

GRÎU CORINA¹, LITOVCECO ANATOLII^{1,2}, LUPUȘOR NADEJDA¹, CUZNEȚ LUDMILA^{1,2},
LACUSTA VICTOR¹, HADJIU SVETLANA^{1,2}

SINDROMUL DE FOSĂ POSTERIOARĂ LA COPIII OPERAȚI CU TUMORI CEREBELARE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",¹ Departamentul Pediatrie,
² IMSP Institutul Mamei și Copilului*

SUMMARY

POSTERIOR FOSSA SYNDROME IN CHILDREN OPERATED FOR CEREBELLAR TUMORS

Introduction. According to literature, posterior fossa syndrome occurs in about 30% of children after the removal of cerebellar tumors, most common being medulloblastomas. The severity and prognosis of posterior fossa syndrome are variable.

Aim of the study was to estimate symptoms of posterior fossa syndrome in children operated for cerebellar tumors in order to improve recovery.

Material and methods: In this prospective study, 14 children (aged 7 to 18 years) operated for cerebellar tumors during the years 2018-2019, who were treated in the neurosurgery department of IMSP IMC, were examined. Clinical and neurophysiological examinations were performed.

Results. In an average interval of 24 - 144 hours after the surgery, 12 (85.7%) children developed posterior fossa syndrome that lasted from a few weeks to 6.5 months: balance and coordination disorders – 9 (64.3%), speech and communication disorders (cerebellar mutism) – 6 (42.8%), impaired motor control and hypotonia – 12(85.7%), eating disorders – 5 (35.7%), emotional lability – 12 (85.7%), cognitive disorders and learning difficulties – 7 (50%), vegetative disorders (bradycardia, orthostatic syncope, hypotension, hyperhidrosis, flatulence, asthenia, sleep disorders) – 12(85.7%) children. Neurophysiological examinations confirmed the involvement of the vegetative nervous system.

Conclusions. We can conclude that the involvement of the vegetative nervous system conditions posterior fossa syndrome and is an important cause of maladaptation in children operated for cerebellar tumors, impairing their recovery. Early recognition of posterior fossa syndrome facilitates the selection of recovery methods and prevents complications.

Keywords: posterior fossa syndrome, cerebellar tumors.

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ ОПУХОЛИ МОЗЖЕЧКА

Введение. Синдром задней черепной ямки развивается после хирургической операции по удалению опухоли мозжечка, примерно у 30% детей. Более половины опухолей задней черепной ямки у детей расположены в мозжечке и большинстве из них - медуллобластомы. Степень тяжести и прогноз синдрома задней черепной ямки различны.

Целью исследования является оценка клинических симптомов, указывающих на синдром задней черепной ямки, у детей, оперированных по поводу опухолей мозжечка, для оптимизации восстановительного лечения.

Материал и методы. Было обследовано 14 детей (возраст 7-18 лет), прооперированных по поводу опухолей головного мозга в 2018-2019 гг. в отделении нейрохирургии МСПУ Института Матери и Ребенка. Клинические и нейрофизиологические обследования проводились всем детям в соответствии с утвержденным протоколом оценки.

Результаты. Были получены следующие результаты: синдром задней черепной ямки развился у 12 детей (85,7%) в интервале от 24 до 144 часов после операции, продолжительностью от нескольких недель до 6,5 месяцев, со следующими симптомами: нарушение равновесия и координации - 9 детей. (64,3%); нарушения речи и общения (мозжечковый мутизм) - 6 (42,8%); двигательные нарушения, гипотония - 12 (85,7%); расстройства пищевого поведения - 5 (35,7%); эмоциональная лабильность - 12 (85,7%); когнитивные расстройства - 7 (50%); вегетативные расстройства (брадикардия, ортостатический обморок, артериальная гипотензия, гипергидроз, метеоризм, астения, бессонница) - 12 (85,7%) детей. Нейрофизиологические исследования подтвердили вовлечение вегетативной нервной системы у всех детей.

Выводы. Вовлечение вегетативной нервной системы обуславливает синдром задней черепной ямки и является важной причиной дезадаптации у детей, оперированных по поводу опухолей мозжечка, негативно влияя на их выздоровление. Раннее распознавание синдрома задней черепной ямки облегчает выбор методов восстановления и предотвращает осложнения.

