



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

***CRANEOFARINGIOMAS EN EL MATERIAL DE
PATOLOGÍA QUIRÚRGICA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO DURANTE EL PERIODO
2000-2010.***

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA SUBESPECIALIDAD EN:
NEUROPATOLOGÍA
P R E S E N T A**

DRA. TANIA ROCIO GARIBAY HUARTE

TUTORES DE TESIS:

DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

DR. ERICK GÓMEZ APO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

MÉXICO, D.F., 2011



FACULTAD DE MEDICINA





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.

DRA. LAURA GRACIELA CHÁVEZ MACÍAS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA
TUTORA DE TESIS

DR. ERICK GÓMEZ APO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mis papás y hermanas, por su apoyo y amor incondicional.

A Iván, el amor de mi vida y razón para ser mejor cada día.

A mi Maestro, Dr. Juan E. Olvera Rabiela, por ser “el viento bajo nuestras alas...”.

A la Dra. Laura Chávez, maestra y amiga única.

A mis profesores y amigos de la Especialidad, por su compañía, ayuda y consejos.

TABLA DE CONTENIDOS

	PÁGINA
I. Lista de tablas	I
II. Lista de figuras	II
III. Lista de gráficas	III
1. Resumen	1
2. Antecedentes	3
2.1. Historia	3
2.2. Tumores de la región silla	3
2.3. Incidencia	5
2.4. Edad y distribución por sexo	5
2.5. Localización	6
2.6. Etiología	6
2.7. Características clínicas	8
2.8. Neuroimagen	9
2.9. Patología	10
2.9.1. Características macroscópicas	10
2.9.2. Diagnóstico transoperatorio	11
2.9.3. Características histológicas	12
2.9.4. Inmunohistoquímica	14
2.9.5. Microscopía electrónica	14
2.9.6. Cultivo tisular	14
2.10. Diagnóstico diferencial.	15
2.10.1. Quiste epidermoide suprasillar	15
2.10.2. Teratoma	15
2.10.3. Adenoma hipofisario	16
2.10.4. Astrocitoma pilocítico	16
2.10.5. Carcinoma metastásico	17
2.10.6. Papiloma de plexos coroideos	17
2.10.7. Xantogranuloma de la región silla	17

LISTA DE CONTENIDOS

	PÁGINA
2.11. Tratamiento	18
2.11.1. Gradación de los tumores para resección quirúrgica	19
2.12. Pronóstico	20
3. Justificación	21
4. Planteamiento del problema	23
5. Objetivos	23
6. Pacientes, material y métodos	23
6.1. Diseño del estudio	23
6.2. Universo del trabajo	23
6.3. Criterios de selección	24
6.3.1. Criterios de inclusión	24
6.3.2. Criterios de no inclusión	24
6.3.3. Criterios de exclusión	24
6.4. Procedimientos	24
6.5. Evaluación de los casos	24
6.6. Método estadístico	25
6.7. Consideraciones éticas	25
7. Resultados	26
8. Discusión	30
9. Conclusiones	31
10. Anexo 1: Figuras	32
11. Bibliografía	39

I. LISTA DE TABLAS

NÚMERO DE TABLA	CONTENIDO	PÁGINA
Tabla 1	Tumores de la región silla	3
Tabla 2	Lesiones quísticas de la región silla	4
Tabla 3	Tipos de craneofaringioma por neuroimagen	10

II. LISTA DE FIGURAS

FIGURA	CONTENIDO	PÁGINA
Figura 1.1.	Distribución por edad del craneofaringioma adamantinoso y papilar, basado en una serie internacional de 224 casos.	32
Figura 1.2.	Dos variantes del craneofaringioma en neuroimagen.	33
Figura 1.3.	Aspecto macroscópico del craneofaringioma papilar de un caso de autopsia del Hospital General de México (Cortesía del Servicio de Neuropatología, HGM).	34
Figura 1.4	Acercamiento al aspecto macroscópico del craneofaringioma papilar	34
Figura 1.5.	Corte coronal de encéfalo que muestra el aspecto macroscópico del craneofaringioma papilar en un caso de autopsia.	35
Figura 1.6.	El craneofaringioma es una lesión epitelial histológicamente compleja, que puede presentar múltiples características morfológicas (HE 4x).	35
Figura 1.7.	Características histológicas del craneofaringioma adamantinoso (HE 40x).	36
Figura 1.8.	Craneofaringioma adamantinoso: Empalizada periférica característica del epitelio (HE 100x).	36
Figura 1.9.	Craneofaringioma adamantinoso. Frecuentemente, el epitelio que se encuentra por debajo de la empalizada superficial desarrolla vacuolización hidrópica y se le conoce como “retículo estrellado” (HE 100x).	37
Figura 1.10.	Craneofaringioma adamantinoso. Nódulos de queratina “húmeda” cuyos queratinocitos se observan aumentados de tamaño y núcleos claros; también conocidos como células “fantasma” (HE 100x).	37
Figura 1.11.	Craneofaringioma adamantinoso. Los agregados de queratina “húmeda” suelen calcificarse; éstas pueden ser observadas mediante TC y es una característica radiológica reconocida en los craneofaringiomas (HE, 100X).	38
Figura 1.12.	Características histológicas del craneofaringioma adamantinoso	38

III. LISTA DE GRÁFICOS.

GRÁFICO	CONTENIDO	PÁGINA
Gráfica 7.1	Casos pediátricos por edad	27
Gráfica 7.2	Casos de adultos por edad	27
Gráfica 7.3	Clasificación por sexo y tipo histológico	28
Gráfica 7.4	Clasificación por localización	28
Gráfica 7.5	Clasificación según diagnóstico clínico	29

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El craneofaringioma fue descrito por primera vez en 1857 por Zenker; Cushing fue el primero en acuñar el término de “craneofaringioma” en 1934 y desde entonces dicho término se utiliza para describir a una lesión neoplásica benigna de localización extra-axial, de crecimiento lento, originado del límite anterior de la silla turca y generalmente con involucro del espacio silla y suprasillar.

Actualmente está clasificado por la OMS en el grupo de tumores de la región silla y se le considera una lesión de grado I de acuerdo a su comportamiento biológico. Por lo general, esta neoplasia no presenta transformación maligna, pero tiene la capacidad de metastatizar, y la dificultad en el tratamiento tiene una tasa muy alta de morbi-mortalidad.

Conforme el craneofaringioma crece, puede dar lugar a una cantidad significativa de complicaciones neurológicas, incluyendo ceguera, insuficiencia hipofisaria y daño hipotalámico. Además, la posibilidad de recurrencia, tanto a nivel local como en los planos quirúrgicos, así como su diseminación meníngea, son graves problemas en el ámbito clínico. El diagnóstico de un paciente con un craneofaringioma se basa en los hallazgos clínicos (síntomas neurológicos y endocrinos); imagenológicos (una masa calcificada sólido/quística) y posteriormente su confirmación histopatológica.

OBJETIVO:

Conocer la frecuencia de casos de craneofaringioma en el material de patología quirúrgica del servicio de Patología del Hospital General de México, O.D..

MATERIAL Y MÉTODO:

Se seleccionaron casos de 11 años (2000-2010), en el que se estudiaron los registros de 243,309 casos de material de quirúrgicos realizados en el Hospital General de México.

RESULTADOS:

La frecuencia obtenida en el material de biopsias y piezas quirúrgicas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México es de 0.01 / año.

CONCLUSIONES:

En el servicio de Patología del Hospital General de México se obtuvo una frecuencia más baja que la reportada en otras series, en estudios de patología quirúrgica. Sin embargo, las presentaciones clínico-patológicas son similares a las informadas mundialmente.

PALABRAS CLAVE:

Craneofaringioma adamantinoso, papilar, tumores de la región silla, bolsa de Rathke, hipófisis.

2. ANTECEDENTES.

2.1. HISTORIA.

La primera descripción de un craneofaringioma se le atribuye a Zenker, que hizo dicha observación en 1857. Fue hasta 1899 que Mott y Barrett documentaron la ocurrencia de este tumor y postularon su origen en la bolsa de Rathke o bien, en el conducto hipofisiario. Esto fue confirmado parcialmente en 1904, cuando Erdheim describió las características histológicas de dicho tumor y sugirió que se originara de remanentes de la bolsa de Rathke. Finalmente, en 1932, Cushing introdujo el término de “craneofaringioma”, mismo que se ha utilizado ampliamente desde entonces^{1, 2, 3, 4}.

2.2. TUMORES DE LA REGIÓN SILLAR.

De acuerdo a la última clasificación (OMS, 2007)⁴⁷, el craneofaringioma se encuentra dentro del grupo de tumores de la región silla; mismo que está conformado por el tumor de células granulares de la neurohipófisis; el pituicitoma y el oncocitoma de células fusiformes de la adenohipófisis; todos ellos considerados como una entidad distinta dentro de los tumores grado I de la OMS.

Tabla 1. Tumores de la región silla⁴⁷.

Nombre del tumor	Características distintivas
Craneofaringioma	Es un tumor epitelial benigno, parcialmente quístico de la región silla, probablemente derivado del epitelio de la bolsa de Rathke
Tumor de células granulares de la neurohipófisis	Es una lesión silla o suprasilla que se origina de la neurohipófisis o el infundíbulo, compuesto de nidos de células grandes de citoplasma granular eosinófilo debido a la presencia de abundantes lisosomas intracitoplásmicos.
Oncocitoma adenohipofisiario de células fusiformes	Es una neoplasia glial rara, de grado bajo, bien delimitada y generalmente sólida formada por células ahusadas que se presenta en adultos y se origina de la neurohipófisis o el infundíbulo.
Pituicitoma	Es una neoplasia de la adenohipófisis, no endocrina, oncocítica, ahusada a epitelioide que se manifiesta en adultos y tiene una evolución clínica benigna.

Los craneofaringiomas son agrupados también por topografía junto con los adenomas pituitarios y otros tumores de la región silla, a pesar de la diferencia etiológica de los tumores de dicho sitio ^{1,3}.

Sin embargo, la relación tan cercana que existe entre los craneofaringiomas, los quistes de Rathke y los quistes epidermoides suprasillares proveen un argumento para clasificar a los craneofaringiomas dentro del grupo de quistes y otras lesiones similares a tumores originadas en un proceso de desarrollo alterado ^{4,5}, cuya clasificación se encuentra sintetizada en la Tabla 2.

Tabla 2. Lesiones quísticas de la región silla¹².

Tipo de lesión	Histología	Inmunohistoquímica
Craneofaringioma	Epitelio escamoso estratificado queratinizante	CK+ AME, ACE: Focal, variable
Quiste epidermoide	Epitelio escamoso estratificado queratinizante	CK+ AME+
Quiste dermoide	Epitelio escamoso estratificado con escasa maduración. Anexos epidérmicos.	CK + AME +
Teratoma quístico	Con elementos de las tres capas germinativas (ectodermo, mesodermo y endodermo),	Variable
Quiste de la bolsa de Rathke	Epitelio cilíndrico o cúbico. Puede contener: <ul style="list-style-type: none"> • Cilios y células caliciformes • Pseudoestratificación • Metaplasia escamosa 	CK+ AME+ PGFA, S-100: Focal, variable
Adenoma/quiste de la hipófisis	No tiene epitelio Tejido de adenoma o adenohipófisis Evidencia de hemorragia antigua	Hormonas de la adenohipófisis +
Mucocele	Mucosa respiratoria normal	CK + AME+
Quiste aracnoideo	No tiene epitelio Membrana aracnoidea	VIM +

Los craneofaringiomas desarrollan una amplia variedad de patrones arquitectónicos, pero la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ^{1,3,47} hace

diferencia entre dos variantes histológicas particulares: tipo papilar o del adulto y aquellos adamantinomatosos o de tipo basaloide^{6,7}.

2.3. INCIDENCIA.

Los craneofaringiomas representan entre el 4 -6% de todos los tumores intracraneanos en la mayoría de las series más largas y alrededor del 30% de las lesiones originadas de la región silla^{8,9}. Corresponden al 0.5-2.5 de casos nuevos por millón de personas por año⁴⁷. Se ha reportado una frecuencia mucho más alta en Nigerianos (hasta 18% del total de los tumores del SNC)³⁹ y en niños Japoneses con una incidencia anual de 5.25 casos por millón de población pediátrica³¹. Son la neoplasia intracerebral no neuroepitelial más común en los niños, representando un 5-10% de los tumores intracraneanos en este grupo etario¹⁴, existen reportes en donde se ha estimado que representen hasta el 17% de los tumores supratentoriales⁴ y más de la mitad de todas las neoplasias de la región silla¹⁰.

2.4. EDAD Y DISTRIBUCIÓN POR SEXO.

Existe una distribución bimodal del craneofaringioma tipo adamantinomatoso⁴⁶, con dos picos de presentación: el primero en la niñez entre los 5 y 15 años y el segundo pico en adultos de 45-60 años. Los craneofaringiomas papilares se presentan casi exclusivamente en los adultos, con una edad de presentación entre los 40-55 años (Fig. 1.1)^{14,39}.

En general, sin hacer distinción de la variante de craneofaringioma que se trate, la edad media de presentación es al final de la tercera década de la vida^{11,12}, con un pico de incidencia entre los 10 y 20 años de edad^{13,14}. El tumor se ha descrito en neonatos^{15,16} y fetos^{17,18,47}, aunque estos casos son raros en comparación con aquellos que se presentan en la infancia tardía. Se han observado casos ocasionales en pacientes mayores de 80 años^{11,19}, pero la incidencia disminuye de forma importante al final de la sexta década de la vida²⁰. En la infancia, los hombres se afectan más frecuentemente que las mujeres^{9,13}, mientras que en los adultos la incidencia es igual entre ambos sexos^{21,22}.

2.5. LOCALIZACIÓN.

La mayor parte de los craneofaringiomas se originan de manera intracraneana en la región silla, pero una proporción de estos tumores se extienden de manera similar a una pesa que tira hacia abajo y a través del diafragma hacia la fosa pituitaria^{9,11}. En algunos casos, el tumor puede ser pequeño y enteramente silla^{11,23}.

Los tumores suprasillares pueden yacer tanto por debajo, enfrente o por detrás del quiasma óptico⁹ y puede ser lo suficientemente grande como para extenderse hacia cualquiera de los compartimientos craneanos, incluyendo la fosa posterior^{11,24}. La extensión hacia el tercer ventrículo no es rara, especialmente en los craneofaringiomas infantiles de gran tamaño, y algunos casos, -aunque raros- pueden ser de localización completamente ventricular^{25,26}. A pesar de que pueden involucrar la fosa hipofisiaria, los craneofaringiomas raramente infiltran la base del cráneo o la región parasillar; la invasión de los senos cavernosos o el espacio de aire nasofaríngeo es extremadamente raro⁵. Sin embargo, se han reportado casos de craneofaringiomas localizados en la región intrasillar, que se extienden dentro de los senos paranasales o la nasofaringe y que parecieran originarse fuera de la cavidad craneana^{27,28}.

