

CASE REPORT/CAS CLINIQUE

RESULTAT DU TRAITEMENT D'UN CRANIOPHARYNGIOME KYSTIQUE PAR DE LA BLEOMYCINE

RESULT OF CRANIOPHARYNGIOMA CYST TREATED BY BLEOMYCIN

BOUAZIZ Mourad ¹BELHOUCHE Ahmed Amir ¹CHAOUCHI Ismahen ¹

1. Department of neurosurgery, Faculty of medicine of Annaba, Algeria

E-Mail Contact - BOUAZIZ Mourad : [mbouaziz \(at\) hotmail \(dot\) com](mailto:mbouaziz@hotmail.com)**Mots clés :** *Craniopharyngiome, réservoir d'Ommaya, bléomycine, calcification.***Key words:** *Craniopharyngioma, Ommaya's reservoir, bleomycin, calcification*

RESUME

Introduction

Le craniopharyngiome est une tumeur bénigne qui provient de nids épithéliaux ou de zones de métaplasies squameuses liées à l'embryogenèse hypophysaire. Touchant surtout l'enfant, peut être potentiellement agressive et caractérisée par un taux élevé de récurrence après traitement chirurgical. La bléomycine représente une des molécules de chimiothérapie utilisée souvent dans le traitement insitu dans le craniopharyngiome kystique.

L'objectif de notre étude est d'évaluer les résultats clinique et radiologique du traitement d'un craniopharyngiome par la bléomycine et comparer notre expérience à celle de la littérature.

Observation

Nous avons analysé le dossier de la patiente B. Rania âgée de 11 ans. Elle présente un craniopharyngiome kystique intra et supra sellaire à extension frontale, traité par chimiothérapie intra tumorale (bléomycine), durant la période allant de 2003 à 2004 et suivi jusqu'à présent au service de neurochirurgie du CHU de Annaba- Algérie.

Résultat

La patiente présentait à son admission une hypertension intracrânienne et une somnolence depuis 24 heures d'où sa ponction en urgence à travers le réservoir d'Ommaya déjà placé auparavant dans un autre service de neurochirurgie. Quatre mois plus tard, la patiente a bénéficié d'un cycle de chimiothérapie étalé sur une période de 20 jours, la dose totale de bléomycine était de 51,5mg soit 2 à 3 mg par dose avec un espacement de 48 à 72 heures ; le volume de la tumeur avant la chimiothérapie était de 46 mm dans son grand axe, à la fin du traitement par la bléomycine, nous constatons une calcification total du kyste après un contrôle scannographique en 2007.

Conclusion

Le traitement du craniopharyngiome par la bléomycine insitu a donné des résultats satisfaisants. Notre expérience est la première à l'échelle nationale. En espérant que cette expérience se généralise en Algérie afin de mieux nous éclairés à l'avenir.

ABSTRACT**Introduction**

The craniopharyngioma is a benign tumor with results from epithelial nests or zones of squamous metaplasia associated with pituitary embryogenesis. Affecting especially children, can be aggressive and potentially characterized by a high rate of recidivism after surgery. Bleomycin is a one of drogues, more usually in the treatment of the craniopharyngioma.

The aim of our study was to evaluate the clinical and radiological treatment's result of craniopharyngioma by bleomycin and compare our experience with that of literature.

Materials and methods

We have analyzed the record of B. R 11 years old, female, with a cystic craniopharyngioma intra and supra sellar with frontal extension. Treated by intra-tumor chemotherapy (bleomycin), during the period from 2003 to 2004 and followed up currently in the department of Neurosurgery, university hospital of Annaba- Algeria.

Result

At the admission, the patient had intracranial hypertension and sleepiness during 24 hours, that's why his emergency puncture through the Ommaya reservoir already placed before. Four months later the patient received one cycle of chemotherapy in 20 days, total dose of bleomycin was 51.5 mg, 2 to 3 mg per day with a spacing of 48 to 72 hours. The volume of the tumor before chemotherapy was 46 mm in major axis, the treatment's result by bleomycine, after scanner control made in 2007 was a total calcification of the cyst.

Conclusion

We report the first experience of this treatment in Algeria. We hope this experience is widespread in Algeria to make us better informed.