Ключевые слова: опухоли мозжечка, синдром задней черепной ямки.

Introducere: Anterior, cerebelul a fost considerat doar un centru subcortical clasic al controlului motor. Însă acumularea datelor experimentale și clinice au relevat faptul că cerebelul are, de asemenea, un rol important în cogniție - în învățare și memorie, precum și în comportamentul emoțional și în reglarea vegetativă, cum sunt răspunsurile viscerale și imunologice [3]. Deși nu este încă clar prin ce căi sunt mediate astfel de funcții cerebrale vegetative, conexiunile bidirecționale directe dintre cerebel și hipotalamus, un centru important al sistemului nervos autonom, au fost recent demonstrate într-o serie de investigații neuroanatomice și identificate ca căi potențiale care stau la baza modulației autonome cerebeloase. Proiecțiile directe hipotalamamo-cerebelare provin din nucleii hipotalamici și se termină atât în cortexul cerebelos, cât și în nucleii cerebelului.

Studiile imunohistochimice au demonstrat că o parte din fibrele proiectate sunt histaminergice. Fibrele histaminergice hipotalamamo-cerebelare participă la modularea răspunsului cerebelos somatic motor, precum și la răspunsul non-motoriu, prin efectele lor excitatorii asupra celulelor corticale și nucleii cerebelului mediate de receptorii metabotropi ai histaminei H (2) și / sau H (1). Pe de altă parte, proiecțiile cerebelohipotalamice directe, conținute în toți nucleii cerebeloși (fastigial, interpositus anterior și posterior și nucleul dentat), ajung aproape la toți nucleii hipotalamici. Studiile neurofiziologice și neuroimagistice au demonstrat că aceste conexiuni sunt implicate în alimentație, reglarea cardiovasculară, osmotică, respiratorie, micțiune, imunitate, emoții și alte funcții de reglare vegetativă. Aceste observații susțin ipoteza că cerebelul este un modulator și coordonator esențial pentru integrarea răspunsurilor motorii, viscerale-vegetative și comportamentale și că o astfel de integrare somatic-viscerală, prin circuitul cerebelos, este realizată prin intermediul circuitelor cerebelos-hipotalamice [10].

Conform datelor din literatură, sindromul de fosă posterioară (SFP) apare la circa 30% dintre copii după înlăturarea tumorilor cerebelare, cele mai frecvente fiind

meduloblastoamele [1]. Sindromul de fosă posterioară cuprinde o multitudine de simptome patologice de afectare, inclusiv mutism, ataxie / hipotonie și labilitate emoțională. Aceste simptome pot împiedica tratamentul de recuperare și necesită frecvent asistență pentru ca copiii să poată participa la propria lor îngrijire. Recuperarea vorbirii are loc la majoritatea copiilor, dar cu ameliorarea lentă a disartriei pe parcursul mai multor luni. În plus, în afară de problemele de vorbire, un semn distinctiv al sindromului de fosă posterioară sunt modificările de comportament, inclusiv dereglările de personalitate, apatie și sărăcia mișcării spontane. O altă caracteristică specifică sindromului este labilitatea emoțională cu fluctuația rapidă a expresiei emoționale, care variază de la plâns și agitație incontrollabilă până la veselie și distracțibilitate ușoară. Severitatea și prognosticul sindromului de fosă posterioară sunt variabile. Un grup de autori au confirmat descoperirile anterioare că afecțiunile preoperatorii asociate tumorii, cum este diametrul ≥ 5 cm și infiltrarea în trunchiul creierului sau compresia lui, sunt asociate cu un risc mai mare pentru dezvoltarea SFP. Cel mai important, autorii au descoperit că o medie a temperaturii corporale cu $0,5^\circ\text{C}$ mai mare, în primele 4 zile postoperatorii, a crescut riscul de dezvoltare a SFP de aproape 5 ori [11]. Oricum, în literatura de specialitate există puține studii asupra cerebelului operat, care să reflecte sindroamele specifice lezării traumatice a acestuia.

