



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

TESIS DE POSGRADO:

**Afección endocrinológica de pacientes con craneofaringiomas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Linda Liliana Muñoz Hernández.

PROFESOR TITULAR: Dr. Juan Antonio Rull Rodrigo.

PROFESOR ADJUNTO: Dr. Francisco Javier Gómez Pérez.

México, Distrito Federal. 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Colaboradores y asesoría:**

Dr. Alfredo Reza Albarrán.

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Médico adscrito al departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez.

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Jefe del Departamento de endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dr. Ruy Arjona Villicaña

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Médico adscrito, Hospital Regional de Alta Especialidad, Mérida, Yucatán.

---

Dr. Juan Antonio Rull Rodrigo. Profesor Titular de Especialización en Endocrinología (residencia).

---

Dr. Alfredo Reza Albarrán. Asesor de Tesis. Médico Adscrito al servicio de Endocrinología y Metabolismo.

---

Dra. Linda Liliana Muñoz Hernández. Residente de Endocrinología.

---

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.**

A Dios, por el regalo de la salud, y porque me permitió crecer en un ambiente propicio para confiar en Él y alcanzar mis objetivos.

A mi mamá, porque mis estudios son su obra y mi futuro.

A mi familia, por su apoyo y confianza incondicionales.

Al Dr. Francisco Javier Gómez Pérez, a quien admiro y agradezco infinitamente todo su apoyo y asesoría académica.

Al Dr. Alfredo Reza Albarrán, por su ayuda académica y su gran y admirable disposición para la enseñanza.

A Ruy Arjona, por su amistad y ayuda para la realización de esta tesis.

## ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES.	1.
2. JUSTIFICACIÓN.	18.
3. OBJETIVO.	18.
4. MATERIAL Y MÉTODOS.	19.
5. RESULTADOS.	21.
6. DISCUSIÓN.	30.
7. CONCLUSIONES.	32.
8. BIBLIOGRAFIA.	33.

# **Afección endocrinológica de pacientes con craneofaringiomas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.**

## **ANTECEDENTES.**

## **INTRODUCCIÓN.**

Los craneofaringiomas son tumores epiteliales raros que surgen en la vía del conducto nasofaríngeo. Pueden ser diagnosticados en la infancia o vida adulta y son asociados a un patrón de crecimiento impredecible y enigmático. A pesar de su apariencia histológica benigna, tienen una tendencia infiltrativa en estructuras paraselares críticas y su comportamiento agresivo, a pesar de un tratamiento aparentemente exitoso resulta en una morbilidad y mortalidad colocándolo en un problema médico y social considerable. El manejo óptimo permanece siendo sujeto de debate. (1)

En 1857 Zenker fue el primero en identificar masas de células que semejaban células del epitelio escamoso junto a la pars distalis y pars tuberalis de la glándula pituitaria; posteriormente Luschka en 1860 siguió estudiando de forma extensa las células epiteliales escamosas de la adenohipófisis. El significado de esos hallazgos no se reconoció de forma inicial y permaneció pasado por alto por muchas décadas. En 1902 Saxer reportó un tumor que contenía estas células. Dos años más tarde, Erdheim, después de un estudio sistemático de las células del epitelio escamoso en la adenohipófisis las describió en las glándulas de pacientes adultos, en la superficie anterior del infundíbulo y en grupos de islotes de tamaño, forma y número variable. Debido a que sólo pocos de estos grupos de células contenían quistes pequeños similares a los de algunos tumores de la hipófisis se convenció de que ambas lesiones tenían el mismo origen y las llamó neoplasias del conducto hipofisiario. Interesantemente el no encontró ninguna célula a lo largo de la ruta del conducto craneofaríngeo, una discrepancia explicada por la teoría de von Mihalkovits´ de que el desarrollo de la hipófisis se sometía a una rotación hacia abajo y hacia atrás llevando consigo la inserción craneal de la glándula. Observaciones similares en grupos de restos celulares se ubicaron después por Duffy, Kiyono y Carmicahel, sin embargo no fue

hasta 1932 que las células del epitelio escamoso fueron también detectadas en las glándulas pituitarias de poblaciones infantiles por Susman. El primer intento de remoción quirúrgica de tales tumores se llevó a cabo por el Dr. A. E. Halstead in St Luke's Hospital (Chicago IL) y fue reportado en 1910 por Lewis. Durante los años siguientes fueron usados varios términos para estos tumores, incluyendo tumor del conducto hipofisiario, tumor del conducto craneofaríngeo, tumores de la bolsa de Rathke, quistes interpedunculares disontogénicos, tumor supraselar, quiste craneobucal, epitelomas supraselares y adamantinomas. En 1932 el término "craneofaringioma" fue introducido por Cushing, respecto al cual comentó: "Este término es empleado para una descripción breve que incluye tumores sólidos y quísticos los cuales tienen su origen de restos epiteliales atribuible a un cierre imperfecto del conducto craneofaríngeo o hipofisiario" (1)

Su incidencia es reportada de 0.13 casos por 100,00 personas años. Representan 2-5% de todas las neoplasias intracraneales primarias y 5.6 a 15% de tumores intracraneales en niños (es la lesión más común de la región hipotálamo-pituitaria en niños) Su aparición muestra una distribución de edad bimodal (en niños de 5-14 años y en adultos de los 50-75 años), la razón de esto se desconoce. Estudios realizados en Estados Unidos y Finlandia no sugieren diferencia de incidencia por género. (2) Se han reportado casos de craneofaringiomas entre dos familias, sin embargo no está claro una susceptibilidad genética subyacente lo cual parece poco probable.

Los craneofaringiomas surgen de la vía del conducto craneofaríngeo, el canal que conecta el ectodermo estomodeal con la bolsa evaginada de Rathke. Se han propuesto dos hipótesis patogénicas: transformación neoplásica de los restos de células escamosas embrionarias del conducto craneofaríngeo involucionado o metaplasia de las células de la adenohipófisis en la glándula o tallo pituitario. Un subgrupo de estos tumores es de origen monoclonal. Anormalidades cromosómicas, incluyendo translocación, deleción e incremento en las copias del DNA han sido reconocidas. Las mutaciones del gen de la B-catenina afectando el exón 3 (el cual codifica la degradación de la caja blanco de la B-catenina) han sido identificadas solamente en el subtipo adamantinomatoso sugiriendo acumulación de la proteína nuclear B-catenina (activador transcripcional de la vía de señalización de Wnt). Además la expresión fuerte de la B-catenina ha sido demostrada en el subtipo adamantinomatoso, indicando reactivación de

la vía de señalización del Wnt (la cual está implicada en el desarrollo de varias neoplasias). En contraste, mutaciones en el gen supresor de tumor p53 y el oncogene gsp o gip no se han demostrado. (2).

Los craneofaringiomas son tumores histológicamente benignos grado I (clasificación de la organización mundial de la salud OMS). Se han reportado casos raros de transformación maligna (probablemente disparados o favorecidos por radiación previa). Al momento de la cirugía inicial su tamaño promedio es de 3.5 cm con una preponderancia de lesiones quísticas o mixtas (84-99%) sobre las sólidas (1-16%). Se ha reconocido dos tipos histológicos principales, los subtipos adamantinoso y el subtipo papilar, sin embargo también se han reportado formas mixtas o transicionales. El factor de crecimiento endotelial ha sido detectado en células epiteliales de ambos tipos de tumores y el grado de su expresión es probablemente relacionado al desarrollo de quistes macroscópicos. Se han reportado casos de craneofaringioma con prolactinoma o pineocitoma pero su cree que su combinación es probablemente solo coincidencia (1).