2.6. ETIOLOGÍA.

El origen celular de los craneofaringiomas es un dato controvertido que aún no se resuelve de manera satisfactoria. Por lo general se asume que son originados por pequeños nidos de células escamosas que se encuentran de manera incidental en la glándula hipófisis, predominantemente en la región anterior del tallo y en su unión con la región anterior de la hipófisis²⁹. Estas células fueron interpretadas inicialmente como remanentes del *estomodeo* de la bolsa de Rathke⁹, sugiriendo un origen embriológico para este tumor^{30,31}. Sin embargo, estos los nidos de células escamosas han sido descritos en la edad adulta, especialmente en pacientes con edad avanzada²⁹, y existe evidencia de que éstos sean resultado de una transformación metaplásica de los pituicitos de la región anterior^{4,32}. Esto ha llevado a la teoría de que los craneofaringiomas se originen de elementos metaplásicos más que de elementos embrionarios⁴. Se han encontrado nidos similares de células escamosas en glándulas hipofisiarias del período neonatal³³, pero a esta edad estos hallazgos son poco probables

de ser resultado de un cambio metaplásico; los casos fetales y congénitos de craneofaringioma abogan por su origen embrionario^{15,16}.

Recientemente surge la hipótesis para resolver dicha dicotomía en la que se comenta que los craneofaringiomas de la edad adulta derivan de glándulas de la hipófisis que sufren metaplasia escamosa mientras que los tumores originados en niños se originan de remanentes embriológicos de la bolsa de Rathke³⁴. También es posible que los nidos de células escamosas visibles en glándulas normales no den origen a ningún craneofaringioma y que aún en adultos el origen de este tumor sea en otros elementos aún no identificados persistentes de la *bolsa estomodea* / hipofisiaria de Rathke¹. Para apoyar dicha teoría se han reportado de manera ocasional algunas lesiones de adultos que aparentemente demuestran la transición entre los craneofaringiomas y los quistes de la bolsa de Rathke, que ocupan los compartimientos intra- y suprasillar se encuentran revestidos por una mezcla de epitelio estratificado escamoso y epitelio cilíndrico ciliado^{35,36}. Se ha provisto de mayor evidencia de que los craneofaringiomas adamantinomatosos tienen semejanza con dientes rudimentarios^{37,38}. Estos hallazgos sugieren que la similitud histológica entre craneofaringiomas, adamantinomas óseos o ameloblastomas de la mandíbula pudieran ser más que imaginario, y que los craneofaringiomas quizás se originen de restos embriológicos que no migraron de manera adecuada hacia el extremo final del *estomodeo* de la bolsa de Rathke, en el que el ectodermo está presente durante el desarrollo^{38,39}.

La hipótesis de que los craneofaringiomas contienen una línea celular neuroendocrina se basa en el hallazgo de grupos de células neoplásicas que expresan una o más de las hormonas hipofisarias⁴⁷, así como cromogranina A⁵⁴ y gonadotropina coriónica humana⁵⁵. También ayuda la observación de un tumor que se originó de un quiste de la bolsa de Rathke y que contenía células transicionales con características entre escamosas, productoras de moco y secretoras del lóbulo anterior de la hipófisis⁷⁷.

2.7. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

En los niños, es común encontrar tumores de gran tamaño con presión intracraneana elevada secundaria a la obstrucción del paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) a través del tercer ventrículo^{9,34}.

El retraso en el crecimiento secundario a deficiencia de la hormona del crecimiento es otra de las características clínicas típicas de los craneofaringiomas infantiles, y puede preceder a la presentación final por varios años. Ésta y otras deficiencias endocrinas pueden presentarse hasta en el 52-87% de los pacientes, especialmente en niños^{13,40,47}.

En los adultos, la hidrocefalia y la evidencia de aumento en la presión intracraneana son menos aparentes que en los niños^{9,20}, sin embargo son obvios en aquellos con compresión o invasión del tercer ventrículo; y los datos clínicos de insuficiencia hipofisiaria o hipotalámica toman forma en la mayor parte de las ocasiones como alteraciones menstruales, pérdida de la libido o impotencia^{12,20}, es importante conocer el comportamiento clínico y las características radiológicas de la lesión para diferenciar si las alteraciones hipofisarias e hipotalámicas son secundarias a la compresión mecánica por el tumor, o bien si se trata de invasión tumoral mediante proyecciones intramurales. También puede presentarse en los adultos como demencia o un grado menor de deterioro cognitivo e intelectual, especialmente si el craneofaringioma es de gran tamaño^{20,34}. Otros estudios han reportado cambios de personalidad hasta en la mitad de los pacientes estudiados^{24,62}

La diabetes insípida se informa hasta en un 17% de los pacientes pediátricos con craneofaringioma y hasta en el 30% de los adultos.

Hay evidencia objetiva de que existen defectos del campo visual en todos los grupos de edad, observadas en 62-84% de los pacientes, pero por lo general pasan inadvertidas, especialmente en los niños^{23,24}. A diferencia de los adenomas hipofisarios, los craneofaringiomas raramente invaden la base del cráneo o los senos cavernosos, y las alteraciones de nervios craneanos usualmente no están presentes, excepto si el tumor ha crecido de manera muy extensa hacia la fosa posterior^{9,11}.

2.8. NEUROIMAGEN.

Las radiografías simples de cráneo pueden mostrar calcificaciones dentro del tumor o erosión de la fosa hipofisiaria, pero sólo son anormales en alrededor de tres cuartas partes de los casos y en su mayoría se trata de casos de craneofaringiomas adamantinomatosos^{11,14}. La tomografía computada (TC) es el estudio radiológico de elección, siendo las tres características diagnósticas más comunes: 1) Calcificaciones, 2) Formación de quistes y 3) Realce con uso de medio de contraste^{14,34}.

En los tumores quísticos, el contenido del quiste es típicamente hipodenso en relación con el LCR, y donde esté presente, el realce con medio de contraste está confinado a la pared del quiste^{34,41}. La resonancia magnética nuclear (RMN) es bastante efectiva para definir la extensión del tumor, especialmente en el plano sagital, pero es menos confiable que la TC para demostrar la presencia de calcificaciones o la arquitectura quística^{42,43,56}. Las áreas quísticas tienen una gran variedad en la intensidad de señal en las imágenes en fase T1, sin embargo, suelen observarse bien delimitadas, homogéneas e hiperintensas^{43,44} a diferencia de las áreas sólidas o nódulos murales, que se observan isointensos, con una calidad ligeramente heterogénea y en imágenes en fase T2 que tienden a ser hiperintensas⁴². En imágenes con medio de contraste, la porción quística es isointensa con un anillo de realce periférico; mientras que las áreas sólidas son hiperintensas⁴⁷. La administración de Gadolinio en algunos casos puede ayudar a distinguir las áreas sólidas del tumor de las zonas quísticas⁴³.

El craneofaringioma papilar no está calcificado y tiene una apariencia más uniforme en las imágenes obtenidas por TC o RMN^{47,91,92}.

Tabla 3. Tipos de craneofaringioma por neuroimagen.

	Adamantinomatoso	Papilar
Localización	Suprasillar	Intrasillar/suprasillar o suprasillar
Edad	Niños, ocasional en adultos	Adultos
Estructura del tejido	Predominantemente quístico	Predominantemente sólido
T1 sin contraste	Quistes hiperintensos típicos	Puede tener quistes hipointensos
Forma	Lobulado	Esférico
Vasos atrapados	Sí	No
Recurrencia del tumor	+++	+
Calcificaciones	+++	+

2.9. PATOLOGÍA

2.9.1. Características macroscópicas.

Los craneofaringiomas típicamente se observan como tumores lobulados con una superficie finamente granular y color café o rosa grisáceo. Tienen un tamaño que varía desde menos de 2 cm hasta 15 cm en sus dimensiones máximas, siendo los de mayor tamaño en aquellos presentes en edad pediátrica⁴⁵. Los ejemplos de casos de tamaño pequeño por lo general toman una forma similar a un domo situado sobre el diafragma sillar, y puede conectarse ocasionalmente con la fosa hipofisiaria a través de un estrechamiento a nivel del diafragma con forma de reloj de arena (Fig. 1.3, 1.4). Los tumores de tamaño mayor se invaginan en la profundidad de la base del cerebro en la región interpeduncular y producen una compresión considerable del quiasma óptico, de los vasos del círculo de Willis y de las estructuras hipotalámicas adyacentes.

Pueden ocupar el tercer ventrículo, extenderse anterolateralmente hacia la fosa anterior y media, o proyectarse caudalmente hacia la cisterna prepontina y la fosa posterior. Los tumores tienen límites bien definidos, en ocasiones encapsulados, pero están casi siempre adheridos densamente a estructuras cerebrales adyacentes, de las que

resulta bastante difícil separarlas. Los cortes transversales muestran aspectos variables dependiendo de la arquitectura individual de cada tumor (Fig. 1.5).

Más de la mitad de los craneofaringiomas son predominantemente quísticos^{11,14}, multiquístico o con una cavidad única, con paredes delgadas. En ocasiones presentan áreas sólidas, que pueden aparecer como zonas esponjosas en los cortes seriados debido a la presencia de múltiples espacios quísticos pequeños. Los craneofaringiomas puramente sólidos son muy poco comunes y se encuentran casi siempre en adultos con tumores pequeños^{6,41}.

Los craneofaringiomas quísticos están típicamente llenos por un líquido espeso, de color café oscuro que brilla debido a la gran cantidad de colesterol que contiene y se le compara macroscópicamente con el aceite de motor usado. Es importante investigar en los datos clínicos si este líquido ha sido obtenido posterior a una punción, ya que de no ser así, el líquido no tiene este aspecto. Los quistes son de paredes lisas o pueden estar recubiertos por múltiples proyecciones papilares de tejido neoplásico. Las áreas sólidas en los tumores tienen una textura áspera y se ven moteados por depósitos de colesterol amarillentos en los cortes seriados. Estos son frecuentemente ásperos debido a microcalcificaciones y pueden contener amplias áreas de material calcificado.

2.9.2. Diagnóstico transoperatorio.

Cuando existe duda diagnóstica en el momento de la cirugía, es frecuente que se envíe el líquido contenido dentro del quiste para análisis histopatológico, éste puede ser examinado de manera convencional por medio de una impronta. En la mayoría de los casos, el líquido de un craneofaringioma obtenido durante el estudio transoperatorio, mostrará múltiples cristales de colesterol de forma romboidal en una distribución típica en grupos. A pesar de que no es específico de este tumor, este hallazgo es altamente sugerente de un craneofaringioma, particularmente si se toma en cuenta el sitio de la lesión y la apariencia macroscópica oleosa. Se puede realizar un análisis similar en el líquido obtenido del quiste durante procedimientos de drenaje realizados previamente a la cirugía definitiva. También se pueden hacer frotis del líquido obtenido mediante punción con aguja de punta delgada y pueden contener fragmentos de epitelio escamoso además de macrófagos y detritus celulares. Si se encontrara el patólogo frente a la necesidad de emitir un diagnóstico más preciso durante el estudio transoperatorio, puede realizarse un corte por congelación para su análisis, sin embargo, el

craneofaringioma suele ser una lesión demasiado dura como para obtener preparaciones satisfactorias para el diagnóstico, por lo que se debe ser cuidadoso a la hora de establecer el diagnóstico.

2.9.3. *Características histológicas.*

La arquitectura histológica del craneofaringioma varía ampliamente dependiendo de la extensión de la zona quística, la cantidad y configuración de los elementos mesenquimatosos y el grado de cambios degenerativos en el tumor (Fig. 1.6).

- *Áreas sólidas del tumor* que consisten típicamente en trabéculas gruesas anastomosadas o grandes áreas de tejido epitelial mezclado en matriz colagenosa. La capa más externa del tejido epitelial que colinda con el tejido conectivo está formada por una capa basaloide de células cilíndricas con núcleos centrales en empalizada, en ocasiones con varias capas de grosor (Fig. 1.8). Estas se encuentran separadas de la colágena adyacente por una membrana basal continua. El arreglo es similar a aquel visto en la capa basal de la epidermis y se ha comparado con el que se observa en un ameloblastoma odontogénico. Cerca del centro de las áreas grandes epiteliales, las células se agrupan comúnmente en láminas más laxas, son de forma estrellada y con uniones citoplásmicas como aquellas de la capa espinosa de la epidermis normal (Fig. 1.9) Pueden existir en ocasiones áreas focales de maduración escamosa, con remolinos compactos de células queratinizantes y nódulos de queratina (Fig. 1.10). El estroma neoplásico consiste de tejido colagenoso laxo en el que se observan vasos sanguíneos pequeños. Las calcoesferitas están presentes frecuentemente en las áreas epiteliales y estromales, y puede haber áreas extensas de calcificación e incluso de formación de hueso (Fig. 1.11). Otros cambios secundarios incluyen hemorragia reciente o antigua, así como acumulaciones de macrófagos y células gigantes de reacción a cuerpo extraño, cristales de colesterol e infiltrado inflamatorio crónico distribuido en parches.
- *Tumores quísticos* que están delineados ya sea por un epitelio simple de células cilíndricas basaloides o bien por un epitelio escamoso estratificado de grosor variable. El epitelio de recubrimiento se encuentra separado del tejido conectivo subyacente mediante una membrana basal continua. El epitelio del quiste está

regularmente amontonado en forma de zonas sólidas de células epiteliales que en algunas ocasiones incorporan focos de queratinización enterrados o cavidades microquísticas (fig.17.5 DPNST). El epitelio alrededor de la luz del quiste puede mostrar cambios secundarios de queratinización superficial, pero no existe capa de células granulares tal como se vería en la epidermis normal y en los quistes epidermoides; además de que los gránulos de queratohialina por lo general, son escasos. En muchas ocasiones, el recubrimiento epitelial de los quistes sufre de degeneración focal y es sustituido por una respuesta granulomatosa, que consiste en macrófagos espumosos, células gigantes, acumulaciones de queratina y cristales de colesterol. La luz del quiste contiene cantidades variables de material eosinófilo, amorfo, similar al coloide que en ocasiones se mezcla con cristales de colesterol. También puede contener fragmentos de queratina, macrófagos espumosos y detritus celulares.

La clasificación de la OMS identifica por separado a los craneofaringiomas que muestran un patrón predominantemente papilar de aquellos que tienen un arreglo basaloide o “adamantinomatoso”³. Este último puede verse en cualquier grupo etario, pero el patrón papilar es más frecuente de encontrar en pacientes adultos^{6,7}.