Scop. Lucrarea are ca obiectiv estimarea simptomelor clinice sugestive pentru SFP la copiii operați pentru tumori cerebelare în scopul ameliorării tratamentului de recuperare.

Material și metode: În această lucrare, în cadrul unui studiu prospectiv, au fost examinați 14 copii (cu vârstă cuprinsă între 7-18 ani), operați cu tumori cerebelare pe parcursul anilor 2018-2019, care s-au aflat la tratament în secția neurochirurgie a IMSP IMC. Criteriile de cercetare au constituit simptomele sindromului de fosă posterioară

ră. La toți copiii au fost efectuate examinări clinice și neurofiziologice conform unui protocol de evaluare, care a inclus analiza fișei medicale de staționar: datele anamnestice, RMN cerebrală în perioada pre- și postoperatorie, datele intraoperatorii (dimensiunile, localizarea, volumul tumorii), examenul clinic neurologic, Scorul Internațional de Evaluare a Sindromului Cerebelar, Profilul clinic vegetativ – Profilul vegetativ motor (autor Ion Moldovanu) [8], evaluarea psihometrică și teste clinico-vegetative de apreciere a manifestărilor clinice vegetative.

Rezultate: SFP s-a dezvoltat la 12 copii (85,7%), (fig. 1), într-un interval de 24-144 de ore postoperator (fig. 2), cu durată de la câteva săptămâni până la 6,5 luni. Cea mai afectată vârstă – 10 și 14 ani, urmată de cei între 7-9 ani, apoi copiii de 14-18 ani.

de endimomul anaplastic și alte tumori – 15% (fig. 3). SFP s-a manifestat cu mai multe simptome, printre care cităm următoarele: tulburări de echilibru și coordonare – 9 copii; tulburări de vorbire, comunicare (mutism cerebelos) – 6; afectarea controlului motor, hipotonie – 12; tulburări de alimentare – 5; labilitate emoțională – 12; tulburări cognitive – 7; tulburări vegetative (bradicardie, sincopă ortostatică, hipotensiune arterială, hiperhidroză, meteorism, astenie, disomnii) – 12 copii. Rata procentuală a simptomelor asociate SFP este reflectată în graficul de mai jos (fig. 4). Examinările neurofiziologice au confirmat implicarea sistemului nervos vegetativ la toți copiii cu SFP.

Dezvoltarea SEP a relaționat cu precocitatea stabilirii diagnosticului de tumoră cerebelară, dimensiunile mari și localizarea tumorii, la fel și gradul de rezecție a acesteia