El tipo adamantinoso es el más común y ocurre en todas las edades, aunque predominantemente en jóvenes durante las primeras dos décadas de la vida. Comparte similitud con el adamantinoma de la mandíbula y el quiste odontogénico calcificante, surgiendo la posibilidad de que esta variante pueda provenir de restos embrionarios con estos órganos. Macroscópicamente, muestra quistes o componentes sólidos, restos necróticos, tejido fibroso, y calcificación lo cual es particularmente común en niños (hasta 94%). Interesantemente, la formación de hueso o desarrollo de dientes dentro del tumor han sido reportadas. Los quistes pueden ser multiloculados y contener líquido con apariencia que va desde “aceite de motor” hasta líquido de “colesterol”, el cual consiste principalmente en células del epitelio escamoso descamadas ricas en lípidos de membrana y queratina de citoesqueleto. El color del líquido es resultado de productos sanguíneos, proteínas y cristales de colesterol suspendidos en él. Sus contornos son irregulares a menudo se fusionan en la zona periférica de gliosis reactiva densa con abundante formación de fibras de Rosenthal (que consisten en masas irregulares de depósitos granulares dentro del proceso astrocítico) en el tejido cerebral subyacente y estructuras vasculares, esto puede ser fácilmente confundido con un glioma (particularmente cuando una porción con gliosis es biopsiada). Esta reacción resulta en una interface adherente, anómala, e indistinta entre el craneofaringioma y el tejido cerebral normal y hace la identificación y manipulación de planos quirúrgicos a

menudo muy difícil, en tales casos una remoción forzada se puede acompañar de daño a estructuras críticas. Los patrones histológicos de los craneofaringiomas adamantinomatosos incluyen hojas, verticilos nodulares, trabéculas anastomosadas intrincadas y hojas de trébol así como quistes delineados por un epitelio atenuado. El epitelio está conformado por una capa basal distinta empalizada de células pequeñas con núcleos oscuros y citoplasma pequeño (semejando el epitelio basal de la epidermis de la piel), por encima hay una capa intermedia de grosor variable compuesta de agregados de asas de células estelares (llamado reticulum estelar), cuyos procesos atraviesan los espacios intercelulares vacíos y una capa superior frente al lumen del quiste con células escamosas alargadas, aplanadas y queratinizadas. Las células muestran inmunoreactividad positiva para citoqueratinas y el antígeno epitelial de membrana. No contienen gránulos secretores y exhiben tonofilamentos, desmosomas, gránulos de queratohialina y queratinización idéntica a la observada en la epidermis. Las escamas planas son descamadas solas o en grupos distintos apilados formando nódulos de queratina “húmeda”, a menudo calcificados y gruesas como manchas blancas. Los restos de queratina a menudo permiten una reacción inflamatoria y de células gigantes de cuerpo extraño. La demostración de epitelio adamantinomatoso o de queratina “húmeda” sola es diagnóstica, mientras que características solamente sugerentes del diagnóstico en especímenes pequeños o no representativos incluyen reacción fibrohistiocítica, restos necróticos, calcificación y hendiduras de colesterol.

La variedad papilar, con excepción de los raros casos pediátricos (2% en este grupo de edad) han sido descritos casi exclusivamente en adultos (14-50% en este grupo de edad) Su estructura celular semeja la mucosa orofaríngea, y aunque su origen permanece incierto, puede representar un extremo de un espectro de diferenciación dentro de un solo grupo de tumores. Macroscópicamente, tiende a ser sólido o mixto con componentes sólidos y quísticos. La calcificación es rara y el contenido quístico, en contraste con el tipo adamantinomatoso, usualmente es viscoso y amarillo. Esta generalmente bien circunscrito y la invasión del tejido neoplásico al tejido cerebral adyacente es menos frecuente o ausente. Microscópicamente está compuesto de epitelio escamoso maduro formando pseudopapilas y de un estroma fibrovascular anastomosante sin la presencia de células del retículo estelar. Además las células epiteliales son positivas para las tinciones del antígeno de membrana epitelial y citoqueratina y su examen ultraestructural muestra citoplasma abundante con haces de tonofilamentos, microvellosidades prominentes y desmosomas bien formados. El

estroma subyacente al epitelio escamoso contiene un número pequeño de células inflamatorias crónicas, que incluye linfocitos, células plasmáticas y en algunos casos agregados pequeños de histiocitos espumosos. No se encuentran presentes nódulos de queratina “húmeda” pero se pueden observar pequeños agregados de células queratinizadas en algunos tumores. La distinción entre un craneofaringioma papilar y un quiste de la hendidura de Rathke puede ser difícil, particularmente en biopsias pequeñas debido a la capacidad de la capa epitelial de los quistes de Rathke de someterse a diferenciación escamosa. En tales casos, la falta de un componente sólido y la presencia de producción de mucina o ciliación extensa son sugerentes de quiste de Rathke. También se ha propuesto que los quistes de Rathke, en contraste con los craneofaringiomas, no expresan citoqueratina 8 y 20. Sin embargo existe una gran cantidad de características que se sobreponen entre estas lesiones, lo que hace pensar la hipótesis de que pueden representar un continuo de masas epiteliales derivadas del ectodermo. Se ha propuesto que los craneofaringiomas expresan hormonas pituitarias, cromogranina A, gonadotropina coriónica humana y factor potenciador linfoide tipo 1 (sólo el subtipo adamantinoso, sugiriendo diferenciación epitelial odontogénica) así como RNAm del receptor de estrógenos y progestágenos. Interesantemente, el tratamiento de células de cultivo de craneofaringioma con progesterona causa captura reducida de timidina y actividad oxidativa incrementada de la 17-estradiol oxidoreductasa (resultando en incremento significativo de la formación de estrona por el incremento en el sustrato) las implicaciones terapéuticas de estas acciones biológicas permanecen por ser investigadas. En el líquido quístico, la gonadotropina coriónica humana, IGF-1, IGF-II, proteínas de unión a IGF, así como IL-1, IL-6, y TNF alfa han sido detectadas. El significado de estos hallazgos permanece por ser establecido. La expresión fuerte del receptor de IGF-1 ha sido demostrada en líneas celulares en un subgrupo de craneofaringiomas; en este grupo de tumores, el tratamiento con inhibidores del receptor de IGF-1 detuvo el crecimiento del tumor. Se requieren más estudios para dilucidar el valor de estos resultados. (1).

Cuando se comparan craneofaringiomas recurrentes con los que no recurren se demuestra de forma notable valores más altos de microvasos, niveles más bajos de galectina-3 y de factor de inhibición de la migración de macrófagos (que juegan un papel importante en las vías de señalización intracelular que controlan la eliminación mediada por apoptosis de remanentes embriológicos de tejido epitelial) y niveles más

bajos del receptor de ácido retinoico (una familia de reguladores biológicos de la maduración en diferentes tipos de epitelio)(2).

Los craneofaringiomas pueden surgir en cualquier lugar a lo largo del canal craneofaríngeo, pero se localizan más a menudo en la región selar y paraselar. La mayoría (94-95%) tienen un componente supraselar (puramente supraselar 20-41%; ambos, supra e intraselar, 53.75%) mientras que puramente intraselar representan la variedad menos común (5-6%). Ocasionalmente un tumor supraselar puede extenderse a la fosa anterior (9%), media (8%) y posterior (12%). Otras localizaciones raras incluyen el área paranasal, nasofaríngea, hueso esfenoidal, seno etmoidal y área intraquiasmática, lóbulo temporal, glándula pineal, fosa craneal posterior, ángulo cerebello-pontino, porción media del cerebro medio, o completamente dentro del tercer ventrículo.

