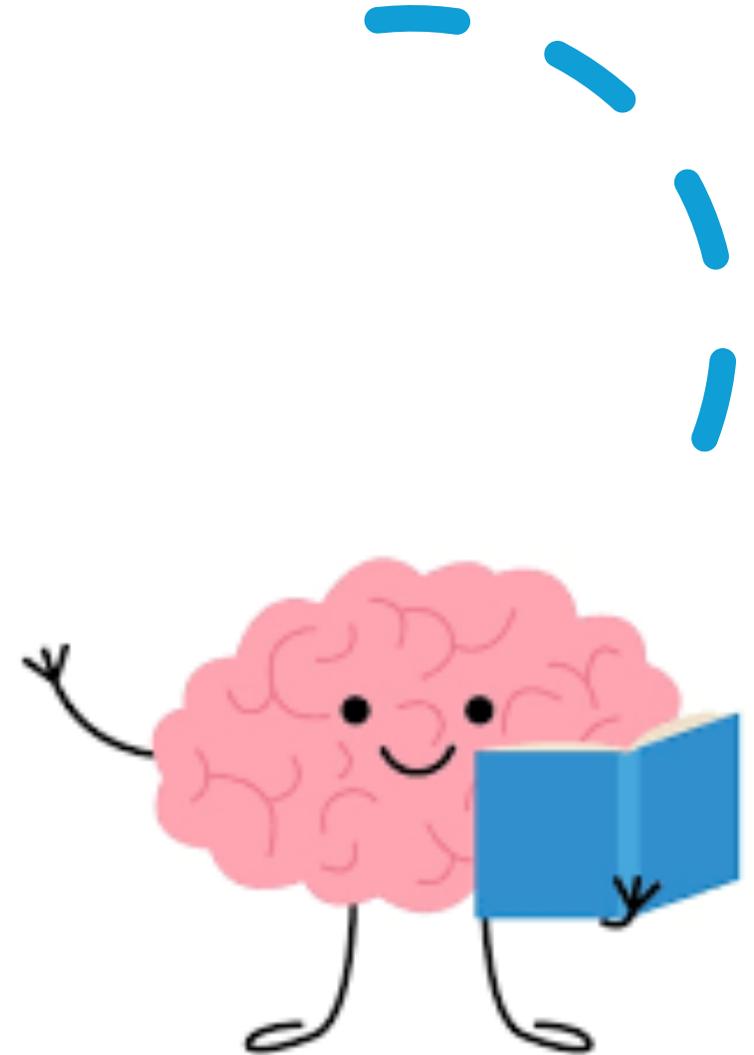
La terapia con **GD2-CAR T** si è dimostrata efficace nel trattamento del DIPG sia in vitro che in vivo, mostrando ottime potenzialità per i successivi studi clinici.

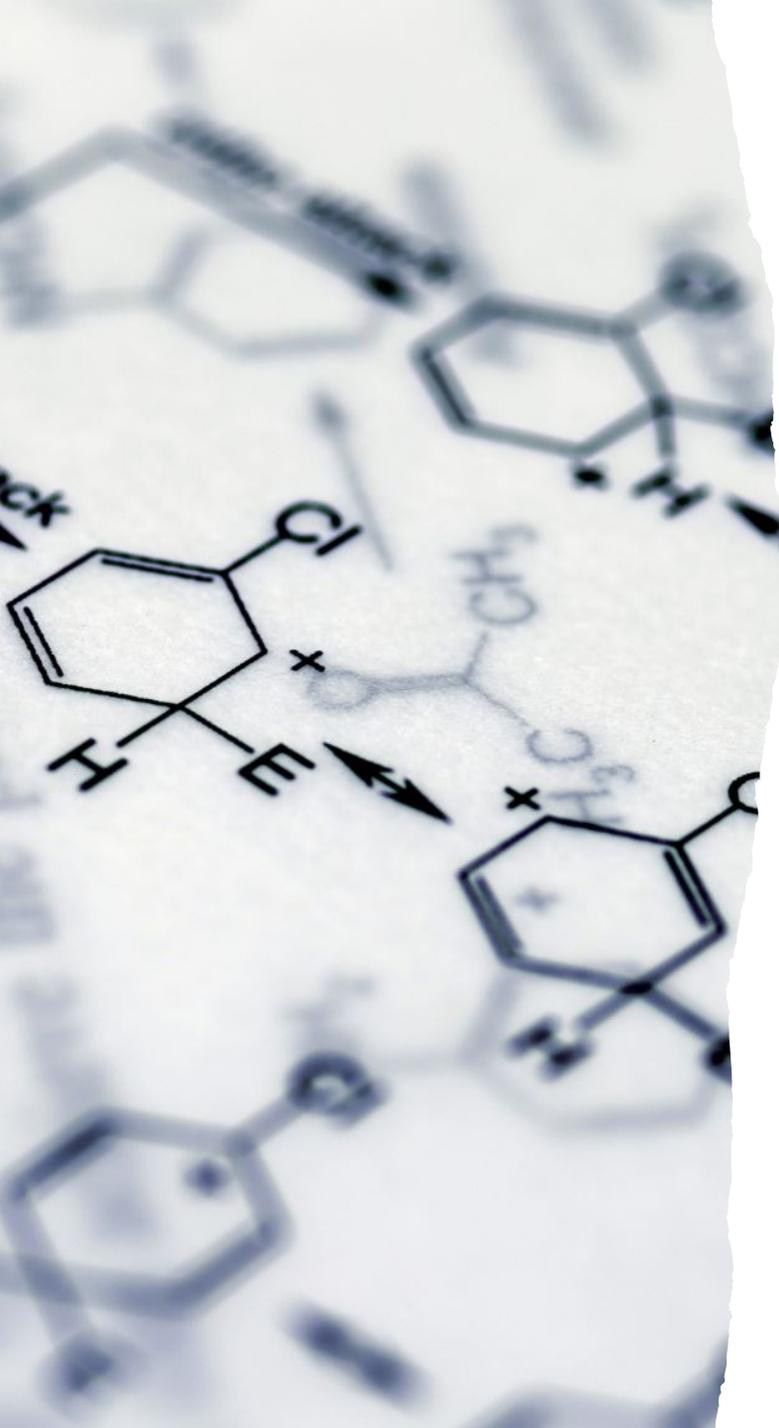
CRANIOFARINGIOMA

- I craniofaringiomi (CP) sono tumori intracranici rari, istologicamente benigni
- Originano dalle cellule epiteliali residue della sacca di Rathke
- Si verificano sia in età pediatrica che adulta
- Possono essere suddivisi in due sottotipi istologici:
 - **CP adamantinoso (ACP)**
 - **CP papillare (PCP)**
- Spesso localizzati in prossimità di strutture cerebrali importanti per lo sviluppo fisico e mentale, lungo gli assi ipofisi-ipotalamici dalla sella turcica al terzo ventricolo.
- A causa della varietà di sintomi, la diagnosi viene spesso fatta tardivamente (5-12 mesi).