Dado que el tumor sólido o la zona quística tienen un efecto empujante sobre el cerebro, existe invariablemente una zona de gliosis florida con una área amplia, densa de tejido fibrilar glial y fibras de Rosenthal. Los márgenes histológicos del tumor no se encuentran tan bien definidos como parece en el aspecto macroscópico y frecuentemente se encuentran islas neoplásicas o fragmentos de queratina separados del tumor, en el tejido glial circundante. Aunque esto puede parecer invasión tumoral, no debe ser interpretado como un cambio maligno, que virtualmente nunca ocurre en los craneofaringiomas. Las mitosis son muy poco frecuentes y a pesar de encontrarse en la mayoría de los tumores, generalmente no muestran pleomorfismo celular. Los escasos reportes que han tenido por objeto describir la transformación maligna en un craneofaringioma han reportado un comportamiento recurrente o infiltrante sin ninguna evidencia citológica de malignidad^{47,48}.

El cambio carcinomatoso verdadero ha sido descrito en ocasiones en quistes dermoides o epidermoides intracraneanos, pero éstos se han informado en una localización suprasillar en muy pocas ocasiones^{47,49}.

Para fines prácticos, es razonable clasificar a los craneofaringiomas como lesiones localmente infiltrantes pero que son citológicamente benignas⁴.

2.9.4. Inmunohistoquímica.

Las áreas epiteliales de los craneofaringiomas reaccionan de manera variable e incluso de manera focal ante los anticuerpos contra queratina, dependiendo del peso molecular específico de los reactivos usados. La inmunorreacción es mayor en áreas focales de queratinización y no se observa inmunorreacción en las capas externas de las áreas basaloides de los quistes o en los lóbulos de tumor sólido⁵⁰ (Fig. 1.12). También se ha reportado que los craneofaringiomas expresan antígeno de membrana epitelial (EMA) y antígeno carcinoembrionario (ACE), pero la tinción es menos confiable que con las citoqueratinas y por lo general está confinada a los nidos de queratina y a la superficie más interna de la pared de los quistes. No se observa expresión inmunohistoquímica normal de la subunidad beta de la proteína S-100, pero se ha observado tinción positiva para la subunidad alfa de dicha proteína⁵¹.

2.9.5. Microscopía electrónica.

A pesar de que este estudio puede ser una ayuda agregada diagnóstica, casi nunca es necesaria dadas las características histopatológicas típicas del tumor en la mayoría de los casos. Las células basaloides periféricas se encuentran separadas del tejido conectivo adyacente mediante una membrana basal intacta, y forman una capa muy unida con escaso espacio intercelular^{52,53}.

Además del glucógeno y los organelos usualmente encontrados, las células epiteliales neoplásicas contienen tonofilamentos de 5nm de diámetro y se encuentran unidas mediante desmosomas^{53,54}. El endotelio capilar fenestrado, la matriz amorfa y fibrillas de colágena caracterizan el estroma. Se pueden observar precipitados minerales dentro de vesículas unidas a la membrana celular, dichos cambios de mineralización pueden estar asociados con depósitos de cristales de hidroxapatita^{47,55}.

2.9.6. Cultivo tisular.

Los craneofaringiomas muestran un crecimiento importante dentro de cultivos celulares y de órganos, en los que producen láminas de tejido epitelial bien definido, formado por células poligonales unidas mediante desmosomas^{56,57}. La capa marginal de

estas láminas celulares muestran el mismo arreglo basaloide, en empalizada que se observa en los cortes histológicos^{57,58}. Las células cultivadas también mantienen su capacidad para producir nidos de queratina y cavidades quísticas^{56,57}. Se ha descrito un patrón de crecimiento más desordenado, en el cual las células presentan abundantes microvellosidades y mayor número de mitosis, todo ello ha correlacionado con un patrón de crecimiento más agresivo en los tumores originales⁵⁸.

2.10. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

2.10.1. *Quiste epidermoide suprasillar.*

Muchos autores no consideran que deba hacerse la diferencia entre el craneofaringioma quístico y este quiste^{4,11}, sin embargo este tema ha generado controversia⁵⁹. Los quistes epidermoides verdaderos no se consideran lesiones neoplásicas, suelen ocurrir en personas de edad avanzada y muestran un crecimiento más lento que el de un craneofaringioma. Sin embargo, en términos histopatológicos, existe una considerable sobreposición entre ambas entidades y no existe alguna característica patognomónica que los diferencie. En general, los quistes epidermoides suelen contener material sebáceo con queratina en su interior, de mayor consistencia que el líquido oleoso contenido en los craneofaringiomas. Además tienen una arquitectura más uniforme, con presencia de maduración escamosa –a diferencia del craneofaringioma-, y existe típicamente una capa granulosa en el epitelio, similar a la encontrada en la epidermis normal. La similitud entre ambas entidades no debe hacer suponer en ningún momento que exista un patrón histopatológico entre dichas lesiones, y sería poco recomendable tratar de diagnosticar una lesión suprasillar quística sin tener material para el estudio microscópico.

2.10.2. *Teratoma.*

Las neoplasias de células germinales de cualquier tipo son comunes en la región suprasillar, especialmente en jóvenes; y los teratomas bien diferenciados pueden confundirse con craneofaringiomas si contienen abundantes elementos escamosos. El reconocimiento de elementos neoplásicos derivados de las líneas celulares endodérmicas, mesodérmicas y ectodérmicas suele ser suficiente para distinguir al teratoma, mientras que el craneofaringioma es una lesión puramente epitelial. La

presencia de estructuras similares al diente en formación debe ser tomada con cautela, ya que éstos pueden encontrarse en craneofaringiomas típicos. Si se tratara de un teratoma menos diferenciado, pueden utilizarse técnicas especiales como la inmunohistoquímica para hormona gonadotrópica humana y la alfa-fetoproteína.

2.10.3. Adenoma hipofisario.

Debe ser tomado en cuenta como diagnóstico diferencial en aquellos casos con un componente intrasillar, especialmente si la lesión es sólida y muestra un patrón predominante de tipo basaloide o papilar. En la hipófisis normal o neoplásica pueden hallarse nidos pequeños de células queratinizantes, pero si se trata de queratinización abrupta, con formación de nódulos abundantes de queratina “húmeda” o presencia de epitelio escamoso, es sencillo realizar el diagnóstico de craneofaringioma, incluso si son de componente exclusivamente intrasillar. La expresión mediante técnicas de inmunohistoquímica para cromogranina o enolasa neuronal específica son esperadas en un adenoma, no así en el craneofaringioma. Los anticuerpos contra hormonas producidas en la adenohipófisis pueden ser de utilidad, a menos que se trate de un adenoma no secretor.

2.10.4. Astrocitoma pilocítico.

La amplia zona de gliosis que rodea a los craneofaringiomas puede tener una apariencia histológica similar a un astrocitoma pilocítico juvenil en la región del tercer ventrículo. Dicho tejido gliótico puede ocupar parte o la totalidad de un espécimen de biopsia de un craneofaringioma, y debe sospecharse ante una lesión predominantemente quística donde las zonas epiteliales han sido destruidas por cambios degenerativos. La presencia de granulomas de colesterol o restos de queratina mezclada con elementos gliales deben hacer sospechar de craneofaringioma, y deberá buscarse intencionadamente la presencia de elementos epiteliales en toda la muestra obtenida. Si se muestrea líquido del quiste, el material oleoso puncionado de un craneofaringioma suele ser característico y distinto al líquido proteináceo amarillo pajizo obtenido de los astrocitomas quísticos de grado bajo, que se coagula espontáneamente y no contiene cristales de colesterol.

2.10.5. Carcinoma metastásico.

Las lesiones metastásicas sólidas de tumores primarios desconocidos son comunes en la región silla y pueden confundirse con craneofaringiomas sólidos, especialmente si el tumor primario es un carcinoma epidermoide. La diferencia estará en la presencia de características histológicas y citológicas de malignidad, ya que éstas son virtualmente desconocidas en los craneofaringiomas.

2.10.6. Papiloma de plexos coroideos.

Este diagnóstico debe considerarse especialmente en pacientes jóvenes con craneofaringiomas sólidos localizados en el tercer ventrículo. La característica histológica más notoria del papiloma de plexos coroideos es la arquitectura ordenada de estructuras papilares y la ausencia de epitelio plano estratificado con queratinización. En casos difíciles, la tinción de inmunohistoquímica para anhidrasa carbónica C o transtiretina puede ayudar en el diagnóstico.

2.10.7. Xantogranuloma de la región silla.

El xantogranuloma de la región silla⁴⁷ se encuentra histológicamente compuesto por cristales de colesterol, macrófagos (células xantomatosas), infiltrado inflamatorio crónico, restos necróticos y depósitos de hemosiderina. Aunque esta entidad no se encuentra aún completamente definida y al parecer existen casos transicionales; el xantogranuloma de la región silla es una entidad clínica distinta del craneofaringioma adamantinomatoso con respecto a la localización, el tamaño de la lesión, edad de presentación, síntomas y sobre todo, el pronóstico. Puede presentar epitelio escamoso no adamantinomatoso o epitelio cúbico así como encontrarse túbulos pequeños, mientras que el epitelio adamantinomatoso está ausente o representa menos del 10% del tejido⁶⁷. En contraste con el craneofaringioma adamantinomatoso, las células epiteliales halladas en el craneofaringioma no exhiben la acumulación nuclear de β -catenina⁶⁷.

2.11. TRATAMIENTO.

No existe tratamiento médico primario para este tumor. Se han administrado reemplazos hormonales en los casos en que existen alteraciones hormonales.

En cuanto al tratamiento quirúrgico, la decisión inicial corresponde al abordaje. Si la porción predominante del tumor es intrasillar, el abordaje usualmente es transesfenoideo. Por lo general, el componente suprasillar queda expuesto en el interior de la silla y puede ser evacuado. Por consiguiente, el abordaje transesfenoideo es bien tolerado por los pacientes y es preferible a una craneotomía cuando así sea posible¹¹⁻¹⁸.

Si la silla hipofisiaria es de tamaño normal, no se utiliza el abordaje transesfenoideo. Por lo general se requiere de una craneotomía cuando el mayor componente del tumor es suprasillar, aunque algunas lesiones suprasillares pueden alcanzarse mediante un abordaje transesfenoideo extendido. Este abordaje también es útil en aquellas lesiones con una extensión suprasillar relativamente pequeña.

La craneotomía pterional es el abordaje estándar para las lesiones suprasillares porque permite una buena visualización de los nervios ópticos, el quiasma y las estructuras adyacentes. Se han propuesto variantes de este abordaje que incluye la resección del borde orbitario y el zigomático para proveer una visión mejor definida de la base del cráneo y de ese modo tener un mejor acceso a las zonas superiores del tumor. Estos abordajes permiten una menor retracción de los lóbulos frontales en el momento de intentar visualizar el lecho quirúrgico.

Puede realizarse un abordaje subfrontal en aquellas lesiones que se localizan en la porción anterior del quiasma óptico, pero puede ser difícil de determinar dicho abordaje de manera preoperatoria. En casos raros, se requiere un abordaje transcalloso cuando el tumor se encuentra completamente en el el tercer ventrículo. La desventaja de este abordaje es la incapacidad de identificar el quiasma óptico y el tallo hipofisiario durante la disección.

Los tumores quísticos pueden ser abordados por vía transesfenoidal o por medio de craneotomía pterional. Las áreas sólidas se adhieren frecuentemente al quiasma óptico o al hipotálamo y por ello, es complicado retirarlos completamente.

La aspiración del quiste combinada con instilación intraquística de fósforo-32 (^{32}P) es una nueva alternativa a la resección tradicional. Se ha demostrado buen control a largo plazo del crecimiento del tumor; sin embargo, los tumores con áreas sólidas amplias no responden adecuadamente al ^{32}P .¹⁹

2.11.1. Gradación de los tumores para resección quirúrgica.

En un intento de hacer un balance entre las ventajas de una resección quirúrgica amplia y el riesgo de morbilidad alta, se ha propuesto un sistema de gradación preoperatoria (en niños). Este sistema considera la extensión de la invasión neoplásica al hipotálamo, descrito de la siguiente manera:²⁰

- Tipo 0: El tumor no muestra invasión hipotalámica.
- Tipo 1: El tumor distorsiona o eleva el hipotálamo, pero éste es aún visible.
- Tipo 2: No es posible identificar el hipotálamo.

En consecuencia, se debe intentar la resección total en los craneofaringiomas tipo 0 y 1 mientras que se indica realizar una resección subtotal en aquellos tipo 2, donde el componente hipotalámico no es resecado. A pesar que este sistema de gradación fue desarrollado en población pediátrica, puede aplicarse en la población adulta. Existe evidencia, sin embargo, que los craneofaringiomas en adultos usualmente no invaden el hipotálamo.

Kassam et al propone un nuevo sistema de clasificación que utiliza un esquema que divide a los tumores de acuerdo a su extensión suprasillar, basado en la endoscopia endonasal, descrito de la siguiente manera²¹:

- Tipo I: Preinfundibular
- Tipo II: Transinfundibular (extensión al tallo)
- Tipo III: Retroinfundibular (extensión por detrás de la glándula y el tallo; tiene dos subdivisiones:
 - IIIA: Extensión hacia el tercer ventrículo
 - IIIB: Extensión hacia la cisterna interpeduncular
- Tipo IV : Aislado en el tercer ventrículo y/o el receso óptico; no es accesible mediante endoscopia endonasal.

No hay duda de que los craneofaringiomas son lesiones radiosensibles^{70,71} y que las autoridades en la materia recomiendan tratamiento con radiación postoperatoria en aquellos tumores con resección parcial o con datos clínicos de recurrencia^{71,72}. La efectividad de la radioterapia externa hace que el procedimiento se sugiera incluso en aquellos casos con resección radical^{11,12}.

En el caso de los craneofaringiomas quísticos, el drenaje del líquido puede ser efectivo para disminuir los síntomas al disminuir la presión, tanto en los pacientes con datos de recurrencia como previo a la cirugía^{73,74}.

El seguimiento clínico en estos pacientes y en aquellos en los que se instilan radioisótopos en el interior del quiste, ha mostrado muy buenos resultados con altas tasas de sobrevida y evidencia radiológica de disminución importante del tamaño del tumor en la mayoría de los casos^{77,78}. Cabe mencionar que las áreas sólidas del tumor no se afectan con estos tratamientos, por lo que pueden llegar a crecer hasta hacer necesario el procedimiento quirúrgico o radioterapia externa^{75,79}.

Las complicaciones agudas postoperatorias incluyen diabetes insípida^{12,80}, crisis adrenal^{34,81} y toda una variedad de crisis hipotalámicas^{34,82}. El problema clínico más común en los niños a largo plazo, es el retraso del crecimiento y estatura baja, de modo que requieren tratamiento hormonal de reemplazo por el resto de la vida^{83,84}. Los adultos también tienen una incidencia elevada de síndromes hipopituitarios comparados con su estado preoperatorio^{9,85}, y la persistencia de los defectos visuales es común en ambos grupos de edad⁹.

