



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

EXPRESIÓN DE CROMOGRANINA A EN CASOS DE
CRANEOFARINGIOMAS ADAMANTINOMATOSO Y PAPILAR.

TESIS QUE PRESENTA

DRA. SELENE YAZMÍN HUITZIL PALAFOX

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

ASESOR: DR. LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES





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.

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **05/07/2016**

DR. LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Expresión de cromogranina A en casos de craneofaringioma adamantinomatoso y papilar.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-3601-145

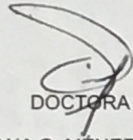
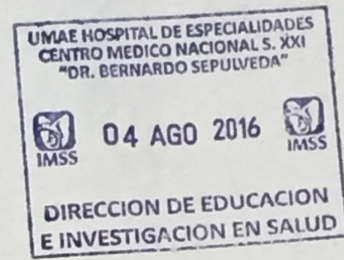
ATENTAMENTE

DR.(A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

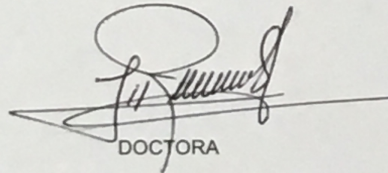


DOCTORA

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

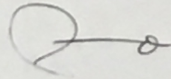


DOCTORA

ROCÍO L. ARREOLA ROSALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mi motivación.

Al Dr. L. Guillermo Castellanos Pallares por su asesoría

A la Dra. Rocío Arreola Rosales por su apoyo.

A mis amigos y compañeros por ser ellos.

Al histotecnólogo Marco Antonio Aguilar Urbano que me apoyo con todos los cortes y tinciones necesarias para poder realizar este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
OBJETIVOS	5
MATERIALES Y MÉTODOS	6
VARIABLES	7
ESTRATEGIA DEL ESTUDIO	9
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
ANEXOS	22

RESUMEN

Antecedentes: En el estudio de la histogénesis del craneofaringioma existe poca información en la literatura sobre la expresión por inmunohistoquímica de Cromogranina A. Al momento se ha descrito un caso únicamente en que la inmunoexpresión de éste antígeno se encontró positiva en el epitelio basal. Este marcador inmunológico puede orientar al origen neuroendocrino del tumor. Nuestro objetivo será comparar la inmuno-reactividad de Cromogranina A en un grupo de craneofaringioma adamantinomatoso y craneofaringioma papilar con la intención de identificar un probable origen neuroendócrino. **Objetivos:** Evaluar la inmunoexpresión de cromogranina A entre las variantes de craneofaringiomas en material de patología quirúrgica del servicio de Patología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del CMN Siglo XXI. **Material y Métodos:** Se trató de un estudio retrospectivo, observacional y analítico. Se utilizaron casos de cerebro del archivo de patología en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI cuyo diagnóstico histopatológico sea Craneofaringioma. **Recursos e infraestructura:** Residente de patología, un médico anatomopatólogo de base y asesor metodológico, computadora, laminillas y bloques de 37 casos seleccionados. **Experiencia del grupo y tiempo a desarrollarse:** En el departamento de Patología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, se cuenta con el servicio de anatomía patológica con amplia experiencia en el estudio de estos casos, debido a que se trata de un hospital de referencia. Se analizaron el periodo de enero de 2000 a diciembre del 2015. El estudio se realizará de junio a agosto del 2016. **Resultados:** ningún caso evaluado de craneofaringioma tanto de la variante adamantinomatoso como de la papilar presentó inmuno-reactividad a Cromogranina A. **Conclusiones:** se recabó evidencia opuesta para confirmar su linaje neuroendócrino, sin embargo faltaría realizar estudios que avalen o descarten esta afirmación como otros marcadores neuroendócrinos y microscopía electrónica.

1. Datos del alumno	1. Datos del alumno
(Autor)	
Apellido paterno	Huitzil
Apellido materno	Palafox
Nombre (s)	Selene Yazmín
Teléfono	55 67 86 00 62
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de medicina
Carrera	Médico cirujano especialista en Anatomía Patológica
No. De cuenta	514227625
2. Datos de asesor	2. Datos de asesor
Apellido paterno	Castellanos
Apellido materno	Pallares
Nombre (s)	Luis Guillermo
Datos del asesor metodológico.	Datos del asesor metodológico.
Apellido paterno	Guerrero
Apellido materno	
Nombre	Susana
3. Datos de la tesis	3. Datos de la tesis
Título	Expresión de cromogranina A en casos de craneofaringioma papilar y adamantinomatoso
No. De páginas	25
Año	2016
NUMERO DE REGISTRO	R-2016-3601-145

INTRODUCCIÓN

El craneofaringioma (CF) es un tumor benigno, epitelial parcialmente quístico de la región selar (1,2). Descrito por primera vez por Friedrich Albert von Zenker en 1857 (3). En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2007, se encuentra en el grupo de tumores de la región selar (2). Representan del 1,2 a 4,6% de todos los tumores intracraneales, que corresponde a 0,5-2,5 nuevos casos por millón de habitantes por año (1,2). En una revisión de 60 años, fue la tercera neoplasia más común en niños y adolescentes entre 0 y 19 años de edad, con predominio en hombres (4). Por su localización, los síntomas de presentación son relacionados al aumento de la presión intracraneal, cefalea, vómito, alteraciones visuales y endocrinas en 80 a 90% (5). Mediante resonancia magnética se evalúa su topografía y estructura, son isointensos e hipointensos en T1 e hiperintensos en T2 (5). Son sólido quísticos, la parte quística está asociada a mayor recurrencia (6), aproximadamente 10% de los craneofaringiomas con tratamiento excisional recurren, y la extensión de la resección es el predictor más significativo para recurrir (7). Weiner et al. encontró que la incidencia de la recurrencia se relacionaba más con la extensión de la resección del tumor que con su histología (8). En perspectiva de pronóstico, se propone el uso de inmunohistoquímica con el antígeno Ki 67, como porcentaje de corte el 7% para determinar la recurrencia en craneofaringiomas adamantinomatoso con seguimiento a siete años en promedio (9); sin embargo, en otros estudios la actividad proliferativa, tuvo poca utilidad para predecir el comportamiento biológico (6).