La proximidad potencial y subsecuente presión a estructuras vitales de el cerebro (vía visual, parénquima cerebral, sistema ventricular, vasos sanguíneos mayores, y sistema hipotálamo-pituitario) predispone a los pacientes a manifestaciones clínicas múltiples, la severidad de las cuales depende de la localización, tamaño y crecimiento potencial del tumor. La duración de los síntomas hasta el diagnóstico varía desde una semana hasta 372 meses. Las manifestaciones de presentación clínica más común son: náusea, cefalea, vómito, alteraciones visuales, falla del crecimiento (niños), e hipogonadismo (adultos). Los defectos visuales usualmente se presentan como hemianopsia bitemporal (hasta 40% de los casos). Las alteraciones pueden ser temporales debido al vaciamiento del contenido quístico en el sistema ventricular de forma intermitente que puede ocurrir. Otras características menos comunes o raras que pueden ocurrir incluyen alteraciones motoras como hemi o monoparesia, convulsiones, síntomas psiquiátricos como labilidad emocional, alucinaciones, alteraciones autonómicas, pubertad precoz, secreción inapropiada de hormona antidiurética, meningitis química debido a ruptura espontánea del quiste, pérdida de la audición, anosmia, obstrucción nasal, epistaxis, fotofobia, emaciación, síndrome de Weber (parálisis del tercer par craneal ipsilateral con hemiplejía contralateral por infarto del cerebro medio) y síndrome de Wallenberg (signos debido a oclusión de la arteria cerebelar posteroinferior). La función hipotalámica-hipofisiaria al momento de presentación puede estar severamente comprometida; interesantemente, en una serie de 122 pacientes, 85% tenían de uno a tres déficits hormonales. Un resumen de los estudios realizados muestra que la deficiencia de hormona del crecimiento (GH) está presente en 35 a 95%, la deficiencia de FSH/LH en 38-82%, deficiencia de ACTH en

21-62%, deficiencia de TSH 21-42% y diabetes insípida en 6-38%. Es importante destacar que las tasas de deficiencia de GH reportadas en algunos estudios pueden estar sobre-estimadas debido a sesgos de selección de pacientes (particularmente adultos) debido a que probablemente los más sintomáticos son los mejor evaluados. Se ha propuesto que las manifestaciones clínicas de presentación pueden ser distintas en los distintos grupos de edad con más frecuencia de síntomas por incremento de presión intracraneal en los grupos más jóvenes, inmadurez sexual en los adolescentes, defectos del campo visual y características de hipopituitarismo en adultos jóvenes y de edad media y cambios mentales en sujetos ancianos. En series grandes de pacientes, comparando las características de presentación entre jóvenes y adultos, además de la cefalea, náusea-vómito, papiledema, parálisis de nervio craneal, los cuales fueron más frecuentes en niños (probablemente asociado con las tasas altas de hidrocefalia en este grupo de edad) no se encontraron diferencias en la presentación clínica, duración de los síntomas, y tasas de déficits endócrinos. Es importante destacar que los datos de las manifestaciones clínicas deben interpretarse con cautela debido a que son tomadas de estudios retrospectivos y no están basadas en cuestionarios sistemáticos específicos sino que representan lo que se documentó en las notas médicas de los pacientes. (2).

Las herramientas útiles actuales disponibles para la caracterización de los craneofaringiomas incluyen la radiografía de cráneo, tomografía computada (TC), imagen por resonancia magnética (IRM) y ocasionalmente angiografía cerebral. Antes de la introducción de la TC, los estudios de aire y angiografía de la carótida proporcionaban los mejores medios para determinar la dirección y el grado de extensión tumoral, particularmente en lesiones grandes, en las cuales ni los cambios en el tamaño de la silla turca ni las calcificaciones indicarían el tamaño verdadero del tumor. Los cambios neumoencefalográficos relevantes incluían agrandamiento o desplazamiento del sistema ventricular o deformidad de las cisternas subaracnoideas vecinas. Aunque las radiografías de cráneo ha sido sustituidas por técnicas de imagen más nuevas, aquellas siguen siendo útiles en casos de calcificación; además pueden mostrar una silla turca anormal, que se reporta en 46 a 87% de los casos. La tomografía computada (TC) es la modalidad ideal para la evaluación de la anatomía ósea y la detección de calcificaciones. Además es de ayuda en distinguir componentes sólidos de quísticos del tumor. La apariencia de los craneofaringiomas por TC depende de la proporción de componente sólido y componente quístico; usualmente son de atenuación mixta, el líquido del quiste muestra baja densidad y el medio de contraste incrementa cualquier

porción sólida, así como la cápsula del quiste. La IRM, sobre todo después del contraste es de valor para el análisis estructural y topográfico de los tumores. Un protocolo típico incluye secuencias T2 y T1 sagital y coronal antes y después de gadolinio. La apariencia del craneofaringioma depende de la proporción de contenido sólido y quístico, el contenido del quiste (colesterol, queratina, hemorragia) y la cantidad de calcificación presente. La señal del componente sólido es isointensa o hipointensa en relación al cerebro en la fase pre-contraste en T1 y muestra realce después del gadolinio, mientras que en la secuencia T2 es mixto, hipo e hiperintenso. La calcificación es difícil de detectar por IRM pero si está presente en gran extensión, puede ser vista como una baja señal en las secuencias T2 y T1. Rara vez el calcio puede producir una señal alta en T1. El contenido quístico es usualmente hipointenso en T1 e hiperintenso en T2. Las proteínas, colesterol y metahemoglobina pueden causar una señal alta en T1, mientras que las proteínas muy concentradas, calcificación y varios productos sanguíneos pueden asociarse a baja señal en T2. Las imágenes en T1 pos-contraste muestran un realce del borde del quiste. El edema en el parénquima cerebral subyacente extendiéndose a lo largo de la vía visual puede estar presente, proporcionando un hallazgo útil por IRM que distingue craneofaringiomas de otros tumores paraselares. El tamaño de los craneofaringiomas, evaluado por TC o IRM, ha sido reportado tan grande como 4 cm en 14 a 20% de los casos, 2-4 cm en 58-76%, y menor a 2 cm en 4-28%. Se han encontrado casos raros de tumores gigantes con diámetros de hasta 12 cm. En una serie de 45 pacientes, no hubo diferencias significativas en el volumen del tumor entre pacientes menores y mayores de 20 años. La consistencia es pura o predominantemente quística en 46-64% de los casos, pura o predominantemente sólida en 18 a 39% y mixta en 8-36%. Además de los casos raros con componente quístico significativo, la mayoría de los craneofaringiomas intraventriculares han sido reportados como sólidos. También se ha propuesto que la composición de un tumor recurrente es similar a la lesión primaria. Interesantemente en un estudio de 91 imágenes, no hubo diferencia significativa en la consistencia del tumor entre niños y adultos (2).

Los patrones de calcificación varían de grumos sólidos a focos que semejan “palomitas de maíz” o menos comúnmente un patrón de cáscara de huevo delimitando la pared del quiste. La presencia de calcificación confirmada por radiografía de cráneo o TC ha sido mostrada en 45 a 57% de los sujetos y es probablemente más común en niños entre 78 y 100%. La hidrocefalia ha sido reportada en 20 a 38% de los casos y es probablemente más frecuente en población infantil (41-54% en niños y 12-30% en

adultos) por razones que no están claras. Además de los casos reportados de craneofaringiomas intraventriculares más comúnmente del tipo papilar, la localización de los dos subtipos no difiere. En términos de consistencia, en una serie de 42 pacientes, el adamantinomatoso fue predominantemente quístico en 59% de los casos, mixto en 30% y predominantemente sólido en 11%. Los rangos relevantes para el subtipo papilar van de 12-27%, 27-53% y 35-47%, respectivamente. Los intentos por identificar apariencias radiológicas que discriminen entre las dos variantes histológicas no han proporcionado datos consistentes. Así, el análisis de características por IRM de 42 craneofaringiomas comprobados histológicamente sugirieron que las características en las secuencias de T1W son significativamente útiles para diferenciar entre los dos tipos histológicos son el encajamiento de los vasos, la forma lobulada, y la presencia de quistes hiperintensos para el adamantinomatoso y la forma redonda, la presencia de quistes hipointensos, y la apariencia predominantemente sólida para el papilar. Crotty y col, no encontraron calcificación en imágenes de 17 tumores papilares y Sartoretti-Schefer y col propusieron que la calcificación fue más común en el adamantinomatoso pero sin ser discriminatoria de este tipo. Finalmente, Eldevik y col, en una revisión de 45 casos, no encontraron ninguna correlación entre el patrón histológico y las características de la imagen, se cree que en esta serie sólo se incluyeron tumores adamantinomatosos, mixtos o transicionales pero no craneofaringiomas escamosos típicos. El diagnóstico diferencial incluye otros tumores selares y paraselares. Pueden ser particularmente difíciles de diferenciar de quistes de Rathke (típicamente pequeños, redondos, puramente quísticos sin calcificaciones) y en casos raros cuando el reforzamiento es homogéneo en los craneofaringiomas sólidos con un adenoma hipofisiario. Finalmente, la angiografía cerebral puede ser útil para esclarecer la relación anatómica del tumor con los vasos sanguíneos. Interesantemente en 65 casos de craneofaringioma en los que la angiografía fue realizada, el desplazamiento/encajamiento de la arteria carótida o basilar fue detectada en 54 y 22% respectivamente (1).