2.12. PRONÓSTICO.

La tasa total de recurrencia del tumor varía entre 20 y 40% entre las series más largas^{60,86}, pero depende de la terapia inicial. La recaída clínica secundaria a crecimiento de la lesión es más probable en los casos de resección parcial y debe esperarse en todos los casos dentro de los primeros diez años luego de la cirugía^{63,87}. Existe evidencia de que la recurrencia es menor en pacientes cuyo tratamiento inicial incluye radioterapia, incluso cuando el tratamiento quirúrgico se trate solamente de descompresión subtotal^{87,88}. Se piensa que las recurrencias son más factibles en aquellos casos donde el craneofaringioma muestre un patrón histológico

con amplias áreas basaloides o adamantinomasas; comparados con aquellos en adultos que presentan diferenciación epitelial escamosa predominante.

Las tasas de supervivencia más amplias se hayan entre pacientes con resección radical del tumor, con más del 90% de los casos vivos a los 5 años^{87,90}. En algunos estudios esta tasa disminuye en los siguientes 5 años debido a la recurrencia tardía, pero estos casos pueden mejorar si reciben radioterapia posoperatoria. Los pacientes que reciben radioterapia muestran tasas de supervivencia de 70% a los 10 años sin importar el tipo de cirugía inicial, cifras que contrastan con supervivencias de menos del 50% en aquellos que no se radian^{72,91}. El tamaño y la localización del craneofaringioma también afecta el pronóstico, siendo las de peor resultado aquellas de localización retroquiasmática o mayores de 3 cm en sus ejes mayores¹¹.

3. JUSTIFICACIÓN.

El craneofaringioma es un tumor poco frecuente a nivel mundial de la que existen pocos reportes y estudios sobre su incidencia y prevalencia, a pesar de que su primera descripción data del año 1857. La OMS informa que representa entre 1.2-4-6% de todos los tumores intracraneanos, y corresponde de 0.5-2.5 casos nuevos por millón de habitantes por año. Por otro lado, en México no existen reportes en pacientes que hayan sido sometidos a cirugía por dicho tumor, por lo que resulta de gran interés el estudio y descripción de esta entidad, así como su comportamiento epidemiológico. En el Hospital General de México se realizan aproximadamente 22 mil estudios de patología quirúrgica al año, sin embargo no se ha descrito el patrón y características de presentación de esta enfermedad.

Además de la importancia epidemiológica, no se debe olvidar que sus características clínicas y localización hacen de este tumor un verdadero conflicto diagnóstico para el clínico y el patólogo si no se le tiene en cuenta, además de las múltiples secuelas que puede tener el tratamiento quirúrgico retardado o incompleto. Es prioritario conocer la entidad ya sea como causa de morbilidad o mortalidad, esto con el fin de tomar las medidas terapéuticas necesarias en un grupo determinado de pacientes con alto riesgo y disminuir el número de complicaciones.

Es importante conocer estos datos ya que el Hospital General de México es un centro de referencia a nivel nacional y por ende, atiende a una gran cantidad de pacientes, especialmente con enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas, cuyas características podrían reflejar lo que ocurre a nivel nacional con esta entidad.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la frecuencia y las características clínicas e histológicas del craneofaringioma en el material de quirúrgicos del servicio de Patología en el Hospital General de México?

5. OBJETIVOS.

Conocer la frecuencia del craneofaringioma en el material de biopsias y piezas quirúrgicas del servicio de Patología del Hospital General de México.

Describir las principales características histológicas de los craneofaringiomas en el Hospital General de México en el período comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2010.

Conocer la edad de presentación, el predominio de género, el sitio anatómico donde se manifestó, presentación clínica, si existió sospecha en el diagnóstico clínico y tipo de cirugía que se llevó a cabo.

6. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se efectuó un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional.

6.2. UNIVERSO DE TRABAJO.

Se seleccionaron los casos con diagnóstico de craneofaringioma de 11 años (enero de 2000 a diciembre de 2010), en el que se estudiaron los registros de 243,309 casos de material quirúrgico en el Hospital General de México, en el Servicio de Anatomía Patológica. Los casos seleccionados contaban con información del caso completa, con bloques de parafina de tejido fijados en formalina al 10% con suficiente tejido para realizar niveles, tinciones especiales y estudios de inmunoperoxidasa indirecta, en caso de ser necesario.

6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

6.3.1. Criterios de inclusión

- Casos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de craneofaringioma en el período de enero de 2000 a diciembre de 2010 del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de México, O.D.
- Con expediente clínico completo de los pacientes sometidos a cirugía.
- Que el material de bloques de parafina y laminillas estuviera disponible y en buenas condiciones para su revisión.

6.3.2. Criterios de no inclusión

- Casos cuya biopsia fuera procedente de otra institución (laminillas de revisión).

6.3.3. Criterios de eliminación

- Casos que al revisar las laminillas no se haya corroborado el diagnóstico de craneofaringioma.
- Casos que el tejido no fuera útil o suficiente para realizar diagnóstico o estudios especiales.

6.4. PROCEDIMIENTOS

El diagnóstico de craneofaringioma se basó en el estudio histopatológico (tinción con hematoxilina-eosina) de los casos reportados en el Hospital General de México, fueron revisadas la totalidad de las laminillas y se reclasificaron de acuerdo a los criterios actuales (OMS, 2007).

6.5. EVALUACIÓN DE LOS CASOS

Todas las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina fueron evaluadas por dos patólogos buscando intencionadamente los criterios de diagnóstico histopatológicos de craneofaringioma y se clasificaron en adamantinomatoso, papilar o mixto.

6.6. MÉTODO ESTADÍSTICO

Por tratarse de variables nominales (características histológicas y clínicas) no se realizó análisis estadístico. Se utilizó el programa Excel para la realización de una base de datos.

6.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización del estudio no implicó ningún procedimiento extra a la biopsia necesaria para su diagnóstico en el paciente, misma que cuenta con previo consentimiento por escrito del mismo paciente o de su familiar responsable.

Se tomaron en cuenta los lineamientos para las investigaciones biomédicas vigentes en México, publicadas por la Secretaría de Salud a través del Diario Oficial de la Federación.

Además se tomaron en cuenta los artículos para el manejo, procesamiento y eliminación de tejidos y residuos biológicos vigente en la Ley General de Salud.

7. RESULTADOS.

Se obtuvieron 24 casos con diagnóstico de craneofaringioma de la revisión de 11 años (2000-2011), en el que se estudiaron 243,309 de material de quirúrgicos realizados en el Hospital General de México en el Servicio de Anatomía Patológica.

Los casos seleccionados contaban con laminillas y bloques de parafina en condiciones de ser utilizados para realizar el diagnóstico histopatológico, además, se obtuvieron datos sociodemográficos: edad y género; datos anatomopatológicos; localización y características de la lesión, mismos que fueron obtenidos de la solicitud del diagnóstico anatomopatológico enviada por el personal médico y paramédico a nuestro servicio.

Se realizó la revisión histológica de todos los casos diagnosticados previamente como craneofaringioma y se seleccionaron 24 casos que reunieron los criterios de inclusión.

La frecuencia obtenida en material de biopsias y piezas quirúrgicas al año es de 0.01%.

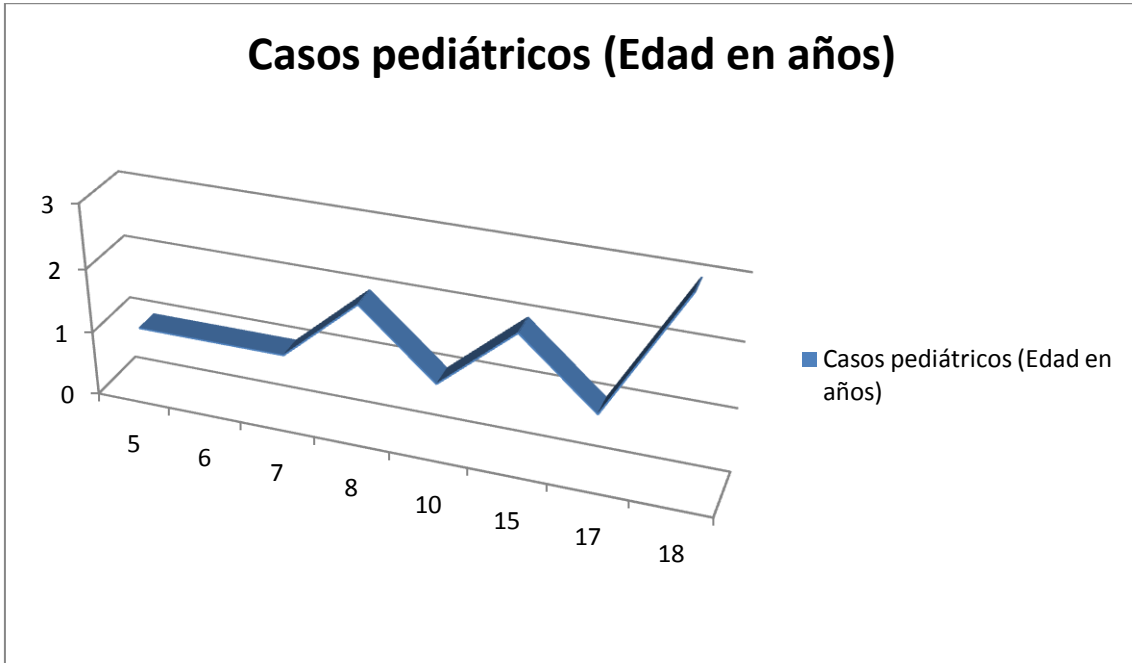
La edad de presentación de estos casos fue de 5 hasta 63 años; con un promedio de edad de 24 años. Cabe mencionar que la mitad de los casos se presentaron en edad pediátrica, con una edad promedio de 12 años, misma que varió de los 5 a los 18 años de edad. En el caso de los adultos, la edad promedio fue de 35 años, con intervalo desde los 20 y hasta los 63 años.

De los 24 casos, 14 se presentaron en hombres y 10 en mujeres.

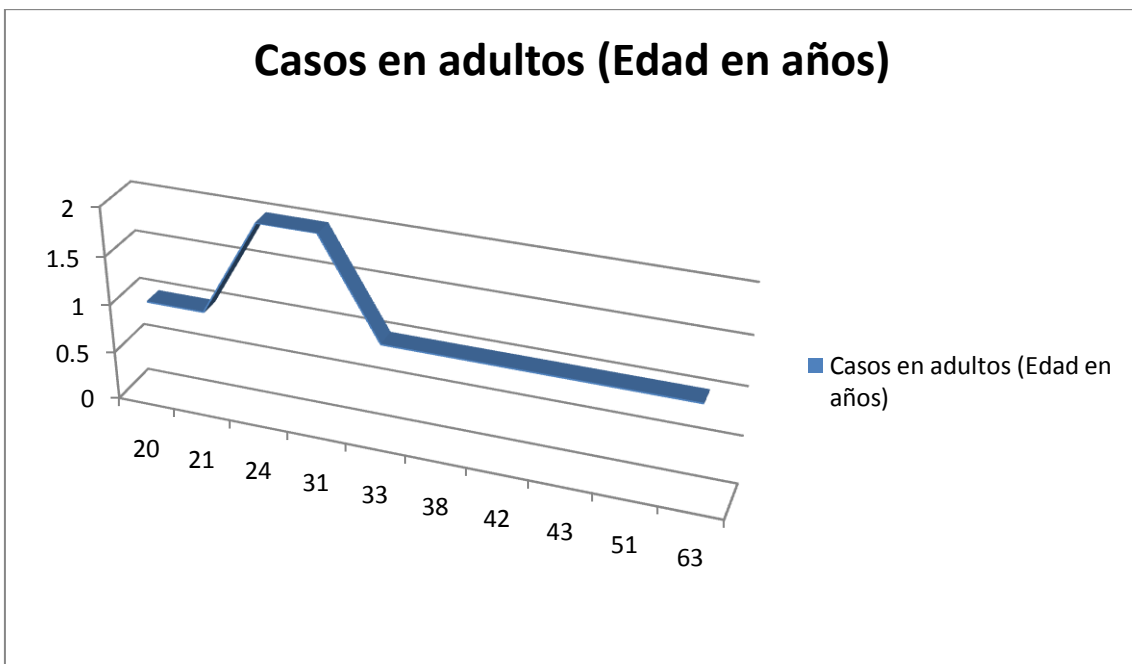
El 79.17% de los casos fue diagnosticado clínicamente (19/24 casos), mientras que en los casos restantes el diagnóstico clínico fue de tumor suprasillar (1/24); adenoma hipofisario (2/24); panhipopituitarismo (1/24) e hipertensión endocraneana (1/24).

En cuanto a la localización, la mayoría de los casos (50%) se encontraba descrito como “tumor de la región silla”, aunque se presentó un caso como tumor del clivus y otro de la base de cráneo, así como 10 casos en los que no se especificó el sitio de la lesión.

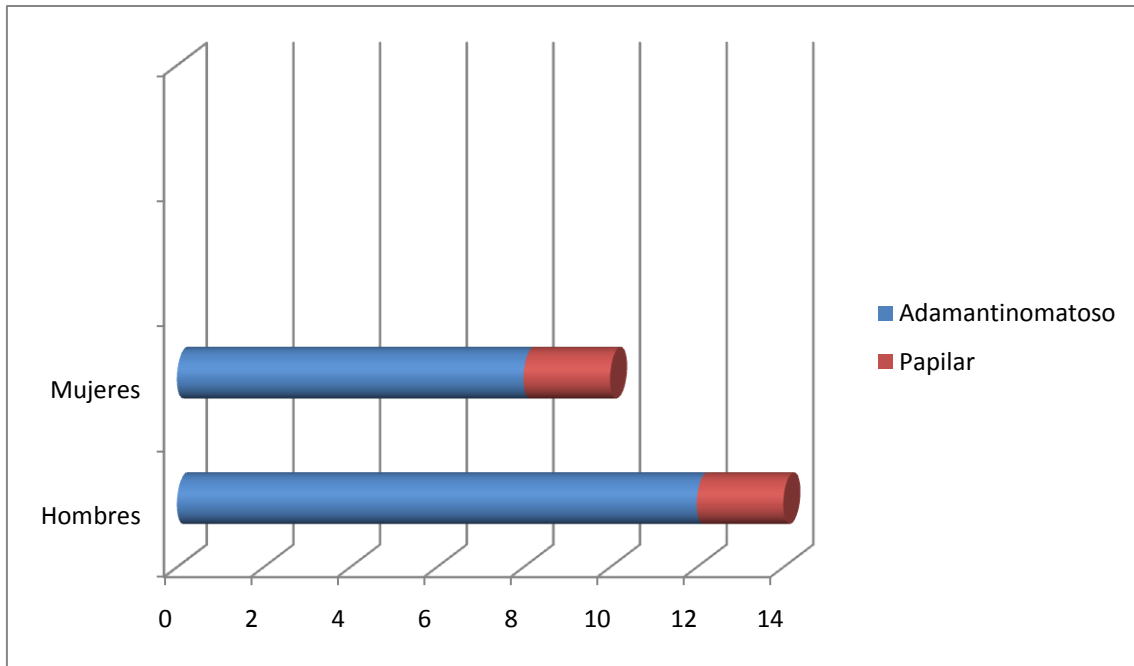
Por sus características histológicas, 20 casos fueron diagnosticados como craneofaringioma de tipo adamantinoso y 4 casos se diagnosticaron como craneofaringioma de tipo papilar.