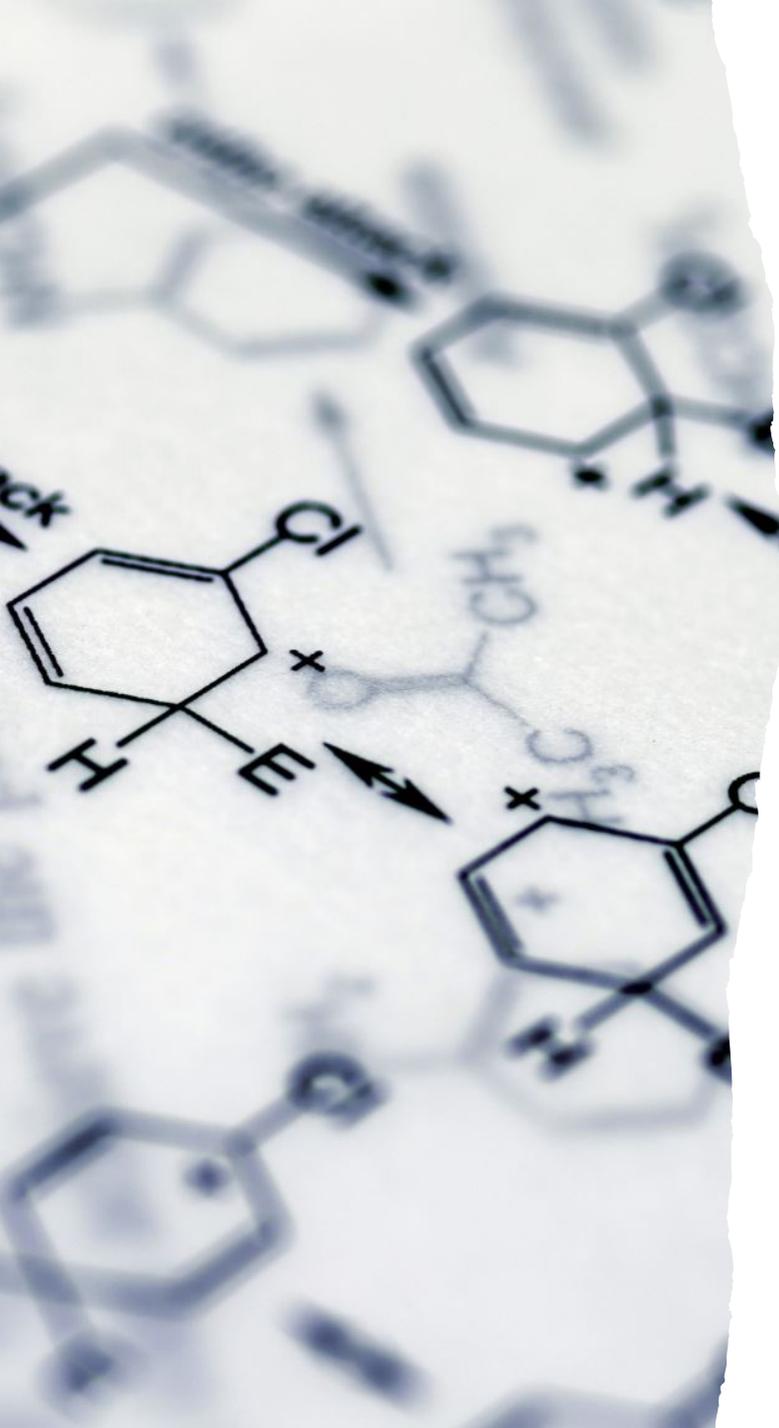


- L'incidenza è di 0,5-2,5 casi per milione di abitanti.
- L'età pediatrica (<18 anni alla diagnosi) costituisce il sottogruppo più numeroso di CP (30-50%).
- I CP ad insorgenza infantile rappresentano dall'1,2% al 4,6% di tutti i tumori intracranici nei pazienti pediatrici.
- Gli ACP presentano una distribuzione bimodale dell'età (5-15 e 45-60 anni alla diagnosi).
- PCP è invece raro in età pediatrica

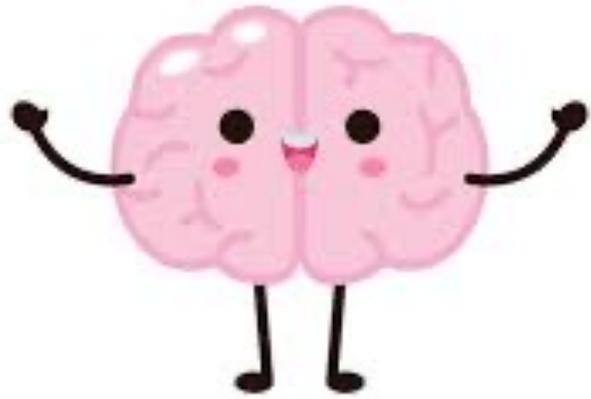




- Gli ACP sono formati da una componente cistica "motor oil-like" e da una componente solida e spesso contengono calcificazioni facilmente identificabili alla tomografia computerizzata (TC). Istologicamente, contengono noduli di cheratina umida, uno strato basale di cellule palissate, gliosi circostante e formazione di fibre di Rosenthal.
- Gli ACP presentano mutazioni nel gene *CTNNB1*, che codifica per il regolatore della via di segnalazione WNT β -catenina.
- Diverse mutazioni in altri componenti della via di segnalazione WNT possono, in rari casi, contribuire alla patogenesi del sottotipo ACP.

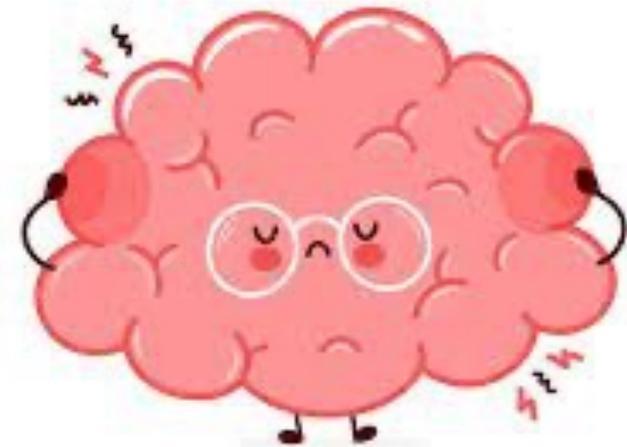


- Al contrario, le PCP sono raramente calcificate, per lo più solide e meglio circoscritte.
- Le PCP presentano quasi esclusivamente una mutazione somatica del gene *BRAF*^{V600E} (cromosoma 7, esone 15).
- Questa mutazione porta all'attivazione della via di segnalazione MAPK, che determina una proliferazione cellulare incontrollata.
- Risultati promettenti sono stati ottenuti da terapie con gli inibitori di BRAF (ad es. vemurafenib o dabrafenib).



