



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA

“ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y TRATAMIENTO DEL
CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO CON
INVASIÓN HIPOTALÁMICA EN LA POBLACIÓN
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUROCIROLOGÍA

PRESENTA:

DR. ROLANDO JIMÉNEZ GUERRA

TUTOR:

DR. JOSÉ DE JESÚS GUTIÉRREZ CABRERA



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr.
Jefe de Enseñanza

Dr.
Jefe del Servicio de Neurocirugía

Dr. José de Jesús Gutiérrez Cabrera
Tutor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, mi hermano y mi abuelita, quienes me aman y me protegen. Gracias a Dios y a ustedes no he tenido carencias lo que me ha permitido concentrarme en esta profesión sin distracciones, me han brindado la oportunidad de viajar y ampliar mi visión, y de contar con los recursos materiales necesarios para mi formación. Me han educado con el ejemplo, demostrándome que el éxito se logra con esfuerzo y honestidad. Lo que soy es por mi familia.

Al Dr. José de Jesús Gutiérrez Cabrera, por enseñarme, por cuidarme, por permitirme crecer dentro y fuera del Servicio, ampliando mi visión sobre la especialidad, sin celo, y facilitando mi regreso. Gracias por contar hasta 10 cada vez que yo no lo hice, y por abrir mi mente. Descubrí muchas cosas que pude no haber visto por orgullo.

Al Dr. en Med. Rodrigo Ramos Zúñiga, por mostrarme un modelo de vida profesional a seguir. Gracias por darme las herramientas para crecer en todas las ramas del ámbito neuroquirúrgico y seguir abriéndome camino.

Al Dr. Jaime Gerardo Torres Corzo, por ser maestro, protector y amigo. Gracias por mantener abiertas las puertas de la que considero mi casa, y por aceptarme como parte de un equipo.

Al Dr. Roberto Rodríguez della Vecchia, por enseñarme con el ejemplo como debe ser un neurocirujano, el compromiso hacia el paciente y por supuesto, a operar con una meticulosidad y limpieza que garantiza visibilidad y control. Gracias por abrirme las puertas de su casa, y por compartirme los detalles que hacen indistinguible su práctica privada de la institucional, ambas dedicadas y sumamente profesionales.

A la Dra. Ana Ayón Cárdenas, por hacerme un pediatra. Me diste las armas para poder crecer y concretar la visión que tengo de un neurocirujano completo.

Al Dr. Jaime Diegopérez Ramírez, por agitar mi mente y evidenciar mis puntos fuertes tanto como los débiles. Junto a la Dra. Griselda Ramírez usted me enseñó a operar a seres muy distintos de un adulto, porque son organismos dinámicos, y no adultos enanos. El resto ya lo sabe.

Al Dr. Salvador Cuellar Martínez, en agradecimiento por su apoyo incondicional durante mi último año de residencia. Gracias por finalmente creer en mí y permitirme crecer a su lado en el Servicio del cual es fundador.

Al Dr. James Tait Goodrich, quién más allá de una excelente enseñanza y hospitalidad, perpetuó una relación profesional sin condiciones, facilitando mi ingreso a la comunidad Neuroquirúrgica Pediátrica internacional, y estableciendo los contactos necesarios para potenciar aún más mis inquietudes académicas. Danny y Helen: fueron una parte muy importante en esta fase de mi vida al igual que todos en Montefiore y mi agradecimiento continua presente.

Al Dr. José Damián Carrillo Ruiz, por siempre estar dispuesto a enseñarme, y apoyarme en uno de los momentos más duros que pude tener como especialista en formación. Usted vivió lo mismo que yo y es alentador ver el resultado.

Al Dr. José María Núñez de la Vega, por ser mi amigo, mi maestro, mi compañero de trabajo. Gracias "Chema" por siempre estar conmigo, por compartirme lo que sabes. Finalmente estoy en el Hospital General de México porque quería ser como tú.

Agradezco a mis compañeros y amigos: Marysol Montes de Oca, Avril Nuche, Rodrigo Navarro, Alberto Romero, Christopher Mader, Ramón Bautista y José Juan Sánchez, la enseñanza que me han dejado, por compartirme su amistad y experiencia, así como por apoyarme en mis proyectos personales y profesionales.

Y finalmente, agradezco a la vida tanto detractor y obstáculo, tanta piedra.

INDICE

	Página
Introducción	1
Antecedentes históricos	2
Epidemiología	3
Histopatología	4
Biología tumoral del craneofaringioma adamantinomatoso	5
Beta-catenina y fallas en las vías apoptóticas	6
Sensibilización a factores de crecimiento	7
Neovascularización	7
Interacción con el sistema inmunológico	8
Catepsinas	8
Manifestaciones clínicas	9
Oftalmológicas	9
Endocrinológicas	10
Neurológicas	10
Diagnóstico por imagen	11
Radiografía simple de cráneo	11
Angiografía por sustracción digital	11
Tomografía computada	12
Resonancia magnética	12
Clasificación	13

	Página
Modalidades actuales de tratamiento	15
Tratamiento quirúrgico	15
Radioterapia adyuvante	16
Quimioterapia sistémica e intraquística	17
Metodología	19
Resultados	21
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27

INTRODUCCIÓN

El término craneofaringioma es creado a principios del siglo XX por el doctor Harvey Cushing, afamado neurocirujano de Massachusetts. A través de la historia se le ha denominado como: neoplasia del conducto hipofisiario, quiste de la bolsa de Rathke, quiste craneobucal, adamantinoma, quiste craneo-osteomodeal, tumor de la cisura de Rathke o simplemente quiste suprasellar ⁸.

Sus manifestaciones clínicas, las características en imagen, así como las complicaciones neuropsicológicas son ampliamente conocidas y fuera de discusión entre los neurocirujanos ^{4,5,8,33,36}. Sin embargo, ningún tumor del sistema nervioso central ha generado tanta controversia en cuanto a su manejo al pasar de los años. Las opciones terapéuticas no gozan de unanimidad, y los resultados descritos en la literatura, erróneamente se han basado en la sobrevida de los pacientes y recidiva tumoral. Niños con una importante discapacidad visual, alteraciones en la masa corporal, trastornos conductuales severos y dependencia hormonal exógena permanente son el verdadero resultado. Todo esto secundario, en la mayor parte de los casos, a una bien intencionada manipulación quirúrgica ³³.

En los últimos años, estudios retrospectivos de las grandes series europeas coinciden en su mayoría, que objetivos quirúrgicos menos ambiciosos representan a largo plazo una mejor calidad de vida para los pacientes ^{6,7,9,14,32,36}. Siendo ésta la política por muchos años en el Servicio de Neurocirugía pediátrica y del adolescente del Hospital General de México O.D., resulta interesante revisar los resultados obtenidos hasta la fecha, buscar puntos débiles y mejorar.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Dean Lewis, contemporáneo de William Jason Mixter en Illinois, Estados Unidos de Norteamérica, realizó en 1910 la primera resección reportada de un craneofaringioma. “Una de las frustraciones más grandes para el neurocirujano” fue la impresión que dejó este tumor en Harvey Cushing con su paciente operado en 1923 ^{8,33,42}.