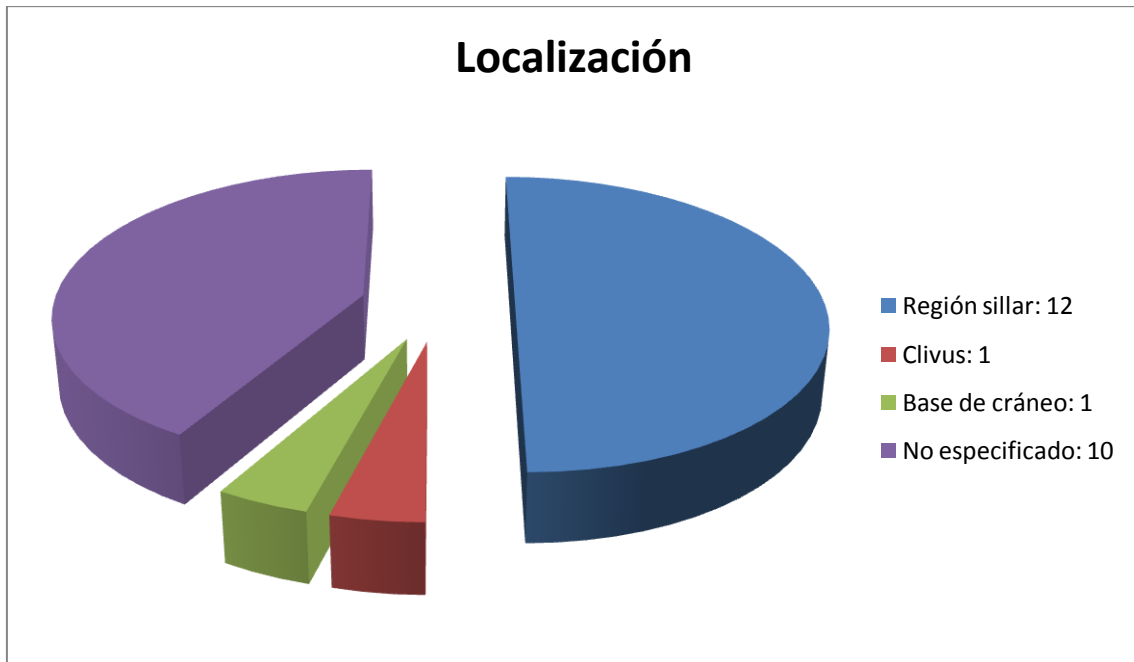
Gráfica 7.1. Representación gráfica de los casos pediátricos por edad.



Gráfica 7.2. Representación gráfica de los casos de adultos por edad.



Gráfica 7.3. Craneofaringiomas clasificados por sexo y tipo histológico.



Gráfica 7.4. Craneofaringiomas clasificados por localización.

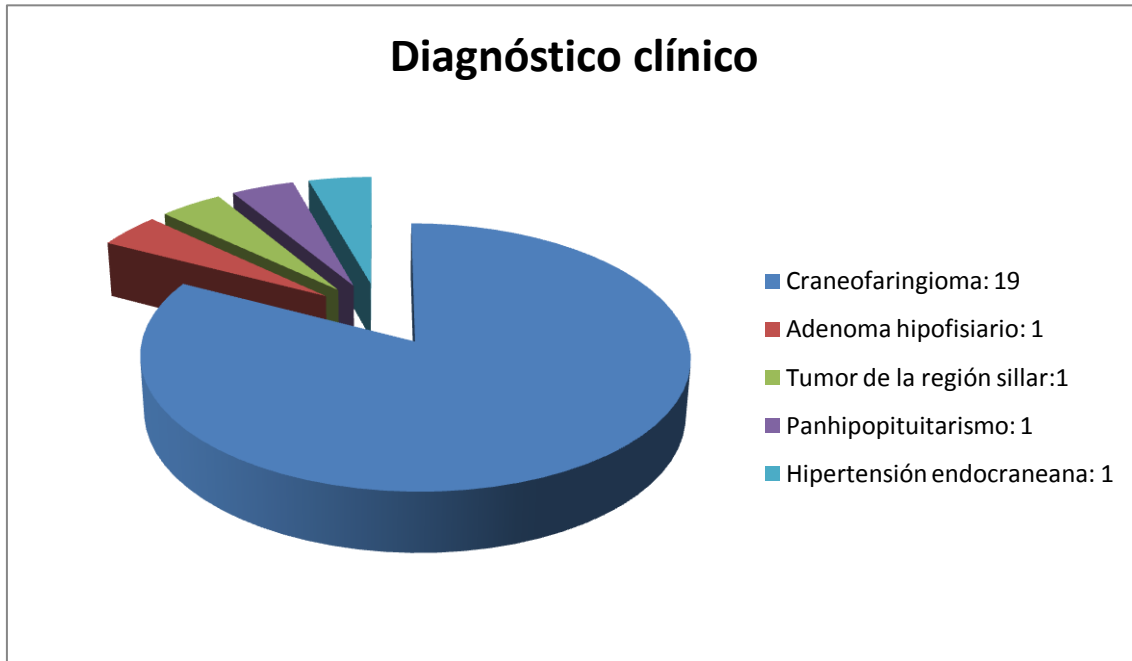


Grafico 7.5. Craneofaringiomas clasificados de acuerdo al diagnóstico clínico preoperatorio.

8. DISCUSIÓN.

Los craneofaringiomas son tumores poco frecuentes en la población mexicana. Aunque la mayoría de los estudios refieren que no existen diferencias significativas en cuanto al sexo, en esta serie de 24 casos se observa que hay un claro predominio en el sexo masculino. Estos tumores se pueden presentar en cualquier grupo de edad, con una mayor frecuencia en los primeros tres decenios de la vida seguido de su presentación en mayores de 50 años. En este estudio obtuvimos la misma cantidad de casos pediátricos que aquellos presentes durante la edad adulta, esto seguramente asociado a que esta institución no es un centro de referencia pediátrico. El diagnóstico clínico fue más acertado que en series previas a la era de la resonancia magnética; el 79.2% de esta serie fue diagnosticado acertadamente, mientras que el resto de los casos se encontraban con algún diagnóstico diferencial cercano al definitivo. En los 24 enfermos en que se intentó la resección quirúrgica, ésta fue parcial debido al gran tamaño del tumor y la infiltración de estructuras vitales. El craneofaringioma de tipo adamantinomatoso, histológicamente benigno, es biológicamente más agresivo que la variante papilar, y fue la más común en nuestra serie. Las complicaciones quirúrgicas de estas lesiones son importantes debido a la gran extensión de estos tumores y su adherencia a estructuras vecinas, es de importancia relevante continuar con esta investigación en un estudio prospectivo para determinar el pronóstico y la sobrevida de los pacientes sometidos a cirugía en nuestra institución.

Los resultados antes descritos de este estudio revelan que, aunque existen datos que coinciden con la literatura, como son la edad de presentación, el cuadro clínico y la variante histológica, existen otros que difieren importantemente. El predominio de esta entidad en el sexo masculino sólo ha sido descrita por otra serie previa en nuestro hospital y algunos otros investigadores, sin embargo, su estudio incluyó principalmente

personal militar, a diferencia del presente que se hizo en población general de predominio en adultos. La variante histológica mayoritaria fue del tipo adamantinomatoso y pocos casos del tipo papilar; algunos autores refieren que la última se presenta en alrededor del 50% de los casos en adultos y por lo general no se presenta en los niños.

9. CONCLUSIÓN.

La frecuencia del craneofaringioma en todos los reportes mundiales es baja, sin embargo, se trata de un tumor frecuente en edad pediátrica. En el Hospital General de México obtuvimos una frecuencia aún más baja de la reportada internacionalmente; esto puede ser atribuible a que los casos infantiles suelen ser atendidos en instituciones pediátricas de referencia así como múltiples casos de adultos que son referidos a instituciones de referencia neuroquirúrgica. Además, la población en estudio de casos quirúrgicos incluye todo el material de patología general, es decir, no es posible limitarlo a los estudios neuroquirúrgicos.

A pesar de la baja frecuencia obtenida en esta revisión, las manifestaciones clínicas, la edad de presentación, la localización y el cuadro histológico encontrados son muy semejantes a los informados en la literatura.

Sin embargo, es importante tomar en cuenta que en nuestro medio, la presentación del craneofaringioma es más frecuente en hombres (14 casos) que en mujeres (10 casos). El tipo histológico que se presentó en mayor proporción es el adamantinomatoso (20 casos), mientras que el tipo papilar sólo dio cuenta de 4 casos quirúrgicos.

Es recomendable realizar estudios posteriores para evaluar la sobrevida y le pronóstico de los pacientes que presentan craneofaringiomas en la población mexicana.

10. ANEXO 1: Figuras.

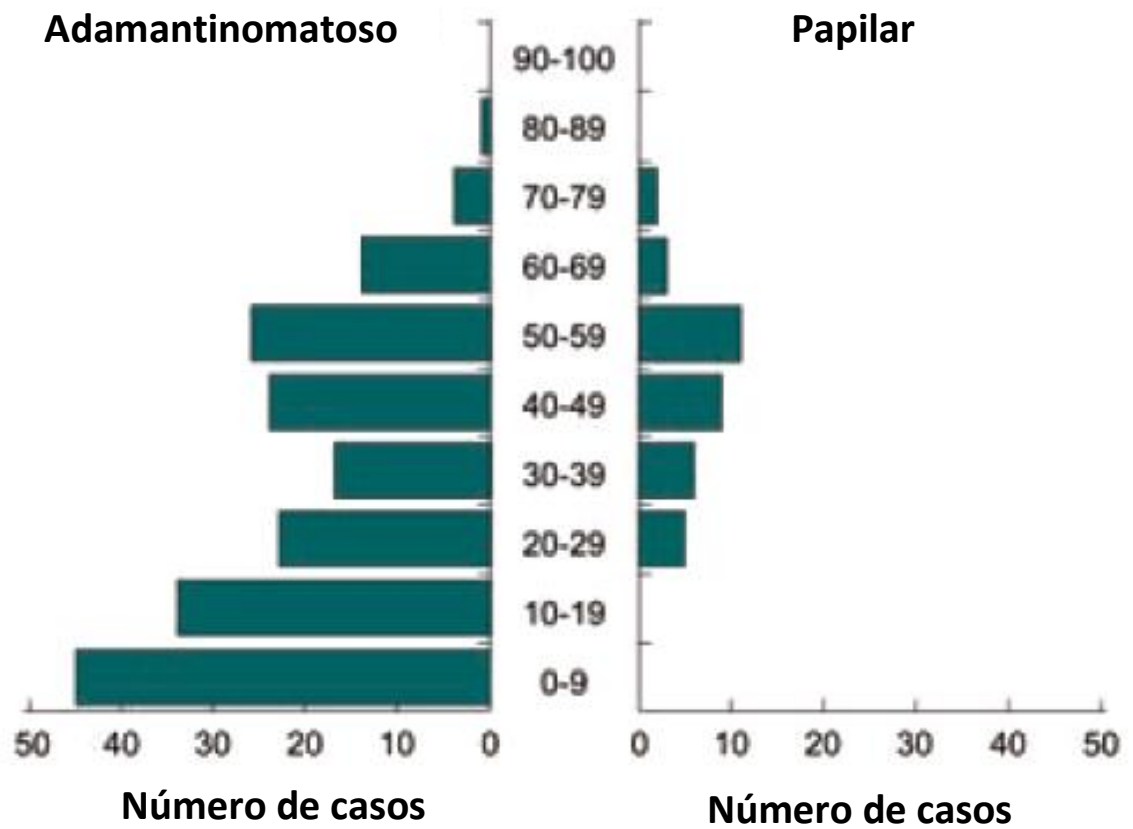


Fig. 1.1. Distribución por edad del craneofaringioma adamantinomatoso y papilar, basado en una serie internacional de 224 casos.