- I CP hanno origine nella regione sellare/parasellare.
- Spesso coinvolgono il terzo ventricolo, il chiasma ottico e la ghiandola pituitaria.
- Nel 95% dei casi si osserva una componente soprasellare.
- La localizzazione del tumore puramente soprasellare è osservata nel 20%-41% dei casi, mentre quella soprasellare e intrasellare nel 53%-75% dei casi. Una localizzazione puramente intrasellare si osserva solo nel 5%-6% dei casi.
- Metastasi e recidive a distanza si verificano raramente e sono principalmente causate da cellule disperse durante l'intervento.

- I sintomi primari comprendono cefalea e nausea causate dall'aumento della pressione intracranica.
- Altre manifestazioni cliniche possono essere disturbi visivi (62-84%) e carenze endocrine (52-87%).
- Il 40-87% dei pazienti presenta almeno un deficit ormonale al momento della diagnosi.
- L'aumento di peso, dovuto all'obesità ipotalamica, è presente in circa un terzo dei pazienti e tende a manifestarsi più tardi, poco prima della diagnosi.
- Tassi di crescita patologicamente ridotti prima della diagnosi di PC sono osservati in pazienti già a 12 mesi di età.





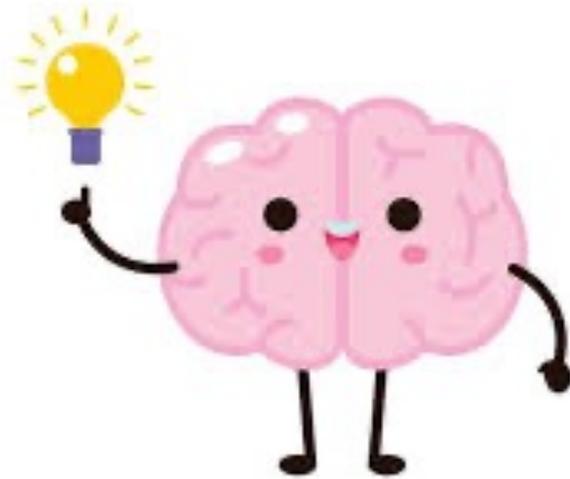
Diagnosi

- E' essenziale una stadiazione iniziale standardizzata per quanto riguarda le dimensioni e la localizzazione del CP basata sulla risonanza magnetica (RM) per la qualità diagnostica e per le decisioni di trattamento adeguate al rischio.
 - **Grado HI 0:** i tumori della sella senza contatto con le strutture ipotalamiche sono classificati come coinvolgimento ipo- talamico
 - **Grado HI I:** contatto o compressione dell'ipotalamo anteriore che non coinvolge i corpi mammillari
 - **Grado HI II:** presenta dislocazione, compressione o distruzione dell'intero ipotalamo, comprese le strutture ipotalamiche anteriori, i corpi mammillari e le strutture ipotalamiche posteriori.
- **TC** dovrebbe essere eseguita in CP per individuare le calcificazioni.

TRATTAMENTO

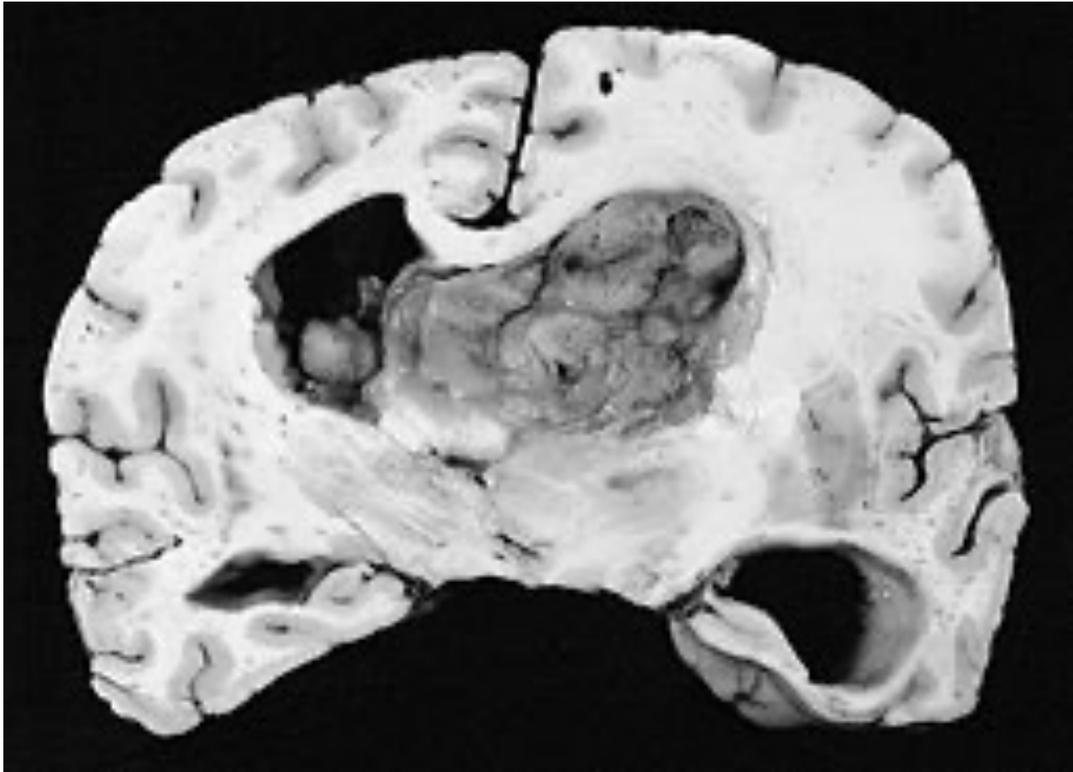
- La localizzazione anatomica rende il trattamento molto impegnativo. Sono disponibili diverse modalità di trattamento, come la neurochirurgia, l'irradiazione, le terapie adiuvanti o mirate.
- L'**approccio chirurgico** per la resezione del tumore varia a seconda della localizzazione del tumore e dell'HI preoperatorio. L'obiettivo resta quello di una resezione totale sicura, quando possibile.
- In caso di ingrossamento cistico ricorrente, la decompressione può essere ottenuta posizionando un catetere intracistico e aspirando ripetutamente il liquido cistico.
- L'**irradiazione** con tecniche di conformazione tridimensionale ad alta precisione viene eseguita nei pazienti pediatrici affetti da CP perché il tumore di solito ha un confine netto e una bassa infiltrazione nel tessuto sano rispetto ad altre neoplasie maligne del SNC.
- I tassi di sopravvivenza libera da progressione a 10 e 20 anni dopo la radioterapia basata sui fotoni sono rispettivamente del 95% e del 54%.