Surgieron con el paso del tiempo diversas opciones quirúrgicas. Walter Dandy predicó a favor de la resección total como medida curativa, aún cuando su abordaje a la región selar implicaba sacrificar el nervio óptico ipsilateral ⁸. Scarff, sin embargo, en 1941 publica su propuesta de acceso transcortical endoscópico para drenar un craneofaringioma quístico; se le conocía como la operación de Scarff y en su época fue la intervención que logró mayor sobrevida y menor morbilidad ⁸.

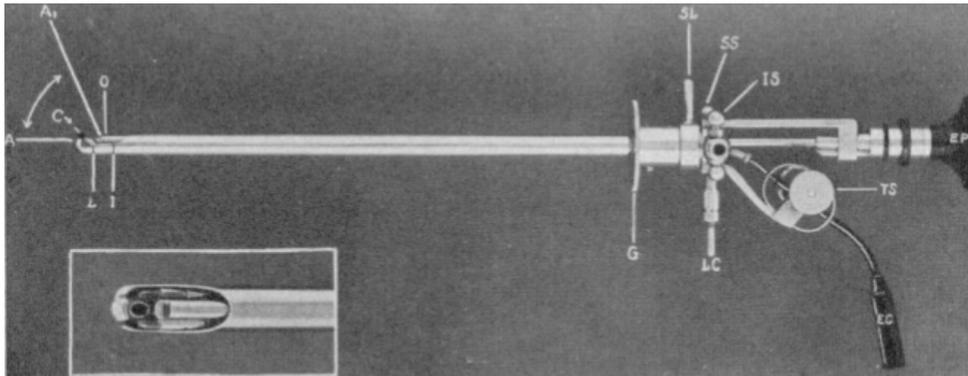


Figura 1. Endoscopio de la inventiva de John Scarff en 1935, por primera vez se incorporan canales de irrigación y electrocoagulación monopolar.

A la par del desarrollo de la radioterapia, la tendencia universal fue intentar la resección total de la lesión, siendo este tumor inspiración de muchos cirujanos en la maduración de técnicas microquirúrgicas y accesos amplios a las fosas craneales anterior y media limitando así la retracción cerebral. Los países con menor grado de desarrollo optaron por estrategias paliativas con mejor calidad de vida, lo que permitió comparar resultados en la actualidad y modificar la conducta previa^{26,34,42}.

EPIDEMIOLOGÍA

La relativa rareza del tumor dificulta adquirir experiencia tanto individual como institucional, atendándose en promedio, en los Estados Unidos de Norteamérica, menos de 350 casos al año incluyendo niños y adultos⁴².

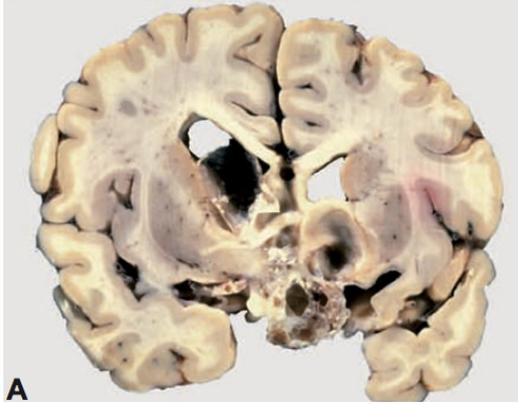
El craneofaringioma representa de un 1.2 a un 4% de los tumores del Sistema Nervioso, y de un 5 hasta un 10% de las neoplasias del Sistema Nervioso Central en la población pediátrica de los países desarrollados^{30,31,41}. Su incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica se estima alrededor de 0.13 a 0.18 casos por 100,000 habitantes por año, y realmente solo el 35% corresponden a pacientes menores de 18 años¹⁹. África ha reportado una proporción mayor en relación a otros tumores, lo cual puede ser reflejo de un sesgo por disponibilidad de métodos diagnósticos¹⁹.

Aunque no parece existir una predilección racial o étnica, la influencia del género es poco clara, variando ampliamente entre países. Sin embargo se considera que la incidencia es ligeramente mayor en pacientes masculinos^{19,41}.

Las edades más susceptibles en la infancia son los grupos de entre 6 y 10 años, seguidos del grupo de entre 11 y 15 años^{19,41}.

HISTOPATOLOGÍA

Histológicamente se reconocen 2 variantes del craneofaringioma, ambas clasificadas como grado 1 de malignidad por la Organización Mundial de la Salud: la variedad adamantinomatosa de la población pediátrica (la cual surge de una posible transformación neoplásica de los remanentes epiteliales del cierre



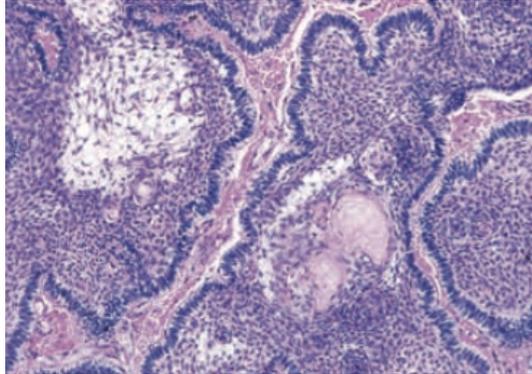
anómalo del conducto craneofaríngeo durante la embriogénesis) y la variedad escamosa papilar del adulto (la cual se caracteriza cambios metaplásicos en la *pars tuberalis* de la adenohipófisis) y por ende su origen oncogénico es distinto ^{30,41}.

La denominación mixta se ha utilizado mas no es propia de la clasificación aceptada.

Salvo algunos casos aislados reportados en la literatura, su localización es exclusivamente paraselar y no genera diseminación a través del líquido cefalorraquídeo ⁴¹.

Macroscópicamente se identifica un tumor sólido, lobulado, con áreas esponjosas secundarias a microquistes. La porción estromal puede contener zonas de fibrosis, calcificaciones, inclusive osificación de segmentos tumorales, así como depósitos de colesterol. El contenido quístico generalmente es oleoso, en ocasiones con aspecto de “aceite de motor”. Los bordes del craneofaringioma adamantinomatoso se delimitan claramente a simple vista, sin embargo es notoria la invasión al tejido cerebral así como a vasos sanguíneos y nervios craneales (Figura 2) ^{8,19,41}.

En microscopía de luz observamos epitelio escamoso dispuesto en cordones o lóbulos, rodeado de trabéculas y empalizadas de células columnares. Existe comunión entre áreas de mayor y menor densidad celular, así como zonas



quísticas y depósitos de keratina (Figura 3). Es factible encontrar células grandes multinucleadas y macrófagos. La interfase tumor - parénquima cerebral presenta áreas de gliosis y fibras de Rosenthal que no deben confundirse con un astrocitoma pilocítico. La microscopía electrónica, en sus dos modalidades, no muestra hallazgos distintivos de la entidad y no es de utilidad en el diagnóstico ⁴¹.