Se han descrito dos variedades histopatológicas: el CF papilar y el CF adamantinomatoso (2,5,7,10). La histogénesis no está bien establecida, se ha tratado de dilucidar mediante la inmunexpresión de survivina, la survivina es expresada en condiciones normales durante el desarrollo fetal y embrionario, se comparó su inmunexpresión de acuerdo a las variantes histopatológicas y se expresó significativamente más en el tipo adamantinomatoso comparado con el papilar, puede ser evidencia de una alteración temprana en la génesis tumoral, con efecto antiapoptótico evidente (10). Lo establecido en la mayoría de la literatura relacionado a su origen, es que proviene de remanentes orofaríngeos de la Bolsa de Rathke (1,2,5,10). Existe una teoría que plantea proviene de células ectodérmicas residuales

(teoría de origen embriogénico de Erdheim) (7,10); en el caso del CF papilar, el origen se explica mediante la teoría de metaplasia de la adenohipófisis y del epitelio escamoso del infundíbulo anterior (7,10). La expresión de B catenina es positiva en el craneofaringioma adamantinomatoso y ausente en el papilar (5), demostrando la activación de la vía de señalización de WNT como génesis del CF adamantinomatoso. La colisión de tumores entre adenoma de hipófisis y craneofaringioma es rara, con 14 casos reportados hasta el 2013, la génesis tumoral de éstos tumores es incierta, dada las similitudes clínicas y de imagen, el diagnóstico preoperatorio es difícil (11).

Otra perspectiva de histogénesis es su probable linaje neuroendócrino: en un caso de CF embrionario se identificaron grupos de células tumorales que expresaron focalmente uno o más hormonas pituitarias, cromogranina A (Cr A) y gonadotropina coriónica humana en la porción basal del epitelio columnar pseudoestratificado (2,12), sin inmunexpresión evidente con receptores de estrógeno y progesterona (12,13). La cromogranina es un miembro de una familia de glucoproteínas localizadas en los gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos de células neuroendócrinas y es detectada mediante inmunohistoquímica en todos los tumores neuroendócrinos (14).

Existe poca información en la literatura sobre la expresión mediante inmunohistoquímica de Cr A en los CF. Al momento conocemos únicamente la publicación de Yamada y cols. (12), en la que se describe la inmunexpresión de éste antígeno en un caso. Nuestro objetivo será comparar la inmunoreactividad de Cr A en un grupo de CF adamantinomatoso y CF papilar con la intención de identificar un probable origen neuroendócrino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el patrón de inmunoexpresión de Cromogranina A en una serie de casos de craneofaringioma adamantinomatoso y craneofaringioma papilar?

Se ha propuesto con base en un artículo citado por la OMS, su linaje neuroendócrino, en el que se estudió un craneofaringioma en un feto de 23 semanas con inmunohistoquímica para Cromogranina A, la cual resultó positivo en la porción basal del epitelio comumnar pseudoestratificado, donde fueron positivas también para hormona de crecimiento, hormona adrenocorticotropa, hormona estimulante del tiroides, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y hormona estimulante de melanocitos B.

El objetivo del presente proyecto es ayudar a dilucidar la histogénesis del craneofaringioma y evaluar el anticuerpo de Cromogranina A como herramienta para el diagnóstico de estos tumores.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Evaluar la inmunoexpresión de cromogranina A entre las variantes de craneofaringiomas en material de patología quirúrgica del servicio de Patología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del CMN Siglo XXI.

Objetivos particulares.

1. Comparar la inmunoexpresión de cromogranina A en casos de craneofaringioma tipo adamantinomatoso con casos de craneofaringiomas tipo papilar en el material de biopsias y piezas quirúrgicas.
2. Describir las principales características histológicas de los craneofaringiomas.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo de cohorte, observacional y analítico

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Casos de cerebro del archivo de patología en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI cuyo diagnóstico histopatológico sea Craneofaringioma, en el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

1. Criterios de Inclusión
 - a. Casos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de craneofaringioma en el período de enero de 2000 a diciembre de 2015 del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda CMN Siglo XXI.
 - b. Disponibilidad de bloques de parafina y laminillas

2. Criterios de exclusión o eliminación
 - a. Los que el material no sea suficiente.

Definición de variables

VARIABLE	DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA MEDICIÓN
<p>Tipo de craneofaringioma :</p>	<p>Los craneofaringiomas son neoplasias neuroepiteliales benignas con dos variantes histopatológicas; el craneofaringioma adamantinomatoso y el craneofaringioma papilar caracterizadas por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adamantinomatoso, epitelio escamoso dispuesto en cordones, lóbulos y trabéculas. Epitelio columnar en empalizada, delimitado por retículo estelar. Nódulos de queratina. - Papilar, Epitelio escamoso bien diferenciado carente de maduración. Ausencia de calcificación 	<p>Los craneofaringiomas son neoplasias neuroepiteliales benignas con dos variantes histopatológicas; el craneofaringioma adamantinomatoso y el craneofaringioma papilar caracterizadas por:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adamantinomatoso, epitelio escamoso dispuesto en cordones, lóbulos y trabéculas. Epitelio columnar en empalizada, delimitado por retículo estelar. Nódulos de queratina. - Papilar, Epitelio escamoso bien diferenciado carente de maduración. Ausencia de calcificación 	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>