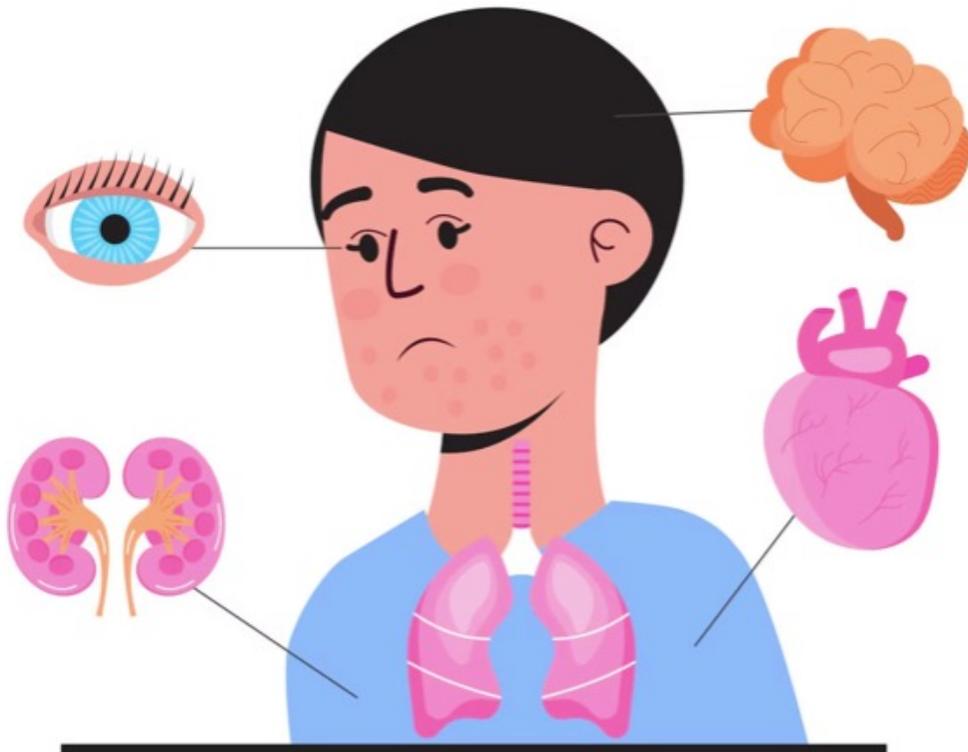


- L'instillazione di **agenti intracistici** attraverso un serbatoio sottocutaneo è un'opzione terapeutica promettente non solo per le CP monocistiche ricorrenti, ma anche per il trattamento primario in pazienti molto giovani con disfunzione monocistica, che consente di risparmiare tempo posticipando la RT o un secondo intervento chirurgico fino all'età avanzata.
- L'interferone alfa sembra essere un potenziale agente terapeutico.
- Un'indagine multinazionale ha dimostrato che la progressione delle cisti è stata ritardata dall'interferone alfa intracistico rispetto alla precedente terapia per le lesioni cistiche.
- L'effetto terapeutico non influenza le componenti solide del CP.

ASTROCITOMA SUBEPENDIMALE A CELLULE GIGANTI (SEGA)



- E' un glioma a basso grado
- Si trova quasi esclusivamente in pazienti con Sclerosi Tuberosa (TSC)
- Insorge nel 10-20% dei pz con TSC, dalla seconda decade di vita
- A lenta crescita
- A partenza dalla parete del ventricolo laterale, tipicamente vicino al forame di Monro
- Lesione nodulare ben circoscritta rispetto al cervello adiacente. Molto rari i casi di propagazione e di malignizzazione
- Morbidità e mortalità sono funzione della localizzazione più che tumore stesso



SCLEROSI TUBEROSA

- Facomatosi a trasmissione autosomica dominante
- Più frequentemente causata da mutazioni de novo nei geni *TSC1* (amartina) o *TSC2* (tuberina)
- Formano un eterodimero che inibisce l'attività di mTOR
- La perdita di inibizione è la causa delle caratteristiche cliniche della malattia, che comprendono manifestazioni renali, polmonari, neurologiche, dermatologiche e cardiologiche.
- In letteratura si individuano le cellule della cresta neurale come potenziale cellula d'origine per la maggior parte dei reperti classici della TSC.

CRITERI DIAGNOSTICI

- **Diagnosi certa:** 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 2 minori
- **Diagnosi possibile:** 1 criterio maggiore o almeno 2 criteri minori
- **Diagnosi genetica:** variante patogenetica in *TSC1* o *TSC2*

Major Criteria	Minor Criteria
Hypomelanotic macules (≥ 3 ; at least 5 mm diameter)	“Confetti” skin lesions
Angiofibroma (≥ 3) or fibrous cephalic plaque	Dental enamel pits (≥ 3)
Ungual fibromas (≥ 2)	Intraoral fibromas (≥ 2)
Shagreen patch	Retinal achromic patch
Multiple retinal hamartomas	Multiple renal cysts
Multiple cortical tubers and/or radial migration lines	Nonrenal hamartomas
Subependymal nodule (≥ 2)	Sclerotic bone lesions
Subependymal giant cell astrocytoma	
Cardiac rhabdomyoma	
LAM*	
Angiomyolipomas (≥ 2)*	

Abbreviations:

LAM = Lymphangiomyomatosis

- La maggior parte dei neonati con TSC sperimenterà la prima crisi prima dell'anno di età.
- I primi tipi di crisi che si verificano nella TSC possono essere spasmi infantili, crisi focali o entrambi.
- Gli spasmi infantili spesso non sono accompagnati da ipsaritmia.
- Il controllo delle crisi deve essere considerato un'emergenza medica nei neonati con TSC, poiché l'epilessia refrattaria è fortemente correlata a esiti negativi dello sviluppo e delle capacità cognitive.
- Il trattamento preventivo con **vigabatrin**, prima dell'insorgenza delle crisi ma in presenza di un tracciato patologico, può fornire un ulteriore beneficio nel prevenire o ritardare l'insorgenza delle crisi.
- Se la risoluzione del pattern di ipsaritmia sull'EEG (quando presente) o la riduzione degli spasmi infantili non si verificano entro due settimane, è possibile aggiungere come terapia di seconda linea:
 - **ormone adrenocorticotropo (ACTH)**
 - **ACTH sintetico**
 - **prednisolone.**

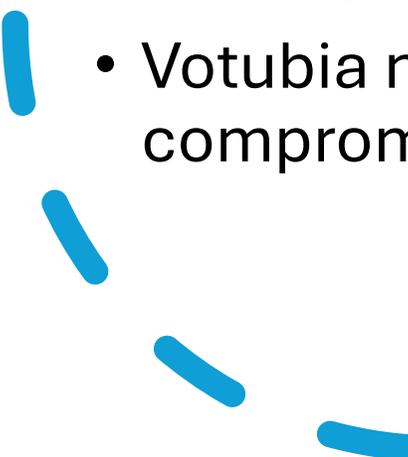
- L'inibitore di mTOR (**everolimus**) e una formulazione specifica di **cannabidiolo** sono stati specificamente valutati in studi clinici controllati e randomizzati per il trattamento delle crisi epilettiche nella TSC e sono risultati efficaci e ben tollerati.
- Entrambi sono ora approvati da molte autorità regolatorie per il trattamento aggiuntivo delle crisi epilettiche associate alla TSC.
- Non esistono dati di efficacia comparativa che permettano di raccomandare farmaci antiepilettici specifici, everolimus o cannabidiolo rispetto a un altro in un particolare paziente.

