



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA COMPLEJO REGIONAL SUR
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD DE MEDICINA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR SILVESTRE FRENK FREUND”**



“HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE CRANEOFARINGIOMAS EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

PRESENTA:

TRUJILLO VARGAS YARELLI

Medico Pasante de la Escuela de Medicina Complejo Regional Sur BUAP

Email: yareetrujillo9.yt@gmail.com

Teléfono: 2381451710

TUTOR:

Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes

Jefa del servicio de Patología Pediátrica SNI1

Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN Siglo XXI”

alicia.siordia@imss.gob.mx

Tel. 5556276900 ext. 22350

COLABOLADORES:

Dr. José Orlando Cuallo Cinta

Coordinador de la Escuela de Medicina Complejo Regional Sur BUAP

Email: orlandocuallo@hotmail.com

Tel. 2381191711

Dra. Patricia Piña Sánchez

Medico adscrito a la UMAE SNI1 Departamento de Investigación Oncológica

Hospital de Oncología CMN SXXI

Email: patricia1307@yahoo.com.mx

Tel. 5534555564



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UMAE Pediatría Centro Médico Siglo XXI
"Dr. Silvestre Frenk Freund"
Dirección de la UMAE
División de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento
Departamento Anatomía Patológica

MAE. MARIA DEYSI TAPIA ALVAREZ
PARA: COORDINADOR DE TITULACIÓN
COMPLEJO REGIONAL SUR BUAP
DE: DRA. ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES
JEFA DE ANATOMIA PATOLOGICA

Ref. 371101200205/ 018/2023

Fecha: Ciudad de México, a 14 DE
Febrero 2023

ASUNTO: Voto probatorio carta aval de impresión de tesis

Por medio de la presente y con relación a la asignación como asesores del pasante: **YARELLI TRUJILLO VARGAS** con número de matrícula **201509105**, quien suscribe, manifiesto mi **VOTO PROBATORIO** para avalar la presente tesis, que al respecto se titula "**HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE CRANEOFARINGIOMAS EN UNA POBLACION PEDIATRICA**", ya que se considera reúne los lineamientos necesarios para tal efecto.

Sin otro particular le reitero mis consideraciones.

ATENTAMENTE.


ALICIA GEORGINA SIORDIA REYES
Jefe del Servicio de Patología
UMAE Hospital de Pediatría CMNSXXI
"Dr. Silvestre Frenk Freund"



SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3603**.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 042**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA **Viernes, 08 de julio de 2022**

M.C. Alicia Georgina Siordia Reyes

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **"HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE CRANEOFARINGIOMAS EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3603-026

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidenta del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Imprimir

IMSS

REGULACIÓN Y PARTICIPACIÓN SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, y con maestros me refiero a todos los doctores que durante toda la carrera me enseñaron, me llevaron por el camino del aprendizaje constante, la disciplina día a día, el amor y pasión por la medicina. A todos aquellos que observando su trabajo, su trato con los pacientes, su sabiduría, me hicieron valorar la fortuna y la importancia del conocimiento para poder ayudar con su dolor y enfermedad a otras personas. Los que causaron en mí una gran admiración y marcaron mi carrera con pequeños momentos durante la practica para poder seguir motivada durante el resto de mi carrera. A mis amigos y compañeros de la carrera, que me acompañaron en esta gran aventura y a compartir la misma pasión y los mismos deseos.

Gracias a todos los que formaron parte de este proyecto, amigos residentes y doctores adscritos que me enseñaron tanto durante este año y a los colaboradores, porque sin ellos nunca habría sido posible llegar hasta aquí.

A mi tutora, la doctora Georgina Siordia por su apoyo incondicional, por llevarme de la mano en todo el proceso y por compartir sus conocimientos.

Trujillo Vargas Yarelli

DEDICATORIA

A mis padres, por todo el apoyo que me brindaron durante toda la carrera, desde que decidí iniciar hasta el final, por su paciencia y amor incondicional que siempre fue un sostén muy importante para mi y para continuar mi camino.