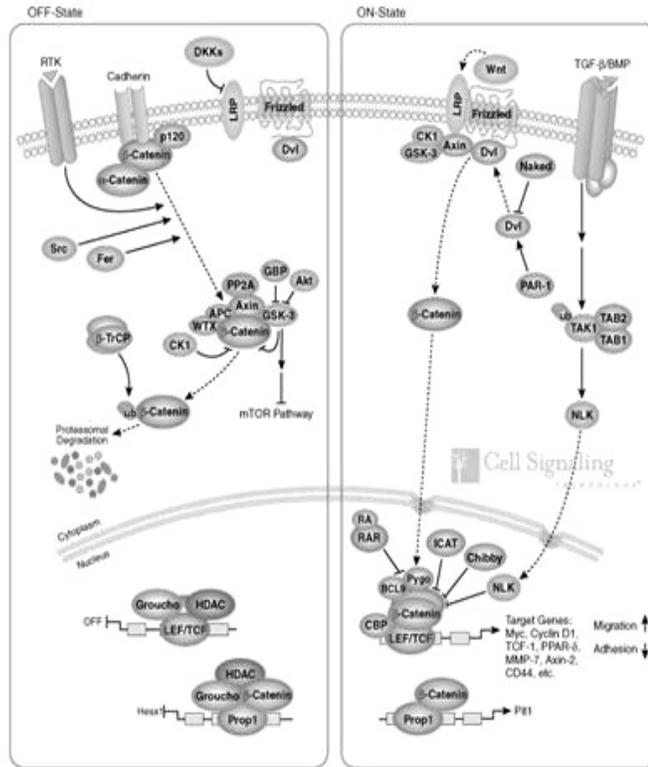
BIOLOGÍA TUMORAL DEL CRANEOFARINGIOMA ADAMANTINOMATOSO

Resulta contradictoria la benignidad histológica del tumor con su comportamiento maligno, y debe considerarse como una entidad altamente compleja. Es imperativo comprender los fenómenos que suceden a nivel celular y molecular con el fin de optimizar la terapéutica disponible, formando así estrategias de manejo más efectivas con menor morbilidad y mortalidad ³¹.

La proliferación celular de esta lesión, en su variedad pediátrica, depende de: fallas en las vías de apoptosis, activación de una vía anti-apoptótica, sensibilización a factores de crecimiento, anaplasia celular, invasión a tejidos adyacentes, interacción inmunológica y neo-angiogénesis, identificándose hasta este momento anomalías en los cromosomas 2 y 12 ^{31,41}.

BETA-CATENINA Y FALLAS EN LAS VIAS APOPTÓTICAS

Setenta por ciento de los craneofaringiomas adamantinomatosos cursan con



mutaciones en el tercer exón del gen de beta-katenina, la cual es un co-activador transcripcional de la vía de activación de la proteína Wnt. ⁴¹. Wnt, en condiciones fisiológicas, interviene en la especialización tisular y regula la presencia de beta-catenina intracelular, al unirse a un receptor

citoplásmico que inactiva al complejo glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3beta).

Se ha identificado en la variedad adamantinomatosa del tumor una mutación de este complejo, que conlleva a la acumulación intracitoplásmica e intranuclear de beta-catenina. Su interacción posterior con factores de transcripción incrementa la expresión del gen c-myc y la proliferación celular ³¹. Esto no se presenta en la variante papilar escamosa del adulto ³⁸.

Disminución en los niveles del Factor inhibidor de Macrófagos (MIF) y de Galectina-3 han sido correlacionados con una mayor rapidez en la recidiva tumoral. MIF en condiciones normales se expresa en los tejidos derivados del ectodermo; se une a Jab-1 y fosforila a c-Jun, bloqueando su efecto proliferador. Galectina-3 es una proteína pro-apoptótica que se une a betagalactosidasas. Alteraciones en la expresión de la misma explicarían la presencia de remanentes embriológicos ³¹.

SENSIBILIZACIÓN A FACTORES DE CRECIMIENTO

Su cercanía con el eje hipotálamo-hipofisario podría condicionar estimulación parácrina en las células neoplásicas. Está documentada la expresión de mRNA para receptores de estrógeno y progesterona en la variedad adamantinomatosa. Sin embargo, el receptor como tal se encuentra ocasionalmente. Su presencia, en teoría, tendría valor pronóstico favorable en recidivas, siendo un reflejo de mayor diferenciación celular ³¹.

NEOVASCULARIZACIÓN

La vascularidad del craneofaringioma generalmente es escasa, dependiente de la circulación anterior y de las paredes hipotalámicas cuando existe contacto. En este caso, no correlaciona con el grado o posibilidad de recidiva, sin embargo los niveles séricos de VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial) tienen relación directa con la formación de quistes ^{31,39}. Sin embargo, esto en la actualidad no tiene relevancia clínica.

INTERACCIÓN CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Noventa por ciento de los craneofaringiomas tiene un componente quístico identificable en imagen, siendo de dimensión considerable en el 60% y en general es el causante de los síntomas por el efecto de masa que ejerce sobre las estructuras vasculares y neurales adyacentes. Su presencia se asocia a un mayor grado de recidiva y se cree que ahí radica el mecanismo de proliferación e invasión ³¹.

El contenido de los quistes es el resultado tanto de la secreción activa por el epitelio tumoral, así como por ser un ultrafiltrado del plasma secundario a ruptura de la barrera hemato-encefálica ³¹.

Se han encontrado tres variedades de alfa-defensinas en el contenido quístico, siendo estas proteínas antimicrobiales propias de la respuesta inmune del organismo ante infecciones severas. La aplicación de interferón intraquístico disminuye sus niveles y esto correlaciona con el éxito de la terapia intraquística ³¹.

CATEPSINAS

Las catepsinas son enzimas proteolíticas que intervienen en los procesos de invasión del craneofaringioma adamantinomatoso al parénquima cerebral. Degradan la matriz extracelular facilitando el avance de la neoplasia, y su especificidad por ciertas moléculas da cierto grado de selectividad tisular ³¹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Podemos resumir que las manifestaciones clínicas secundarias al craneofaringioma abarcan alteraciones visuales, hormonales, hipotalámicas y neurológicas. La historia natural de la lesión en los niños comprende: incremento en el perímetro cefálico (cuando se presenta de manera congénita), pérdida visual e hipertensión intracraneana, que de no ser detectada, o carecer de alteraciones visuales por una disposición favorable del quiasma óptico, se evidencia como retraso en la madurez sexual y otras alteraciones hormonales en la adolescencia ^{5,8,10,17,19,22,24,28,29,32,33}.

OFTALMOLÓGICAS

El déficit visual puede ser secundario tanto a la compresión del quiasma óptico, o como consecuencia de la hipertensión intracraneana crónica ¹⁹.

En niños, las alteraciones oftalmológicas como única manifestación, se encuentran en el 30% de los casos. Se ha reportado que en países desarrollados inclusive, entre un 5 a un 20 por ciento de los pacientes pediátricos están ciegos al momento del diagnóstico ^{19,36}.

Cuando la localización tumoral es primordialmente infra o prequiasmática, se evidencia en forma de hemianopsia bitemporal. Sin embargo, la ubicación o extensión retroquiasmática tiende a causar ensanchamiento del punto ciego por edema papilar. La evolución en general es asimétrica, a diferencia de los adenomas hipofisarios, y solo el 5% de los casos cursa con afectación del resto de los nervios craneales oculomotores ¹⁹.