INTRODUCTION

Les craniopharyngiomes représentent entre 3 et 4% des tumeurs intracrâniennes à tout âge. Chez l'enfant elle représente entre 8 à 13% des tumeurs cérébrales se répartissant ainsi : 17% des tumeurs sustentorielles et 54% des tumeurs de la région sellaire et chiasmatique (7). Sa nature histologique bénigne, sa localisation profonde, ses rapports anatomiques avec les structures de la base, ses atteintes visuelles, endocriniennes, neuro-intellectuelles et le risque élevé de récurrence après chirurgie, ont poussé les médecins à chercher d'autres alternatives thérapeutiques à la chirurgie. De très grands progrès ont été réalisés dans la chimiothérapie et la radiothérapie. L'instillation insitu de produits radioactifs dans les craniopharyngiomes se fait depuis plusieurs années dans les formes kystiques. La bléomycine et un produit qui fait partie de cet arsenal thérapeutique depuis plus de vingt ans (12).

Le premier rapport sur le traitement des craniopharyngiomes par la bléomycine insitu a été publié en 1985 par Takahashi (12), qui a traité une série de sept patients avec de bons résultats (9,12).

OBSERVATION

La patiente B.R. âgée de 11 ans originaire et demeurant à Souk Ahras, première d'une fratrie de trois enfants, écolière, a été admise au service de neurochirurgie le 22 février 2003 pour prise en charge d'un syndrome d'hypertension intracrânienne fait, de céphalées en casque, de vomissements et des troubles visuels à type de diminution de l'acuité visuelle avec flou visuel. La patiente était somnolente depuis 24 heures.

Le début de la symptomatologie remonte à deux ans, marqué par l'installation progressive de céphalées en casque rebelles au traitement antalgique, aggravées par les mouvements de la tête, soulagées par les

<http://ajns.paans.org>

vomissements et la position couchée; motifs pour lesquels la patiente a consultée en ambulatoire et fût orientée au service de neurochirurgie de l'hôpital central de l'armée où le diagnostic a été posé et un réservoir d'Ommaya a été placé dans la cavité kystique.

L'examen clinique au moment de son hospitalisation retrouvait: des troubles de la conscience à type de somnolence, le score de Glasgow était estimé à 11/15. L'IRM cérébral objectivait une lésion expansive bien limitée faisant plus de 46 mm de grand axe, de siège sellaire avec une extension suprasellaire infiltrant le troisième ventricule, le rostrum du corps calleux, le gyrus subcallosus droit et étendue aux noyaux gris centraux et au bras antérieur de la capsule interne droite. Le processus est responsable d'un discret effet de masse sur la ligne médiane. Cette dernière est discrètement déplacée vers le côté controlatérale ainsi qu'une hydrocéphalie sus jacente. Le chiasma optique est soulevé et refoulé vers l'arrière (Fig. 1).

RESULTATS

Une ponction du kyste de 20 cc du liquide kystique à travers le réservoir d'Ommaya a entraîné un soulagement immédiat avec reprise de l'état de conscience. Elle a été refaite lors d'un deuxième épisode de coma un mois après. Le liquide retiré était noirâtre type « huile de moteur », il a été adressé à la cytologie qui a confirmé le diagnostic de craniopharyngiome. L'examen ophtalmologique n'a rien révélé. Les bilans endocriniens explorant l'axe hypothalamo-hypophysaire et biologique sont normaux. Devant ces données cliniques et la radiologie qui montrait un craniopharyngiome uniquement kystique, nous avons décidé de traiter par instillation insitu par la bléomycine. Notre conduite était la suivante :

- vérification de l'étanchéité du kyste avant l'administration de la bléomycine.
- Avant chaque administration de la bléomycine : 2 cc de liquide tumoral sont retirés, et un dosage de LDH pour le suivi biochimique.
- La dose de bléomycine délivrée était de 3mg dans presque toutes les cures sauf pour la première, elle était de 1,5 mg et la dernière de 0,5 mg (tableau 1).
- L'intervalle entre chaque injection était de 24h à 72h
- La dose totale de bléomycine délivrée pendant tout le protocole chimiothérapique (20 jours) était de 51,5mg (tableau 1).
- Des contrôles scannographiques ont été réalisés pour le suivi de l'évolution du kyste (fig. 2,3).

Le suivi scannographique du kyste, pendant plusieurs années a révélé sa calcification progressive (fig.2). La dernière TDM cérébrale fait le 14 juillet 2007 a montré une calcification totale du kyste. Au cours du suivi, le kyste intraventriculaire non symptomatique a spontanément régressé (fig.3).