### Tratamiento.

Remoción quirúrgica combinada o no con radioterapia externa.

Es actualmente el abordaje de primera línea más utilizado. El tratamiento de los craneofaringiomas permanece siendo un reto incluso en la era de la neurocirugía moderna. Esto es principalmente atribuible a sus márgenes irregulares y a su tendencia a

adherirse a estructuras neurovasculares vitales, haciendo la manipulación quirúrgica potencialmente peligrosa para áreas cerebrales vitales. Consecuentemente el grado de resección que se intenta es aún motivo de debate. La extensión de la resección depende del tamaño (alcanzado en 0% en lesiones mayores de 4 cm) y localización (particularmente difícil para localización retroquiasmática o en el tercer ventrículo) de el tumor, la presencia de hidrocefalia, de más de 10% de calcificación e invasión cerebral y la experiencia y juicio clínico individual del neurocirujano. Notablemente, en series grandes, la cirugía radical se logra en 18% a 84% de los casos. La mortalidad perioperatoria va de 1.7 a 5.4% en procedimientos primarios (1). La resección radical (3,4) puede asociarse o no con morbilidad y mortalidad perioperatoria substancial. (5,6)

La radiación de craneofaringiomas quísticos conlleva el riesgo de agrandamiento, el cual puede sufrir regresión o necesitar intervención quirúrgica (7). En una serie de 188 pacientes (8), 14% de ellos desarrollaron deterioro visual agudo, hidrocefalia o déficit global conduciendo a pérdida del estado de alerta durante la radioterapia. Estas complicaciones no pudieron predecirse por las características del paciente o de la enfermedad y no parecen estar influenciadas por la dosis o técnica de irradiación. La cirugía de urgencia mejoró de forma significativa la supervivencia (mortalidad de 0% para los pacientes que fueron intervenidos y 86% para los que no).

La recurrencia puede surgir incluso de pequeños islotes de células del craneofaringioma y el tejido cerebral gliótico adyacente al tumor. El promedio de tiempo para su diagnóstico después de varias modalidades primarias de tratamiento está entre 1.5 y 4 años. Recurrencias remotas también se han descrito con posibles mecanismos, incluyendo trasplante durante el procedimiento quirúrgico y diseminación meníngea por el LCR. La tasa de recurrencia a 10 años después de remoción gruesa total va de 0 a 62% y entre 25% y 100% después de remoción parcial. En casos de cirugía limitada, la radioterapia adyuvante mejoró significativamente el control local (recurrencia de 10 a 63% a 10m años de seguimiento). Finalmente la radioterapia sola proporciona tasas de recurrencia a 10 años entre 0 y 23% (1, 3, 5, 6). Interesantemente Rajan y colaboradores (9) encontraron que la extensión de la cirugía en pacientes que subsecuentemente recibieron radiación no fue un predictor independiente de recurrencia. En casos de tumores predominantemente quísticos, la aspiración del líquido proporciona alivio de las manifestaciones obstructivas y facilita la remoción posterior de la porción sólida, esto último no se debe retardar más de unas pocas semanas debido al riesgo significativo de recurrencia del quiste (reportado en 81% de los casos en un

promedio de 10 meses). La interpretación de los datos acerca de la efectividad de cada una de las modalidades terapéuticas debe ser hecha con precaución, debido a que los estudios publicados son retrospectivos, no aleatorizados y a menudo con sesgos. Aunque no está ampliamente aceptado, se ha propuesto que el control del tumor está afectado por la dosis de radiación, las tasas de recaída estuvieron alrededor de 50% con una dosis de menos de 5000 ras y 15% con una dosis entre 5500 y 5700 rads. (10).

La tasa de crecimiento de craneofaringiomas varía considerablemente y no puede ser predicha con criterios patológicos, radiológicos o clínicos. Diferencias en las tasas de control local entre tumores diagnosticados durante la infancia o la vida adulta y entre hombres y mujeres no han sido confirmadas. Notablemente, Eldevik y cols no encontraron ninguna característica por imagen predictiva de recurrencia y Duff y cols y Weiner y cols no confirmaron el efecto del tamaño del tumor en el pronóstico. Un número de reportes sugiere que la localización (intraselar, extraselar o ambas) la consistencia del tumor y la presencia de calcificación, hidrocefalia o invasión a la pared o piso del tercer ventrículo no están asociadas con un desenlace desfavorable. Escasas series reportan que el subtipo papilar puede estar asociado con mejor pronóstico, aunque otros estudios no apoyan estos hallazgos. El valor pronóstico de MIB-1 inmunorreactividad y densidad vascular no es consistente. Los tumores recurrentes muestran niveles más bajos de galectina-3, del factor inhibidor de la migración de macrófagos, de receptores beta de ácido retinoico y niveles más altos de receptor gama de ácido retinoico (11).

El manejo de tumores recurrentes permanece siendo difícil, debido a cicatrización y adherencias de cirugías previas y radiación lo cual disminuye la posibilidad de una cirugía exitosa. En tales casos la remoción total es alcanzada en tasas muy bajas comparadas con la cirugía primaria (0-25%) y está asociada con incremento en la mortalidad y morbilidad perioperatoria (10.5 a 24%). El efecto benéfico de la radioterapia en lesiones recurrentes se ha demostrado en varios estudios. Kalapurakal y cols encontraron una tasa libre de segunda recaída de 100% en pacientes que recibieron radioterapia y 0% en aquellos tratados sólo con cirugía. Karavitaki y cols (6), mostraron una diferencia significativa en la tasa de control a 2.5 años después de la remoción quirúrgica de 50%, radioterapia sola 83% y remoción parcial seguida de radioterapia de 100%.

Las lesiones recurrentes con un componente quístico significativo, en las cuales la remoción total no es posible, pueden ser tratadas con aspiraciones repetidas a través de un aparato reservorio de Ommaya. (12)

#### Otras opciones de tratamiento.

La radioterapia intracavitaria (braquiterapia) es una modalidad de tratamiento mínimamente invasiva que incluye instilación guiada por estereotaxia de isótopos que emiten radiación Beta en los craneofaringiomas quísticos. Liberan una alta dosis de radiación a la capa quística en comparación con la radioterapia externa que conduce a destrucción de la capa epitelial secretora, eliminando la producción de líquido y reduciendo de tamaño el quiste. La eficacia de isótopos que emiten rayos B y gamma (principalmente fosfato, itrio, renio y oro) ha sido evaluada en varios estudios (13) debido a que ninguno de ellos tiene un perfil físico o biológico ideal (por ejemplo los rayos B tienen vida media corta y con una penetración al tejido limitada que cubre solamente la pared de los quistes) no hay consenso de cuál es el agente terapéutico más eficaz. En varios estudios con una media de duración de 3.1 a 11.9 años y radiación intracavitaria (principalmente con fosforo e itrio) proporcionando una dosis de radiación de 200 a 267 Gy, la resolución completa o parcial de los quistes fue observada en 71% a 88% de los casos, la estabilización fue vista en 3 a 19% de los casos y un incremento del tamaño se observó en 5 a 10%. La formación de nuevos quistes o el incremento en el componente sólido fue observada en 6.5% a 10% de los casos. Las tasas de control publicadas, combinadas con su baja morbilidad quirúrgica hacen de la braquiterapia una opción atractiva para tumores predominantemente quísticos, particularmente monoquísticos. El isótopo más benéfico y el impacto en la calidad de vida y supervivencia a largo plazo permanece por ser evaluado.(2)

La instilación intraquística del agente antineoplásico bleomicina resulta en al menos 50% de reducción del tumor quístico en 64 a 86% de niños en un seguimiento de 3 a 12 años. Resultados menos óptimos han sido descritos por Frank y cols en una serie de 6 pacientes, todos los quistes recidivaron en un año y 5 de ellos requirieron reintervención quirúrgica. Cefalea, náusea y vómito junto con fiebre transitoria son los efectos menores adversos descritos durante la administración de bleomicina. La fuga directa del fármaco a estructuras subyacentes durante la administración, difusión a

través de la pared del quiste o dosis más altas han sido asociadas con efectos adversos más tóxicos (daño hipotalámico, ceguera, pérdida de la audición, ataque isquémico y edema peritumoral) o incluso efectos fatales. El valor de esta opción de tratamiento permanece por ser esclarecida en series grandes con un seguimiento apropiado (2).