ENDOCRINOLÓGICAS

Según algunos autores es posible detectarlas al momento del diagnóstico en hasta un 60 por ciento de los pacientes. Se presume en niños que la función hipotálamo-hipofisiaria es normal en menos del 25 por ciento al momento del diagnóstico, sin embargo raramente es detectada antes de la adolescencia. Generalmente acuden a valoración por alteraciones visuales y neurológicas ^{19,33,36}.

La deficiencia de hormona del crecimiento (GH) es la más frecuentemente encontrada antes de la intervención quirúrgica, hasta en 2 terceras partes de los casos. No obstante, el retraso en el crecimiento solo es evidente en una tercera parte de los pacientes pediátricos con craneofaringiomas ³⁶.

Los adolescentes que cursan con esta patología, presentan retraso en la adquisición de caracteres sexuales secundarios en hasta un 80 por ciento. A su edad ya pueden referir además amenorrea, impotencia sexual y pérdida de la lívido ¹⁹.

Dieciocho por ciento de los pacientes presentan diabetes insípida antes de la cirugía, y veinticinco por ciento con obesidad. Otras manifestaciones hipotalámicas como caquexia, síndrome adiposo-genital y pubertad precoz son vistos raramente ¹⁹.

NEUROLÓGICAS

Dos terceras partes de los pacientes pediátricos presentan hipertensión intracraneana con manifestaciones clínicas, ya sea por hidrocefalia obstructiva o por las propias dimensiones del tumor. Otros síntomas encontrados frecuentemente son las alteraciones en los ciclos del sueño-vigilia, disregulación térmica, epilepsia, alteraciones conductuales diversas, e inclusive manifestaciones sensitivo-motoras importantes ^{19,33,36}.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE CRÁNEO

No tienen indicación en la actualidad, sin embargo están descritos cambios asociados a la neoplasia misma como: ensanchamiento selar, erosión del dorso de la silla turca (FIGURA 4), impresiones óseas digitiformes hacia la convexidad y



diástasis de suturas en edades muy tempranas.

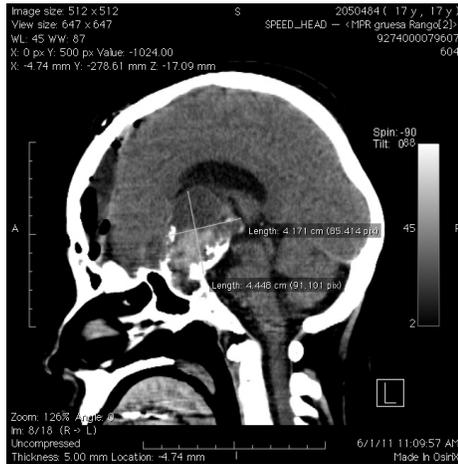
El tumor puede ser evidente por sus calcificaciones internas o capsulares, formando una cubierta en forma de "cascaron de huevo"^{8,19}.

ANGIOGRAFIA POR SUBSTRACCIÓN DIGITAL

El interés en obtenerla ha disminuido con la facilidad de lograr la misma visualización del polígono de Willis en tomografía o resonancia magnética. No por ello es obsoleta, y el cirujano está en libertad de pedirla o no según su experiencia. La vascularidad del tumor es difícilmente visible por lo que únicamente se infiere su presencia al desplazar estructuras vasculares adyacentes

¹⁹.

TOMOGRAFÍA COMPUTADA



La tumoración tiene un aspecto iso o hiperdenso en relación al parénquima cerebral, e hipodenso en su porción quística. Quizá la mayor utilidad es al delimitar las porciones calcificadas, logrando visualizar mejor en relación a la imagen por resonancia magnética así como las radiografías simples (Figura 5). Aquellos de aspecto puramente quístico son mejor

delimitados en resonancia. Adicionalmente podemos observar hidrocefalia obstructiva por la lesión ¹⁹.

RESONANCIA MAGNÉTICA

No solo es el estudio de imagen ideal para la planeación y seguimiento de los craneofaringiomas, sino que debe ser el primer estudio realizado ante un síndrome optoquiasmático o alteración pituitaria alguna.



El aspecto en secuencias T1 es iso o hipointenso, de igual forma su naturaleza microquística lo hace hiperintenso en T2 (Figura 6). Las calcificaciones tentativamente se visualizan como vacíos de señal, sin embargo esto es difícil de concluir en la mayoría de los casos. Su complemento contrastado con Gadolinio ofrece una excelente visualización de los vasos adyacentes.

La resonancia permite ver las relaciones anatómicas del tumor así como la anatomía ventricular, y evidenciar si existe o no invasión hipotalámica, optimizando la planeación prequirúrgica ¹⁹.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL POR IMAGEN

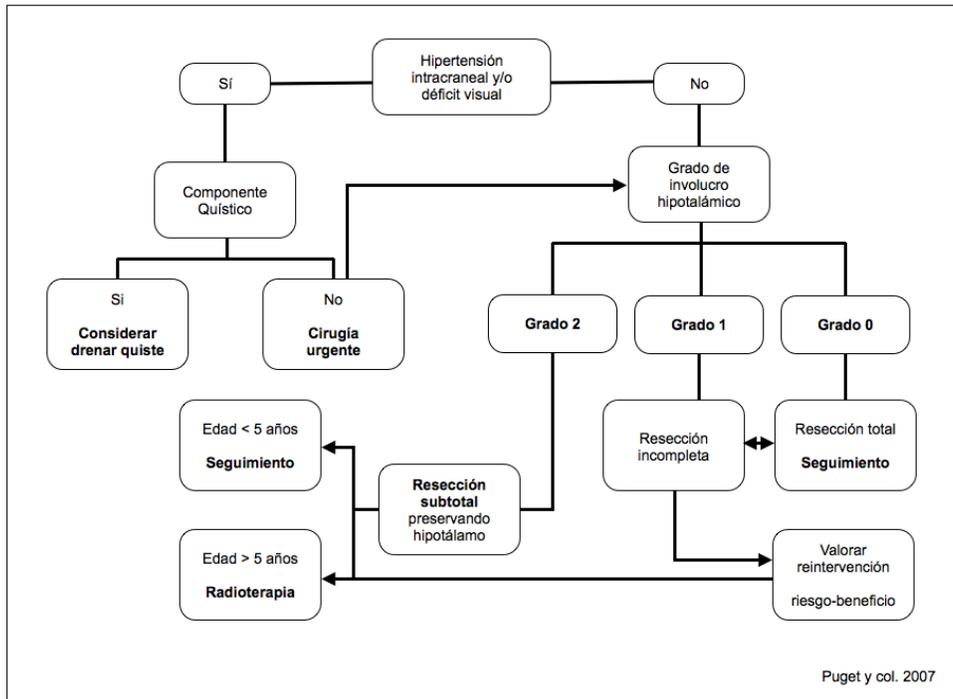
Tabla 1. Diagnóstico diferencial en imagen	
Quiste de la Bolsa de Rathke	Glioma del quiasma óptico
Quiste dermoide y epidermoide	Astrocitoma hipotalámico
Germinoma	Quiste aracnoideo
Adenoma hipofisiario	Aneurisma

CLASIFICACIÓN

Existen clasificaciones radiológicas para craneofaringiomas en relación a la silla turca, el diafragma selar, el quiasma óptico y el tercer ventrículo, así como clasificaciones quirúrgicas tanto por la vía intracraneal como por la vía endonasal. Sin embargo estas son descripciones meramente anatómicas y sin valor pronóstico ^{29,32,46}.