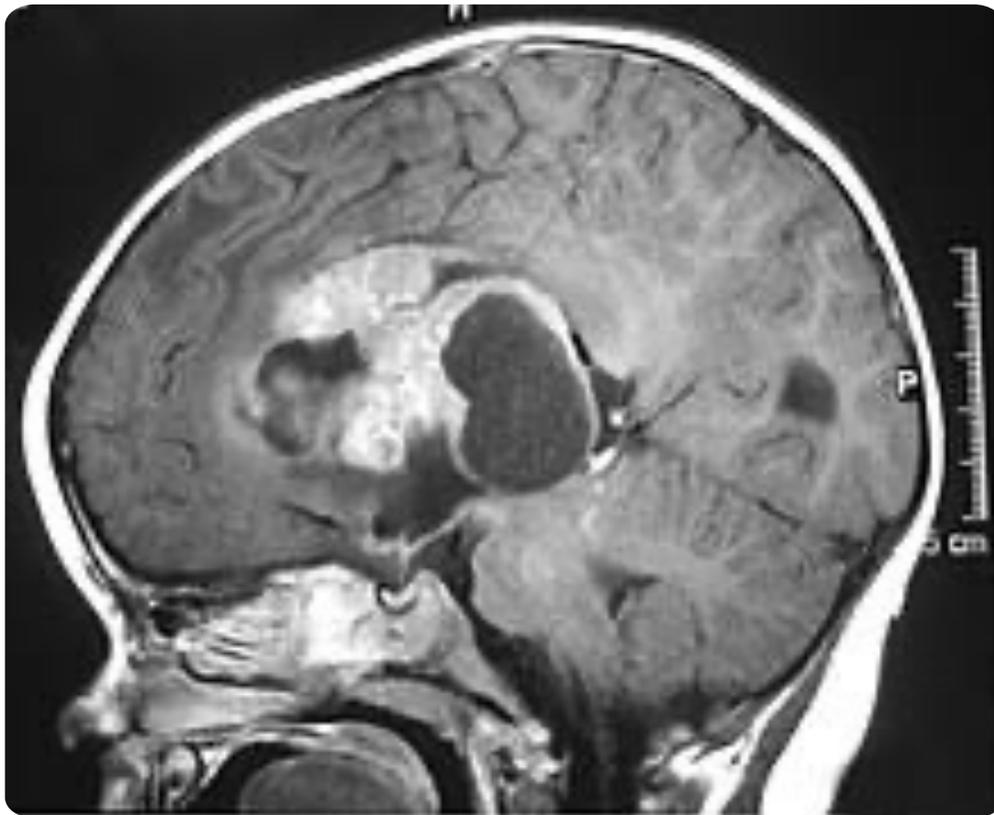
L'intervento chirurgico per l'epilessia dovrebbe essere preso in considerazione per i pazienti con TSC refrattaria, in particolare dopo il fallimento di tre farmaci.



Votubia (everolimus)

- Votubia è indicato per il trattamento di pazienti con SEGA associato a TSC che richiedono un intervento terapeutico ma non sono trattabili con intervento chirurgico.
- Il dosaggio è calcolato individualmente sull'Area di Superficie Corporea (BSA) usando la formula di Dubois.
- La dose iniziale raccomandata di Votubia è $4,5 \text{ mg/m}^2$.
- Le concentrazioni minime di everolimus nel sangue devono essere valutate:
 - almeno 1 settimana dopo l'inizio del trattamento per i pazienti di età <3 anni
 - 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per i pazienti di età ≥ 3 anni.
- La dose deve essere titolata per ottenere concentrazioni minime di 5-15 ng/ml. La dose può essere aumentata per raggiungere il range terapeutico e ottenere l'efficacia ottimale, a condizione che sia tollerata.

- 
- Il volume del SEGA deve essere valutato approssimativamente 3 mesi dopo l'inizio della terapia con Votubia, con successivi aggiustamenti della dose tenendo in considerazione le variazioni in volume del SEGA, le corrispondenti concentrazioni minime, e la tollerabilità.
 - Quando è stata raggiunta una dose stabile, le concentrazioni minime devono essere monitorate ogni 3 – 6 mesi nei pazienti che subiscono modifiche della superficie corporea, o ogni 6 – 12 mesi nei pazienti con una superficie corporea stabile, per tutta la durata del trattamento.
 - Votubia non è raccomandato per i pazienti di età <18 anni con SEGA e compromissione epatica.
- 



TUMORE TERATOIDE/RABDOIDE

Il tumore teratoide/rabdoide atipico, altrimenti detto AT/RT dall'inglese *Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor*, è un raro tumore maligno del SNC che colpisce più frequentemente bambini molto piccoli, spesso di età inferiore ai 3 anni.

Le cellule del tumore presentano un'inattivazione del gene **SMARCB1** → rimangono prive di controllo e si replicano ed espandono liberamente, portando allo sviluppo di tumori.

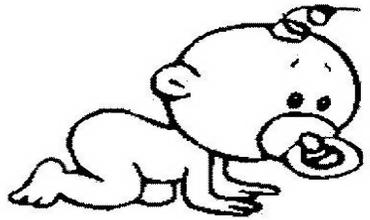
Localizzazione:

- 60%: fossa cranica posteriore (cervelletto);
- 40%: altre regioni del cervello.

Sintomi

Lattanti:

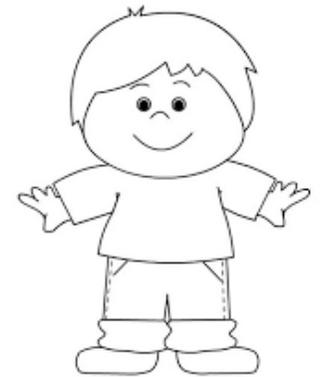
- Vomito;
- Sonnolenza;
- Aumento delle dimensioni del cranio (macrocrania).



www.zitfengenerotolocebingezib.com

Bambini:

- Visione doppia (diplopia);
- Impossibilità a sorreggere il capo;
- Alterazioni delle espressioni del volto causate dal coinvolgimento dei nervi cranici (deficit del VII) .



www.kartodigital.com

Talvolta possono essere presenti anche cefalea, disturbi dell'equilibrio, paralisi di una parte del corpo (emiplegia) e crisi epilettiche.