Intensidad de expresión de cromogranina de inmunohistoquímica.	Tinción específica, cuando sea evidente una tinción fuerte de los elementos celulares (membrana, citoplasma o nuclear); inespecífica, tinción leve de los elementos: negativa, cuando no exista tinción positiva en ningún elemento celular	Tinción específica, cuando sea evidente una tinción fuerte de los elementos celulares (membrana, citoplasma o nuclear); inespecífica, tinción leve de los elementos: negativa, cuando no exista tinción positiva en ningún elemento celular	Cualitativo	Nominal: Específica inespecífica negativa
Localización de inmunoexpresión de cromogranina A en relación a los componentes de la neoplasia	Epitelio: tercio basal, medio y/o superficial del epitelio	Epitelio: tercio basal, medio y/o superficial del epitelio	Cualitativo	Presente / ausente
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Tiempo en años de vida de la persona referido en solicitud de estudio histopatológico.	Cuantitativa	Años cumplidos
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Grupo al que pertenece dependiendo el sexo de acuerdo a fenotipo.	Cualitativa	Mujer/hombre

ESTRATEGIA DEL ESTUDIO

Se buscaron las biopsias de cerebro del archivo de estudios de piezas quirúrgicas y biopsias realizadas en el servicio de anatomía patológica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI

Se seleccionaron aquellos estudios con diagnóstico de Craneofaringioma. Se llevó a cabo la recolección de datos, se anotó el año, folio, edad, género, y el diagnóstico completo para cada estudio encontrado. Se revisaron las laminillas de cada estudio y se recabaron los bloques de parafina para la realización de inmunohistoquímica e histoquímica. Se analizaron las características histopatológicas de biopsias de cerebro, así como expresión de cromogranina A.

INTERVENCIÓN

No hay intervención

PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

Se realizó la comparación de la calidad de biopsias de cerebro. Para ello se revisaron las libretas de patología y se eligieron todas las biopsias que cumplieron con los criterios de inclusión. A partir de bloques de parafina de biopsias de cerebro, se realizaron cortes histológicos de 4µm y se realizó tinción con hematoxilina y eosina. Posteriormente se realizaron cortes histológicos a 4µm, se montaron en laminillas electrocargadas (VWR). Para la detección por inmunohistoquímica del marcador de Cromogranina A, se realizaron reacciones con anticuerpos monoclonales y mediante el sistema Impress de Vector, de acuerdo a las especificaciones del proveedor. Las diluciones de trabajo fueron tituladas en tejidos control.

La calidad de las biopsias fueron analizadas mediante las siguientes variables: epitelio suficiente para evaluar la reacción para inmunohistoquímica con el antígeno cromogranina A. Se realizaron cortes de 4 a 5 um de las biopsias de cerebro, evaluando la reacción de acuerdo a: el tipo celular (estromal: cuando la reacción fue en una célula de morfología estelar; cuando la reacción fue en

una célula epitelial; especificidad, (inespecífico; cuando la reacción se encontró en otra parte celular que no sea citoplásmica, específico; cuando la reacción fue exclusiva en células epiteliales o estromales) e intensidad de marcaje (positividad por cruces, +++ intenso, ++ moderado + leve y 0 ausente).

ERROR DE MEDICIÓN

No todos los pacientes que acuden al hospital son sometidos a intervención quirúrgica o a toma de biopsia, por no ser candidatos a este tipo de tratamiento, por lo que no se pudo contar con tejido para estudio de todos los casos, sin embargo, como medida para conocer el número de casos que acuden al hospital, se realizó la base de datos clínica con los casos que acudan durante el periodo establecido, sin importar si se cuenta con muestra de tejido.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es un estudio sin riesgo ya que no involucra toma de muestra o un manejo distinto al habitual.

No se incluyeron nombres ni trabajé con pacientes en este estudio, solo se utilizaron biopsias de una base de datos ya existente en el archivo del servicio de patología, identificadas con números de folio para cuidar la confidencialidad de los pacientes.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos: Residente de patología, un médico anatomopatólogo de base, asesor metodológico y un histotecnólogo.

Recursos materiales: Computadora, laminillas y bloques de los casos seleccionados, reactivos para tinción de inmunohistoquímica e histoquímica.

Recursos financieros: No aplica

RESULTADOS

Descripción de los casos.

Se revisaron las libretas del archivo del servicio de Patología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI del periodo de enero del 2000 a diciembre del 2015. Se seleccionaron en total 37 casos, 11 correspondieron a craneofaringiomas papilares (5 mujeres, 6 hombres) 26 a CF adamantinomatosos (7 mujeres, 19 hombres) (Figura 1).

Las laminillas fueron evaluadas mediante la tinción de H&E. En las biopsias de pacientes con CF papilar, se puede observar histológicamente que el craneofaringioma adamantinoso presenta láminas, espirales nodulares, trabéculas que se anastomosan, en forma de trébol, y quistes delimitados por epitelio conformado por células columnares en empalizada, células que tienen un patrón de “retículo estrellado” y epitelio central queratinizante” referida como “queratina húmeda” (imagen 1,3 y 4); en los casos de CF papilar se conforman por epitelio escamoso no queratinizante bien diferenciado y estroma papilar con tallos fibrovasculares (imagen 2).