A la persona que desde pequeña me hizo sentir la necesidad de ser doctora y velar por la salud de las personas que están cerca de mí, que lo que le sucedió despertó en mi la curiosidad y el aliento en mi corazón de estudiar esta carrera, hasta el cielo mi chiquita hermosa, con todo mi amor, mi primita Hani.

A mi sobrino Alex que fue la luz de mi vida desde que apareció, que me enseñó a estar del otro lado, me hizo ver cosas que jamás entiendes en la facultad hasta que estas ahí, de lado de la enfermedad, y sobre todo me hizo descubrir el mas grande amor por esta carrera, a no rendirme nunca, me demostró día a día que todo el esfuerzo valía la pena cuando ves a un paciente sonreír o sanar, y que se convirtió en mi mas gran de motivación por siempre.

Al resto de mi familia, hermanos, a mi abuelita Rebeca, tíos, tías, el resto de mis abuelitos, primos, amigos y las personas que siempre creyeron en mí, que siempre estuvieron ahí para alentarme, escucharme, aludirme y echarme porras durante todo este proceso.

Gracias porque sin cada uno de ustedes en particular, no hubiera sido lo mismo.

INDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	8
2. INTRODUCCION	12
EPIDEMIOLOGIA.....	13
EMBRIOLOGIA	14
FACTORES GENETICOS.....	16
LOCALIZACION.....	18
CLINICA	19
ESTUDIOS DE IMAGEN	21
MACROSCOPIA E HISTOPATOLOGIA	23
INMUNOFENOTIPO.....	29
DIAGNOSTICO	33
Tabla 1. Craneofaringioma Adamantinomatoso.....	33
Tabla 2. Craneofaringiomas Papilar.....	33
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	34
TRATAMIENTO.....	36
3. ANTECEDENTES	39
3.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	41
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	42
HIPOTESIS	¡Error! Marcador no definido.
OBJETIVOS.....	43
MATERIAL Y METODOS	44
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA.....	44
DISEÑO DEL ESTUDIO	46
RECOLECCION DE DATOS.....	46
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
Tipo de investigación	48
Tipos de diseños	48
Características del estudio	48
Universo:	48

UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	48
Métodos de muestreo	48
Tamaño de la muestra:	48
CRITERIOS DE ENTRADA (INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN).....	49
Tabla 3. VARIABLES EN ESTUDIO	49
ASPECTOS ÉTICOS.....	51
Riesgo de investigación.	51
Confidencialidad.	52
RESULTADOS	54
DISCUSIÓN	65
CONCLUSIONES	71
ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	77
GLOSARIO	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

1. RESUMEN

El craneofaringioma esta descrito por la OMS como un tumor epitelial benigno, parcialmente quístico de la región selar, presumiblemente derivado del epitelio de la bolsa de Rathke y categorizado como grado I. El craneofaringioma representa 3-4% de todas las neoplasias intracraneales, 15% de los tumores supraselares, 50% de los tumores selares en pediatría, es el tercer tumor intracraneal no glial más común y el más frecuente que afecta la región hipotálamo-hipofisiaria. Existen 2 tipos, el adamantinoso y el papilar, ambos muestran diferenciación escamosa, pero presentan localización diferente, tienen características radiológicas, histológicas, genéticas y perfiles de metilación distintas. El craneofaringioma adamantinoso es un tumor epitelial escamoso sólido y quístico mixto con retículo estrellado y queratina húmeda, generalmente localizado en el eje hipotalámico-pituitario y caracterizado por mutaciones activadoras de *CTNNB1*. La forma adamantinomatosa es la más frecuente 85%-90%, y predomina en niños en 95% con picos bimodales de incidencia entre los 5 y 10 años y los 50-60 años. El craneofaringioma papilar es un tumor epitelial escamoso no queratinizante, sólido o parcialmente quístico, que se desarrolla en la región infundibulotuberal del piso del tercer ventrículo, con mayor frecuencia en adultos, y se caracteriza por

mutaciones BRAF p.V600E. El craneofaringioma papilar es principalmente una enfermedad de adultos incidencia máxima en pacientes de 30 a 59 años, surgen en pacientes pediátricos solo en raras ocasiones. No hay predilección sexual reportada.