La radiocirugía estereotáxica libera una sola fracción de una dosis alta de radiación ionizante en blancos precisamente mapeados, manteniendo la exposición de las estructuras adyacentes al mínimo. El volumen del tumor y su cercanía a estructuras adyacentes críticas limitan su aplicación; 10 y 15 Gy han sido reportadas como las dosis máximas toleradas para el aparato óptico y otros nervios craneales respectivamente (14). Morky (15) trató 23 pacientes (8 niños y 15 adultos) con una dosis media de 10.8 Gy (rango 8-15). En 10 sujetos con tumores quísticos previamente se les administró bleomicina. El 61% (14 de 23 pacientes) mostraron una disminución en el volumen medio del tumor de 3.8 a 1.9 cm<sup>3</sup> durante un seguimiento promedio de 22 meses y 13% (3 de 23 pacientes) requirieron una segunda radiocirugía que resultó en reducción del volumen del tumor de 2.8 a 0.9 cm<sup>3</sup> en un intervalo de 18 meses después del segundo procedimiento. El 26% restante (6 de 23 pacientes) tuvieron un crecimiento del tumor en los siguientes 26 meses. El volumen inicial del tumor fue un factor pronóstico predictivo de respuesta. En el grupo de respondedores predominó la instilación previa de bleomicina lo que señala la importancia de un abordaje multimodal. Chung y cols (16) trataron 31 pacientes (22 adultos y 9 niños) 6 como tratamiento primario y 25 como enfermedad recurrente con una dosis media de 12.2 Gy (rango 9.5-16 Gy). Durante la media de seguimiento de 33 meses, la tasa de respuesta general fue completa en 32.3% y parcial (volumen residual de 20-50% del volumen original) en 32.3%. No se observó cambio en 22.6 % y la progresión no controlada del tumor fue observada en 12.8%. Un total de 10.3% de los pacientes experimentaron agrandamiento del componente quístico 5 a 17 meses después de la radiocirugía. Un volumen más pequeño (menos de 4.2cm<sup>3</sup> o diámetro menor de 2 cm) o tumores de un solo componente tuvieron una mejor tasa de control. Chiou y cols (17) realizaron 12 procedimientos de radiocirugía estereotáxica en 10 pacientes consecutivos que tenían pequeños tumores residuales o recurrencias previamente tratados con cirugía con o sin radioterapia. La dosis marginal media fue de 16.4 Gy (rango 12.5 a 20). Durante un seguimiento de 63 meses, 53.8% (7 de 12) mostraron reducción del tamaño o regresión completa (con un intervalo medio de 8.5 meses). Kobayashi y cols (18) trataron 100 pacientes (38 niños y 62 adultos) con una dosis media marginal de 11.5 Gy. Durante un seguimiento promedio de 65.5 meses

(rango de 6-148 meses) el craneofaringioma desapareció o disminuyó de tamaño más de 25% en 67.4% de los casos, permaneció estable o disminuyó de tamaño en menos de 25 % en 12.2% y hubo incremento del tamaño en 20%. Basado en los datos publicados, la radiocirugía estereotáxica alcanza el control del tumor en un número substancial de pacientes que tienen lesiones de volumen pequeño y puede ser particularmente útil en lesiones residuales bien definidas después de la cirugía o para el tratamiento de tumores recurrentes pequeños sólidos, especialmente después de falla a la radioterapia convencional. En casos de quistes grandes, un enfoque multimodal con instilación de radioisótopos o bleomicina puede proporcionar beneficios adicionales.

La radioterapia estereotáxica fraccionada combina la dosis exacta de liberación de la radiocirugía estereotáxica con las ventajas radiobiológicas de la fracción. Los datos de su utilidad en el manejo de craneofaringiomas son limitados. En un estudio de 26 pacientes (19) la tasa de control local a 10 años fue de 100%, en un segundo estudio que incluyó 39 pacientes, la tasa de supervivencia libre de progresión a 5 años fue de 92%. EL agrandamiento temprano del componente quístico fue observada en 8 a 30% de los casos.

La quimioterapia sistémica se ha ofrecido a un número limitado de pacientes, principalmente con tumores agresivos, con éxito relativo. Su aplicación permanece siendo experimental, y su valor, particularmente en el tratamiento de tumores agresivos permanece por ser establecido (2).

#### Morbilidad y Mortalidad largo plazo.

Los craneofaringiomas están asociados con una morbilidad significativa a largo plazo, lo cual compromete la integración psicosocial normal y la calidad de vida. Estas complicaciones son atribuidas al daño a estructuras críticas por el tumor primario o recurrente o a los efectos adversos de las intervenciones terapéuticas. Notablemente, la severidad de la toxicidad tardía inducida por radiación está asociada con la dosis total y por fracción, el volumen del tejido normal expuesto y edades más jóvenes en la población infantil. (1)

Las tasas de déficits individuales de hormonas van del 88% al 100% para GH, 80 a 90% para FSH/LH, 55 a 88% para ACTH, 39-95% para TSH y 25-86% para ADH. En contraste a los tumores de la hipófisis anterior, la restauración de los déficits hormonales pre-existentes después de la remoción quirúrgica está ausente o es poco

común. Casos raros de pubertad precoz después de la remoción del tumor se han descrito. Además de la DI sintomática la cual es más común en pacientes tratados quirúrgicamente, la morbilidad endocrina a largo plazo no está influenciada por el tipo de tratamiento del tumor. El fenómeno de crecimiento en ausencia de hormona de crecimiento ha sido reportado en algunos niños con craneofaringioma (tienen un crecimiento normal o incluso acelerado a pesar de deficiencia de GH no tratada) y su mecanismo fisiopatológico no ha sido esclarecido. Basado en datos de 183 adultos con craneofaringioma y 209 adultos con macroadenomas no funcionantes de la base de datos internacional de Pfizer tratados por dos años con GH, los pacientes con craneofaringiomas responden igual de bien que paciente con adenomas no funcionantes a nivel de lípidos, masa libre de grasa y calidad de vida, pero es menos probable que pierdan grasa corporal. Varios reportes sugieren que la sustitución de GH en niños y adultos no incrementa el riesgo de recurrencia del tumor (20).

El compromiso de la visión ha sido reportada en hasta el 62.5% de los pacientes tratados con cirugía combinado o no con radioterapia durante un periodo de observación de 10 años. El desenlace visual es afectado de forma adversa por la presencia de síntomas visuales al momento del diagnóstico y por la dosis de radiación diaria mayor de 2Gy. Un desenlace adverso desfavorable es más común en aquellos tratados con remoción parcial, probablemente como consecuencia de sus tasas altas de recurrencia.

El daño hipotalámico puede resultar en hiperfagia y obesidad incontrolable, alteraciones de la sed y balance de electrolitos, alteraciones cognitivas y conductuales, pérdida del control de la temperatura y alteraciones del sueño. Entre estos la obesidad es la más frecuente, reportada en 26-61% de los pacientes tratados con cirugía combinada o no con radioterapia. Es consecuencia de la disrupción de los mecanismos que controlan la saciedad, hambre y balance de energía y a menudo resulta en complicaciones metabólicas y psicosociales devastadoras. La diabetes insípida con el mecanismo de la sed alterado o ausente ha sido reportada en 14% de pacientes tratados con cirugía tratados o no con radioterapia. Esto confiere un riesgo serio de desbalance de electrolitos y es una de las complicaciones más difíciles de tratar. Los factores propuestos para una importante morbilidad hipotalámica son edad joven y alteración hipotalámica al momento del diagnóstico, invasión hipotalámica, intentos de remover tumores de la región adyacente al hipotálamo, operaciones múltiples por recurrencia y dosis de radiación hipotalámica de más de 51 Gy (1).