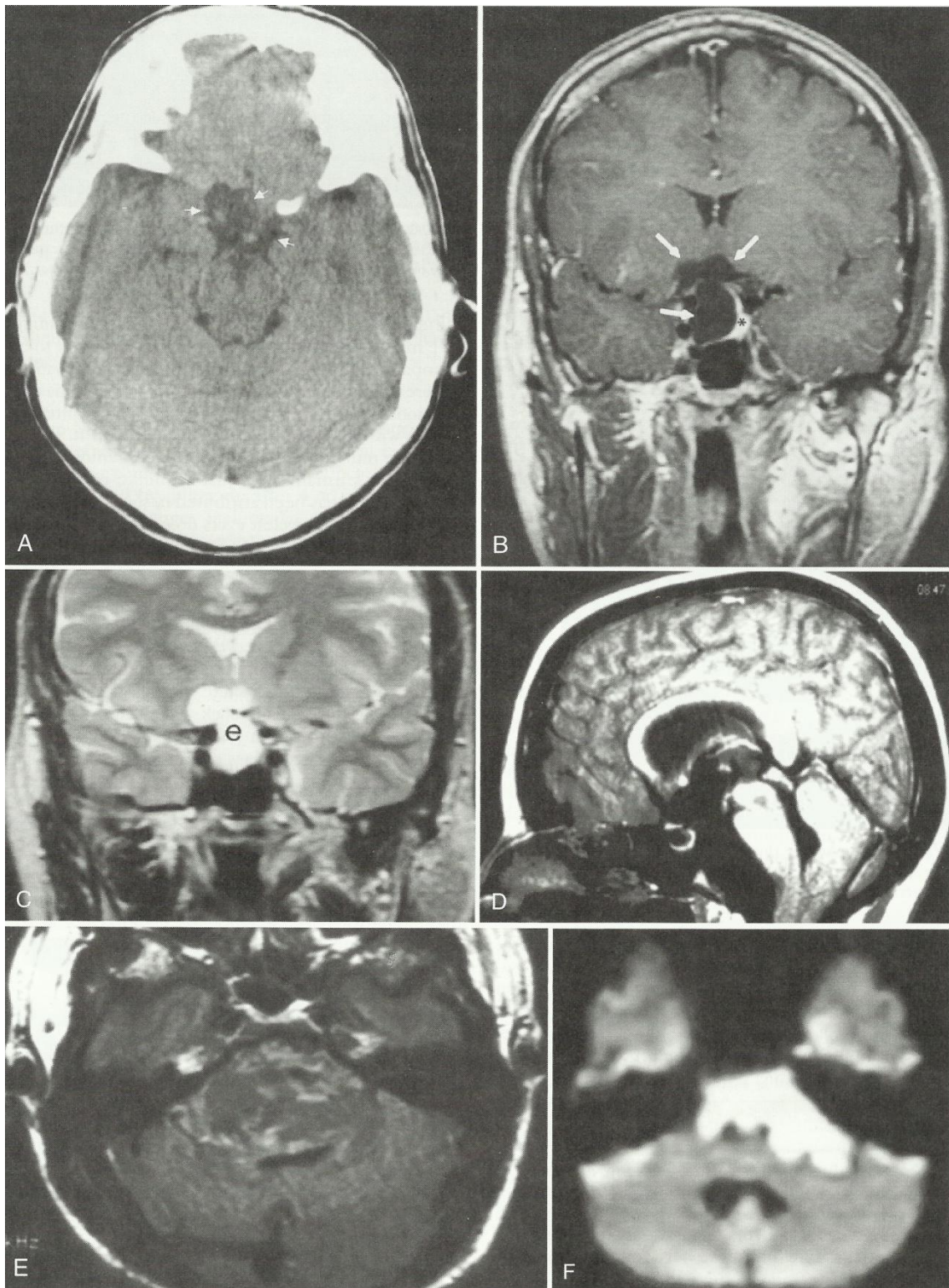


Fig. 1.2. Dos variantes del craneofaringioma en neuroimagen. A-C: Lesión sólida pequeña que muestra pequeñas zonas quísticas en imágenes en T2 (B) y realza en la periferia sólida. D-F: Craneofaringioma quístico que es brillante en T1 sin contraste, se extiende a través del agujero magno y no realza en T2 (F). La secuencia FLAIR (E) muestra intensidad de señal en la lesión que no es líquido cefalorraquídeo.

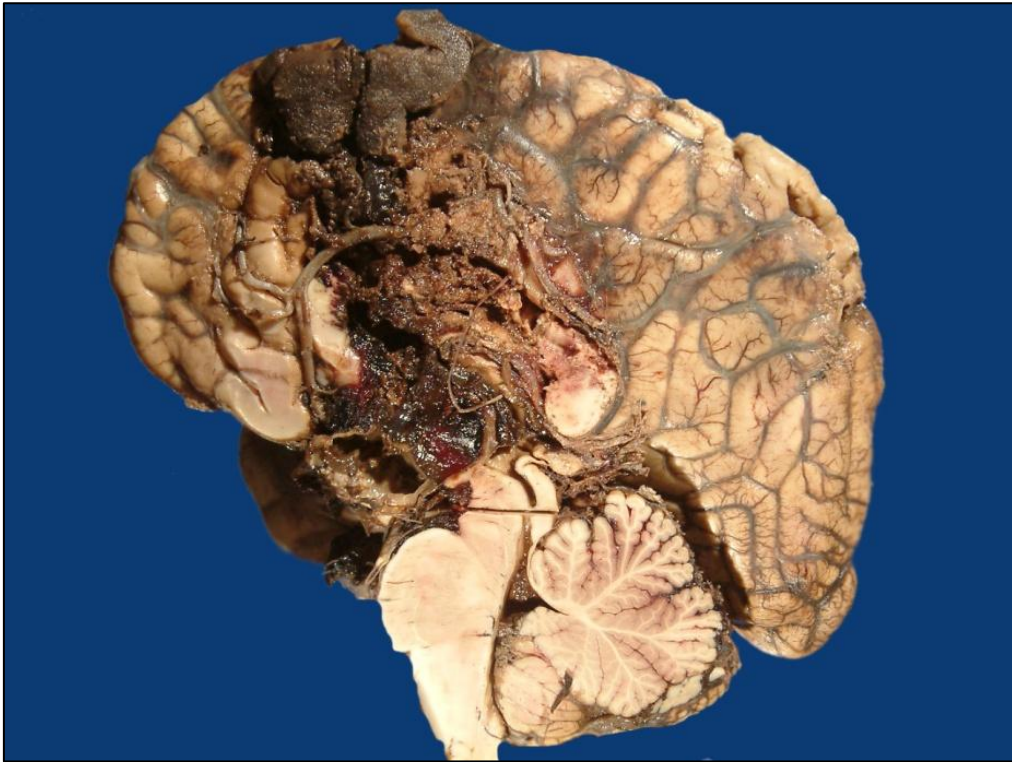


Fig. 1.3. Aspecto macroscópico del craneofaringioma papilar de un caso de autopsia del Hospital General de México (Cortesía del Servicio de Neuropatología, HGM).

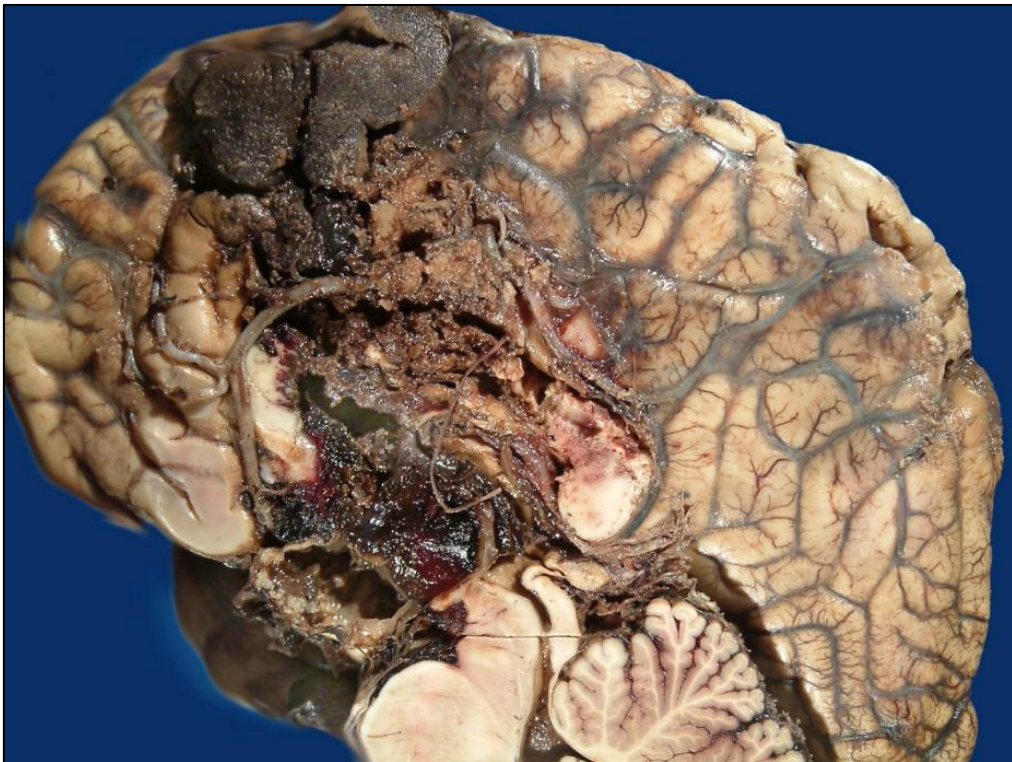


Fig. 1.4. Acercamiento al aspecto macroscópico del craneofaringioma papilar.

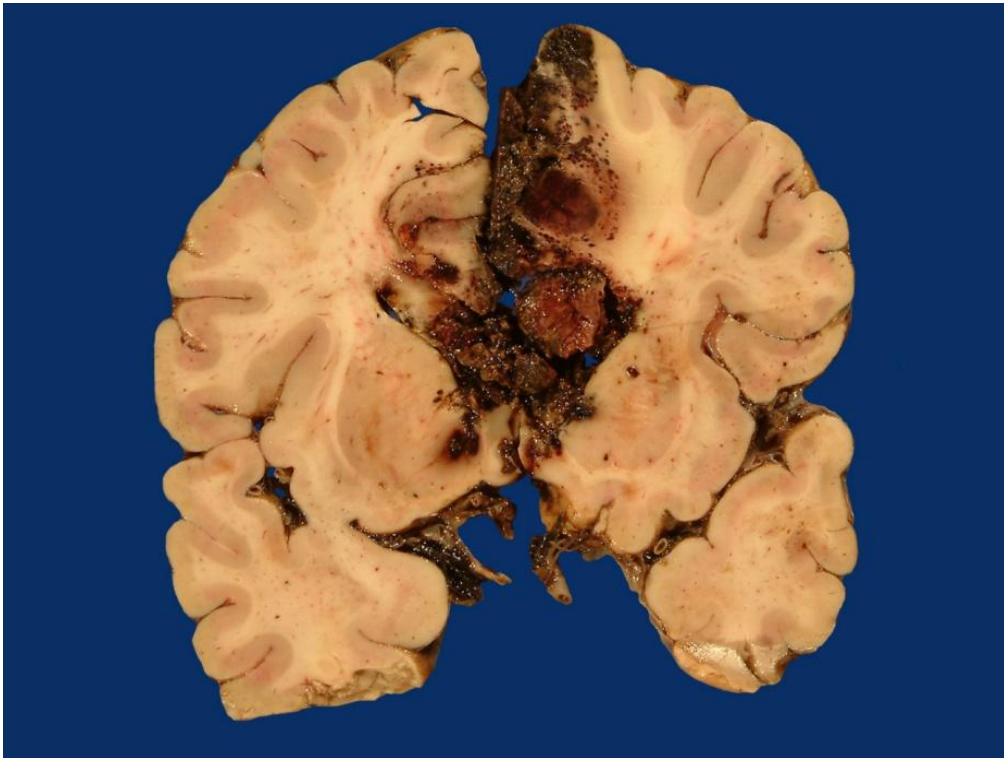


Fig. 1.5.. Corte coronal de encéfalo que muestra el aspecto macroscópico del craneofaringioma papilar en un caso de autopsia.

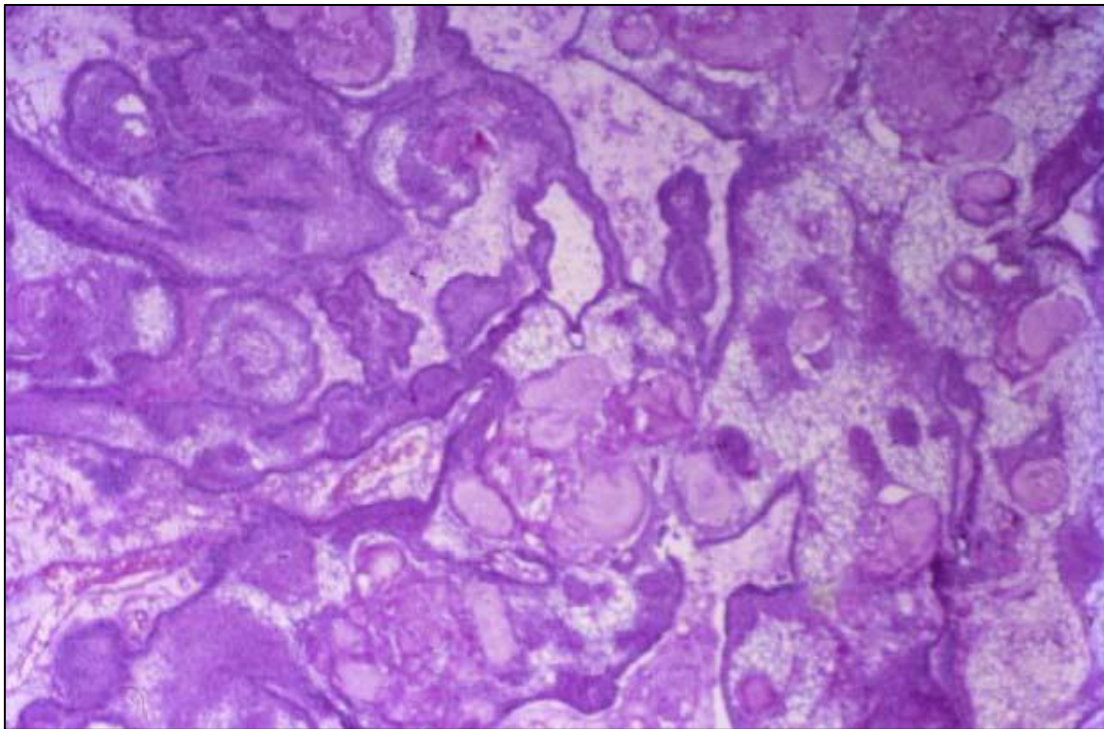


Fig. 1.6. El craneofaringioma es una lesión epitelial histológicamente compleja, que puede presentar múltiples características morfológicas. (HE 4x)

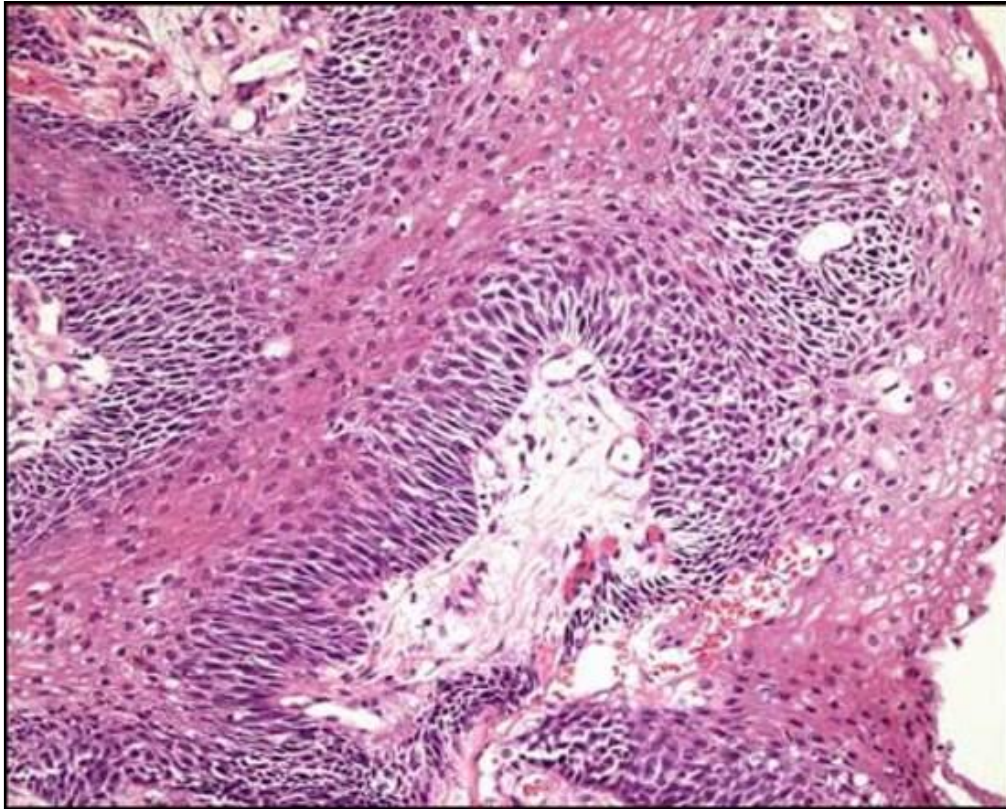


Fig. 1.7. Características histológicas del craneofaringioma adamantinoso (HE 40x).

