



REVISIÓN BREVE

Consecuencias metabólicas del craneofaringioma y su tratamiento

Cristina Lamas Oliveira

Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete España

Recibido el 30 de septiembre de 2012; aceptado el 20 de noviembre de 2012

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Craneofaringioma;
Obesidad;
Hipopituitarismo;
Diabetes insípida;
Riesgo cardiovascular

KEYWORDS

Craniopharyngioma;
Obesity;
Hypopituitarism;
Diabetes insipidus;
Cardiovascular risk

Resumen La mayoría de los pacientes diagnosticados de craneofaringioma sobreviven a largo plazo pero lo hacen con importantes secuelas. Entre las secuelas endocrinometabólicas nos encontramos una prevalencia muy alta de panhipopituitarismo y diabetes insípida que se deben principalmente al tratamiento quirúrgico. También mayor obesidad que en la población general que tiende a empeorar con el paso del tiempo y que se debe a un menor metabolismo basal y a menor actividad física con una ingesta comparable o menor que la de los controles pareados. Se han detectado numerosas alteraciones hormonales que podrían ser las responsables de estos cambios en el balance energético. Los pacientes cuyo tumor afectaba al hipotálamo son especialmente susceptibles. En estrecha relación con la obesidad se aprecia un aumento de los factores de riesgo cardiovascular y de la morbilidad por enfermedad cardiovascular. Otras secuelas son las alteraciones del sueño, de la termorregulación, de la sed y una menor masa ósea. Aunque apenas existen estudios randomizados que comparen distintos tratamientos en el manejo del craneofaringioma, no parece que la actitud terapéutica sea determinante en la aparición de estas secuelas.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Metabolic consequences of craniopharyngioma and their management

Abstract Most patients diagnosed with craniopharyngioma survive long-term, but suffer many consequences of the disease and its treatment. Among the metabolic consequences, there is a high prevalence of panhypopituitarism and diabetes insipidus, mainly due to the surgical treatment. Obesity is also more prevalent in these patients than in the general population, and gets worse with time. It is a consequence of a diminished basal metabolic rate and a lower physical activity compared to that of matched controls, with a similar or lower caloric intake. Many different hormonal alterations that could be responsible for those changes in the energy balance have been found. Patients whose tumor involved the hypothalamus are more prone to develop obesity and its consequences. Cardiovascular risk factors are also more prevalent in these patients, leading to a high cardiovascular morbidity and mortality. Sleep disturbances,

dysfunction in thermoregulation and thirst and a lower bone mineral density can also be found. Although randomized clinical trials comparing different treatments are lacking, it looks like therapeutic strategies have a minor influence on the risk of long-term sequelae.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El craneofaringioma es un tumor derivado de los restos de la bolsa de Rathke que se desarrolla en la región selar y paraselar con histología benigna pero un comportamiento a menudo localmente agresivo. La supervivencia es solo ligeramente menor a la de la población general con supervivencias de 85-90% a muy largo plazo en la mayoría de las series recientes¹⁻⁶. Sin embargo, la supervivencia libre de enfermedad es menor debido a la dificultad para conseguir una extirpación completa y a la elevada frecuencia de recidivas. Además, la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento de un craneofaringioma padecen secuelas permanentes que afectan a distintos ámbitos de su salud y deterioran su calidad de vida⁷⁻⁹: secuelas visuales, neurológicas, psicológicas, endocrinológicas y efectos secundarios de la radioterapia. En esta revisión abordaremos las consecuencias endocrinometabólicas debidas al daño que el tumor o su tratamiento infligen al hipotálamo y a la hipófisis, su prevalencia entre los pacientes que han recibido tratamiento por un craneofaringioma y los factores que condicionan su aparición con el objetivo de tenerlos en cuenta a la hora de tomar decisiones relativas al tratamiento de estos pacientes.