Puget y col. publican en 2007 la clasificación actualmente aceptada en relación a la extensión radiológica del tumor al hipotálamo (Figuras 7 y 8). En ésta asignan el grado más alto a la clara invasión hipotalámica, un grado menor al contacto del tumor con el piso del tercer ventrículo y cuando éste no existe se asigna un grado nulo.

Haciendo un análisis retrospectivo, de la experiencia del Hospital Necker del niño enfermo en París, concluyen que aquellos tumores que tienen invasión radiológica



hipotalámica deben ser resecados parcialmente, con el único objeto de descomprimir la vía visual y proveer posteriormente manejo adyuvante con radioterapia. Esto genera mejores resultados respecto a la calidad de vida y control hormonal del paciente a un seguimiento promedio de 7 años³².

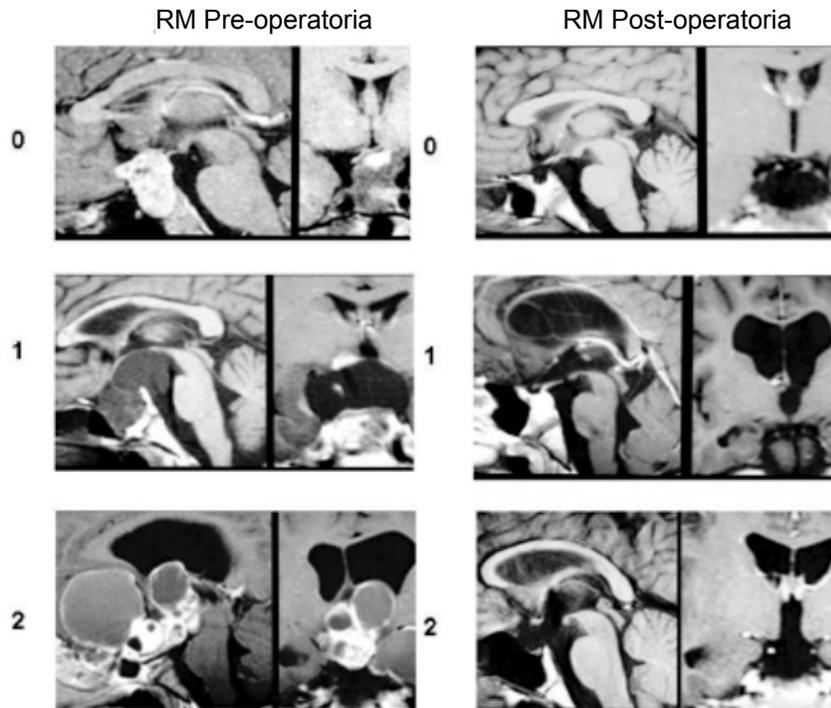


Figura 8. Clasificación en imagen del craneofaringioma con o sin involucro hipotalámico (Puget y col. 2007)

MODALIDADES ACTUALES DE TRATAMIENTO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del craneofaringioma con extensión y/o invasión hipotalámica debe tener dos objetivos: confirmación diagnóstica y descompresión de la vía visual.

Aún cuando a simple vista pudiera delimitarse un plano de resección es de conocimiento global que las paredes del hipotálamo están invadidas y guardan una relación parácrina con la misma neoplasia, lo que genera lesiones irreversibles en el funcionamiento del mismo ^{19,31,32,33,36}.

Son diversas las vías descritas para abordar el tumor (Tabla 2) y estas deben ajustarse a los objetivos de manejo del paciente así como a las habilidades del cirujano. Definitivamente, los abordajes extensos y agresivos deben limitarse únicamente a casos en los que este indicada la resección total, cuando el tumor se mantiene únicamente intrasellar o sin tener contacto con el tercer ventrículo. Acorde a la literatura, el resultado obtenido es estadísticamente mejor en centros con mayor concentración de tumores que en aquellos de menor volumen.

Tabla 2. Abordajes quirúrgicos descritos para el craneofaringioma	
Inter-hemisférico trans-caloso interforaminal o trans-foraminal al tercer ventrículo	Fenestración endoscópica ventrículo-cisto-subaracnoidea
Frontal Inter-hemisférico	Colocación de reservorio de Ommaya
Sub-frontal anterior y lateral	Petroso anterior y posterior
Pterional clásico	Sub-temporal
Endonasal trans-esfenoidal	
Fronto-orbito-cigomático	

RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Habitualmente el tratamiento multidisciplinario, posterior a las intervenciones quirúrgicas, recae en el uso de radioterapia convencional, siempre y cuando la resección no haya sido total, con esquemas mínimos de 50 Gy divididos en 5 sesiones durante 5 a 7 semanas ¹⁹.

El empleo de radiocirugía tiene ciertas desventajas con respecto a otros tumores de la región selar, independientemente de que el volumen tumoral se lleve a lo permisible, generalmente menor a 30cm³, principalmente porque su límite con el quiasma óptico no siempre es visible en resonancia magnética, y en operados, el contenido tumoral puede condicionar aracnoiditis y complicar aún más la interpretación de imágenes. La cantidad de radiación reportada como exitosa es arriba de 6 Gy, sin embargo el 82 por ciento de los craneofaringiomas en niños, tratados con gamma knife, recidivan en un plazo menor a 10 años ^{2,4,18,20,24,27,36,40,43,44}.

QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA E INTRAQUÍSTICA

La quimioterapia convencional no tiene utilidad en el tratamiento del craneofaringioma en ningún grupo de edad ^{11,19,33}. Anteriormente, la bleomicina con aplicación intraquística ofreció una medida paliativa con excelentes resultados, tomando en cuenta la carencia de opciones adicionales ^{1,19,25}.

Takahashi inició en 1985 el uso de bleomicina intraquística ³⁷, que garantiza una reducción en el volumen del tumor hasta de un 94 por ciento de los pacientes. El control a largo plazo es pobre presentando recidiva en el 41 por ciento de los casos en el primer año de su aplicación. Además, uno de cada 10 pacientes presentan reacciones adversas locales en el sistema nervioso en las primeras 24 horas de su aplicación, sin tomar en cuenta el riesgo de infección por la presencia de reservorios. Las reacciones descritas abarcan desde una febrícula hasta la muerte, aracnoiditis basal, hipoacusia, ceguera, alteraciones conductuales, crisis convulsivas y eventos isquémicos ^{1,13,21,25,30,35,37}.

En la última década han surgido grupos en Sudamérica y Europa a favor de la inmunomodulación intraquística y subcutánea con interferones. Su aplicación subcutánea disminuye el volumen tumoral en más del 90 por ciento de sus dimensiones originales, elimina el riesgo de una cirugía e infección por la presencia de un reservorio, y carece de efectos secundarios graves^{6,7,9,14,30,35}. Sin embargo su administración es prolongada y los costos poco realistas en nuestro medio.