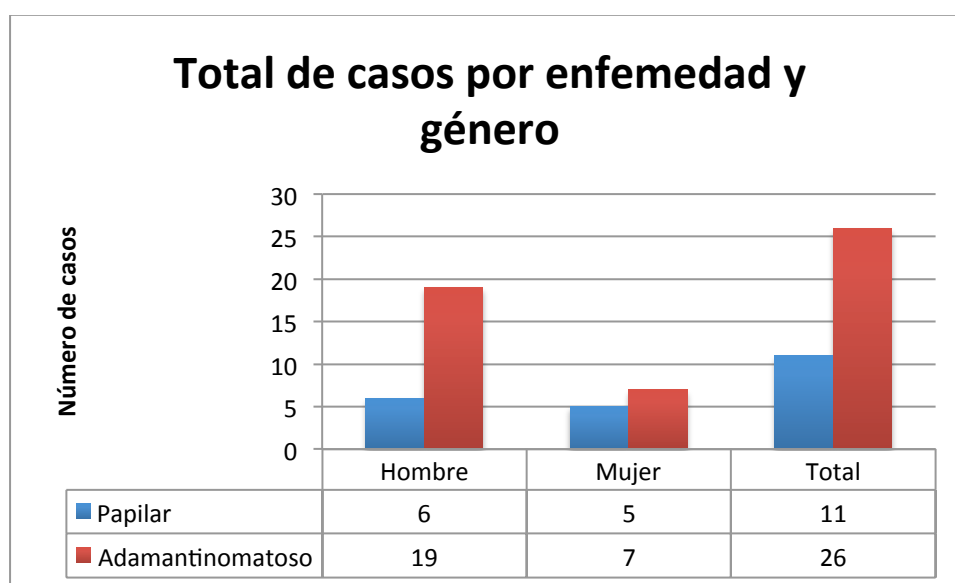


Figura 1. Representación del número de casos del 2000 a diciembre de 2015 de acuerdo al género.

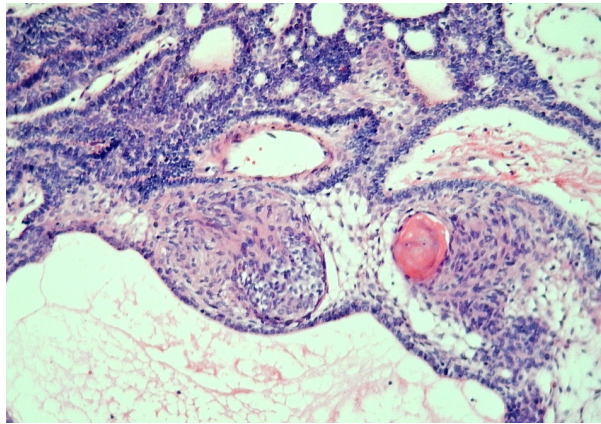


Imagen 1. Microfotografía representativa de un corte histológico de craneofaringioma adamantinomatoso. H&E 10x.

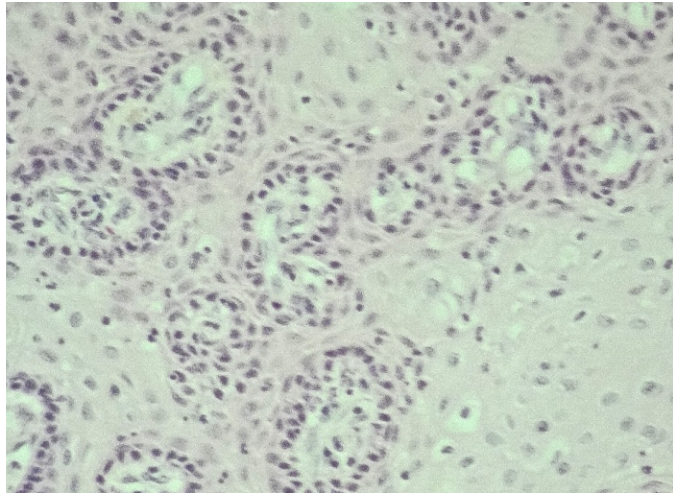


Imagen 2. Microfotografía representativa de un corte histológico de craneofaringioma papilar. H&E 20x.

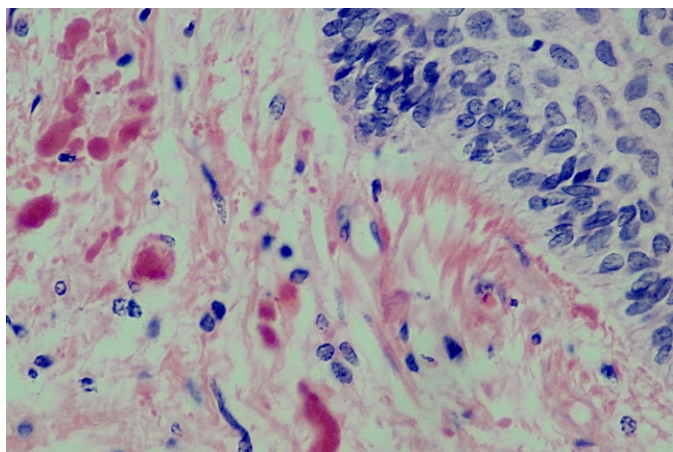


Imagen 3. Microfotografía representativa de un corte histológico de craneofaringioma adamantinomatoso con abundantes fibras de Rosenthal. H&E 40x.