DISCUSSION

L'incidence du craniopharyngiome est de 1,3 par million/d'années-personnes (12). Cette tumeur est beaucoup plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. La distribution de ces tumeurs est bimodale avec un pic d'incidence à 5-14 ans; un autre chez l'adulte âgé de 65-74 ans (15,16). La prédominance est masculine avec un pourcentage de 54.55% soit un ratio hommes / femmes de 55/45 (5,10).

Les signes cliniques sont dominés par des céphalées et des troubles de la conscience. Dans la série de Simonin (10), ils sont présents dans 50% des cas, et ont représenté le seul symptôme révélateur dans 20% des cas. L'obnubilation présente chez notre patiente, elle est rarement notée dans la littérature. Elle est rapportée par Simonin avec une fréquence de 1% (10).

L'hypertension intracrânienne présente une fréquence est comprise entre 14% et 75% des cas et l'hydrocéphalie est retrouvée dans 32% à 66% des cas (1,5,8,9,10). Les troubles psycho-intellectuels sont rapportés dans 30% des cas (1,5,8,10). Notre patiente, elle a présenté des troubles de la conscience à type de somnolence et des céphalées faisant partie du syndrome d'HIC.

L'atteinte visuelle a été rapportée comme signe révélateur dans 48 à 68% des cas et présente dans 20% à 30% des cas (8,9,10,15).

Les perturbations endocriniennes sont présentes dans 20 à 59% des cas. L'insuffisance antéhypophysaire a été observée dans 86.3 à 90% des cas. Le retard de croissance, le diabète insipide et l'obésité sont souvent rapportés (1,2,8,10,11,13).

Le réservoir placé dans la cavité kystique a permis la vidange du kyste et surtout l'injection de la bléomycine (8,10).

En 1966, Umezawa a rapporté l'intérêt de l'utilisation de la bléomycine, antibiotique au départ (13). La bléomycine est très active dans le traitement du carcinome épidermoïde de la peau. Ils partagent la même origine embryologique et en raison de cette similitude, elle fut utilisée pour traiter les formes kystiques des craniopharyngiomes (4). Le premier rapport sur le traitement des craniopharyngiomes par la bléomycine a été publié en 1985 par Takahashi et al. (12), qui a traité une série de sept patients avec de bons résultats.

La dose régulièrement instillée de bléomycine dans notre étude était de 3mg, sauf pour la première dose 2mg et la dernière dose 1,5mg, ainsi la dose totale répartit sur 20jours est de 51,5mg (tableau 1). Dans l'expérience de Lyon (9), la dose utilisée varié de 30 à une dose maximale de 150 mg, avec une dose moyenne de 60 mg. L'intervalle des injections était de 24 à 72 heures alors que dans l'expérience sud coréenne l'intervalle était de 2 à 7jours (7,8). Les différents dosages rapportés dans la littérature ont été résumés dans le tableau 2.

Buckell a démontré que la LDH était très élevé (2000 à 3000 unités/mml) dans les liquides kystiques et surtout la fraction la plus lente des LDH iso-enzymes(L5) qui est le témoin de la glycolyse anaérobie est particulièrement augmentée (3, 10).

L'évolution est parfois grave sur le plan endocrinien, l'équipe de Marseille à rapporté que 11 patients sur les 24 traités, ont présenté une insuffisance du système endocrinien : 06 patients ont présenté un déficit en hormone de croissance, 02 on eu une hypothyroïdie, 03 ont présenté une carence corticale des surrénales et 04 patients ont présenté un diabète insipide (8).

Cinq enfants sont guéris en utilisant la bléomycine intra kystique avec réduction de la taille du kyste sans disparition complète de ce dernier à la première I.R.M de contrôle, un an plus tard 03 enfants avaient une disparition complète du kyste (8). Au cours du suivi, il avait disparu chez 12 patients et a été réduit à 30% de son volume initial avec stabilisation des lésions chez 06 autres patients (8).

Tout le long de son suivi, notre patiente n'a présenté aucune récurrence kystique, confirmé par les différentes TDM cérébrales (figures 2,3) dont elle a bénéficiée. Notre cas est comparable aux résultats d'une jeune fille âgé de 11 ans ayant bénéficié du même protocole thérapeutique que notre patiente, rapportée par Takahashi dont la taille de la composante kystique était diminuée d'au moins 80% un an après (12).

Takahashi a noté une réduction de la portion kystique chez 04 des 07 patients avec craniopharyngiome à prédominance kystique et 03 décès chez les porteurs d'un craniopharyngiome solide ou mixte (12).