La administración intraquística de interferón alfa es la más prometedora, logrando control tumoral en todos los pacientes, sin efectos adversos ya que su fuga al espacio subaracnoideo no condiciona alteraciones, y requiere una menor dosis administrada total, alrededor de 36,000,000 U fraccionadas durante un mes^{6,7,9}.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de los pacientes tratados en el Servicio de Neurocirugía Pediátrica y del Adolescente del Hospital General de México O.D. a partir del año 2003 hasta la fecha.

Se revisaron las bitácoras del servicio para determinar el total de tumores del sistema nervioso atendidos, el número de tumores de localización paraselar y aquellos con el diagnóstico propio de craneofaringioma.

Posteriormente se revisaron los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de craneofaringioma, siguiendo los criterios descritos a continuación:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad igual o menor a 18 años	Expediente clínico incompleto
Tumor quístico paraselar con calcificaciones o tumor paraselar con diagnóstico histopatológico de craneofaringioma adamantinoso	
Descripción detallada de la intervención quirúrgica en el expediente clínico	

Las variables a estudiar fueron la edad, género, peso, talla, índice de masa corporal, presencia o no de alteraciones visuales y neurológicas al momento del diagnóstico, tiempo de evolución de los síntomas, invasión hipotalámica del tumor, presencia de un componente quístico importante, tipo de intervención quirúrgica realizada, empleo de radioterapia convencional, radiocirugía, quimioterapia intraquística e interferones tanto en la modalidad sistémica como local.

El grado de invasión hipotalámica del craneofaringioma se determinó en base a los expedientes clínicos o revisando los estudios de resonancia magnética preoperatorios cuando se contara con ellos. Para ello se utilizó la escala del Hospital Necker del Niño Enfermo de París, Francia.

El tipo de intervención quirúrgica realizada a su vez se clasificó en resección total, subtotal o parcial, toma de biopsia y colocación de reservorio de Ommaya.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo empleando medidas de tendencia central con SPSS 15.0.

RESULTADOS

Entre el año 2003 y el año 2011, en el Servicio de Neurocirugía pediátrica y del adolescente del Hospital General de México O.D., se han tratado 156 tumores del sistema nervioso central y periférico. De ellos 25 han tenido localización paraselar y 21 (84%) están reportados como craneofaringiomas.

Casos por año	
Tumores del Sistema Nervioso Central y Periférico	19.5
Tumores de la región selar	3.1
Craneofaringiomas	2.6

Aproximadamente un 13.4% de los tumores del sistema nervioso atendidos son craneofaringiomas, ocupando el primer lugar el meduloblastoma, seguido del astrocitoma pilocítico.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 12 años (min: 1 año max: 18 años) y la duración de los síntomas antes del diagnóstico se ubicó entre 1 semana y 6 años. El pico de mayor prevalencia por edad se encontró en el grupo de pacientes mayores de o con edad igual a 11 años (57.14%) seguido del grupo que abarca de los 5 a los 10 años y finalmente los menores de 5 años (33.3 y 9.5% respectivamente). Nueve de los pacientes eran del género masculino (42.8%).

Seis de los veintidós pacientes tenían documentada invasión hipotalámica en estudios de imagen (28.5%) que corresponden a un grado 2 en la clasificación del Hospital Necker del Niño Enfermo de París, Francia.

5 de los niños presentaban algún grado de alteración visual al momento del diagnóstico (83.3%), variando entre mínima hasta pérdida total de la visión en forma bilateral (1 caso).

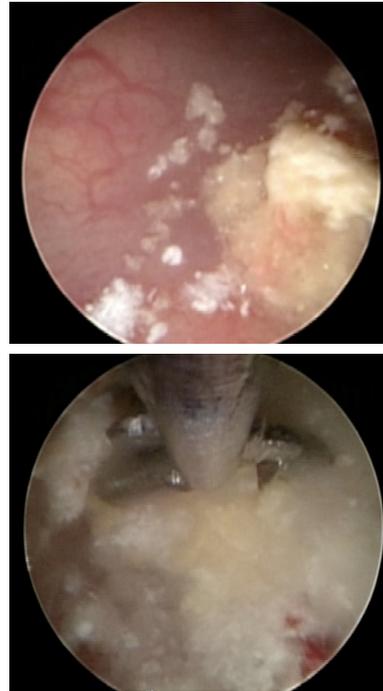


Figura 9. Craneofaringioma quístico en el preoperatorio. Presentaba disminución en la agudeza visual, hiperfagia y polidipsia.

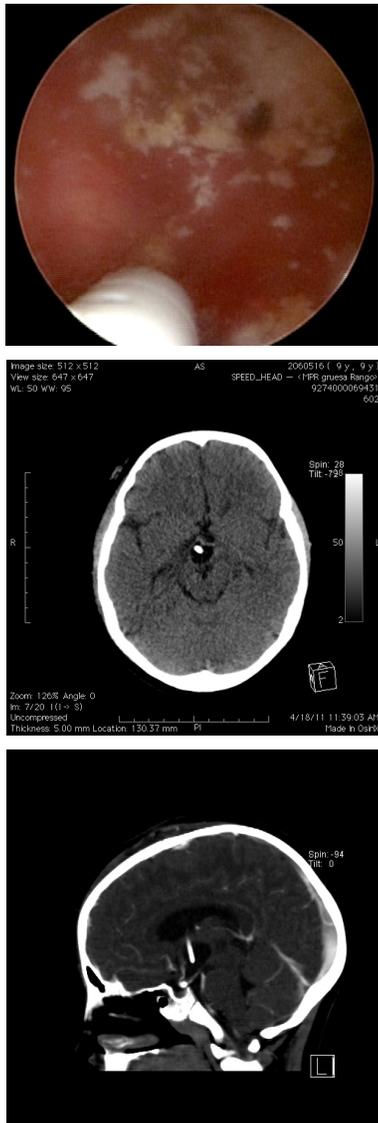
El 33.3% (2 casos) tuvieron al ingreso registrado un I.M.C. (Índice de Masa Corporal) igual o mayor a 30, diagnóstico de obesidad. La misma proporción de pacientes tenía documentado algún déficit neurológico distinto de afección a la vía visual, ya sea conductual o sensitivo-motor. Dos de los casos eran craneofaringiomas puramente quísticos (33.3%). Ambos se manejaron mediante la colocación de reservorios de Ommaya para quimioterapia intraquística. Ambos reservorios

terminaron

retirándose por infección del sitio operatorio (100%). El primer paciente pudo concluir las sesiones de aplicación de bleomicina sin efectos adversos, posteriormente presentó fiebre secundario a infección del quiste y requirió retiro del sistema. Al segundo paciente se tomó biopsia endoscópica y se fenestró el quiste al espacio subaracnoideo (Figuras 9 - 14) por lo que a pesar del retiro del reservorio se mantuvo estable en sus dimensiones. Actualmente se está administrando Interferón alfa subcutáneo a las dosis propuestas en la literatura para el craneofaringioma y la respuesta es favorable, libre de efectos adversos significativos. Ha referido síntomas gripales desde un inicio, tolerables, los cuales son frecuentemente reportados con el medicamento.