La función cognitiva y neuropsicológica en pacientes que tienen craneofaringiomas después de la cirugía y terapia de radiación contribuye significativamente a un pobre desempeño académico y en el trabajo, relaciones sociales y familiares difíciles y una mala calidad de vida. En una serie de 121 pacientes seguidos por un periodo de 10 años, Duff y cols (3) encontraron que 40% de ellos tenían un desenlace neuropsiquiátrico funcional pobre en una serie de 75 niños seguidos por un periodo de 6.4 años, De Vile y cols demostraron que 40% de ellos tenían un IQ de menos de 80. Finalmente en una serie de 121 pacientes, Karavitaki y cols, (6) encontraron probabilidades acumuladas para un déficit motor permanente, epilepsia, alteraciones psicológicas que requerían tratamiento y dependencia completa para actividades basales diarias a 10 años de seguimiento de 11%, 12%, 15% y 9%, respectivamente. Durante el mismo periodo, casi un cuarto de los adultos o niños fueron incapaces de trabajar en sus actividades previas o estuvieron muy por debajo de su estado escolar previo. De Vile y cols (21) encontraron que los scores de morbilidad media (basado en deficiencias endocrinas, visión, alteraciones motoras y epilepsia, dificultades de aprendizaje, problemas de conducta, IQ y disfunción hipotalámica) no fueron diferentes entre niños que recibieron radioterapia después de remoción subtotal y aquellos que tuvieron remoción completa. Los scores de niños que tuvieron cirugía adicional o recurrencia fueron más altos que aquellos después de su cirugía inicial y más altos que para aquellos niños si recurrencia, sin embargo en este estudio, la hidrocefalia severa, las complicaciones perioperatorias (trauma vascular o al lóbulo frontal) y edad joven fueron predictoras de un desenlace pobre. Duff y cols (3) propusieron que la remoción total gruesa está asociada con mejor desenlace clínico, mientras que los factores asociados con un mal pronóstico son letargia, deterioro visual, papiledema o hidrocefalia en el momento del diagnóstico, calcificación del tumor y adhesividad a estructuras neurovasculares adyacentes. No hay consenso acerca de la opción terapéutica que confiera menos impacto en el aspecto neuroconductual, se necesitan estudios prospectivos con pruebas neuropsicológicas formales antes y después de cualquier intervención. Tales datos son particularmente importantes para niños jóvenes, en quienes la incertidumbre de retardar la radiación es razonable y la contribución relativa de la enfermedad recurrente, cirugía subsecuente y radiación necesitan ser definidas.

Los craneofaringiomas están asociados con supervivencia disminuida, las tasas de mortalidad general son tres a 6 veces más altas que la población general. En estudios

publicados durante la década pasada las tasas de morbilidad a 10 años fueron de 83 a 92.7%. Además de las muertes directamente causadas por efectos del tumor (efectos de presión a estructuras vitales) y aquellas relacionadas a procedimientos quirúrgicos, el riesgo de mortalidad cardiovascular, cerebrovascular y respiratorio está incrementado. Además se ha sugerido que en poblaciones infantiles, el hipoadrenalismo e hipoglucemia asociada y las consecuencias metabólicas de deficiencia de ADH y sed ausente pueden contribuir al exceso de la mortalidad. El efecto desfavorable de la recurrencia del tumor es ampliamente aceptado con tasas de supervivencia a 10 años del rango de 29% a 70% dependiendo de la modalidad terapéutica subsecuente (1).

## **JUSTIFICACIÓN.**

Como se comentó previamente, debido a la cercanía de este tipo de lesiones a la glándula hipófisis es frecuente que su aparición se asocie a déficits endócrinos. No se conoce el grado y magnitud de tal afección así como su repercusión a largo plazo en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Consideramos que una descripción de las características clínicas, radiológicas y abordajes terapéuticos llevados a cabo en el instituto ayudarán a definir nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento así como establecer potenciales factores predictivos que permitan mejorar el pronóstico de esta neoplasia que aunque tiene un comportamiento biológico benigno, debido a su alta invasividad local a estructuras neurovasculares vitales se asocia a una alta morbilidad y una proporción importante de ésta es conferida por los déficits endócrinos originados de la deficiencia de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis. Existen en la literatura internacional descripciones de diferentes series de pacientes con craneofaringiomas estudiados en diferentes hospitales, sin embargo los datos en pacientes mexicanos son escasos.

## **OBJETIVO.**

Evaluar mediante un estudio descriptivo la frecuencia de afección endócrina causada por craneofaringiomas, así como las comorbilidades y tratamiento de estos tumores en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición “Salvador Zubirán” desde enero de 1987 hasta junio de 2008.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Como se comentó previamente, debido a la cercanía de este tipo de lesiones a la glándula hipófisis es frecuente que su aparición se asocie a déficits endócrinos. No se conoce el grado y magnitud de tal afección así como su repercusión a largo plazo en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Consideramos que una descripción de las características clínicas, radiológicas y abordajes terapéuticos llevados a cabo en el instituto ayudarán a definir nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento así como establecer potenciales factores predictivos que permitan mejorar el pronóstico de esta neoplasia que aunque tiene un comportamiento biológico benigno, debido a su alta invasividad local a estructuras neurovasculares vitales se asocia a una alta morbilidad y una proporción importante de ésta es conferida por los déficits endócrinos originados de la deficiencia de las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis. Existen en la literatura internacional descripciones de diferentes series de pacientes con craneofaringiomas estudiados en diferentes hospitales, sin embargo los datos en pacientes mexicanos son escasos.

## **OBJETIVO.**

Evaluar mediante un estudio descriptivo la frecuencia de afección endócrina causada por craneofaringiomas, así como las comorbilidades y tratamiento de estos tumores en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición “Salvador Zubirán” desde enero de 1987 hasta junio de 2008.

## MÉTODOS.

Diseño: Estudio retrospectivo, revisión de serie de casos.

Se revisaron los expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) con diagnóstico comprobado por histopatología de craneofaringioma desde enero de 1987 hasta junio del 2008. La obtención de datos se realizó de manera retrolectiva. Se registraron los datos generales del paciente como edad, sexo, y edad al momento del diagnóstico. Mediante el llenado de un cuestionario por parte del investigador se obtuvieron los datos clínicos que permitieron sospechar algún déficit hormonal como talla baja, hipogonadismo, alteraciones en la pubertad, en el apetito, ganancia de peso, cansancio, piel seca y disfunción sexual. Posteriormente se obtuvieron los datos de laboratorio documentados en el expediente ya sea determinación de hormonas basales hipotálamo-hipofisarias o de sus órganos diana y las pruebas dinámicas que permitieron estudiar los déficits hormonales sospechados o no clínicamente. Específicamente se buscó en los expedientes determinaciones de cortisol, ACTH, perfil tiroideo, prolactina, hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), hormona de crecimiento (GH) y hormona antidiurética. Además se documentó el resultado de las pruebas dinámicas cuando estas se realizaron para corroborar la deficiencia de los ejes hipofisarios. Posteriormente se describieron los métodos de imagen realizados para confirmar el diagnóstico de la lesión, ya sea imagen por resonancia magnética (IRM) de cerebro o tomografía computada (TC) de cerebro, además se realizó una descripción de las características por imagen de dichas lesiones de acuerdo a su localización: intra, supra, infra o paraselar; consistencia: sólido, quístico y mixto, e invasión a estructuras vecinas: vasculares, nerviosas y tercer ventrículo. Además de investigar la repercusión endocrinológica también se buscaron datos clínicos acerca de invasión a estructuras vecinas y datos por compresión como cefalea, náusea, vómito y alteraciones visuales. Adicionalmente se describió el tratamiento al que fueron sometidos los pacientes así como las complicaciones agudas y secuelas a largo plazo derivadas del mismo. En el caso de los procedimientos quirúrgicos se describió el grado de resección del tumor, así como la necesidad de manejo en terapia intensiva y cualquier eventualidad perioperatoria. También se investigó si los pacientes habían sido sometidos a algún tipo de tratamiento adyuvante, específicamente radioterapia externa y se consignó el tiempo y dosis de la misma. Además se revisó el seguimiento al cual fueron sometidos los

pacientes para de esta manera confirmar datos de recurrencia o persistencia del tumor así como complicaciones y secuelas a largo plazo, sobre todo las derivadas de un déficit hormonal permanente para lo cual se consignaron de nuevo los niveles de hormonas hipotálamo-hipofisarias o de sus órganos diana en el posoperatorio inmediato y en el seguimiento a largo plazo así como los resultados de pruebas dinámicas en los casos donde se realizaron tales pruebas.