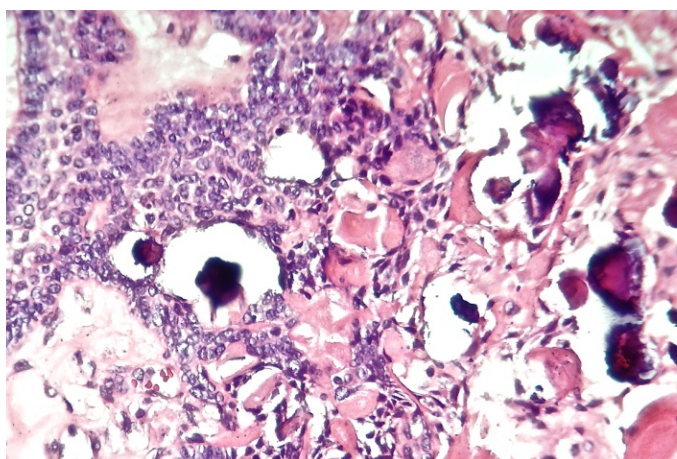


Imagen 4. Microfotografía representativa de un corte histológico de craneofaringioma adamantinomatoso con calcificaciones. H&E 40x.

En cuanto a la distribución de casos por edad, se observó que la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CF adamantinomatoso se encontraron en el grupo de edad de 31 a 40 años, la mayoría de los pacientes con CF papilar están dentro de los grupos de 31 a 50 años de edad (Figura 2).

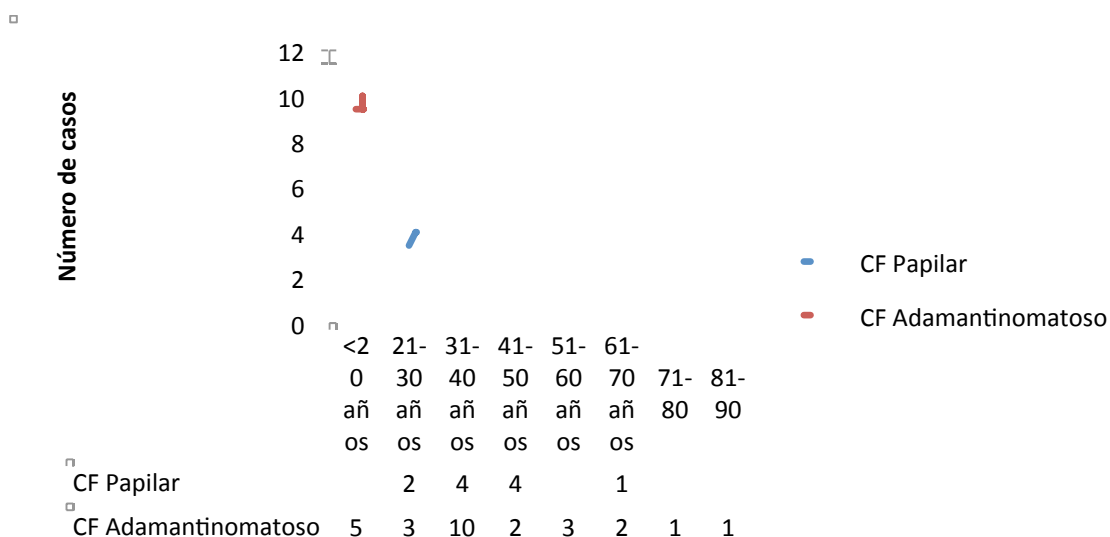


Figura 2. Número de casos de craneofaringioma papilar y craneofaringioma adamantinomatoso, por grupo de edad.

Inmunohistoquímica

Del total de casos se seleccionaron 37 biopsias para la realización de inmunohistoquímica, incluyendo todas las biopsias sin artificios (integridad del epitelio) Ninguna muestra expresó cromogranina A, tanto en el epitelio como en las células estromales. En los casos con fragmentos de adenohipófisis, fueron positivos en el citoplasma, de manera intensa, granular.

Se realizó inmunohistoquímica en ambas variantes de craneofaringioma con el marcador de Cromogranina A. (anexo 1)

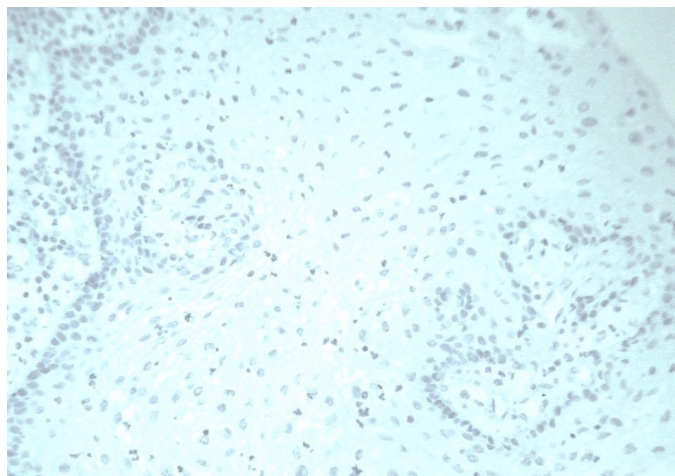


Imagen 5. Microfotografía de inmunohistoquímica representativa de un corte histológico de craneofaringioma papilar. Cromogranina A 10x.