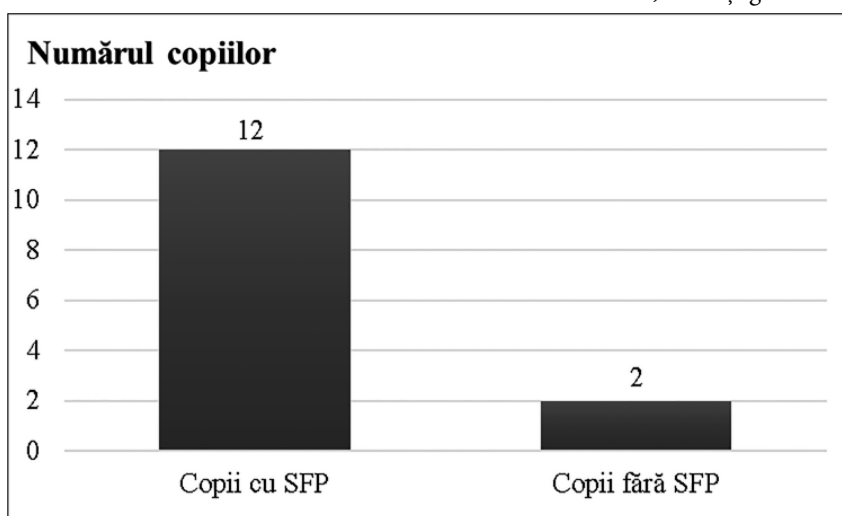


Figura 1. Numărul copiilor care au dezvoltat SFP postoperator

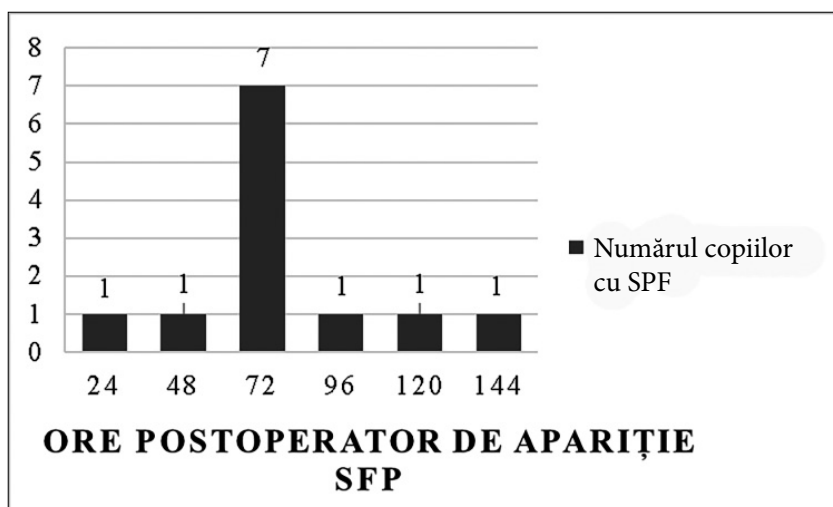


Figura 2. Intervalul de timp postoperator în care s-a dezvoltat SFP

Prin aflierea lor histologică, tumorile cerebelare au fost împărțite în mai multe grupuri, printre care menționăm ca fiind cele mai frecvente meduloblastomul și astrocitomul anaplastic, mai rar s-a întâlnit glioblastomul, urmat

(fig. 5). Astfel, cu cât mai timpuriu a fost stabilit diagnosticul, cu atât mai obscure au fost manifestările SFP.

Rezultatele studiului sugerează importanța mai multor aspecte în apariția SFP, din care motiv este indicată eva-