Objetivo: Identificar la frecuencia de craneofaringiomas en una población pediátrica. y reclasificar en base hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos.

Metodología: Se realizó un estudio transversal descriptivo retrospectivo de craneofaringiomas que se han estudiado en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, de 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021; Seleccionando los reportes histopatológicos con diagnóstico de craneofaringioma, se corrobora el diagnóstico de craneofaringioma de acuerdo con los criterios histológicos y clasificación vigentes establecidos por la OMS 2021. Se realizaron microarreglos, se utilizaron reacciones de inmunohistoquímica para β -catenina nuclear deberá presentar una inmunorreacción positiva (café oscuro) en el tejido que pertenezca a craneofaringioma adamantinomatoso. Se realizo una búsqueda exhaustiva en los expedientes clínicos para determinar cuál fue la terapéutica, la recidiva, sobrevida global y libre de enfermedad.

Recursos e infraestructura: Humanos, Yarelli Trujillo Vargas, médico pasante de servicio social. Asesor de tesis: Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes Colaboradores; Dr. José Orlando Cuallo Cinta, Dra. Patricia Piña Sánchez. Materiales: Archivos de reportes del laboratorio de anatomía patológica del periodo 01 enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021. Como equipo se requerirá microscopio del servicio de anatomía patológica, laptop personal, Unidad de almacenamiento externo USB.

Software: Microsoft Word 2016, Microsoft Excel 2016, Mendeley Reference Manager v2.65.0, IBM SPSS v26.0 Financieros: En su totalidad por el responsable de tesis, quién se hará cargo de todos los recursos materiales citados y demás gastos que deriven.

Estadística: Los resultados se expresaron en tablas que incluyen todas las variables y, en base a ellos se llevó a cabo la discusión de dichos resultados.

Ética: De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: Con riesgo mínimo y se realizará bajo los principios éticos y legales expresados en el Código de Nurnberg, la Declaración de Helsinki 2013 y el informe Belmont; además de conformidad con el título quinto de la investigación para la Salud de la Ley General de Salud vigente en México.

Resultados: Se identificaron en total 46 casos de pacientes con diagnóstico de craneofaringiomas en el departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021, de los cuales se eliminaron 12 ya que 7 no contaban con el material necesario (bloques y laminillas) 4 casos únicamente contaban con improntas y 1 se identificó con tejido no valorable por lo que se consideró material no apto para realizar inmunohistoquímica. Debido a lo anterior únicamente se incluyeron 34 casos en el estudio. El estudio de inmunohistoquímica identificó que 34 de los tumores

presentaron positividad citoplasmática, 30 positividad citoplasmática y nuclear y en 4 positividad nuclear únicamente.

Conclusiones: La frecuencia de craneofaringiomas en la población pediátrica del hospital de Pediatría CMN Siglo XXI corresponde al 8.4%. (46/544) el sexo que predominó fue el masculino, con relación 1: 0.54. El 100% de nuestra población, histológica e inmunohistoquímicamente fueron de la variedad adamantinomatosa. Todos los casos mostraron positividad nuclear, citoplasmática y nuclear en 30 casos.

Palabras clave: Craneofaringioma, adamantinomatoso, inmunohistoquímica, pediatría.

2. INTRODUCCION

El craneofaringioma ha sido descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "tumor epitelial escamoso benigno, parcialmente quístico de la región selar, presumiblemente derivado del epitelio de la bolsa de Rathke" y se clasifica como un Grado I de la OMS. [2]

Anteriormente, los craneofaringiomas papilares y adamantinomatosos se consideraban subtipos de una misma lesión. Actualmente, se clasifican como tipos distintos, cada uno discutido en su propia sección según la OMS. Esto debido a que, aunque ambos surgen en la misma ubicación en general y muestran diferenciación escamosa, se clasifican por separado, porque tienen características demográficas clínicas y radiológicas, hallazgos histopatológicos, alteraciones genéticas y perfiles de metilación distintos.