Diagnosi

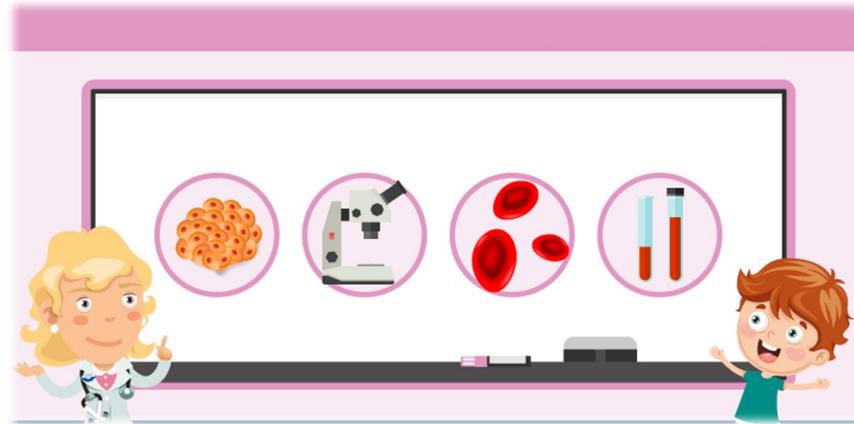
- Anamnesi;
- EON;
- TC;
- RM cervello e midollo;
- PL;
- PET TC;
- Indagine istologica post-asportazione (assenza di proteina INI1, perché sintetizzata da *SMARCB1*).

Trattamento

- Intervento chirurgico;
- Chemioterapia ev o intratecale/intraventricolare;
- Radioterapia (>12 mesi);
- Terapia palliativa.

Prognosi:

Estremamente sfavorevole, soprattutto nei neonati, con una sopravvivenza media di 0,5-2 anni dalla diagnosi.



Tumori del midollo spinale: forme più frequenti

- Data la rarità di questi tumori, la diagnosi precoce può essere difficile.
- La presentazione è determinata dalla posizione e dalle dimensioni del tumore. La crescita indolente di molti di questi tumori può causare sintomi aspecifici per mesi o anni. Al contrario, i tumori a crescita più rapida o quelli che comprimono strutture neurologiche critiche possono causare una progressione così drammatica dei sintomi clinici che porta a una visita e a una diagnosi tempestive.
- Il dolore localizzato al collo o alla schiena è il sintomo più comune.
- Altri sintomi includono astenia, sciatica e deficit sensoriali. Disfunzioni vescicali e/o intestinali raramente precedono i deficit motori o sensoriali e di solito sono indice di una malattia più avanzata.
- Un terzo dei pazienti con tumori spinali intramidollari può presentare scoliosi.
- Il mal di schiena da tumori intradurali è spesso peggiore di notte quando il paziente è in posizione supina, mentre il dolore da tumori ossei è di solito costante ed esacerbato dal movimento.



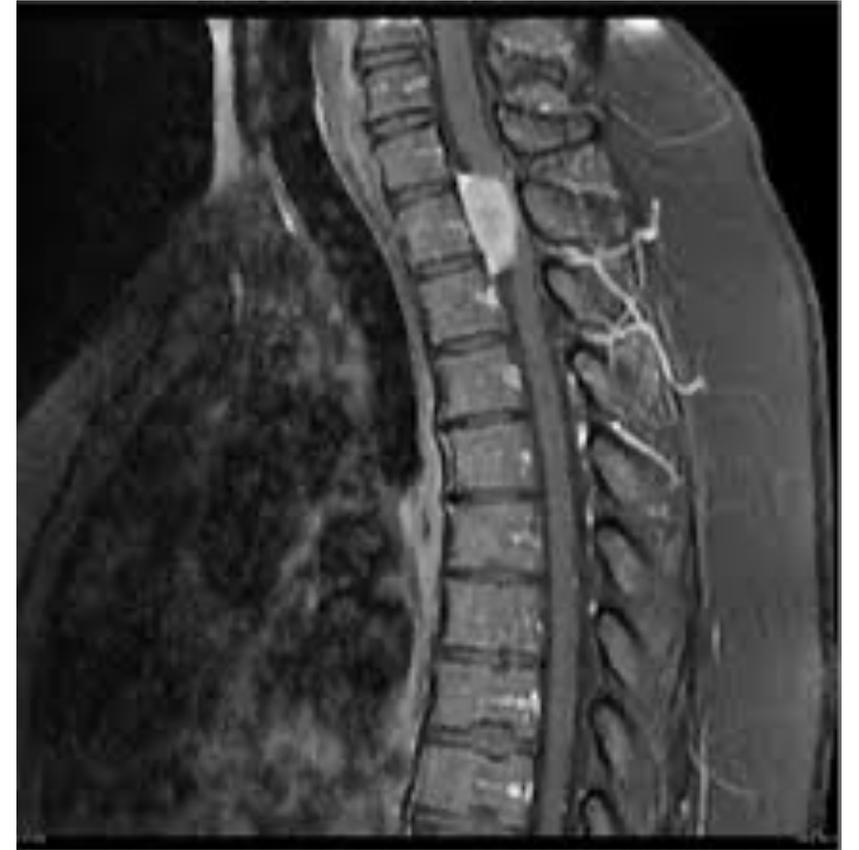
I tumori extramidollari intradurali



- Circa il 25% dei tumori intraspinali nei bambini.
- Questi tumori derivano o sono contenuti interamente nella dura.
- Chiamati "extramidollari" perché possono comprimere ma, in generale, non invadono il midollo spinale.
- I tumori più comuni sono i meningiomi, che rappresentano il 4% dei tumori spinali. Altri tumori intradurali extramidollari sono il neurofibroma, lo schwannoma, l'ependimoma mixopapillare e i tumori dermoidi/epidermoidi.

Meningioma

- I meningiomi spinali sono lesioni a livello della dura tendenzialmente a lenta crescita e che interessano più frequentemente la regione cervicale o toracica.
- I bambini maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine.
- Possono essere associati alla neurofibromatosi 2.
- Alla RM sono tipicamente isointensi all'imaging pesato in T1 e T2, con un enhancement di contrasto omogeneo.
- Istologicamente simili ai meningiomi intracranici.
- Resezione chirurgica completa è il gold standard.
- Spesso è necessaria la resezione della dura associata al meningioma, che deve essere riparata per evitare la fuoriuscita di liquor. Dopo la resezione subtotale, è necessario eseguire RM seriate per monitorare la crescita del tumore.
- In presenza di una quantità significativa di tumore residuo, la radiochirurgia stereotassica può essere utile per controllare la progressione del tumore.