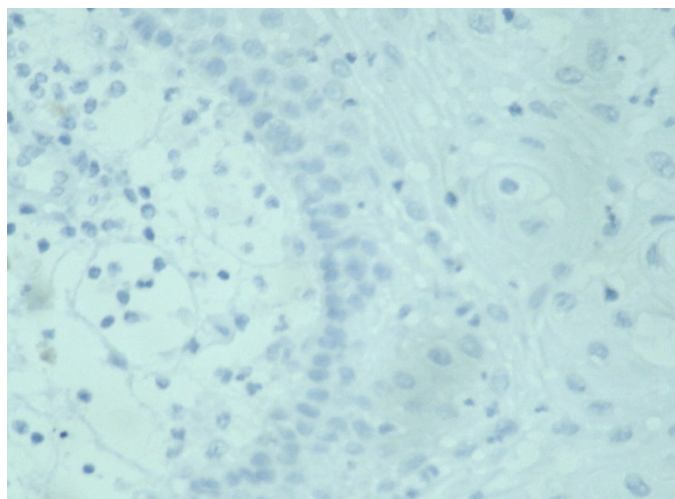


Imagen 6. Microfotografía de inmunohistoquímica representativa de un corte histológico de craneofaringioma papilar. Cromogranina A 40x.

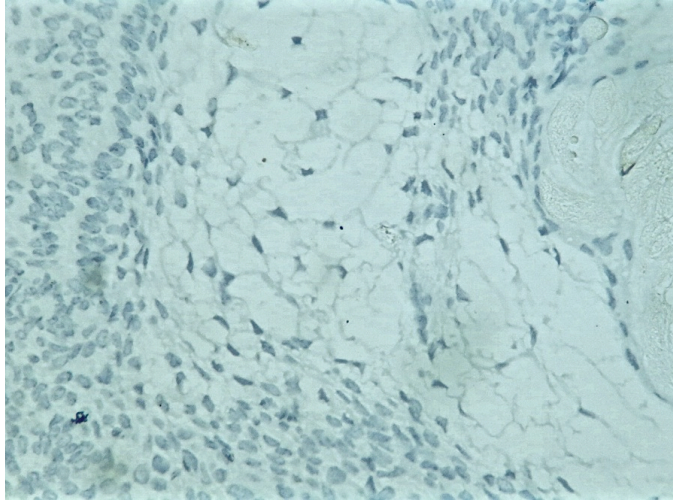


Imagen 7. Microfotografía de inmunohistoquímica representativa de un corte histológico de craneofaringioma adamantinoso. Cromogranina A 40x.

Distribución y localización de expresión de cromogranina de A en células epiteliales y estromales

La evaluación de inmunohistoquímica fue realizada por 1 observador. Con esto observamos que tanto las células epiteliales y estromales fueron negativas en ambas variantes de craneofaringiomas (imágenes 5,6 y 7).

También valoramos el patrón de tinción de las células estromales mesenquimales, las cuales fueron negativas.

Análisis estadístico

La prueba de Chi cuadrada no se realizó debido a que no existen datos que correlacionen variables diferentes, sólo se cuenta con un grupo de datos en sí mismo.

En el test de U-Mann Whitney con intervalo de confianza del 95% para probar que tienen distribución de acuerdo al género, (tabla 1), presentó una

$p=0.004231$, siendo significativo el género para la presentación de estos tumores.

Tabla 1. Estadística de acuerdo a edad	
Media	40.32432432
Error estándar	2.597369325
Mediana	37
Media	37
Desviación estándar	15.79918081
Variabilidad de la muestra	249.6141141
Coficiente de asimetría	0.831365549
Rango	65
Mínimo	18
Máximo	83
Suma	1492
Cuenta	37
Intervalo de confianza(95.0%)	5.267709146

.La media de edad fue de 40 años, con un error estándar de 2.59, con desviación estándar de 15.79, con variabilidad de la muestra de 249.61. El rango de edad fue de 18 a 83 años, con intervalo de confianza de 5.26, siendo poco significativo.

DISCUSIÓN

La patogénesis de los craneofaringiomas no está completamente entendida. Mutaciones en el gen que codifica la b-catenina se ha detectado en la mayoría de los craneofaringiomas adamantinomatosos pero no en el subtipo papilar (8). Se ha propuesto con base en un artículo citado por la OMS, su linaje neuroendócrino, en el que se estudió un craneofaringioma en un feto de 23 semanas con inmunohistoquímica para Cromogranina A, la cual resultó positivo en la porción basal del epitelio columnar pseudoestratificado, donde fueron positivas también para hormona de crecimiento, hormona adrenocorticotropa, hormona estimulante del tiroides, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante y hormona estimulante de melanocitos B (12). Aún no se han realizado series de casos en adultos que pueda comprobar ésta hipótesis. Para comprender su naturaleza agresiva local, en la patogénesis molecular se ha dislumbrado la alteración en la vía de antiapoptótica de beta catenina y Wnt para su transforación neoplásica, así como factores de migración de macrófagos (18) (En nuestra series de casos todas las muestras de craneofaringiomas tanto papilares como adamantinomatosos fueron negativos, demostrando en este estudio no ser significativo utilizar cromogranina A como herramienta de diagnóstico de este tipo de tumores, aún no se ha podido corroborar mediante microscopía electrónica. Se descartaría su probable linaje neuroendocrino, citado en el manual de la OMS 2007, sin embargo, con otros marcadores como la hormona gonadotropina coriónica humana fracción B en otra serie de casos expresó en la superficie apical de las células del craneofaringioma papilar, con base en ésta investigación podría derivarse de células progenitoras de un linaje neuroendócrino (17), de esta manera, no se puede afirmar o descartar el linaje neuroendócrino con un inmunomarcador, es necesario la complementación con otros inmunomarcadores neuroendocrinos, y microscopía electrónica (9).