El craneofaringioma adamantinoso es un tumor epitelial escamoso sólido y quístico mixto con retículo estrellado y queratina húmeda, generalmente localizado en el eje hipotalámico-pituitario y caracterizado por mutaciones activadoras de *CTNNB1*.

Por otro lado, el craneofaringioma papilar es un tumor epitelial escamoso no queratinizante, sólido o parcialmente quístico, que se desarrolla en la región infundibulotuberal del piso del tercer ventrículo, con mayor frecuencia en adultos, y se caracteriza por mutaciones BRAF p.V600E.

EPIDEMIOLOGIA

El craneofaringioma representa 1.2 al 4.6% de todas las neoplasias intracraneales, 15% de los tumores supraselares, 50% de los tumores selares en pediatría, el tercer tumor intracraneal no glial más común y el más frecuente que afecta la región hipotálamo-hipofisiaria. Aunque son raros los craneofaringiomas congénitos comprenden alrededor del 7% de todos los tumores cerebrales congénitos.[5]

La forma adamantinomatosa es la más frecuente 85%-90%, y predomina en niños en 95% con picos bimodales de incidencia entre los 5 y 10 años y los 50-60 años. [1] [3] Este subtipo tiene una incidencia del 12.5 por cada 10, 000 niños nacidos vivos. [2]

Los craneofaringiomas adamantinomatosos son las neoplasias intracerebrales no neuroepiteliales más comunes en los niños (representan del 5 al 11 % de los tumores intracraneales en este grupo de edad. [10]

Los craneofaringiomas papilares constituyen del 1,2 al 4,6 % de todos los tumores intracraneales, con incidencia de 0,5 a 2,5 casos por millón de años persona [11].

El craneofaringioma papilar es principalmente una neoplasia de adultos, con incidencia máxima en pacientes de 30 a 59 años, surgen en pacientes pediátricos solo en raras ocasiones. No hay predilección de género reportada. [11].

EMBRIOLOGIA

Durante el desarrollo embrionario, la adenohipófisis está formada por una bolsa de epitelio ectodérmico que forma el techo del estomodeo (“divertículo de Rathke”). Este epitelio entra en contacto con una evaginación descendente de neuroepitelio de la región infundibular del piso del tercer ventrículo, el cual posteriormente dará a lugar a la neurohipófisis y al tallo infundibular. Hacia la quinta semana de gestación, la bolsa de Rathke se ha alargado y se contrae en el epitelio oral, formando un conducto faringohipofisario. Este remanente de la bolsa de Rathke se separa del epitelio oral durante las semanas 6 a la 8. La involución de la hendidura de Rathke se produce durante la séptima semana de gestación, persistiendo el conducto faringohipofisario en alrededor del 33% de los casos y extendiéndose desde el suelo de la silla turca hasta el vómer. Los restos de este conducto pueden dar lugar a craneofaringiomas, como lo sugirió por primera vez Erdheim (1904). Además, la ubicación de los restos del conducto faringohipofisario ayuda para explicar la ubicación supraselar de la mayoría de los craneofaringiomas. Se cree que los

craneofaringiomas adamantinomatosos surgen de la transformación neoplásica de los restos embrionarios y la involución de la bolsa de Rathke. [2]

También se cree que la expresión de β -catenina oncogénica en precursores embrionarios tempranos y en poblaciones de células madre de la hipófisis impulsa la formación de tumores que se asemejan al craneofaringioma adamantinomatoso.[7] Los progenitores positivos para SOX2 también pueden ser la base de la formación de craneofaringiomas papilares y quistes de hendidura de Rathke. Poblaciones de células madre similares para craneofaringiomas papilares y adamantinomatosos pueden explicar patrones compartidos de expresión de citoqueratina células dispersas que expresan hormonas hipofisarias, cromogranina A y hCG; y la presencia ocasional de fenotipos de quistes y tumores transicionales mixto. [2]