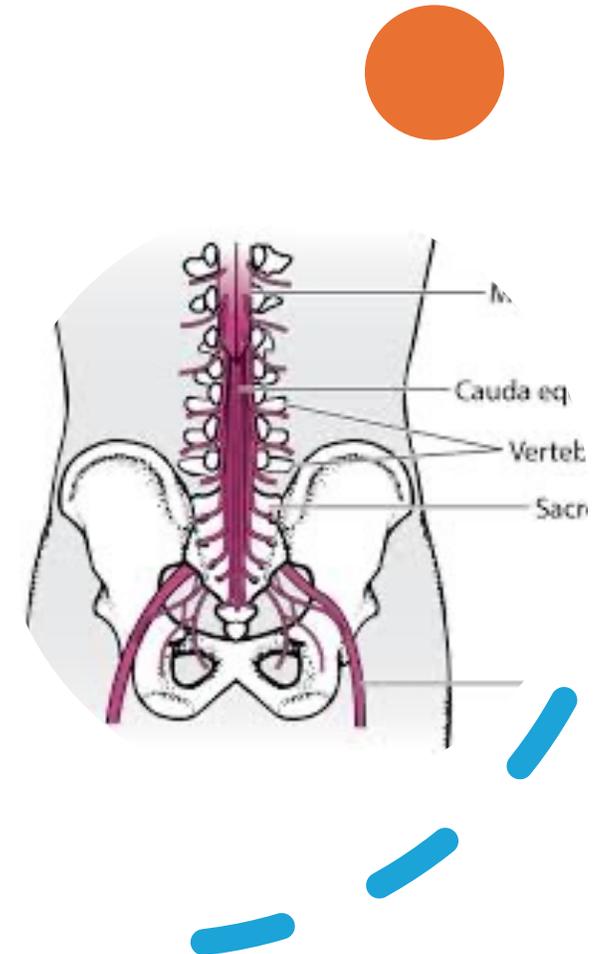


Ependimoma mixopapillare

- Rappresenta circa il 15% dei tumori spinali pediatrici.
- Origina più comunemente dal filum terminale.
- Spesso avvolge più radici nervose e occasionalmente può invadere il cono midollare.
- Tipici sintomi di presentazione sono il dolore alla schiena e le disfunzioni neurologiche dovute alla compressione delle radici nervose e della cauda equina.
- Consigliata la RM midollo in toto poiché la disseminazione subaracnoidea è un'entità rara ma nota. Tipicamente isointensi in T1 e iperintensi in T2.
- Sebbene la resezione totale sia il trattamento ideale per questi tumori, il rischio di lesioni alle radici nervose o di danni al cono midollare può consentire solo una resezione subtotale di queste lesioni.
- La radiochirurgia adiuvante migliora i tassi di controllo locale, ma può esporre il bambino a un piccolo rischio di mielopatia indotta dalle radiazioni.

Schwannoma e Neurofibroma

- Derivano entrambi dalle cellule di Schwann, che formano la guaina mielinica dei nervi periferici.
- Più comunemente coinvolgono i nervi sensoriali
- Considerati tumori benigni, in genere possono crescere molto prima della diagnosi.
- Alla RM appaiono isointensi in T1 e sempre iperintensi in T2.
- La resezione chirurgica di queste lesioni è la modalità di trattamento principale.
- Gli schwannomi possono spesso essere resecati in toto con la conservazione della funzione nervosa, poiché il tumore raramente invade il nervo stesso.
- I neurofibromi spesso non possono essere resecati completamente senza sacrificare il nervo.
- La radioterapia post-operatoria non è raccomandata, poiché i neurofibromi non dispongono di un normale meccanismo di riparazione del DNA.
- La chemioterapia e le radiazioni sono generalmente riservate ai tumori maligni.



I tumori intramidollari del midollo spinale

- Sono tumori rari nella popolazione pediatrica.
- Derivano da cellule provenienti dal midollo spinale. Pertanto, anche piccole lesioni possono avere conseguenze cliniche significative.
- Si trovano più comunemente nella colonna vertebrale cervicale o toracica.
- Gli astrocitomi sono i più comuni nei bambini, soprattutto quelli piccoli. Gli ependimomi sono il secondo tipo più comune nei bambini, ma sono raramente riscontrati in pazienti di età inferiore ai 3 anni. Altri tumori includono gangliogliomi, emangioblastomi, teratomi e tumori metastatici.



ASTROCITOMI

- 60% dei tumori intramidollari.
- Possono essere associati a sindromi genetiche come NF, TSC e sd. di Turcot.
- Questi tumori espandono il midollo spinale e di solito sono localizzati in modo eccentrico sulla sezione assiale.
- Possono avere lesioni cistiche associate.
- La gestione dipende dal grado del tumore e dalle dimensioni della lesione.
- Sebbene una puntura lombare possa essere utile per la diagnosi, una biopsia è spesso necessaria per ottenere una diagnosi accurata.
- La scala di classificazione WHO ha applicazioni pratiche per la gestione clinica dei pazienti:
 - Il glioblastoma multiforme (WHO grado IV) ha una prognosi infausta e la chirurgia non offre alcun beneficio per questi pazienti.
 - L'astrocitoma pilocitico, l'astrocitoma diffuso e l'astrocitoma anaplastico (rispettivamente di grado WHO I, II e III) beneficiano della resezione chirurgica.
- Radioterapia è riservata ai pazienti con tumori ad alto grado o con tumore residuo significativo, o ai bambini che non sono in grado di tollerare un nuovo intervento.
- Chemioterapia è riservata a pazienti con tumori ad alto grado o in caso di disseminazione del tumore.

EPENDIMOMI

- Gli ependimomi del midollo spinale derivano dalle cellule ependimali che rivestono il canale centrale e dalle cellule del ventricolo terminale nel filum terminale.
- Lesioni generalmente benigne, ben circoscritte, che possono essere sottoposte a resezione totale.
- Nei casi di resezione incompleta, generalmente è raccomandata l'irradiazione locale.
- Outcome a lungo termine dopo l'intervento è più favorevole rispetto agli astrocitomi spinali infiltranti.
- Si trovano più comunemente nel rachide cervicale. Tuttavia, questi tumori possono essere presenti in tutto l'asse spinale.
- Possono dare deficit di sensibilità, parestesie, anchilosi, deficit motori fino a tetraplegia o paraplegia e disturbi urinari.
- Alla RM queste lesioni sono isointense in T1 e iperintense sulle immagini pesate in T2.
- Spesso presentano cisti rostrali e/o caudali adiacenti al tumore.