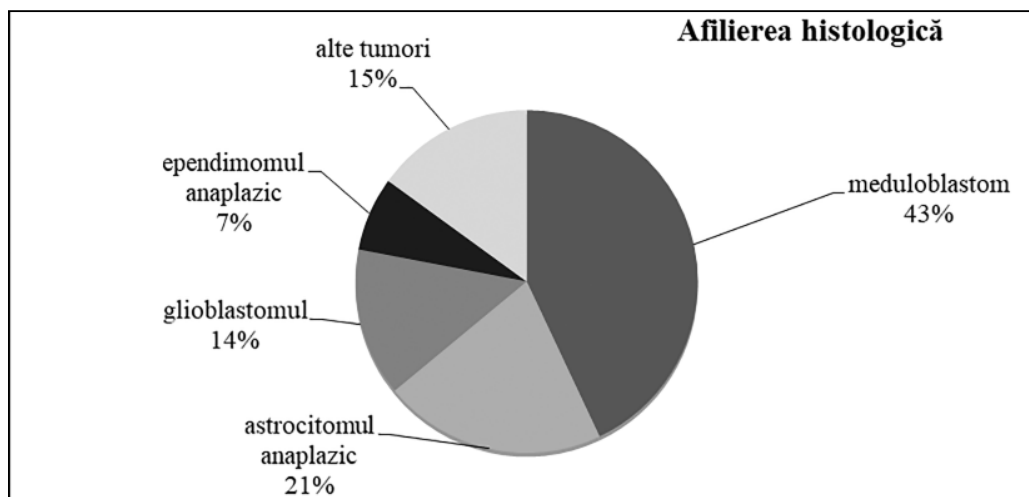


Figura 3. Afilieră histologică a tumorilor cerebelare în studiu

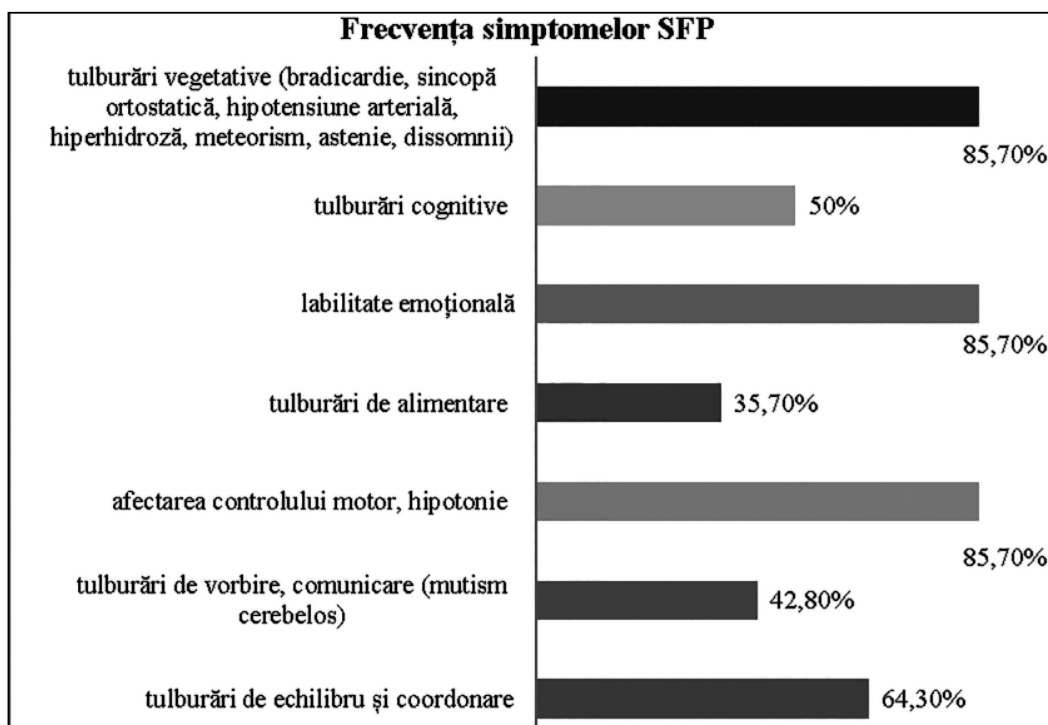


Figura 4. Simptome din cadrul SFP

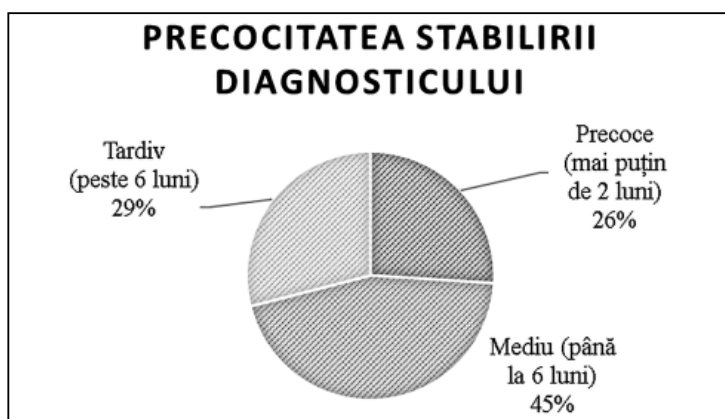


Figura 5. Precocitatea stabilirii diagnosticului de tumoră cerebelară

luarea fiecărui copil care a fost supus intervenției chirurgicale pentru ablația tumorii cerebelare, pentru o perioadă lungă de timp postoperator.

Discuții: Cel mai cunoscut simptom al SFP este afectarea sau absența vorbirii. În literatura de specialitate sunt folosiți o serie de termeni pentru a descrie SFP - ataxie, hipotonie și iritabilitate, precum și deficite ale nervilor cranieni, modificări comportamentale, retenție urinară sau incontinență [6]. Alți autori susțin că aceste distincții nu sunt relevante din punct de vedere clinic, deoarece niciun studiu nu a evaluat în mod specific faptul, dacă variatele modificări anatomice stau la baza diferitelor componente ale sindromului [4].