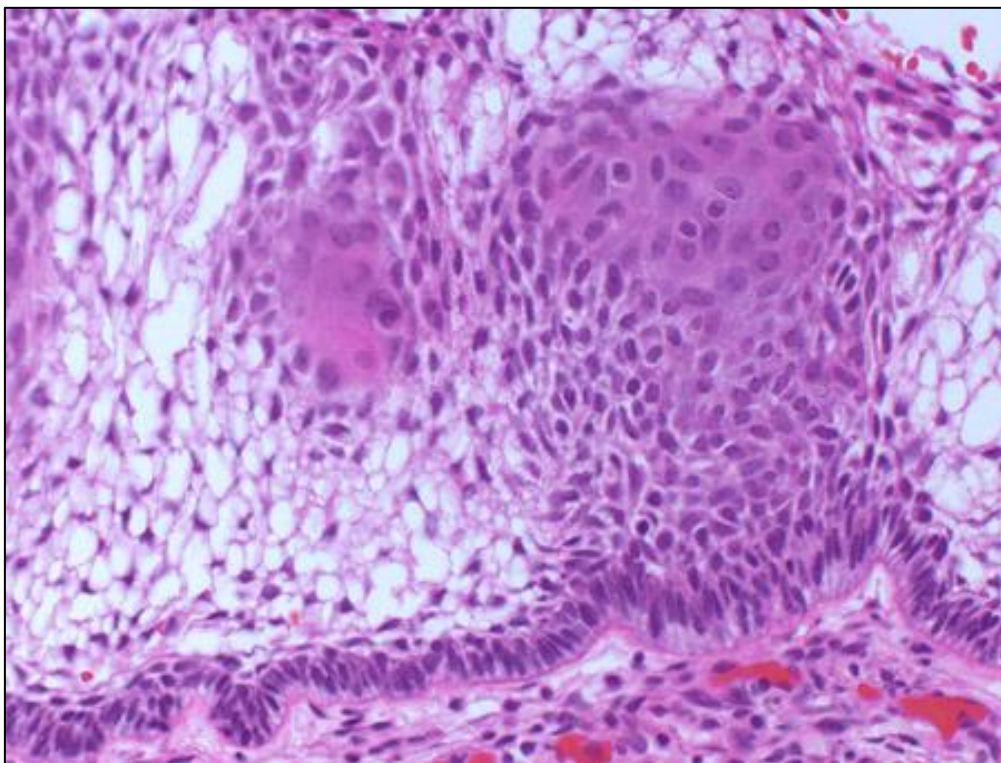


Fig. 1.8. Craneofaringioma adamantinoso: Empalizada periférica característica del epitelio. (HE 100x)

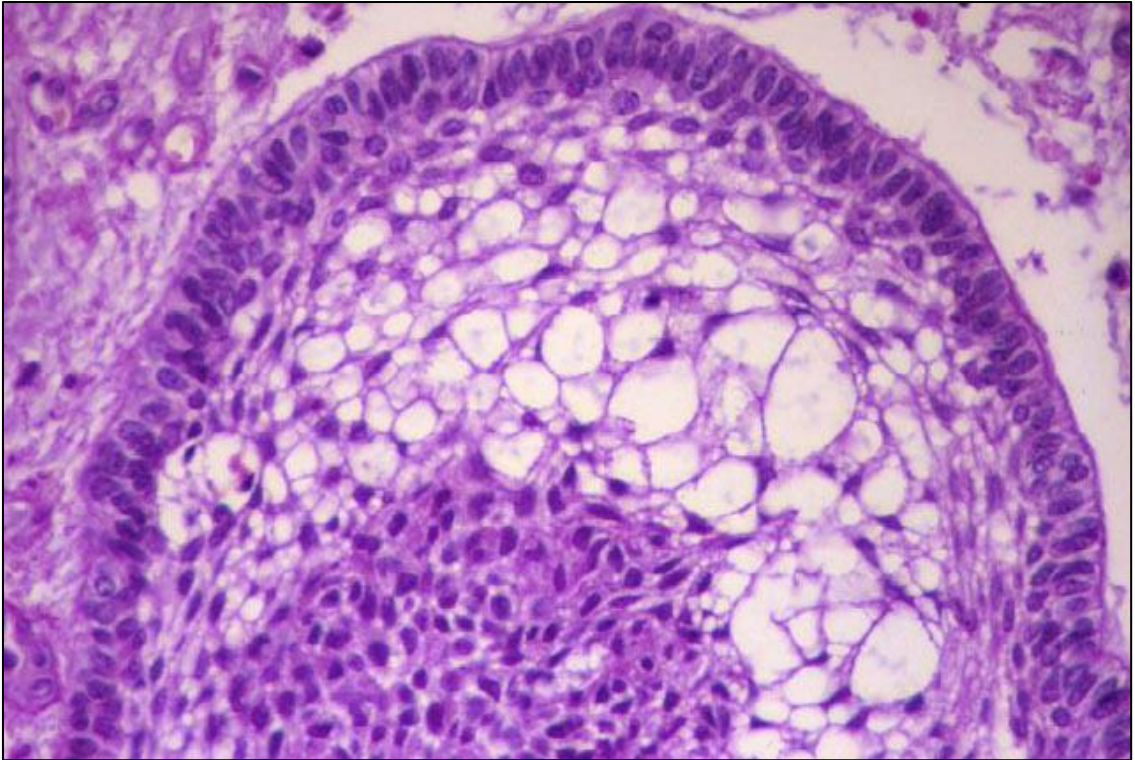


Fig. 1.9. Craneofaringioma adamantinoso. Frecuentemente, el epitelio que se encuentra por debajo de la empalizada superficial desarrolla vacuolización hidrópica y se le conoce como “retículo estrellado” (HE 100x).

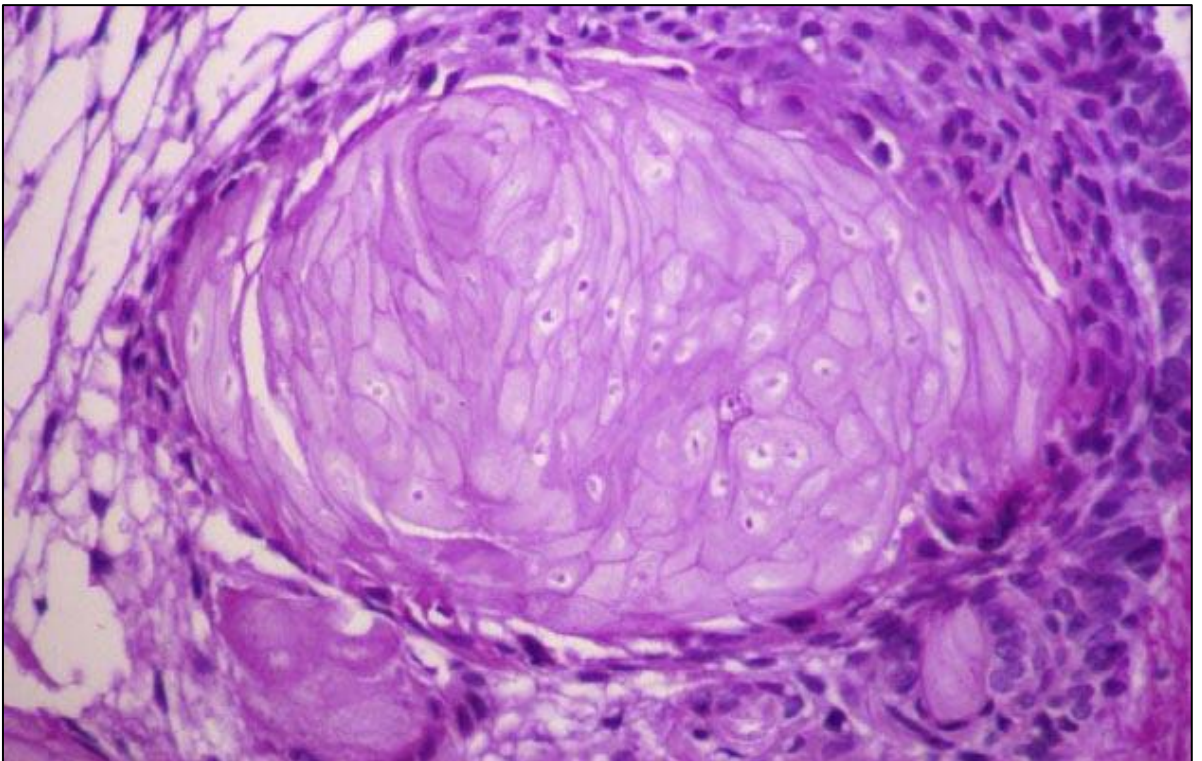


Fig. 1.10. Craneofaringioma adamantinoso. Nódulos de queratina “húmeda” cuyos queratinocitos se observan aumentados de tamaño y núcleos claros; también conocidos como células “fantasma” (HE x100).

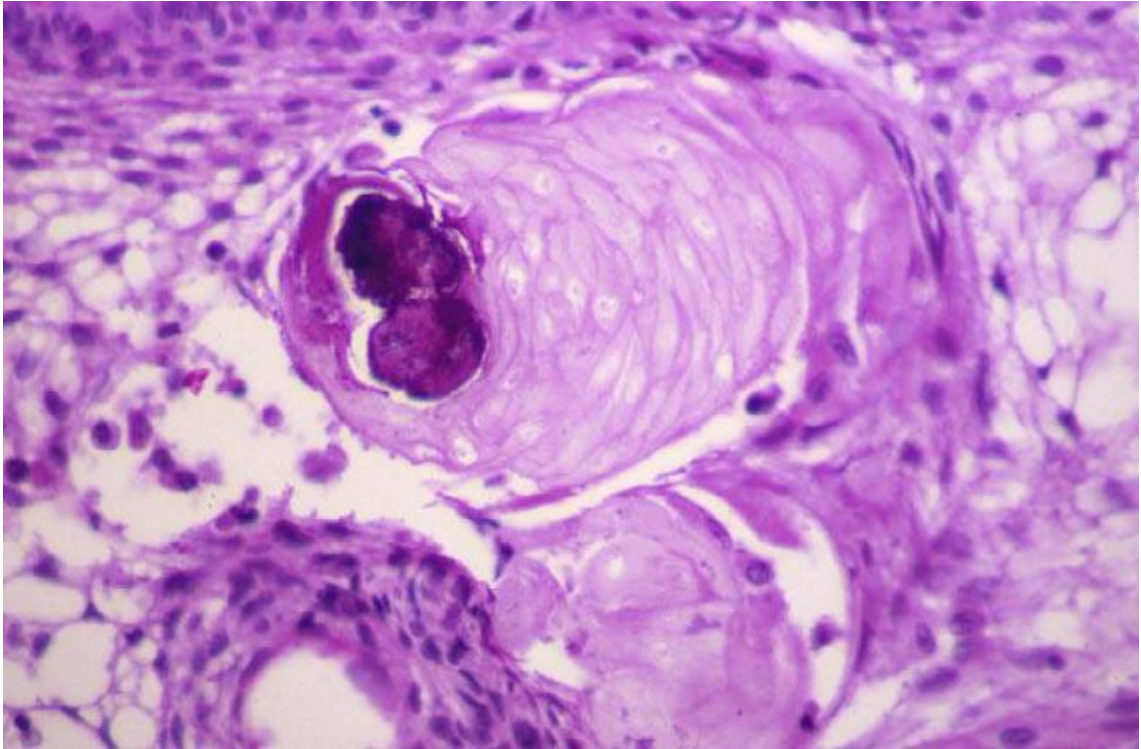


Fig. 1.11. Craneofaringioma adamantinomatoso. Los agregados de queratina “húmeda” suelen calcificarse; éstas pueden ser observadas mediante TC y es una característica radiológica reconocida en los craneofaringiomas (HE, 100X).