Los datos obtenidos se registraron en la base de datos de SPSS versión 11.0, misma que se utilizó para el análisis empleando estadística descriptiva. Aquellos casos en donde no existiera la certeza histopatológica de craneofaringioma, sobre todo en casos no operados en el hospital debido a que la enfermedad se presentó en la infancia no se incluyeron en la revisión de casos, al menos de que se contara con un informe histopatológico oficial del hospital donde se realizó el procedimiento primario.

## RESULTADOS.

Se revisaron 14 expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de craneofaringioma; de estos, seis recibieron tratamiento quirúrgico fuera del instituto debido a que la presentación del diagnóstico fue durante la infancia y el resto recibieron tratamiento primario en el instituto, todos fueron sometidos a intervención quirúrgica como modalidad de primera línea, en todos los casos se pudo corroborar el diagnóstico histopatológico de craneofaringioma.

El promedio de edad de los pacientes fue de 20.2 años con un rango de 5 a 37 años, en el 40% se realizó el diagnóstico en la infancia y 9 pacientes eran hombres y el restante mujeres. La media de seguimiento fue de 9.04 años  $\pm$  7.47 DE (tabla 1).

Tabla 1.

No De Pacientes.	Relación Hombre mujer.	Promedio de edad.	Porcentaje de niños.	Seguimiento
14	9/5	20.2 (5 a 37 a)	40%	9.04 $\pm$ 7.47 DE

La media de edad al momento del diagnóstico fue de 20 años, el 71% de las cirugías fueron mediante abordaje transcraneal y la afección endocrina prequirúrgica se encontró en 10 de 14 pacientes (71%), después de la cirugía o tratamiento primario al que fueron sometidos la afectación del eje hipofisario se evaluó determinando los niveles de hormonas hipofisarias y de sus órganos diana en mediciones aisladas o bien mediante pruebas dinámicas y se encontró afección endocrinológica en 12 de 14 pacientes (86%), ver tabla 2.

Tabla 2.

No pac.	fecha de Cirugía.	Edad de ex	Afección endocrina preqx.	Afección endocrinapoxq	Tipo de cirugía.	Comprompromiso visual.
1	1992	10 años	No	Si	Transcran.	Si
2	1994	17 años	Si	Si	Transcran	Si
3	1996	17 años	Si	Si	Transcran	Si
4	1989	31 años	No	-	Transcran	Si
5	1988	11 años	No	Si	Transcran	Si
6	2003	29 años	Si	-	Transcran	No
7	1987	18 años	Si	Si	Transesfen	Si
8	1989	17 años	Si	Si	Transesfen	No
9	1993	32 años	Si	Si	Transcran	No
10	2001	30 años	Si	Si	Transcran	Si
11	2008	38 años	Si	Si	Transesfen	SI
12	1987	16 años	Si	Si	Transcran	Si
13	1980	5 años	No	Si	Transesfen	Si
14	1985	13 años	Si	Si	Transesfen	Si.

Adicionalmente se evaluaron complicaciones periquirúrgicas y post-quirúrgicas inmediatas y tardías, así como afectación a estructuras paraselares o intracraneales adyacentes por efecto de masa, principalmente involucro visual. El tamaño promedio de los tumores en los que este dato pudo ser investigado fue de 2.9 cm, con rango de 1.7 a 4.8 cm. Hubo afección de campos visuales en 4 casos, alteración

de la agudeza visual en 5, atrofia de nervio óptico en un caso y ceguera en un caso  
Tabla 3.

Tabla 3.

<b>Tipo de afección visual.</b>	<b>Casos.</b>	<b>Porcentaje.</b>
Afección de campos visuales.	4	(28%).
Afección de agudeza visual.	5	(35%).
Atrofia de nervio óptico.	1	(7.1%).
Ceguera.	1	(7.1%).

El síntoma por efecto de mansa o compresión más frecuente fue cefalea, la cual se presentó en 9 de 14 pacientes (64% de los casos), siguieron en orden descendiente, alteraciones visuales, náusea y vómito, hipertensión endocraneana, paresia y alteraciones de la memoria, ver tabla 4.

Tabla 4.

<b>Manifestaciones clínicas no endócrinas.</b>	<b>Porcentaje Observado.</b>
Hipertensión intracraneal.	4 (28%).
Cefalea.	9 (64%).
Alteraciones visuales.	7(50%).
Náusea y vómito.	4(28%).
Paresia o síntomas motores.	1(7.1%).
Alteraciones de la memoria.	1(7.1%).

La frecuencia de hipotiroidismo central fue de 5 de los casos (35%); las correspondientes cifras para falla suprarrenal secundaria y para hipogonadismo central fueron de 3 (21%) y 7 (50%), respectivamente. Hubo deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento en 2 (14%) casos, aunque este dato se basa en evolución clínica y no se evaluó mediante pruebas dinámicas en todos los casos. Se observó talla baja en 7 (50%) pacientes y diabetes insípida en ninguno. Ver tabla 5.

Tabla 5.

<b>Manifestaciones endocrinas de presentación</b>	<b>Porcentaje Observado.</b>
Hipotiroidismo central.	35 % (5 casos)
Insuficiencia suprarrenal.	21% (3 casos)
Hipogonadismo hipogon	50% (7 casos)
Déficit de GH.	14% (2 casos)
Diabetes Insípida.	0%
Hiperprolactinemia.	14% (2)
Talla baja.	50% (7 casos)

Se realizó TAC previo al diagnóstico en 10 pacientes donde se observaron calcificaciones y áreas quísticas sugerentes del diagnóstico en 7 casos, componente sólido en 2, mixto en 5 y tumores gigantes en 2; en 3 pacientes se realizó IRM y en uno radiografía de cráneo dentro del abordaje diagnóstico. Ver tabla 6.

Tabla 6.

Características por imagen.	Núm. Porcentaje.
Calcificaciones.	7 (50%)
Quiste.	7 (50%)
Tamaño del tumor.	2.9 (1.7-4.8) *
Tumor gigante.	2 (14%)
Componente sólido	2 (14%)
Componente mixto.	5 (35%)

El tratamiento incluyó drenaje en 1 caso, resección con intento curativo en el resto de los casos y radioterapia después de alguno de los procedimientos anteriores en 5 casos cuando la resección fue parcial y en un caso más se realizó radioterapia aunque se desconoció el grado de resección. Las complicaciones de los procedimientos quirúrgicos fueron observadas en 4 casos e incluyeron la presencia de sangrado transoperatorio en un paciente, estado epiléptico en otro y dos casos de infarto cerebral y la aparición de nuevos déficits en la función de hipófisis en 9 casos. De la totalidad de los casos, se considera que existe un control satisfactorio del tumor en un caso, persistencia del tumor en 10 (aunque con calidad de vida aceptable) y en 3 casos no se conoce el dato. Ver tabla 7.

Tabla 7.

Post/cirugía.	Seguimiento.
Días de estancia en UIT posqx	5.2 ± 4.9 **
Seguimiento (años)	9.04 ± 7.47 DE rango 1-21 años.
Radioterapia post.	6 (42 %)
Recidiva o persistencia del tumor.	10 (71%)
Curación del tumor.	1 (7.1%)

El seguimiento fue de 9.04 ± 7.47 DE y un rango de 1-21 años. En ninguno de los casos se observó mejoría de los déficits endócrinos después de tratamiento quirúrgico y en algunos casos se presentaron nuevas deficiencias hormonales. El hipotiroidismo central, insuficiencia suprarrenal e hipogonadismo fueron los déficits más comunes (71%) y apareció diabetes insípida en 50% de los casos (7 de 14 pacientes). Ver tabla 8.

Tabla 8.