Figuras 10 y 11. Biopsia endoscópica de la interface tumor-hipotálamo.



Figuras 12, 13 y 14. Colocación asistida por endoscopia de reservorio intraquístico

Los otros cuatro pacientes (66.6%) en los cuales existía un componente sólido tumoral fueron sometidos a resección subtotal o parcial, descompresión de la vía visual y posteriormente enviados a radioterapia convencional. Las vías de acceso al tumor resportadas fueron la craneotomía pterional y el acceso transilviano, el abordaje frontal interhemisférico y la vía subfrontal lateral. La citorreducción tumoral mejoró la sintomatología de hipertensión intracraneana en todos los casos, así como la agudeza visual de manera subjetiva en 3 de los niños (50%).

No se registraron complicaciones durante las intervenciones quirúrgicas, excepto imposibilidad para remover porciones tumorales ampliamente calcificadas y que contenían ya sea a la arteria carótida interna o alguno de sus troncos principales. Los síntomas neurológicos de tipo sensitivo-motor revirtieron en su totalidad posterior a la citorreducción tumoral.

DISCUSIÓN

El tratamiento óptimo del craneofaringioma continúa evolucionando. La resección total, aún en casos con invasión hipotalámica fue considerada el estándar de oro durante muchos años^{2,10}. Actualmente se ha demostrado, de manera clara, que la calidad de vida del paciente pediátrico es mejor al enfocarse únicamente en preservar la visión y optar por vigilancia y manejo oncológico adyuvante ante una manipulación tumoral discreta^{10,12,14,32,33}.

Los resultados que arroja esta investigación hacen notar en primer lugar, que la población del Hospital General de México O.D. es equiparable en frecuencia y prevalencia de los tumores del sistema nervioso pediátrico a otras instituciones a nivel mundial, acorde a lo publicado en la literatura científica^{22,32,33}.

La relativa baja frecuencia con que se atienden pacientes de estas características hace muy difícil generar conclusiones con peso estadístico y validar propuestas de tratamiento, por lo mismo es necesario protocolizar y estandarizar su estudio y manejo (dentro de lo posible), así como difundir el mismo entre los especialistas involucrados en el manejo (radiólogos, patólogos, oftalmólogos, enfermería, endocrinólogos, oncólogos, neurólogos, etc).

El hecho de que la gran mayoría de los niños acuden a la primera valoración neuroquirúrgica con alteraciones visuales severas puede ser el reflejo no solo de una cadena de atención médica deficiente, sino de una pobre comunicación entre los distintos servicios de la institución pudiendo obviar los diversos trámites burocráticos en bien del paciente.

Otro punto importante es el porcentaje de reservorios de Ommaya que debieron retirarse por infección del sitio quirúrgico (100%). La manipulación constante para

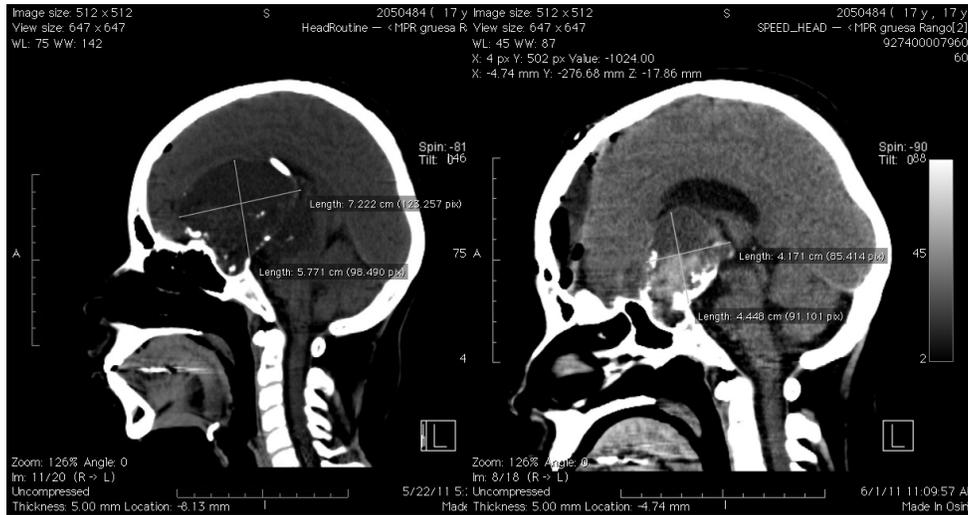


Imagen pre y postoperatoria de una paciente de 17 años de edad con pérdida de la visión en ojo izquierdo y monoplejía del brazo derecho. Posterior a la citorreducción recuperó la fuerza *ad integrum*.

la aplicación de quimioterapia intraquística no deja de ser una intervención a nivel del sistema nervioso, y se le debe dar la seriedad pertinente. Debe realizarse en quirófano, con todas las medidas de asepsia y antisepsia correspondientes⁶. Aún así es posible condicionar contaminación del material extraño. El uso de interferones ofrece la posibilidad de no requerir la colocación, sin embargo los costos son excesivos¹⁵.

Finalmente, la aplicación de la escala del Hospital Necker del Niño Enfermo³², es sencilla, fácilmente reproducible, y resulta útil en la toma de decisiones de los pacientes, independientemente de situaciones anatómicas complejas que resultan sin utilidad alguna.

CONCLUSIONES

El craneofaringioma es un tumor de histología benigna y de comportamiento maligno. Es correcto definirlo como una enfermedad crónica y degenerativa de la infancia, con implicaciones endocrinas, visuales, cognitivas y neurológicas.

La población pediátrica del Hospital General de México O.D. tiene similitud epidemiológica con lo publicado en la literatura mundial. Debemos contar con protocolos estrictos de estudio y manejo perioperatorio, que permitan agilizar su manejo, generar propuestas de tratamiento con peso estadístico así como contar con un mejor seguimiento de los niños a mediano y largo plazo.

REFERENCIAS

1. Alén JF, Boto GR, Lagares A, de la Lama A, Gomez PA, Lobato RD. Intratumoral bleomycin as treatment for recurrent cystic craniopharyngioma. Case report and review of the literature. *Neurocirugía* 2002;13:479-485.
2. Barajas M, Ramírez-Guzmán G, Rodríguez-Vázquez C, et al. Multimodal management of craniopharyngiomas: neuroendoscopy, microsurgery, and radiosurgery. *J Neurosurg (Suppl 5)* 2002;97:607-609.
3. Belen D, Er U, Yigitkanli K, Bolay H. Delayed neurotoxic complication of intracavitary bleomycin therapy for craniopharyngioma in a child who had previously undergone radiosurgery. Case report. *J Neurosurg.* 2007 May;106(5 Suppl):391-3.
4. Cáceres A. Intracavitary therapeutic options in the management of cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2005 Aug;21(8-9):705-18.
5. Campbell PG, McGettigan B, Luginbuhl A, Yadla S, Rosen M, Evans JJ. Endocrinological and ophthalmological consequences of an initial endonasal endoscopic approach for resection of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus.* 2010 Apr;28(4):E8.
6. Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, da Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2005 Aug;21(8-9):719-24.