Incidența raportată a PFS după intervenția chirurgicală a fosei posterioare la copii este variabilă [7]. Simptomele debutează în prima săptămână după operație. Mutismul este pur, în mod normal tranzitoriu și durează de la o zi la șase luni. Însă, celelalte simptome, inclusiv cele cognitive și comportamentale, persistă pe perioade mai lungă de timp. Alte simptome asociate includ tulburări de vedere, labilitatea emoțională pronunțată, dereglări de gluțiție și deficiențe motorii. Ultimele pot avea un impact devastator atât asupra pacienților, cât și asupra apropiaților acestora, ceea ce reprezintă o provocare clinică semnificativă pentru serviciile de neuroreabilitare. De aceea, este extrem de important să se facă diagnosticarea precoce a simptomelor SFP și să se identifice factorii de risc ai SEP, pentru a reduce incidența acestor complicații severe.

Conform datelor unor studii, riscul de dezvoltare a SFP este mai mare în tumorile localizate în vermis [5], printre care sunt citate meduloblastoamele [6] și în tumorile care invadează trunchiul cerebral. Dimensiunea tumorii, sexul copilului, infecția postoperatorie și meningita aseptică sunt factorii care nu au demonstrat o asociere cu dezvoltarea SFP. Rezultate contradictorii au fost relatate în diferite studii pentru următorii factori: vârsta copilului la momentul stabilirii diagnosticului, incizia vermiană, gradul de rezecție, prezența tumorii reziduale și edem în pedunculii cerebeloși mijlocii și superiori. S-a constatat că copiii care prezentau dimensiuni mai mari ale tumorii, cei diagnosticați cu meduloblastom și copiii stângaci au un risc mai mare de a dezvolta SFP [5]. O evaluare detaliată neuropsihologică postoperatorie, incluzând testarea capacităților cognitive, a abilităților motorii, percepției, limbajului, memoriei, atenției, funcțiilor executive și pregătirea academică, a stabilit că SFP este asociat de scăderea tuturor parametrilor neuropsihologici pe toate domeniile cognitive, cu excepția proceselor auditive-verbale și a memoriei vizuale [12]. Pacienții operați cu tumori de fosă posterioară însă, care nu au dezvoltat SFP, au prezentat o afectare mai ușoară a funcționării intelectuale, abilităților motorii, de limbaj, învățare și memorie verbală, atenție, funcții executive cognitive și competență academică. Iar tumorile cu grad înalt de diferențiere au fost asociate cu o viteză de reacție mai lentă și memorie verbală întârziată, precum și cu modificări ale atenției se-

lective și susținute. Hidrocefalia afectează funcțiile motorii și gândirea nonverbală. Pacienții după chimioterapie și radioterapie prezintă afectarea vitezei de gândire, memoriei verbale și citirii.

Folosind metode de imagistică cerebrală contemporană, examinarea clinică și neurologică atentă și o observare minuțioasă a fenomenologiei clinice, oferă posibilitatea de a analiza detaliat corelațiile dintre structurile cerebelare și funcțiile acestora, pentru a atinge două obiective critice în îngrijirea copiilor cu tumori în fosa craniană posterioară [2]. Primul obiectiv – este identificarea și înțelegerea circuitelor neuronale responsabile pentru diferitele manifestări: agitație, neuropatii craniene, sindromul cerebelos motor, sindromul vestibular cerebelar, sindromul afectiv cognitiv cerebelos, inclusiv controlul emoțional și mutismul. Al doilea obiectiv – este determinat de transformarea acestor cunoștințe într-o intervenție clinică practică, pentru prevenirea complicațiilor intervenției chirurgicale necesare ori de câte ori este posibil și dezvoltarea de noi abordări ale tratamentului cu unele metode noi, inclusiv, modularea creierului care vizează nucleii interconectați ale circuitelor neuronale deteriorate.