Hipopituitarismo

Al diagnóstico de la enfermedad alrededor del 60% de los pacientes presentan un déficit de alguna de las hormonas adenohipofisarias^{1,3,10}. Sin embargo, este porcentaje alcanza el 87-95% tras la cirugía del tumor, independientemente de que la misma se lleve a cabo por un abordaje transesfenoidal o transcraneal o de que la intención sea la resección tumoral total o parcial. Además, la mayoría de los casos corresponden a panhipopituitarismos^{1,3,10-14}. La recuperación de alguna hormona adenohipofisaria deficitaria en el estudio preoperatorio, que a veces ocurre tras el tratamiento quirúrgico de un macroadenoma hipofisario, es excepcional en los casos de craneofaringioma en los que la norma es la afectación de los ejes que el paciente tuviera conservados^{1,3,10,13,15,16}.

Esta incidencia tan alta dificulta el estudio de los factores predisponentes. Aunque algún trabajo ha encontrado mayor prevalencia en pacientes que padecían tumores intraselares respecto a los puramente supraselares¹⁴, otros autores no han encontrado esta diferencia¹³. Tampoco se ha demostrado que la radioterapia sea un factor determinante (como sí lo es en otros tumores selares) dada la altísima incidencia de hipopituitarismos tras la cirugía, que suele llevarse a cabo antes de la radioterapia.

Diabetes insípida

También la afectación de la neurohipófisis se puede producir por efecto del propio tumor (12-36%)^{1,13,16,17} o como secuela

tras la cirugía, de tal manera que entre el 70 y el 90% de los pacientes operados de un craneofaringioma padecen diabetes insípida permanente^{1-3,9,10,12,13,15,17-22}. La radioterapia tiene un papel muy escaso en la génesis de esta complicación. Un pequeño porcentaje de pacientes sufre también como secuela de la cirugía la pérdida de la sensación de sed. Es la llamada diabetes insípida adipsica que hace muy difícil mantener una osmolalidad normal. Dos series publicadas encontraron esta complicación respectivamente en el 7,1 y en el 3,3% de los pacientes sometidos a cirugía por un craneofaringioma^{3,12}.

Obesidad

La obesidad es otra de las secuelas frecuentes en el seguimiento a largo plazo de los pacientes que han sido diagnosticados de craneofaringioma y constituye, junto con las secuelas visuales, uno de los condicionantes fundamentales de la calidad de vida y la capacidad funcional^{8,23}.

La prevalencia de obesidad evaluada en series amplias de pacientes seguidos a largo plazo es muy variable (38-58%)^{1,3,19,22,24-26} y es difícil de interpretar porque no disponemos de la prevalencia de obesidad en la población de origen que también ha ido en aumento en las últimas décadas, aunque en todos los casos en que se ha comparado con controles pareados o con la población general se obtienen mayores prevalencias de obesidad con mayor masa grasa tanto en niños como en adultos^{11,27,28}. La mayoría de los trabajos no distinguen distintos grados de obesidad o lo hacen con definiciones dispares, por lo que aún nos es más difícil estimar la prevalencia de obesidad grave o mórbida, la que más condiciona la calidad de vida y la salud del paciente. En general, el índice de masa corporal (IMC) prequirúrgico en adultos no difiere del de controles con adenomas hipofisarios²⁹ pero la situación cambia tras la cirugía y tanto la prevalencia de obesidad como el IMC son mayores cuanto más tiempo ha transcurrido desde la intervención²⁸. Otros predictores de obesidad son el IMC prequirúrgico y la afectación hipotalámica en las imágenes de la RM o como hallazgo quirúrgico^{9,11,14,28-31}. No parece que distintas estrategias de tratamiento condicionen de manera significativa la posterior aparición de obesidad.