Mottolèse a rapporté que sur 24 patients (16 craniopharyngiomes kystiques ou mixtes et 08 récurrences de craniopharyngiomes kystique.) ayant subis un traitement à base de bléomycine intrakystique et noté la disparition de 09 kystes et la diminution de la taille des 15 autres après un suivi de 2 à 10 ans (9).

Les résultats semblent définitifs, car, jusqu'à présent nous n'avons pas enregistré une augmentation du volume du craniopharyngiome chez notre patiente et elle n'a présenté aucune perturbation sur le plan clinique (8). La calcification progressive du kyste a pu se faire jusqu'à calcification totale et réduction importante de sa taille (figure 2).

Le kyste intraventriculaire révélé par la TDM au cours de l'évolution n'a pas été rapporté dans la littérature (figure 3).

Notre patiente a repris sa scolarité normalement avec une bonne réinsertion sociale. Parmi les dix-huit patients traités par l'équipe de Marseille, 16 étaient en âge scolaire. Quatorze suivaient un programme d'enseignement normal et deux un programme d'aide (8). Les résultats de l'évolution et de la survie des patients traités par bléomycine dans la littérature ont été résumés dans le tableau 3.

CONCLUSION

Le traitement du craniopharyngiome kystique par la bléomycine a donné des résultats satisfaisant à long terme. Chaque cas de craniopharyngiome doit être géré individuellement selon les données cliniques et radiologiques. Notre patiente est le premier cas traité par bléomycine en Algérie. Dans l'espoir que cette expérience se généralise dans notre pays, afin d'avoir de meilleurs données sur l'évolution des craniopharyngiomes traités par bléomycine et qu'il aura sa place dans l'arsenal thérapeutique.

Tableau 1. Répartition des doses de bléomycine délivrée, de quantité de liquide kystique prélevé, de dosage du LDH et des incidents rapportés

Table 1. Distribution of dose of bleomycin delivered, quantity of cystic fluid taken, determination of LDH and incidents reported

Date	Dose de bléomycine (mg)	Quantité de liquide kystique (cc)	Dosage de LDH (UI/L)	Observation
17/06/2003	2	1,5	716	Hypersomnie
19/06/2003	3	3	716	Céphalée
22/06/2003	3	1	681	/
25/06/2003	3	1	577	/
26/06/2003	/	1	580	/
28/06/2003	3	2	580	/
01/07/2003	3	1	611	/
06/07/2003	3	1	589	/
09/07/2003	3	1,5	619	/
12/07/2003	3	1	771	/
15/07/2003	3	/	707	/
19/07/2003	3	1	731	/
21/07/2003	3	1,5	584	/
23/07/2003	3	1	511	/
26/07/2003	3	1,5	547	/
28/07/2003	3	1,5	675	/
30/07/2003	3	1,5	634	/
02/08/2003	3	1,5	638	/
15/02/2004	1,5	0,5	816	/
Total	51,5			

Tableau 2: Les dosages de la bléomycine utilisés dans les craniopharyngiomes kystiques selon la littérature.

Table 2: Measurements of bleomycin used in cystic craniopharyngiomas in the literature.

Auteur	Dosage par jour (mg)	Dosage maximum (mg)	Intervalle
Takahashi, 1985	1-5	95	Chaque 2ème jour
Broggi, 1994	3-5	42	Chaque 2ème jour
Cavalheiro, 1996	10	80	Chaque jour
Zanon, 1998	2-10	60	Chaque 2ème jour
Hader, 2000	2-5	115	Chaque 2ème jour
Savas, 2000	7	56	Chaque jour
Mottolèse, 2001	3	150	Chaque 2ème jour
Alen, 2002	5	75	Chaque 2ème jour
Park, 2002	2-5	180	2-7 jours
Jiang, 2002	5	120	Chaque jour
Hernandez, 2002	5	84	2 fois par semaine
Caceres, 2005	2	60	Chaque semaine
Auteurs	3	51,5	Chaque 2ème jour

Tableau 3 : le suivi et la survie des patients traités par la bléomycine dans les craniopharyngiomes kystiques selon la littérature.

Table 3: followed and the survival of patients treated with bleomycin in cystic craniopharyngiomas in the literature.