Bibliografia

- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffiatti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
- Larouche V, Huang A, Bartels U, Bouffet E. Tumors of the central nervous system in the first year of life. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Dec;49(7 Suppl):1074-82.
- El-Ayadi M, Ansari M, Sturm D, Gielen GH, Warmuth-Metz M, Kramm CM, von Bueren AO. High-grade glioma in very young children: a rare and particular patient population. *Oncotarget.* 2017 Sep 08;8(38):64564-64578.
- Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, Stearns DS, Wolff JE, Wolinsky Y, Letterio JJ, Barnholtz-Sloan JS. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;16 Suppl 10(Suppl 10):x1-x36.
- Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, McKean-Cowdin R, Fisher JL, Lupo PJ, Partap S, Schwartzbaum JA, Scheurer ME. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Dec;23(12):2716-36.
- Oi S, Kokunai T, Matsumoto S. Congenital brain tumors in Japan (ISPN Cooperative Study): specific clinical features in neonates. *Childs Nerv Syst.* 1990 Mar;6(2):86-91.
- Carstensen H, Juhler M, Bøgeskov L, Laursen H. A report of nine newborns with congenital brain tumours. *Childs Nerv Syst.* 2006 Nov;22(11):1427-31.
- Alamo L, Beck-Popovic M, Gudinchet F, Meuli R. Congenital tumors: imaging when life just begins. *Insights Imaging.* 2011 Jun;2(3):297-308.
- Isaacs H. II. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol.* 2002 Nov;27(5):333-42.
- Parkes SE, Muir KR, Southern L, Cameron AH, Darbyshire PJ, Stevens MC. Neonatal tumours: a thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol.* 1994;22(5):309-17.
- Isaacs H. Perinatal (congenital and neonatal) neoplasms: a report of 110 cases. *Pediatr Pathol.* 1985;3(2-4):165-216.
- Goyal N, Kakkar A, Singh PK, Sharma MC, Chandra PS, Mahapatra AK, Sharma BS. Intracranial teratomas in children: a clinicopathological study. *Childs Nerv Syst.* 2013 Nov;29(11):2035-42.
- Severino M, Schwartz ES, Thurnher MM, Rydland J, Nikas I, Rossi A. Congenital tumors of the central nervous system. *Neuroradiology.* 2010 Jun;52(6):531-48.
- Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol.* 1999 Jul;1(3):232-50.
- McComb JG, Davis RL, Isaacs H. Extraneural metastatic medulloblastoma during childhood. *Neurosurgery.* 1981 Nov;9(5):548-51.
- Raisanen JM, Davis RL. Congenital brain tumors. *Pathology (Phila).* 1993;2(1):103-16.
- Hsu W, Jallo GI. Pediatric spinal tumors. *Handb Clin Neurol.* 2013;112:959-65.

- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-20.
- Arslanica SB, Söylemez F, Koç A. Congenital glioblastoma multiforme presented with intracranial bleeding: a case report. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Apr;39(3):427-428.
- Ndubuisi CA, Ohaegbulam SC, Ejembi GO. Paediatric brain tumours managed in Enugu, Southeast Nigeria: Review of one centre experience. *Niger Postgrad Med J.* 2018 Jul-Sep;25(3):186-190.
- Sherer DM, Onyeije CI. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal intracranial tumors: a review. *Am J Perinatol.* 1998 May;15(5):319-28.
- Lee DY, Kim YM, Yoo SJ, Cho BK, Chi JG, Kim IO, Wang KC. Congenital glioblastoma diagnosed by fetal sonography. *Childs Nerv Syst.* 1999 Apr;15(4):197-201.
- Wagle V, Melanson D, Ethier R, Bertrand G, Villemure JG. Choroid plexus papilloma: magnetic resonance, computed tomography, and angiographic observations. *Surg Neurol.* 1987 May;27(5):466-8.
- Dangouloff-Ros V, Varlet P, Levy R, Beccaria K, Puget S, Dufour C, Boddaert N. Imaging features of medulloblastoma: Conventional imaging, diffusion-weighted imaging, perfusion-weighted imaging, and spectroscopy: From general features to subtypes and characteristics. *Neurochirurgie.* 2021 Feb;67(1):6-13
- Lang SS, Beslow LA, Gabel B, Judkins AR, Fisher MJ, Sutton LN, Storm PB, Heuer GG. Surgical treatment of brain tumors in infants younger than six months of age and review of the literature. *World Neurosurg.* 2012 Jul;78(1-2):137-44.
- Shin HJ, Kwon YJ, Park HJ, Park BK, Shin SH, Kim JY, Lee SH, Kim HS, Kim DW. An infant with prenatally diagnosed congenital anaplastic astrocytoma who remains disease-free after proton therapy. *J Korean Med Sci.* 2013 Sep;28(9):1394-8.
- Feferbaum R, Diniz EM, Valente M, Giolo CR, Vieira RA, Galvani AL, Ceccon ME, Araujo MC, Krebs VL, Vaz FA. Brain abscess by *Citrobacter diversus* in infancy: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000 Sep;58(3A):736-40.
- Hakimi R, Garg A. Imaging of Hemorrhagic Stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2016 Oct;22(5, Neuroimaging):1424-1450.
- Sato J, Shimamura N, Naraoka M, Terui K, Asano K, Itou E, Ohkuma H. Long-term tumor-free survival case of congenital embryonal tumor with various pathological components. *Childs Nerv Syst.* 2013 Jun;29(6):921-6.
- Cobourn KD, Chesney KM, Mueller K, Fayed I, Tsering D, Keating RF. Isolated subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) in the absence of clinical tuberous sclerosis: two case reports and literature review. *Childs Nerv Syst.* 2024 Jan;40(1):73-78.
- Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M (2009) Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol* 16(6):691–6.
- Chan DL, Calder T, Lawson JA, Mowat D, Kennedy SE (2018) The natural history of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex: a review. *Rev Neurosci* 29(3):295–301.
- Shepherd CW, Scheithauer BW, Gomez MR, Altermatt HJ, Katzmann JA (1991) Subependymal giant cell astrocytoma: a clinical, pathological, and flow cytometric study. *Neurosurgery* 28(6):864–8
- Magri L, Galli R (2013) Mtor signaling in neural stem cells: from basic biology to disease. *Cell Mol Life Sci* 70(16):2887–98.
- Vitanza NA, Monje M. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: From Diagnosis to Next-Generation Clinical Trials. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Jul 10;21(8):37.
- Zuo P, Li Y, He C, Wang T, Zheng X, Liu H, Wu Z, Zhang J, Liao X, Zhang L. Anti-tumor efficacy of anti-GD2 CAR NK-92 cells in diffuse intrinsic pontine gliomas. *Front Immunol.* 2023 May 12;14:1145706.
- Trunin YY, Golanov AV, Konovalov AN, Pronin IN, Zagirov RI, Ryzhova MV, Kadyrov SU, Igoshina EN. Stereotaksicheskoe obluchenie v kompleksnom lechenii patsientov s intrakranial'nymi piloidnymi astrotsitomami [Stereotactic irradiation in the complex treatment of patients with intracranial pilocytic astrocytoma]. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko.* 2021;85(2):34-46. Russian.
- Otte A, Müller HL. Childhood-onset Craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Sep 27;106(10):e3820-e3836.
- Hakar MH, Wood MD. Updates in Pediatric Glioma Pathology. *Surg Pathol Clin.* 2020 Dec;13(4):801-816.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE!