Se han propuesto distintas hipótesis que expliquen el mayor riesgo de obesidad en estos pacientes: pérdida de la sensación de saciedad por afectación del núcleo ventromedial, disminución del metabolismo basal, menor actividad física, hiperinsulinemia mediada por el vago y menor actividad simpática. Veremos a continuación que muchas de estas hipótesis van siendo refrendadas por los resultados de estudios clínicos. El hipopituitarismo también es una causa conocida de aumento de peso y, sobre todo, de un aumento en la proporción de masa grasa. Los posibles factores contribuyentes son la sobredosificación de glucocorticoides, las concentraciones bajas de triyodotironina que se encuentran

en los pacientes tratados con levotiroxina, la infradosificación de esteroides sexuales y la deficiencia de la hormona de crecimiento. Sin embargo, los pacientes con craneofaringioma son notablemente más obesos y tienen mayor masa grasa respecto a los que padecen hipopituitarismo de otro origen pese a una dosificación similar de los tratamientos sustitutivos y a niveles hormonales comparables^{32,33}, por lo que no parece que el hipopituitarismo sea un factor determinante en la génesis del problema. En un trabajo que analizaba factores predictores de obesidad en niños con tumores supraselares, con una prevalencia de obesidad del 43% a una media de 4 años de la intervención, las deficiencias hormonales no mostraron asociación con la aparición de obesidad²⁸.

Algunos estudios han estudiado el balance energético en estos pacientes. En el trabajo de Hartz et al. se evaluaron 27 niños y adolescentes con antecedentes de craneofaringioma midiendo la ingesta calórica mediante un registro diario durante una semana y la actividad física mediante acelerómetros y los resultados se compararon con los datos de ingesta recogidos en más de 1.000 controles y con la actividad medida en 26 controles pareados por edad e IMC: los pacientes presentaron una menor ingesta (cerca de 500 kcal menos al día) y una menor actividad física con mayores diferencias en los periodos de ocio que en los dedicados al trabajo o al estudio³⁴. Más recientemente, Holmer et al. estudiaron a 42 pacientes adultos con craneofaringioma y encontraron menor metabolismo basal ajustado por el peso y calculado mediante calorimetría indirecta (90 kcal/d menos), una menor ingesta (300 kcal/d menos, que llegaban a ser 430 kcal/d menos si la comparación se hacía ajustando por sexo, edad y peso) con similar proporción de macronutrientes y una menor actividad física respecto a controles pareados por edad, sexo e IMC. La actividad física relacionada con el trabajo era comparable y la diferencia en la actividad total se debía de nuevo a la realizada durante el tiempo libre. Los autores proponen como posibles causas de esta menor actividad física la menor tolerancia al ejercicio, las secuelas visuales y neurológicas o la desregulación hormonal²⁷. Otros autores han encontrado una mayor somnolencia diurna respecto a controles, sobre todo en los pacientes más obesos y en probable relación con una menor secreción de melatonina o una alteración de su ritmo circadiano, lo que también podría contribuir a reducir la actividad física³⁵⁻³⁸. Además, evaluados mediante un cuestionario de actitudes hacia la comida, los pacientes mostraban más actitudes restrictivas que controles con igual IMC. Otros trabajos han hallado resultados similares con reducción tanto del gasto energético basal calculado mediante calorimetría indirecta^{39,40} como de la actividad física respecto a controles^{30,39} medida mediante cuestionarios de actividades habituales, mediante registros o bien mediante podómetros o acelerómetros. Ambos parámetros se ven afectados en mayor medida cuando el tumor se extiende al hipotálamo. Igualmente han confirmado que la ingesta calórica no es superior a la de controles de IMC similar³⁹.

En cuanto a la regulación hormonal del peso corporal los pacientes que han padecido un craneofaringioma presentan, respecto a controles sanos pareados por IMC, mayores concentraciones séricas de leptina^{11,24,27}, que los autores interpretan como un estado de resistencia a la leptina, y una supresión insuficiente de la ghrelina tras la