Auteur	Patient	Suivi (ans)	Survie (%)
Takahashi, 1985	7	5	57
Broggi, 1994	19	7	43
Frank, 1995	6	1	0
Cavalheiro, 1996	1	1	100
Sagoh, 1997	1	19	0
Zanon, 1998	21	1-6	61
Hader, 2000	7	2,5	57
Mottolèse, 2001	18	1-6	94
Alen, 2002	1	1,5	100
Park, 2002	10	2,8	60
Hernandez, 2002	4	3,2	50
Jiang, 2002	9	0.5-2	80-100
Caceres, 2005	2	8	100
Auteurs	1	7	100

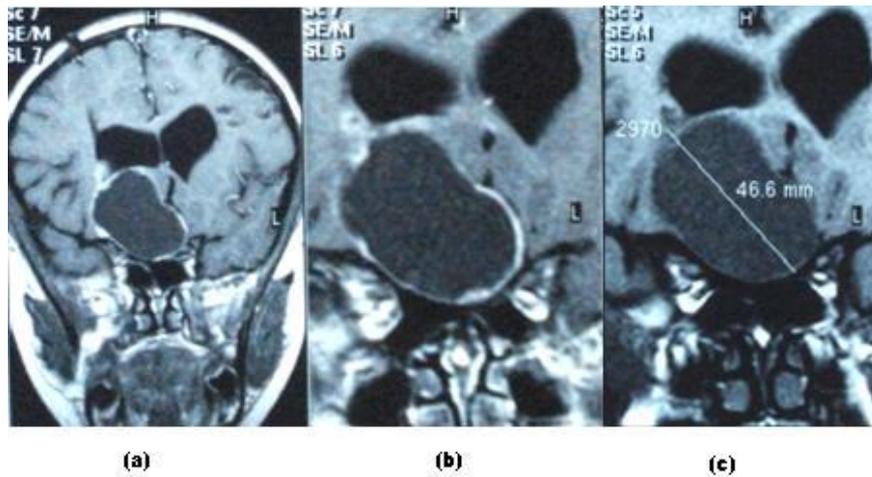


Figure 1

- ▶ IRM. Coupe coronale (a), (b) et (c). Tumeur en hyposignal en T1 de 46,6mm de grand diamètre.
- ▶ MRI. coronal section (a), (b) and (c). Tumor hypointense on T1. 46.6 mm large diameter

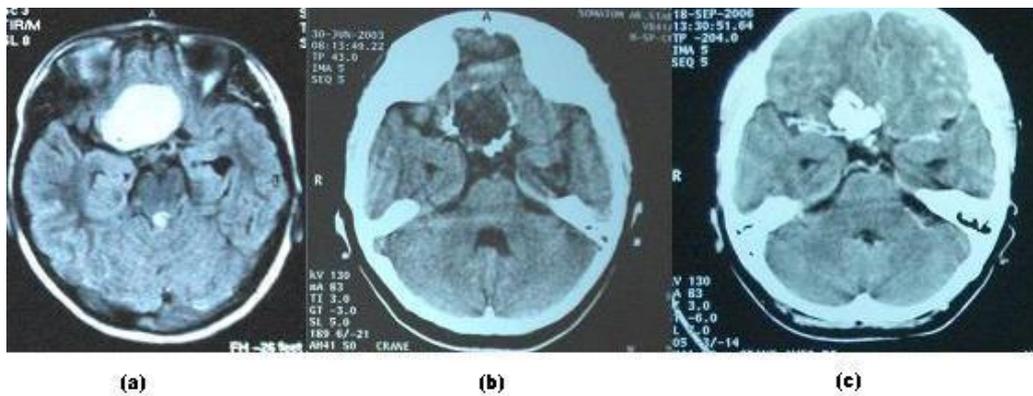


Figure 2

- ▶ (a) IRM en 2003, T2 craniopharyngiome kystique hyper intense avant le traitement, (b) calcification des parois du kyste à la TDM en 2004 et (c) calcification totale du kyste à la TDM en 2006
- ▶ (a) MRI hyper intense cystic craniopharyngioma in T2 before treatment (b) CT in 2004, cyst walls (c) CT in 2006, total calcification of the cyst