Meduloblastomul, dimensiunile mai mari de 45 mm ale tumorii, implicarea pedunculilor cerebelosi superiori și incizia vermiană au fost factori de risc singuri independenți importanți pentru SFP pediatric postoperator. Mutismul, după rezecția tumorii fosei posterioare este, de asemenea, însoțit de ataxie, are, de obicei, o evoluție de auto-limitare și un prognostic favorabil [9]. Recunoașterea și aprecierea simptomelor pe termen scurt și pe cel lung ale SFP la copii și tratamentul acestuia este primul pas către îmbunătățirea calității vieții copiilor afectați. Recunoașterea inițială a sindromului este esențială. Fiecare copil, care este diagnosticat cu SFP, trebuie să primească asistență timpurie, prin terapii ocupaționale și de vorbire, pentru a facilita capacitatea copilului de a comunica în timp ce suferă de mutism, gestionarea medicamentelor – pentru a aborda simptomele acute ale disforiei și asistență psihosocială – pentru a evalua și a sprijini pacienții și familiile lor, în atenuarea sechelilor ulterioare. Psihoeducarea familiilor în vederea evoluției și prognosticului SFP, precum și impactul asupra abilităților copilului, le oferă părinților posibilitatea de a înțelege mai bine tratamentul postoperator al copilului.

Concluzii: Implicarea sistemului nervos vegetativ condiționează sindromul de fosă posterioară și reprezintă o cauză importantă de dezadaptare a copiilor operați pentru tumori de cerebel, influențând negativ recuperarea acestora. Cele mai frecvente simptome vegetative identificate în cadrul studiului la copiii care au dezvoltat SFP au fost: bradicardie, sincopă ortostatică, hipotensiune arterială, astenie, hiperhidroză, meteorism, disomnii. Recunoașterea timpurie a SFP facilitează selectarea metodelor de recuperare și permite prevenirea complicațiilor după operație.

Bibliografie

1. Jane C Lanier, Annah N Abrams. Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients First published: 2016. <https://doi.org/10.1002/cncr.30238>
2. Jeremy D Schmahmann. Pediatric post-operative cerebellar mutism syndrome, cerebellar cognitive affective syndrome, and posterior fossa syndrome: historical review and proposed resolution to guide future study. *Child's Nervous System*. 2019; 36: 1205–1214.
3. Jing-Ning Zhu, Wing-Ho Yung, Billy Kwok-Chong Chow, et al. The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Review Brain Res Rev*. 2006; 52(1): 93-106. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.003.
4. Kelsey Cobourn, Fares Marayati, Deki Tsering, et al. Cerebellar mutism syndrome: current approaches to minimize risk for CMS. *Childs Nerv Syst*. 2020; 36(6):1171-1179. doi: 10.1007/s00381-019-04240-x.
5. Lacusta Victor. Cerebelul și funcțiile cognitive. 2010, Chișinău. ISBN: 978-9975-106-02-3. 220 p.
6. Laure Bastide, Anne-Geneviève Herbaut. Cerebellum and micturition: what do we know? A systematic review. *Cerebellum Ataxias*. 2020; 7:9. doi: 10.1186/s40673-020-00119-9. eCollection 2020.
7. Litovcenco Anatolii. Cerebelul și funcțiile psihoe emoționale. *Buletinul Academiei de Științe*. 2010; Numărul 3 (312), paginile 57-62.
8. Moldovanu I, Odobescu S, Vovc V, et al. Profilul vegetativ motor. Chișinău. 2010; 36 p.
9. Nand Kishore Gora, Ashok Gupta, Virendra Deo Sinha. Cerebellar Mutism Syndrome following Midline Posterior Fossa Tumor Resection in Children: An Institutional Experience. 2017; 12(4):313-319. doi: 10.4103/jpn.JPN_23_17.
10. Paul M Macey, Jennifer A Ogren, Rajesh Kumar, Ronald M Harper. Functional Imaging of Autonomic Regulation: Methods and Key Findings. Review *Front Neurosci*. 2016; 9:513. doi: 10.3389/fnins.2015.00513. eCollection 2015.
11. San Y C V Pols, Marie Lise C van Veelen, Femke K Aarsen, et al. Risk factors for development of postoperative cerebellar mutism syndrome in children after medulloblastoma surgery. *Journal of neurosurgery. Pediatrics* 2017; 20(1):35-41. 0.3171/2017.2.PEDS16605.
12. Silvia Cámara, M Concepción Fournier, Patricia Cordero, et al. Neuropsychological Profile in Children with Posterior Fossa Tumors with or Without Postoperative Cerebellar Mutism Syndrome (CMS). *The cerebellum* 2020; 19(1): 78-88. 10.1007/s12311-019-01088-4.