ingesta sin diferencias en las concentraciones del péptido YY²⁴. Este mismo grupo encontró menores niveles urinarios de metabolitos de catecolaminas en pacientes obesos con antecedentes de craneofaringioma que en controles sanos³⁰, proponiendo una menor actividad simpática como mecanismo contribuyente a la reducción de la actividad física y al aumento de peso en estos pacientes. En un trabajo más reciente analizaron la respuesta hormonal a la ingesta: los pacientes con craneofaringioma obesos tenían mayores concentraciones de insulina basal y posprandial respecto a controles de similar IMC y a craneofaringiomas no obesos; el péptido YY posprandial era menor en pacientes que en controles, tanto en obesos como en no obesos, y también se confirmó que la supresión de las concentraciones posprandiales de ghrelina era menor en los pacientes, independientemente del IMC. Los autores concluyen que la percepción de la ingesta por parte del sistema nervioso central está claramente atenuada en los pacientes que han sufrido un craneofaringioma⁴¹. También O'Gorman et al. encontraron un retraso en la respuesta de ghrelina tras una sobrecarga oral de glucosa⁴².

Riesgo cardiovascular

Seguidos a largo plazo, los pacientes que han padecido un craneofaringioma presentan mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos tanto respecto a la población control como respecto a pacientes con hipopituitarismos de otro origen^{1,11,12}. En una serie de 70 pacientes con antecedentes de craneofaringioma, con una edad mediana de 27 años al diagnóstico (no se aporta la edad en el momento de la evaluación) y de los que el 66% tenían un IMC superior a 30, padecían diabetes mellitus el 11,5%, dislipemia el 46,9% e hipertensión arterial el 15,3%. Esta prevalencia aumenta con la edad y con el IMC y es independiente de que los pacientes hayan o no recibido tratamiento sustitutivo con la hormona de crecimiento. Ya en la adolescencia se encuentran mayores prevalencias de síndrome metabólico e intolerancia a los hidratos de carbono y menor sensibilidad a la insulina respecto a controles pareados por edad, sexo e IMC^{20,25,41,43,44} y los datos son similares en adultos^{11,33}. Las mujeres se ven afectadas en mayor medida, probablemente en relación con una inducción tardía de la pubertad y con la infradosificación en la dosis sustitutiva de estrógenos a lo largo de su vida^{1,11}. Como ocurre respecto a la obesidad, la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular es mayor en pacientes cuyo tumor afectaba al hipotálamo y los autores proponen que esto se deba a hiperinsulinismo secundario al estímulo vagal generado por la lesión hipotalámica. De hecho, la resistencia a la insulina evaluada mediante el índice HOMA es mayor ya al diagnóstico, antes de la cirugía, en pacientes con afectación radiológica del hipotálamo pese a un IMC similar a aquellos cuyo tumor respetaba el hipotálamo³¹.

Una de las causas de este mayor riesgo cardiovascular puede ser la alteración de la composición corporal. O'Gorman et al. encontraron mayor obesidad abdominal en 15 adolescentes con craneofaringioma respecto a 15 controles pareados por IMC acompañada de una sensibilidad a la insulina significativamente menor²⁰. Otro pequeño estudio con 9 niños y adolescentes con craneofaringioma

y 9 controles pareados por edad, sexo, estadio puberal e IMC encontró mayor porcentaje de grasa intrabdominal (medida mediante DXA [*dual energy x-ray absorptiometry*]), así como concentraciones superiores de triglicéridos y un menor cociente de colesterol HDL/colesterol total; al contrario que en otros estudios, no encontraron diferencias significativas en la sensibilidad a la insulina²⁵.