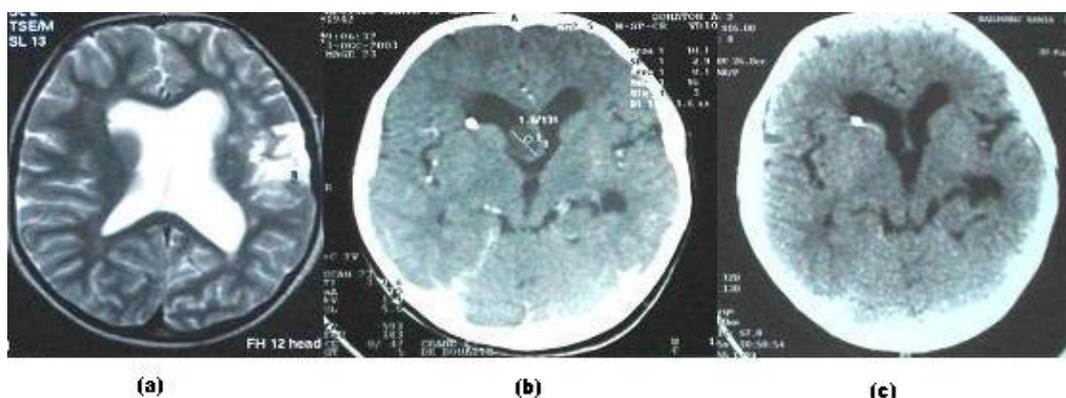


Figure 3

- ▶ (d)IRM en 2003, dilatation ventriculaire, (e) TDM en 2004 kyste intraventriculaire, (f) TDM en 2006 disparition spontanée du kyste
- ▶ (d)MRI in 2003, ventricular dilatation, (e) CT in 2004 intraventricular cyst, (f) CT in 2006 spontaneous disappearance of the cyst

REFERENCES

1. BANNA M . Craniopharyngioma : based on 160 cases. Br.J.Radiol. 1976, 49, 206-223.
2. BUCHER H, TORRESANI T ,BRADER A, FROESCH; Insulin-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone deficient children with excessive, normal or decreased longitudinal growth after operation for craniopharyngioma N.Engl. J. Med 1983. 10. 1142-1146.
3. BUCKELL M, CROMPTON MR, ROBERTSON MC, BARNES GK. Lactate dehydrogenase in cerebral cyst fluids; total activity and isoenzyme distributions as an index of malignancy. J Neurosurg. 1970 May;32(5):545-52.
4. CAVALHEIRO S, DASTOLI PA, SILVA NS, TOLEDO S, LEDERMAN H, DA SILVA MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. Childs Nerv Syst. 2005 Aug;21(8-9):719-24
5. CHOUX M, LENA G. Bases of surgical management of craniopharyngioma in children proceedings. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1979;28(2):348.
6. KIM SD, PARK JY, PARK J, LEE JB, KIM SH, LIM DJ. Radiological findings following postsurgical intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma. Clin Neurol Neurosurg. 2007 Apr;109(3):236-41. Epub 2006 Oct 13.
7. KOOS WT, MILLER MH. Intracranial tumors of infants and children. Stuttgart: Georg Thieme, 1971: pp 415. 6
8. LENA G, PAZ PAREDES A, SCAVARDA D, GIUSIANO B. Craniopharyngioma in children: Marseille experience.. Childs Nerv Syst. 2005 Aug;21(8-9):778-84.
9. MOTTOLESE C, SZATHMARI A, BERLIER P, HERMIER M. Craniopharyngiomas: our experience in Lyon. Childs Nerv Syst. 2005 Aug;21(8-9):790-8.
10. SIMONIN G, GENITORI L, LENA G, MOULENE E, CHOUX M. Crâniopharyngiome de l'enfant. Aspects endocriniens. Rev Fr Endocrinol Clin. 1993, vol. 34, no2, pp. 121-133
11. SORVA R, JÄÄSKINEN J, HEISKANEN O. Craniopharyngioma in children and adults. Correlations between radiological and clinical manifestations. Acta Neurochir (Wien). 1987;89(1-2):3-9.
12. TAKAHASHI H, NAKAZAWA S, SHIMURA T. Evaluation of postoperative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children.. J Neurosurg. 1985 Jan;62(1):120-7.
13. THOMSETT MJ, CONTE FA, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients.J Pediatr. 1980 Nov;97(5):728-35.
14. UMEZAWA H, SUHARA Y, TAKITA T, MAEDA K. Purification of bleomycins. J Antibiot (Tokyo). 1966 Sep;19(5):210-5.
15. VAN EFFENTERRE R, BOCH AL. Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. J Neurosurg. 2002 Jul;97(1):3-11.
16. VAN EFFENTERRE R, BOCH AL. Craniopharyngiomas. Ann Endocrinol (Paris). 2007 Dec; 68(6):412-21