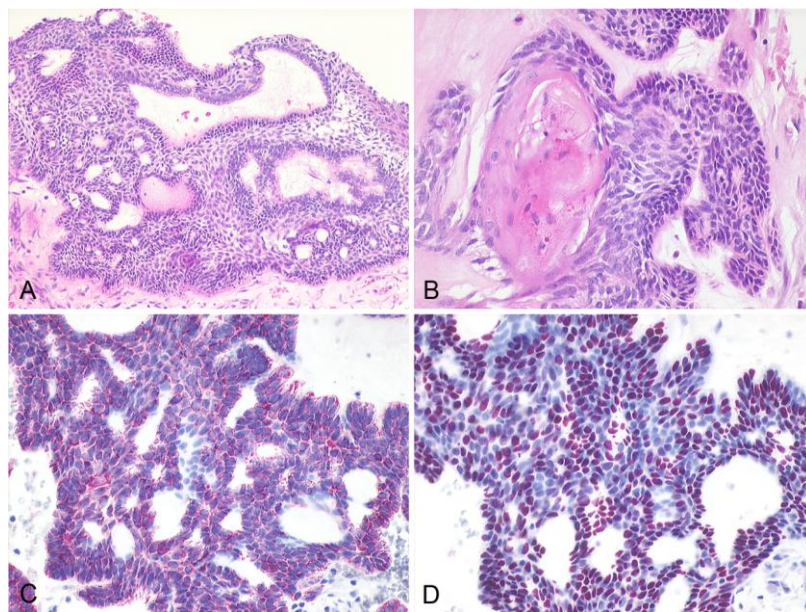


Fig. 1.12. Características histológicas del craneofaringioma adamantinomatoso. A: Cordones unidos de células neoplásicas con núcleos basales en empalizada (HE 10x). B: Nódulo de queratina “húmeda” (HE 20x). C: Tinción de inmunohistoquímica para citoqueratinas de alto peso molecular (20x). D: Expresión nuclear de p63 (20x). (Extraído de: Arndt et al. *Diagnostic Pathology* 2008 3:14)

11. BIBLIOGRAFIA.

1. Baskin DS, Wilson CB. Surgical management of craniopharyngiomas. A review of 74 cases. *J Neurosurg*. Jul 1986;65(1):22-7.
2. Bergman WC, Tse V, Schulz RA, et al. An improved stereotactic technique for cyst cannulation. *Stud Health Technol Inform*. 1999;62:45-8.
3. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *Neurosurg Focus*. Dec 15 1997;3(6):e1.
4. Burger PC, Vogel FS. Surgical pathology of the nervous system and its coverings. New York: Wiley, 1976: pp 425-437
5. Byrne MN, Sessions DG. Nasopharyngeal craniopharyngioma. Case report and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. Aug 1990;99(8):633-9.
6. Cavaleiro S, Dastoli PA, Silva NS, et al. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. Aug 2005;21(8-9):719-24.
7. Combelles G, Ythier H, Wemeau JL, Cappoen JP, Delandsheer JM, Christiaens JL. [Craniopharyngioma in the same family]. *Neurochirurgie*. 1984;30(5):347-9.
8. Couldwell WT, Weiss MH, Rabb C, Liu JK, Apfelbaum RI, Fukushima T. Variations on the standard transsphenoidal approach to the sellar region, with emphasis on the extended approaches and parasellar approaches: surgical experience in 105 cases. *Neurosurgery*. Sep 2004;55(3):539-47; discussion 547-50.
9. Curtis J, Daneman D, Hoffman HJ, Ehrlich RM. The endocrine outcome after surgical removal of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21 Suppl 1:24-7.
10. Cushing H. The craniopharyngioma. In: *Intracranial tumours*. London: Bailliere, Tindall and Cox; 1932:93-98.
11. Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P, Ranke MB, Albertsson-Wikland K, Anthony Price D, et al. Recurrence of brain tumours in patients treated with

- growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer International Growth Database). *Acta Paediatr.* Oct 2006;95(10):1284-90.
12. Derrey S, Blond S, Reyns N, Touzet G, Carpentier P, Gauthier H, et al. Management of cystic craniopharyngiomas with stereotactic endocavitary irradiation using colloidal ¹⁸⁶Re: a retrospective study of 48 consecutive patients. *Neurosurgery.* Dec 2008;63(6):1045-52; discussion 1052-3.
 13. Dhellemmes P, Vinchon M. Radical resection for craniopharyngiomas in children: surgical technique and clinical results. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Apr 2006;19 Suppl 1:329-35.
 14. Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM, Esposito F, de Divitiis O, Messina A. Extended endoscopic transsphenoidal approach for extrasellar craniopharyngiomas. *Neurosurgery.* Nov 2007;61(5 Suppl 2):219-27; discussion 228.
 15. Enchev Y, Ferdinandov D, Kounin G, Encheva E, Bussarsky V. Radiation-induced gliomas following radiotherapy for craniopharyngiomas: a case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* Sep 2009;111(7):591-6.
 16. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg.* Feb 1999;90(2):237-50.
 17. Fischer EG, Welch K, Shillito J Jr, Winston KR, Tarbell NJ. Craniopharyngiomas in children. Long-term effects of conservative surgical procedures combined with radiation therapy. *J Neurosurg.* Oct 1990;73(4):534-40.
 18. Fraioli MF, Moschettoni L, Catena E, Fraioli C. Cystic craniopharyngioma: transsphenoidal surgery and intra-cystic apposition of "bleomycin wax". *Acta Neurochir (Wien).* Apr 24 2009;
 19. Fukushima T, Hirakawa K, Kimura M, Tomonaga M. Intraventricular craniopharyngioma: its characteristics in magnetic resonance imaging and successful total removal. *Surg Neurol.* Jan 1990;33(1):22-7.
 20. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis.* Apr 10 2007;2:18.

21. Gupta DK, Ojha BK, Sarkar C, Mahapatra AK, Mehta VS. Recurrence in craniopharyngiomas: analysis of clinical and histological features. *J Clin Neurosci*. May 2006;13(4):438-42.
22. Habrand JL, Ganry O, Couanet D, et al. The role of radiation therapy in the management of craniopharyngioma: a 25-year experience and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. May 1 1999;44(2):255-63.
23. Hao J, Li TG, Qi X, et al. WNT/beta-catenin pathway up-regulates Stat3 and converges on LIF to prevent differentiation of mouse embryonic stem cells. *Dev Biol*. Feb 1 2006;290(1):81-91.
24. Hasegawa T, Kondziolka D, Hadjipanayis CG, Lunsford LD. Management of cystic craniopharyngiomas with phosphorus-32 intracavitary irradiation. *Neurosurgery*. Apr 2004;54(4):813-20; discussion 820-2.
25. Hayward R. The present and future management of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. Nov 1999;15(11-12):764-9.
26. Hoffman HJ, De Silva M, Humphreys RP, Drake JM, Smith ML, Blaser SI. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children. *J Neurosurg*. Jan 1992;76(1):47-52.
27. Hoffman HJ. Craniopharyngiomas. *Can J Neurol Sci*. Nov 1985;12(4):348-52.
28. Hopper N, Albanese A, Ghirardello S, Maghnie M. The pre-operative endocrine assessment of craniopharyngiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Apr 2006;19 Suppl 1:325-7.
29. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, Hendson G, Strother D, Mercier C, et al. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience. *Cancer*. May 15 2007;109(10):2124-31.
30. Ierardi DF, Fernandes MJ, Silva IR, Thomazini-Gouveia J, Silva NS, Dastoli P, et al. Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst*. Sep 2007;23(9):1041-6.
31. Izumoto S, Suzuki T, Kinoshita M, et al. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in craniopharyngiomas: correlation with clinical and histologic features. *Surg Neurol*. Jun 2005;63(6):520-5; discussion 525.

32. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Pediatric sellar tumors: diagnostic procedures and management. *Neurosurg Focus*. Jun 15 2005;18(6A):E6.
33. Jakacki RI, Cohen BH, Jamison C, et al. Phase II evaluation of interferon-alpha-2a for progressive or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. Feb 2000;92(2):255-60.
34. Julow J, Lányi F, Hajda M, Szeifert GT, Viola A, Bálint K, et al. Stereotactic intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas with yttrium-90 isotope. *Prog Neurol Surg*. 2007;20:289-96.
35. Kalapurakal JA. Radiation therapy in the management of pediatric craniopharyngiomas--a review. *Childs Nerv Syst*. Aug 2005;21(8-9):808-16.
36. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev*. Jun 2006;27(4):371-97.
37. Karavitaki N, Warner JT, Marland A, Shine B, Ryan F, Arnold J, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. May 2006;64(5):556-60.
38. Kassam AB, Gardner PA, Snyderman CH, Carrau RL, Mintz AH, Prevedello DM. Expanded endonasal approach, a fully endoscopic transnasal approach for the resection of midline suprasellar craniopharyngiomas: a new classification based on the infundibulum. *J Neurosurg*. Apr 2008;108(4):715-28.
39. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW et al. Histological typing of tumours of the central nervous system, 2nd edn. Berlin: Springer, 1993.
40. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, Hasegawa T. Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg*. Dec 2005;103(6 Suppl):482-8.
41. Kovacs K, Horvarth E. Tumours of the pituitary gland. Atlas of tumour pathology, second series, Fascicle 21. Washington DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1986: pp 237-251

42. Lafay-Cousin L, Bartels U, Raybaud C, Kulkarni AV, Guger S, Huang A, et al. Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic craniopharyngioma. Report of three cases. *J Neurosurg.* Oct 2007;107(4 Suppl):318-23.
43. Lafferty AR, Chrousos GP. Pituitary tumors in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 1999;84(12):4317-23.
44. Lara-Torres HR, Chávez-Macías LG, Olvera-Rabiela JE et al. Craneofaringiomas. Estudio clínico-patológico de 28 casos de autopsia. Unidad de Patología, HGM y Facultad de Medicina, UNAM.
45. Laufer I, Anand VK, Schwartz TH. Endoscopic, endonasal extended transsphenoidal, transplanum transtuberculum approach for resection of suprasellar lesions. *J Neurosurg.* Mar 2007;106(3):400-6.
46. Laws ER Jr, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurg Clin N Am.* Apr 1999;10(2):327-36.
47. Louis DN, Ohgaki H, Wriestler OD, Cavenee WK (eds) (2007) WHO classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.
48. Maiter D, Abs R, Johannsson G, Scanlon M, Jönsson PJ, Wilton P, et al. Baseline characteristics and response to GH replacement of hypopituitary patients previously irradiated for pituitary adenoma or craniopharyngioma: data from the Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol.* Aug 2006;155(2):253-60.
49. Meuric S, Brauner R, Trivin C, et al. Influence of tumor location on the presentation and evolution of craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* Nov 2005;103(5 Suppl):421-6.
50. Mori M, Takeshima H, Kuratsu J. Expression of interleukin-6 in human craniopharyngiomas: a possible inducer of tumor-associated inflammation. *Int J Mol Med.* Oct 2004;14(4):505-9.
51. Nelson GA, Bastian FO, Schlitt M, White RL. Malignant transformation
52. in craniopharyngioma. *Neurosurgery.* Feb 1988;22(2):427-9.

53. Nomura H, Kurimoto M, Nagai S, et al. Multiple intracranial seeding of craniopharyngioma after repeated surgery--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. Jun 2002;42(6):268-71.
54. Norris JS, Pavaresh M, Afshar F. Primary transsphenoidal microsurgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Br J Neurosurg*. Aug 1998;12(4):305-12.
55. Novegno F, Di Rocco F, Colosimo Jr C, et al. Ectopic recurrences of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst*. Oct 2002;18(9-10):468-73.
56. Oikonomou E, Barreto DC, Soares B, et al. Beta-catenin mutations in craniopharyngiomas and pituitary adenomas. *J Neurooncol*. Jul 2005;73(3):205-9.
57. Paulino AC, Fowler BZ. Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol*. Mar 2005;22(2):89-101.
58. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 2005;62(2):197-204.
59. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: current technique and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 30 1995;33(2):437-46.
60. Poretti A, Grotzer MA, Ribi K, Schonle E, Boltshauser E. Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46:220-229.
61. Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg*. Jan 2007;106(1 Suppl):3-12.
62. Rajan B, Ashley S, Gorman C, et al. Craniopharyngioma--a long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol*. Jan 1993;26(1):1-10.
63. Regine WF, Kramer S. Pediatric craniopharyngiomas: long term results of combined treatment with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(4):611-7.

64. Rickert CH, Paulus W. Lack of chromosomal imbalances in adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Feb 2003;74(2):260-1.
65. Rienstein S, Adams EF, Pilzer D, et al. Comparative genomic hybridization analysis of craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. Jan 2003;98(1):162-4.
66. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system, 5th edn. London: Arnold, 1989: pp 426-432
67. Rutka JT. Craniopharyngioma. *J Neurosurg*. Jul 2002;97(1):1-2; discussion 2.
68. Saeki N, Nagai Y, Matsuura I, et al. Histologic characteristics of normal perivascular spaces along the optic tract: new pathogenetic mechanism for edema in tumors in the pituitary region. *AJNR Am J Neuroradiol*. Aug 2004;25(7):1218-22.
69. Sands SA, Milner JS, Goldberg J, et al. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. Oct 2005;103(4 Suppl):302-11.
70. Sanford RA, Muhlbauer MS. Craniopharyngioma in children. *Neurol Clin*. May 1991;9(2):453-65.
71. Sanford RA. Craniopharyngioma: results of survey of the American Society of Pediatric Neurosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21 Suppl 1:39-43.
72. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg*. Dec 1970;33(6):689-707.
73. Savas A, Erdem A, Tun K, Kanpolat Y. Fatal toxic effect of bleomycin on brain tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma: case report. *Neurosurgery*. Jan 2000;46(1):213-6; discussion 216-7.
74. Sekine S, Shibata T, Kokubu A. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol*. Dec 2002;161(6):1997-2001.
75. Sekine S, Takata T, Shibata T, et al. Expression of enamel proteins and LEF1 in adamantinomatous craniopharyngioma: evidence for its odontogenic epithelial differentiation. *Histopathology*. Dec 2004;45(6):573-9.

76. Smith ER, Manfredi M, Scott RM, Black PM, Moses MA. A recurrent craniopharyngioma illustrates the potential usefulness of urinary matrix metalloproteinases as noninvasive biomarkers: case report. *Neurosurgery*. Jun 2007;60(6):E1148-9; discussion E1149.
77. Sneed PK, Albright NW, Wara WM, et al. Fetal dose estimates for radiotherapy of brain tumors during pregnancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jun 15 1995;32(3):823-30.
78. Takahashi H, Yamaguchi F, Teramoto A. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children. *Childs Nerv Syst*. Aug 2005;21(8-9):701-4.
79. Tarbell NJ, Barnes P, Scott RM, et al. Advances in radiation therapy for craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21 Suppl 1:101-7.
80. Tomita T, Bowman RM. Craniopharyngiomas in children: surgical experience at Children's Memorial Hospital. *Childs Nerv Syst*. Aug 2005;21(8-9):729-46.
81. Ulfarsson E, Karstrom A, Yin S, et al. Expression and growth dependency of the insulin-like growth factor I receptor in craniopharyngioma cells: a novel therapeutic approach. *Clin Cancer Res*. Jul 1 2005;11(13):4674-80.
82. Van den Berge JH, Blaauw G, Breeman WA, Rahmy A, Wijngaarde R. Intracavitary brachytherapy of cystic craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. Oct 1992;77(4):545-50.
83. Vernet O, Montes JL, Farmer JP, Blundell JE, Bertrand G, Freeman CR. Long term results of multimodality treatment of craniopharyngioma in children. *J Clin Neurosci*. May 1999;6(3):199-203.
84. Voges J, Sturm V, Lehrke R, et al. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery*. Feb 1997;40(2):263-9; discussion 269-70.
85. Waber DP, Pomeroy SL, Chiverton AM, et al. Everyday cognitive function after craniopharyngioma in childhood. *Pediatr Neurol*. Jan 2006;34(1):13-9.
86. Wara WM, Sneed PK, Larson DA. The role of radiation therapy in the treatment of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg*. 1994;21 Suppl 1:98-100.

87. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, et al. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery*. Dec 1994;35(6):1001-10; discussion 1010-1.
88. Yasargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg*. Jul 1990;73(1):3-11.
89. Yoshimoto M, de Toledo SR, da Silva NS, et al. Comparative genomic hybridization analysis of pediatric adamantinomatous craniopharyngiomas and a review of the literature. *J Neurosurg*. Aug 2004;101(1 Suppl):85-90.
90. Zenker FA. Enorm Cystenbildung im Gehirn, vom Hirnhang ausgehend. *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1857;2:454-466
91. Zülch KJ. Brain tumours. Their biology and pathology, 3rd edn. Berlin: Springer, 1986: pp 426-432