Esta mayor prevalencia de factores de riesgo se traduce también en una alta prevalencia de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular: en una serie de 54 pacientes diagnosticados de craneofaringioma a una edad media de 31 años y que en el momento de la evaluación tenían una edad media de 49 años un 6% habían sufrido un infarto de miocardio, un 14% un ictus y un 2% adicional un accidente isquémico transitorio. Además, un 57% de ellos tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular clásico. El riesgo era mayor en mujeres premenopáusicas con periodos de hipogonadismo no tratado¹. Probablemente la prevalencia de enfermedad cerebrovascular se vea incrementada a causa de la radioterapia pero hay pocos estudios que hayan considerado este efecto secundario tardío en pacientes con craneofaringioma y en el trabajo antes mencionado de Pereira et al.¹ la radioterapia no incrementó de manera significativa el riesgo de enfermedad cerebrovascular. Como era de esperar también se ha podido comprobar un aumento de la mortalidad de causa vascular: el estudio de Bülow et al. encontró una tasa de mortalidad estandarizada de causa vascular de 3,21 respecto a la población general, aunque conviene tener en cuenta que se trataba en su mayor parte de pacientes que nunca habían recibido tratamiento sustitutivo con la hormona de crecimiento. De nuevo el riesgo era mayor para las mujeres⁴⁵. Datos similares se encuentran en el estudio de Pereira et al., que también incluye pacientes en su mayoría sin tratamiento sustitutivo con la hormona de crecimiento, con una tasa de mortalidad estandarizada de 2,88 (1,64 en varones y 3,8 en mujeres)¹.

Disfunción hipotalámica

Otras manifestaciones clínicas que se aprecian en pacientes con antecedentes de craneofaringioma y que probablemente se deban también a la disfunción hipotalámica son la ya mencionada somnolencia diurna, el insomnio grave, los trastornos respiratorios durante el sueño acompañados de microdespertares frecuentes²⁰, la afectación del sistema nervioso autónomo, el síndrome de secreción inadecuada de arginina-vasopresina (SIADH) crónico y las alteraciones de la termorregulación³.

Osteoporosis

La osteoporosis puede ser otra enfermedad más frecuente en esta población ya que un estudio reciente ha encontrado que los pacientes con antecedentes de craneofaringioma tienen menor masa ósea que la de controles pareados por edad. Esto podría deberse a una inducción tardía de la pubertad que impida alcanzar un buen pico de masa ósea, a un déficit de andrógenos en mujeres, a un déficit de GH, a la sobredosificación en el tratamiento sustitutivo con corticoides o a una menor actividad física⁴⁶. Sin embargo, hay pocos datos sobre la prevalencia de osteoporosis en la edad

adulto y la incidencia de fracturas en esta población. En un análisis de los pacientes con craneofaringioma incluidos en la cohorte KIMS de seguimiento de pacientes con un déficit de la hormona de crecimiento se encontró una prevalencia de fracturas del 17,8% en los casos diagnosticados en la infancia y del 25,3% en los diagnosticados en la edad adulta; el radio distal fue la localización más frecuente de dichas fracturas¹⁸.

Conclusión

La mayoría de los pacientes diagnosticados de craneofaringioma sobreviven a largo plazo pero lo hacen con secuelas importantes. Entre las secuelas endocrinometabólicas nos encontramos una prevalencia muy alta de panhipopituitarismo y diabetes insípida, obesidad, que tiende a empeorar con el paso del tiempo y que se debe a un menor metabolismo basal y a una menor actividad física con una ingesta comparable o menor que la de controles pareados, mayor riesgo cardiovascular y menor masa ósea. Los pacientes cuyo tumor afectaba al hipotálamo tienen mayor riesgo de sufrir todas estas complicaciones tardías. Aunque apenas existen estudios randomizados que comparen distintas actitudes terapéuticas en el manejo del craneofaringioma, no parece que la actitud terapéutica inicial sea determinante en la aparición de estas secuelas. La propuesta más razonable sigue siendo, pues, realizar en estos casos la resección quirúrgica más amplia posible que permita no lesionar los tejidos sanos adyacentes al tumor y administrar radioterapia adyuvante en los casos de persistencia o recidiva y hacerlo en centros con suficiente experiencia en el tratamiento del craneofaringioma. Es imprescindible un seguimiento a largo plazo de estos pacientes centrado en la prevención y el tratamiento de la obesidad y sus consecuencias y de todos los factores de riesgo cardiovascular, así como en el tratamiento sustitutivo de las hormonas deficitarias para intentar optimizar la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:197–204.
2. Tomita T, Bowman RM. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:729–46.
3. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:397–409.
4. Combs SE, Thilmann C, Huber PE, Hoess A, Debus J, Schulz-Ertner D. Achievement of long-term local control in patients with craniopharyngiomas using high precision stereotactic radiotherapy. *Cancer*. 2007;109:2308–14.
5. Visser J, Hukin J, Sargent M, Steinbok P, Goddard K, Fryer C. Late mortality in pediatric patients with craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2010;100:105–11.

6. Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kaur R, Ivan ME, Aranda D, et al. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2010;28:E5.
7. Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, et al. Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:483–9.
8. Müller HL. Consequences of craniopharyngioma surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1981–91.
9. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al. Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:17–24.
10. Zuccaro G. Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:679–90.
11. Holmer H, Ekman B, Björk J, Nordstöm CH, Popovic V, Siversson A, et al. Hypothalamic involvement predicts cardiovascular risk in adults with childhood onset craniopharyngioma on long-term GH therapy. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:671–9.
12. Crowley RK, Hamnvik OP, O'Sullivan EP, Behan LA, Smith D, Agha A, et al. Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:516–21.
13. Mortini P, Losa M, Pozzobon G, Barzaghi R, Riva M, Acerno S, et al. Neurosurgical treatment of craniopharyngioma in adults and children: early and long-term results in a large case series. *J Neurosurg*. 2011;114:1350–9.
14. Qi S, Pan J, Lu Y, Gao F, Cao Y, Peng J, et al. The impact of the site of origin and rate of tumour growth on clinical outcome in children with craniopharyngiomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:103–10.
15. Chakrabarti I, Amar AP, Couldwell W, Weiss MH. Long-term neurological, visual, and endocrine outcomes following transnasal resection of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 2005;102:650–7.
16. Elliott RE, Sands SA, Strom RG, Wisoff JH. Craniopharyngioma Clinical Status Scale: a standardized metric of preoperative function and posttreatment outcome. *Neurosurg Focus*. 2010;28:E2.
17. Elliott RE, Hsieh K, Hochm T, Belitskaya-Levy I, Wisoff J, Wisoff JH. Efficacy and safety of radical resection of primary and recurrent craniopharyngiomas in 86 children. *J Neurosurg Pediatr*. 2010;5:30–48.
18. Kendall-Taylor P, Jönsson PJ, Abs R, Erfurth EM, Koltowska-Häggström M, Price DA, et al. The clinical, metabolic and endocrine features and the quality of life in adults with childhood-onset craniopharyngioma compared with adult-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:557–67.
19. Lin LL, El Naga I, Leonard JR, Park TS, Hollander AS, Michalski JM, et al. Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy. *J Neurosurg Pediatr*. 2008;1:126–30.
20. O'Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz P, MacFarlane J, MacLusky I, Narang I, et al. Sleep-disordered breathing is increased in obese adolescents with craniopharyngioma compared with obese controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2211–8.
21. Kawamata T, Amano K, Aihara Y, Kubo O, Hori T. Optimal treatment strategy for craniopharyngiomas based on long-term functional outcomes of recent and past treatment modalities. *Neurosurg Rev*. 2010;33:71–81.
22. Winkfield KM, Tsai HK, Yao X, Larson E, Neuberger D, Pomeroy SL, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of childhood craniopharyngioma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:1120–6.
23. Müller HL, Bruhnken G, Emser A, Faldum A, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. 2005;21:975–80.
24. Roth C, Wilken B, Hanefeld F, Schröter W, Leonhardt U. Hyperphagia in children with craniopharyngioma is associated with hyperleptinaemia and a failure in the downregulation of appetite. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:89–91.
25. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:81–6.
26. Sands SA, Milner JS, Goldberg J, Mukhi V, Moliterno JA, Maxfield C, et al. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 2005;103:302–11.
27. Holmer H, Pozarek G, Wirfält E, Popovic V, Ekman B, Björk J, et al. Reduced energy expenditure and impaired feeding-related signals but not high energy intake reinforces hypothalamic obesity in adults with childhood onset craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5395–402.
28. Lek N, Prentice P, Williams RM, Ong KK, Burke GA, Acerini CL. Risk factors for obesity in childhood survivors of suprasellar brain tumours: a retrospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:1522–6.
29. Van Gompel JJ, Nippoldt TB, Higgins DM, Meyer FB. Magnetic resonance imaging-graded hypothalamic compression in surgically treated adult craniopharyngiomas determining postoperative obesity. *Neurosurg Focus*. 2010;28:E3.
30. Roth CL, Hunneman DH, Gebhardt U, Stoffel-Wagner B, Reinehr T, Müller HL. Reduced sympathetic metabolites in urine of obese patients with craniopharyngioma. *Pediatr Res*. 2007;61:496–501.
31. Trivin C, Busiah K, Mahlaoui N, Recasens C, Souberbielle JC, Zerah M, et al. Childhood craniopharyngioma: greater hypothalamic involvement before surgery is associated with higher homeostasis model insulin resistance index. *BMC Pediatr*. 2009;9:24.
32. Geffner M, Lundberg M, Koltowska-Häggström M, Abs R, Verhelst J, Erfurth EM, et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5435–40.
33. Verhelst J, Kendall-Taylor P, Erfurth EM, Price DA, Geffner M, Koltowska-Häggström M, et al. Baseline characteristics and response to 2 years of growth hormone (GH) replacement of hypopituitary patients with GH deficiency due to adult-onset craniopharyngioma in comparison with patients with nonfunctioning pituitary adenoma: data from KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4636–43.
34. Harz KJ, Müller HL, Waldeck E, Pudel V, Roth C. Obesity in patients with craniopharyngioma: assessment of food intake and movement counts indicating physical activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5227–31.
35. Müller HL, Handwerker G, Wollny B, Faldum A, Sörensen N. Melatonin secretion and increased daytime sleepiness in childhood craniopharyngioma patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3993–6.
36. Müller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control*. 2006;17:583–9.
37. Crowley RK, Woods C, Fleming M, Rogers B, Behan LA, O'Sullivan EP, et al. Somnolence in adult craniopharyngioma patients is a common, heterogeneous condition that is potentially treatable. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:750–5.
38. Manley PE, McKendrick K, McGillicuddy M, Chi SN, Kieran MW, Cohen LE, et al. Sleep dysfunction in long term survivors of craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2012;108:543–9.
39. Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Reductions in basal metabolic rate and physical activity contribute to hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:2588–93.