Se ha sugerido una teoría “metaplásica” de tumorigénesis para la variante papilar. Los craneofaringiomas se derivan de la transformación metaplásica del epitelio escamoso diferenciado que se encuentra en las papilas que forma parte de la glándula pituitaria anterior o tallo pituitario [2]

FACTORES GENETICOS

Los recientes avances en la clasificación molecular de los craneofaringiomas han proporcionado más información sobre los posibles orígenes de este tumor. Su naturaleza neoplásica está respaldada por estudios que confirman la clonalidad. [2]

La vía canónica de WNT/ β -catenina juega un papel crucial en la proliferación, diferenciación y migración celular, y en el establecimiento del eje dorsoventral del tubo neural durante la embriogénesis de vertebrados. La vía WNT se activa cuando el ligando WNT se une a un complejo receptor de la superficie celular que está compuesto por Frizzled (Fz) y con la proteína relacionada en el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP), que también está unida a Disheveled (DSH) y axina en el lado citoplasmático de la membrana celular. Cuando WNT se une a este complejo receptor, la β -catenina está en un estado no fosforilado, se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde promueve el crecimiento y la motilidad celular. En ausencia de WNT, la axina se libera del complejo receptor de la superficie celular y forma un complejo citoplásmico con el glucógeno sintasa

cinasa-3b (GSK-3b) y la proteína coli de la poliposis adenomatosa (APC). Este complejo axina/GSK-3b-APC funciona para fosforilar la β -catenina, dirigiendo así a esta última para la degradación proteosomal mediada por ubiquitina, de modo que en ausencia de activación de WNT, la β -catenina no se acumula en el núcleo. Por lo tanto, la demostración de la localización nuclear de la β -catenina mediante estudios inmunohistoquímicos respalda la activación de la vía WNT. [2]

Se han informado casos aislados de craneofaringioma adamantinoso asociados con poliposis adenomatosa familiar 1 que carecen de mutación *CTNNB1* y en su lugar albergan mutación *APC* de línea germinal con pérdida somática de heterocigosidad [8]

Las vías moleculares de la tumorigénesis del craneofaringioma papilar se comprenden menos que la variante adamantinomatosa. Casi todos los craneofaringiomas papilares tienen mutaciones *BRAF* p.V600E que conduce a la activación de la vía MAPK/ERK y no se han informado otras mutaciones recurrentes. [9]

Los paralelismos histológicos y moleculares en los tumores odontogénicos sugieren células de origen y mecanismos de patogenia similares, y explican la presencia ocasional de dientes en el craneofaringioma adamantinoso. De acuerdo con la histología distinta y las mutaciones impulsoras en el craneofaringioma papilar (mutaciones *BRAF* p.V600E) y el craneofaringioma adamantinoso (*CTNNB1*), los tumores también muestran distintos perfiles transcripcionales y de metilación [9]

LOCALIZACION

A pesar de la designación del Grado I de la OMS, la tendencia de los craneofaringiomas (especialmente del tipo adamantinoso) es a adherirse e invadir estructuras circundantes, como el tallo infundibular, hipotálamo y vasos basales, creando desafíos clínicos significativos.[2]

Los craneofaringiomas adamantinosos surgen en cualquier lugar a lo largo del canal craneofaríngeo, pero la mayoría ocurre en la región selar e infundibulotuberal. Predomina en 95% el componente supraselar (7 de cada 10), mientras que los craneofaringiomas puramente intraselares son menos comunes (5%). Ocasionalmente, un tumor se extiende hacia la fosa anterior (9%), media (8%) o posterior (12%).[7] También pueden surgir en el tercer ventrículo, pineal glándula, cisura de Silvio y ángulo pontocerebeloso. [2]

Los craneofaringiomas papilares surgen en cualquier lugar a lo largo del eje hipotalámico-hipofisario, pero existe una fuerte predilección por la localización

intrínseca dentro del infundíbulo y el tuber cinereum del piso del tercer ventrículo. Pueden expandirse hacia la cavidad del tercer ventrículo y pueden ubicarse completamente dentro del ventrículo por encima de un suelo ventricular intacto. La afectación intraselar no es común. [8]