CONCLUSIONES

En este estudio logramos establecer la falta de expresión de Cromogranina A en casos de craneofaringioma de adultos en sus variantes adamantinoso y papilar, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin embargo, faltarían pruebas complementarias con otros marcadores, estudios de microscopía electrónica para descartar su probable linaje neuroendócrino en craneofaringiomas de adultos.

La cromogranina A no es una herramienta útil para diagnóstico de este tipo de tumores en adultos.

La positividad del craneofaringioma reportado en una feto de 23 semanas se puede explicar por ser una célula de características más primitivas, referencia citada en el libro de la OMS 2007.

En nuestra institución el CF adamantinoso es más común que el papilar.

El rango de edad en este estudio va de 30 a 50 años, en la literatura se han encontrado dos picos de incidencia siendo en la infancia (menores de 19 años) y en adulto de la sexta y séptima década de la vida.

En los casos estudiados la frecuencia de acuerdo a género es de 2:1, de predominio en hombres, siendo un valor significativo para su presentación..

Perspectivas

Es necesario realizar un estudio de microscopía electrónica para confirmar la ausencia de gránulos secretores en el citoplasma y conocer el desenlace clínico de los pacientes, cuyas biopsias fueron incluidas en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sylvia L. Asa. Practical Pituitary Pathology What Does the Pathologist Need to Know?. Arch Pathol Lab Med—Vol 132, August 2008.
2. Louis David N. Ohgaki, Wrestler Otmar D., Cavemen Webster K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4º edición. Tumours of the Sellar Region. 2007, pp 238-240.
3. Garni Barkhoudarian; Edward R. Laws. Craniopharyngioma: history. Pituitary (2013) 16:1–8.
4. Liang Chen et al. Central nervous system tumors: a single center pathology review of 34,140 cases over 60 years. Chen et al. BMC Clinical Pathology 2013, 13:14.
5. Fernandez-miranda, Juan C. Gardner, Paul A. Snyderman, Carl H. Devaney, Kenneth O Genden, Eric M. Rinaldo, Alessandra. Eng, Frcs. Craniopharyngioma : A pathologic , clinical , and surgical review. Head and Neck, julio 2012.
6. Raghavan, Ravi; Dickey, William; Margraf et al. Proliferative Activity in Clinicopathological Correlations in Adults and Children. Surg Neurol 2000;54:241–248
7. Stamm, Aldo C, Vellutini, Eduardo. Craniopharyngioma. Otolaryngol Clinical N Am 44 (2011) 937–952.
8. Zumoto, Shuichi, Suzuki, Tsuyosi, Kinoshita, Manabu. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas : correlation with clinical and histologic features. Surgical Neurology 63 (2005) 520–525
9. Zhu, Jiang, You, Chao; Craniopharyngioma: Survivin expression and ultrastructure. Oncology Letters 9: 75-80, 2015
10. Jin, Guishan, Hao, Shuyu, Xie, Jian. Collision tumors of the sella : coexistence of pituitary adenoma and craniopharyngioma in the sellar region. World Journal of Surgical Oncology. 2013, 11:178.

11. Torunishi et. al. Prognostic significance of the MIB-1 labeling index for patient with craniopharyngioma. *international Journal of molecular medicine* 3: 157-161, 1999.
12. Haruyuki Yamada, M.D., Joji Haratake, M.D., et. al. Embryonal craniopharyngioma. Case report of the morphogenesis of a craniopharyngioma *CANCER* June 15, 1995, Volume 75, No. 12.
13. Thapar, Kamal M.D Estrogen Receptor Gene Expression in Craniopharyngiomas: An In Situ Hybridization Study. Volume 35(6), December 1994, p 1012–1017
14. Guida Maria Portela-Gomes, M.D., Ph.D., Lars Grimelius, M.D., Ph.D., Chromogranin A in Human Neuroendocrine Tumors. An Immunohistochemical Study With Region-Specific Antibodies *The American Journal of Surgical Pathology* 25(10): 1261–1267, 2001.
15. Turner, H E; Wass, J A H. Craniopharyngiomas in children and adults : systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clinical Endocrinology* (2005) 62, 397–409.
16. Okabe, H. Malignant transformation in craniopharyngioma after radiation therapy : a case report and review of the literature. *Clinical neuropathology* Vol 29-No1/2010 (2-7).
17. Osamu Tachibana, M.D., Tetsumori Yamashima, M.D., Junkoh Yamashita, M.D., and Yasushi Takabatake Immunohistochemical expression of human chorionic gonadotropin and P-glycoprotein in human pituitary glands and craniopharyngiomas. *J. Neurosurg*, Volume 80, January 1994
18. Benedetta Ludovica, Frassanito Paolo, Caldarelli Massimo, Tamburrino G., Di Rocco Cencezio. Molecular pathogenesis of craniopharyngioma: switching from a surgical approach to a biological one. *Neurosurgery Focus*, volumen 28, Abril 2010.

ANEXO 1

TÉCNICA PARA INMUNOHISTOQUÍMICA MANUAL PARA KIT IMPRESS RABBIT/CONEJO

IMPORTANTE: Antes de comenzar a utilizar este Kit se debe verificar en que especie está hecho el o los anticuerpos, para elegir correctamente el Kit que se va a usar

1. DISEÑO EXPERIMENTAL

- a) Realizar el diseño del experimento y tenerlo impreso
- b) De acuerdo al diseño del experimento elaborar etiqueta.