40. Kim RJ, Shah R, Tershakovec AM, Zemel BS, Sutton LN, Grimberg A, et al. Energy expenditure in obesity associated with craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2010;26: 913–7.
41. Roth CL, Gebhardt U, Müller HL. Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity (Silver Spring).* 2011;19:36–42.
42. O’Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz MP, Adeli K, Hamilton J. Delayed ghrelin suppression following oral glucose tolerance test in children and adolescents with hypothalamic injury secondary to craniopharyngioma compared with obese controls. *Int J Pediatr Obes.* 2011;6:285–8.
43. Simoneau-Roy J, O’Gorman C, Pencharz P, Adeli K, Daneman D, Hamilton J. Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72: 364–70.
44. Sahakitrungruang T, Klomchan T, Supornsilchai V, Wacharasindhu S. Obesity, metabolic syndrome, and insulin dynamics in children after craniopharyngioma surgery. *Eur J Pediatr.* 2011;170:763–9.
45. Bülow B, Attewell R, Hagmar L, Malmström P, Nordström CH, Erfurth EM. Postoperative prognosis in craniopharyngioma with respect to cardiovascular mortality, survival, and tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3897–904.
46. Holmer H, Popovic V, Ekman B, Follin C, Siversson AB, Erfurth EM. Hypothalamic involvement and insufficient sex steroid supplementation are associated with low bone mineral density in women with childhood onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:25–31.