Diagnóstico.	Pretratamiento	Postratamiento
Hipotiroidismo central	35 % (5)	71% (10)
Insuficiencia suprarrenal	21% (3)	71% (10)
Diabetes insípida.	0%	50% (7)
Hiperprolactinemia.	14% (2)	0%
Hipogonadismo hip.	50% (7)	71% (10)
Tala Baja.	50% (7)	50% (7)
Deficiencia de GH	14% (2)	28% (4)

Se encontró una mortalidad de 4 casos, uno de ellos en el periodo perioperatorio inmediato como resultado de sangrado transoperatorio, otro paciente murió los 25 días de la cirugía por neumonía intrahospitalaria, otro caso a los 11 años de la cirugía por persistencia y crecimiento progresivo del tumor que condicionó hipertensión endocraneana y en el cuarto caso se desconoció la causa de la muerte la cual fue 14 años después de la cirugía. Ver tabla 9.

Tabla 9.

Mortalidad.	Numero de casos.
Total de muertes.	4 (28%)
Muertes inmediatas.	1 (7.1%)
Muertes en el seguimiento.	2 (14%)
Muertes relacionadas directamente con la cirugía.	2 (14%)
Causas de muerte. - Sangrado transoperatorio -Neumonía intrahospitalaria. -Crecimiento del tumor ,HIC -Se desconoce.	1 (primeras 24 hs). 1 (a los 25 días). 1 (11 años). 1 (14 años).

## DISCUSIÓN.

La edad de aparición fue en general menor que en los adenomas con una media de 20 años y el caso de mayor edad fue de 37 años, esto a diferencia de lo que clásicamente se describe en la literatura con respecto a la incidencia con distribución bimodal en la edad de aparición, no tenemos una explicación clara para esto. La TAC fue útil en el diagnóstico, mostrando calcificaciones y/o áreas quísticas sugerentes del diagnóstico etiológico en la mayoría de los casos y debido a su capacidad de discriminar bien las estructuras óseas resulta ser de mayor utilidad que la resonancia magnética.. La mitad de los casos tuvo hipopituitarismo parcial o completo y no hubo diabetes insípida en ninguno, el déficit de hormona antidiurética al momento de la presentación se puede observar hasta en una tercera parte de los casos y en algunos estudios se ha considerado como un predictor de mal pronóstico. Se observó talla baja en una proporción significativa de 50% de los casos, es importante mencionar que no en todos se demostró deficiencia de GH, la incidencia de deficiencia de GH es la más inconsistente de demostrar en esta revisión ya que no todos los pacientes contaban con mediciones dinámicas de esta hormona o de IGF-1 que son las mejores maneras de documentar déficits de GH más que con la medición de hormonas basales, además los parámetros clínicos no son fidedignos ya que en algunos casos se ha documentado un velocidad de crecimiento normal o incluso aumentada con deficiencia comprobada bioquímicamente de GH, el mecanismo que explica este fenómeno no está del todo esclarecido (2). Está bien documentado que en el caso de los craneofaringiomas, a diferencia de los adenomas hipofisarios, la resección quirúrgica o tratamiento con cualquier otra modalidad de la lesión, no mejora los déficits hormonales de presentación y que esto se logra sólo de manera excepcional, lo más común es incluso observar la aparición de nuevos déficits hormonales hipofisarios, esto debido al carácter invasivo de la lesión lo cual hace más difícil su resección completa y con esto las recurrencias o recidivas tumorales; en esta revisión se corroboró lo mencionado en la literatura ya que no hubo mejoría de ningún déficit hormonal hipofisario y después de la cirugía aparecieron nuevos déficits, principalmente de hormona antidiurética (50%). Las complicaciones

neuroquirúrgicas se presentaron en 6 de los casos; 7 pacientes de los 8 operados en el instituto requirieron estancia en unidad de terapia intensiva (UTI) el número de días en UTI fue de  $5.2 \pm 4.9$  DE. LA estancia intrahospitalaria fue de  $23.25$  días  $\pm 12.63$  DE con un rango de 3 a 42 días. Hubo secuelas neurológicas permanentes en 7 casos, incluyendo limitaciones neurológicas severas en 42%. La principal secuela fue diabetes insípida (7 casos) y aparecieron nuevos déficits endocrinos en 10 casos (71%). Hubo 10 casos con persistencia del tumor, una curación y el resto (3 pacientes) se desconoce. No se evaluó la esfera cognitiva de manera sistemática pero en la gran mayoría de los casos se observó que no hubo una reincorporación a su estilo de vida habitual e incluso hubo secuelas incapacitantes para llevar a cabo actividades cotidianas de manera independiente.

## **CONCLUSIONES.**

De acuerdo a los resultados concluimos que el craneofaringioma así como las secuelas derivadas de su tratamiento siguen condicionando una importante morbilidad y mortalidad; hasta el 50% de los casos presentan déficits endocrinológicos al momento del diagnóstico y el tratamiento quirúrgico no resuelve tales déficits, observándose un incremento en la proporción de estas alteraciones después del tratamiento de la enfermedad con fines curativos. Hacen falta estudios prospectivos que evalúen de manera sistemática la esfera neuroconductual antes y después del tratamiento de estas lesiones para observar el impacto de esta lesión en la calidad de vida y desempeño social de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Niki Karavitaki, Simon Cudlip, Christopher B.T. Adams, and John A. H. Wass, Craniopharyngiomas, *Endocrine Reviews*, 2006, 27 (4): 371-397.
2. Niki Karavitaki, MBBS, MSh, PhD, John A.H. Wass, Craniopharyngiomas, *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2008, (37): 173-193.
3. Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, et al. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngioma. *Acta Neurochi (Wien)* 2001; 143(2):147-51.
4. Symon L, Pell MF, HAbib AH. Radical excision of craniopharyngioma by the temporal route: a review of 50 patients. *Br J Neurosurg* 1990; 73:3-11.
5. Fahlbush R, Honegger J, Paulus W, et al surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosur* 1999; 90(2): 237-50.
6. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:397-409.
7. Costine LS, Randall SH, Rubin P, et al Craniopharyngiomas: fluctuation in cyst size following surgery and radiation therapy. *Neurosurgery* 1989; 24:53-9.
8. Rajan B, Ashley S, Thomas DG. Et al Craniopharyngioma: improving outcome by early recognition and treatment of acute complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:517-21.
9. Rajan B, Ashley S, Gorman C, et al Craniopharyngioma Long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol* 1993; 26: 1-10.
10. Sung DI, Chang CH, HArisiadis L, et al. Treatment results of craniopharyngiomas. *Cancer* 1981; 47: 847-52.
11. Lubansu A, Ruchoux M-M, Brotchi J, et al. Cathepsin B, D and K expression in adamantinomatous craniopharyngiomas relates to their levels of differentiation as determined by the patterns of retinoic acid receptor expression. *Histopathology* 2003; 43:563-72.
12. Gutin DH, Klemme WM, Lager RI, et al Management of unresectable cystic craniopharyngioma by aspiration through an Ommaya reservoir drainage system. *J Neurosurg* 1980; 52: 36-40.
13. Hasegawa T, Kondzilka D, Hadjipanayis CG, et al. Management of cystic craniopharyngiomas with phosphorous-32 intracavitary irradiation. *Neurosurgery* 2004; 54:813-22.

14. Leber KA, Bergloeff J, Pendl G. Dose response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998; 88:43-50.
15. Morky M. Craniopharyngiomas: a six years experience with gamma knife radiosurgery. *Stereotac Funct Neurosurg* 1999; 72 (S1):140-9.
16. Chung WY, Pan DH, Shiau CY, Gamma Knife radiosurgery for craniopharyngiomas. *J neurosurg* 2002; 93 (suppl 3):47-56.
17. Chious SM, Lunsford LD; Niranjana A, et al Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma after surgery with or without radiation therapy, *Neuro Oncol* 2001; 3:159-66.
18. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, et al. Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg* 2000; 75:117-22.
19. Schulz-Ertner D, Frank C, Herfarth KK, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:114-20.
20. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, et al Recurrence of brain tumors in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr* 2006;95: 1284-90.
21. De Vile CJ, Grant DB, Kendall BE, et al Management of childhood craniopharyngioma: can the morbidity of radical surgery be predicted? *J Neurosurg* 1996;85:73-81.