7. Cavalheiro S, Di Rocco C, Valenzuela S, Dastoli PA, Tamburrini G, Massimi L, Nicacio JM, Faquini IV, Ierardi DF, Silva NS, Pettorini BL, Toledo SR. Craniopharyngiomas: intratumoral chemotherapy with interferon-alpha: a multicenter preliminary study with 60 cases. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr;28(4):E12.
8. Cuneo H, Rand C. *Brain Tumors of Childhood* 1st Ed. Blackwell Scientific Publications, 1952, England.
9. Dastoli PA, Nicácio JM, Silva NS, Capellano AM, Toledo SR, Ierardi D, Cavalheiro S. Cystic craniopharyngioma: intratumoral chemotherapy with alpha interferon. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011 Feb;69(1):50-5.
10. Elliott R, Wisoff J. Surgical management of giant pediatric craniopharyngiomas. *J Neurosurg Pediatrics* 2010;6:403-416.
11. Hargrave DR. Does chemotherapy have a role in the management of craniopharyngioma? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006 Apr;19 Suppl 1:407-12.
12. Honegger J, Tatagiba M. Craniopharyngioma surgery. *Pituitary*. 2008;11(4):361-73.
13. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, Hendson G, Strother D, Mercier C, Samson Y, Howes W, Bouffet E. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience. *Cancer*. 2007 May 15;109(10):2124-31.

- 14.Lerardi DF, Fernandes MJ, Silva IR, Thomazini-Gouveia J, Silva NS, Dastoli P, Toledo SR, Cavalheiro S. Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst.* 2007 Sep;23(9):1041-6.
- 15.Jakacki RI, Cohen BH, Jamison C, Mathews VP, Arenson E, Longee DC, Hilden J, Cornelius A, Needle M, Heilman D, Boaz JC, Luerssen TG. Phase II evaluation of interferon-alpha-2a for progressive or recurrent craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 2000 Feb;92(2):255-60.
- 16.Jiang R, Liu Z, Zhu C. Preliminary exploration of the clinical effect of bleomycin on craniopharyngiomas. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2002;78(2):84-94.
- 17.Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. *Endocr Rev.* 2006 Jun;27(4):371-97.
- 18.Kawamata T, Amano K, Aihira Y, Kubo O, Hori T. Optimal treatment strategy for craniopharyngiomas based on long-term functional outcomes of recent and past treatment modalities. *Neurosurg Rev* 2010;33:71-81.
- 19.Keating R, Goodrich JT, Parker R. *Tumors of the pediatric nervous system.* 1st ed. Thieme Ed. 2001 New York, NY.
- 20.Kiehna EN, Merchant TE. Radiation therapy for pediatric craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 2010 Apr;28(4):E10.

21. Kim SD, Park JY, Park J, Lee JB, Kim SH, Lim DJ. Radiological findings following postsurgical intratumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 Apr;109(3):236-41.
22. Komotar RJ, Roguski M, Bruce JN. Surgical management of craniopharyngiomas. *J Neurooncol*. 2009 May;92(3):283-96.
23. Lafay-Cousin L, Bartels U, Raybaud C, Kulkarni AV, Guger S, Huang A, Bouffet E. Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic craniopharyngioma. Report of three cases. *J Neurosurg*. 2007 Oct;107(4 Suppl):318-23.
24. Liubinas SV, Munshey AS, Kaye AH. Management of recurrent craniopharyngioma. *J Clin Neurosci*. 2011 Apr;18(4):451-7.
25. Linnert M, Gehl J. Bleomycin treatment of brain tumors: an evaluation. *Anticancer Drugs*. 2009 Mar;20(3):157-64.
26. Merchant TE, Kiehna EN, Sanford RA, Mulhern RK, Thompson SJ, Wilson MW, et al.: Craniopharyngioma: the St. Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:533–542.
27. Minniti G, Esposito V, Amichetti M, Enrici RM. The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev*. 2009 Apr;32(2):125-32
28. Müller HL. Childhood craniopharyngioma--current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Nov;6(11):609-18.

- 29.Müller HL. Childhood craniopharyngioma: current controversies on management in diagnostics, treatment and follow-up. *Expert Rev Neurother*. 2010 Apr;10(4):515-24.
- 30.Pettorini BL, Tamburrini G, Massimi L, Caldarelli M, Di Rocco C. Endoscopic transventricular positioning of intracystic catheter for treatment of craniopharyngioma. Technical note. *J Neurosurg Pediatr*. 2009 Sep;4(3):245-8.
- 31.Pettorini BL, Frassanito P, Caldarelli M, Tamburrini G, Massimi L, Di Rocco C. Molecular pathogenesis of craniopharyngioma: switching from a surgical approach to a biological one. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr;28(4):E1.
- 32.Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg (1 Suppl Pediatrics)* 2007;106:3-12.
- 33.Raimondi A. *Pediatric Neurosurgery: Theoretical Principles. Art of Surgical Techniques*. 2nd edition. 1998. Springer.
- 34.Sands SA, Milner JS, Goldberg J, Mukhi V, Moliterno JA, Maxfield C, et al. Quality of life and behavioral follow-up study of pediatric survivors of craniopharyngioma. *J Neurosurg* 2005;103:302–311.
- 35.Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr;28(4):E13.

36. Sughrue M, Yang I, Kane A, Fang S, Clark A, Aranda D, Barani I, Parsa A. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol* 2011;101:463-476.
37. Takahashi H, Yamaguchi F, Teramoto A. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children. *Childs Nerv Syst*. 2005 Aug;21(8-9):701-4.
38. Tsang WY. Only adamantinomatous but not papillary type of craniopharyngioma is associated with beta-catenin mutation. *Adv Anat Pathol* 2004;11:223.
39. Vaquero J, Zurita M, de Oya S, Coca S, Morales C, Salas C. Expression of vascular permeability factor in craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1999;91:831-834.
40. Veeravagu A, Lee M, Jiang B, Chang SD. The role of radiosurgery in the treatment of craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr;28(4):E11.
41. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System (IARC WHO Classification of Tumours), The International Agency for Research on Cancer, D.N. Louis, H. Ohgaki, O.D. Wiestler, et al. 4th edition, 2007
42. Wisoff J, Jane J, Selman W, Fahlbusch R. Introduction: Craniopharyngioma. *Neurosurg Focus* 2010; 28 (4): 1.
43. Yang I, Sughrue ME, Rutkowski MJ, Kaur R, Ivan ME, Aranda D, Barani IJ, Parsa AT. Craniopharyngioma: a comparison of tumor control with various treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2010 Apr;28(4):E5.

44.Yomo S, Hayashi M, Chernov M, Tamura N, Izawa M, Okada Y, Hori T, Iseki H. Stereotactic radiosurgery of residual or recurrent craniopharyngioma: new treatment concept using Leksell gamma knife model C with automatic positioning system. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87(6):360-7.

45.Zada G, Laws E. Surgical management of craniopharyngiomas in the pediatric population. *Horm Res Paediatr* 2010;74:62–66.

46.Zada G, Lin N, Ojerholm E, Ramkissoon S, Laws ER. Craniopharyngioma and other cystic epithelial lesions of the sellar region: a review of clinical, imaging, and histopathological relationships. *Neurosurg Focus.* 2010 Apr;28(4):E4