DESCRIPCIÓN: La etiqueta debe llevar No. de muestra, No. de experimento, No. de laminilla y fecha

2. DESPARAFINACIÓN

- a) La muestra se pone a desparafinar toda la noche

DESCRIPCIÓN: Las laminillas se colocan dentro de la estufa a 60°C de forma horizontal y viendo hacia abajo para evitar que el tejido se desprenda

3. HIDRATACIÓN

- a) Sumergir las laminillas en OTTIX PLUS durante 8 min dos veces y entre cada paso se sumergir las laminillas 5 veces gentilmente > Escurrir bien
- b) Sumergir las laminillas en OTTIX SHAPER durante 5 min dos veces y entre cada paso se sumergir las laminillas 5 veces gentilmente > Escurrir bien
- c) Sumergir las laminillas en H₂O corriente durante 5 min

4. RECUPERACIÓN DEL ANTÍGENO

- a) Se llena el GPR (olla) del KOS con 550 mL de la solución de recuperación antigénica
- b) Se colocan las laminillas dentro del GPR, se le coloca la tapa y se atornilla posteriormente el GPR se coloca dentro del KOS haciéndolo incidir de manera correcta a la ranura

NOTA: En el paso "b" si solo se ocupan menos 20 laminillas es necesario rellenar los espacios vacíos con laminillas blancas

- c) En el KOS se elige: Usuario > Contraseña (0039) > Recuperación antigénica > 110°C > 20 GPR > 5 minutos. Se espera a que el KOS termine el proceso, este funciona durante 30 minutos; siendo los últimos 5 minutos donde se alcanza el máximo de temperatura y presión.
- d) Se saca el GPR del KOS, se le conecta el tubo gris, se hace incidir el chorro de H₂O en la abertura del tubo y se deja correr el chorro de H₂O hasta que el GPR libere la presión

NOTA: El paso "d" paso puede variar de 5 a 10 min. Dependiendo del flujo de H₂O que se deje correr

- e) Se destapa el GPR y se deja enfriar mínimo durante 30 min a temperatura ambiente **(ESTE PASO ES CRÍTICO)**
- f) Transcurrido ese tiempo sacar las laminillas > Sumergir en H₂O destilada durante 10 min > Sumergir en PBS durante 5 min > Quitar exceso de PBS sacudiéndolo una vez > Marcar con plumón

NOTA: En el paso "f" al aplicar el plumón primero se debe probar para corroborar que no escurra y no vaya a manchar el tejido y al aplicarlo debe de ser alrededor del tejido sin tocarlo

5. INHIBICIÓN DE LA PEROXIDASA

- a) Se inhibe la peroxidasa con Bloxall durante 20 min en la cámara húmeda > Decantar el H₂O₂ > Sumergir en PBS > Realizar un lavado con piceta > Sumergir en PBS durante 5 min. > Quitar exceso de PBS sacudiendo la laminilla una vez.
- b) Incubar por 20 minutos con el suero de bloqueo normal de caballo listo para usarse (2.5%) o la solución bloqueadora escogida en la cámara húmeda > Decantar el suero

IMPORTANTE: En el paso "b" NO se deben realizar lavados

NOTA: La cámara húmeda se realiza poniendo gasas y agua destilada

6. ANTICUERPO PRIMARIO

- a) Incubar con el anticuerpo primario de conejo diluido en la solución diluyente del anticuerpo apropiado

- b) A las laminillas adicionar 100 mL (ajustar al tamaño del tejido) del anticuerpo primario a la concentración requerida, se coloca un cubreobjetos para mantener la humedad en el tejido, posteriormente la laminilla se introduce en la cámara húmeda y esta se envuelve en una bolsa ziplock, dejándose incubar toda la noche a 4°C.
- c) Al día siguiente sumergir las laminillas en PBS durante 1 min para que se desprenda el cubreobjetos.
- d) Realizar un lavado con piceta > Sumergir las laminillas en PBS durante 5 min > Quitar el exceso de PBS sacudiendo la laminilla una vez.

NOTA: De ser necesario se debe reapplicar el pulmón

7. REVELADO

- a) Se revelan los cortes con el Kit de DAB 1:1 colocar 100 µL (ajustar al tejido) en cada laminilla hasta observar bajo el microscopio la marca evidente.

NOTA: El DAB revela en color café y se debe observar la marca evidente

- b) Posteriormente inhibir la reacción de DAB realizándole un lavado con PBS
- c) Posteriormente realizar lavados en agua destilada durante 5 minutos.

8. CONTRATINCÓN DE LAMINILLAS CON HEMATOXILINA

- a) Cubrir el tejido con hematoxilina de Mayer's

NOTA: Solo se debe sumergir y sacar la laminilla ya que esta hematoxilina funciona muy bien y da una contratinción muy intensa

- b) Realizar baños con agua corriente, hasta quitar el exceso de colorante
- c) Sumergir y sacar las laminillas en Carbonato de Litio (solo es para que vire el colorante)
- d) Sumergir las laminillas en agua corriente
- e) Colocar las laminillas en Ottix SHAPER (deshidratar) por 30 segundos y dejar secar por completo
- f) Ottix PLUS (aclara) por 30 segundos, se deja secar por completo
- g) Las laminillas se montan con resina y se dejan secar hasta el día siguiente para su observación al microscopio

NOTA: En el paso "g" ser cuidadoso al aplicar la resina y si quedan burbujas quitarlas aplicando solo un poco de presión ya que de lo contrario podemos romper la laminilla