CLINICA

La sintomatología más frecuente deriva de la naturaleza expansiva y del desarrollo de la hipertensión intracraneal que genera cefalea (70%) irritabilidad, náuseas, vómitos, papiledema e incluso macrocefalia si las suturas craneales no están cerradas. Alteraciones visuales se producen en 50% de los casos, debido a la hipertensión intracraneal o al efecto masa que inducen cambios en la vascularización de los nervios ópticos y pueden resultar en la pérdida de visión permanente. Las alteraciones de la función motora de los pares (II, IV Y VI) secundaria a la invasión de los senos cavernosos. [3]

La hidrocefalia (20-38%) está presente sobre todo en niños (50% al diagnóstico) pero esto sucede en los casos que afecta al tercer ventrículo.

En la infancia, la afección endocrina es mucho más evidente ya que la disfunción hipotalámico-hipofisiaria afecta el desarrollo y el crecimiento, pero al ser de

crecimiento lento los síntomas son insidiosos e inespecíficos, lo que retrasa el diagnóstico. La obesidad talámica es una secuela frecuente de inicio en la infancia, el síndrome diencefálico, conduce a la pérdida de peso severa y la caquexia, también puede ocurrir como trastorno hipotalámico, observado en 4.3% de 485 pacientes reportados en el registro alemán del craneofaringioma infantil. [1]

En los craneofaringiomas papilares, casi todos los pacientes tienen alguna evidencia de hipopituitarismo (ya sea parcial o panhipopituitarismo, en proporción de 70:30) que se manifiesta como hipotiroidismo (80%), hipogonadismo hipogonadotrópico (56%), hipocortisolemia (50%) y deficiencia de la hormona del crecimiento (20%). También se observa hiperprolactinemia por efecto tallo (en el 30% de los casos). La diabetes insípida es una manifestación primaria en 25% de los pacientes, y en 70% de esos pacientes se desarrolla de nuevo después de la cirugía. [12]

ESTUDIOS DE IMAGEN

Los craneofaringiomas no son lesiones que se Las características macroscópicas son de componente quístico-sólida (46-64%) con diversos grados de calcificación (en palomitas de maíz) [3]. A grandes rasgos, cerca del 50 % de todos los craneofaringiomas son quísticos, el 15 % son sólidos y el resto contiene elementos tanto quísticos como sólidos.[2].

Mediante la TAC se pueden demostrar claramente las calcificaciones (90%) y evaluar el tamaño y las relaciones anatómicas del tumor sobre todo con técnicas de alta resolución, lo que nos puede orientar para hacer correlación con la sintomatología y la clínica. [3]

La RM delimita, además del tamaño, la extensión tumoral, la infiltración de hipotálamo y tercer ventrículo y además de secuencias potenciales en T1 y T2, el

edema perineural, la gliosis reactiva y la invasión tumoral (línea de hiperintensidad parenquimatosa) siendo la prueba de elección para planificar el abordaje quirúrgico. [3]

En la RM que hay en literatura mundial, los craneofaringiomas típicos en pacientes pediátricos aparecen en RM predominantemente como tumores supraselares multiquísticos; las áreas quísticas pueden ser iso, hiper o hipo intesas en relación al tejido cerebral en la secuencia de T1, lo cual está relacionado al gran contenido de proteínas. En T2 tanto el componente sólido y quístico tienden a ser hiperintensos, después de la administración de Gadolinio la porción sólida presenta un reforzamiento heterogéneo, la pared de las áreas quísticas casi siempre refuerza. Las calcificaciones en pediatría pueden no ser perceptibles, aunque en eco de gradiente puede demostrar efectos de componentes de calcificación; ocasionalmente los craneofaringiomas son predominantemente sólidos, típicamente sin calcificaciones, los sólidos usualmente tienden a ser de componente papilar histológicamente con una apariencia heterogénea. [4]

Los tumores homogéneos, hipointensos en T1 (o hiperintensos si poseen metahemoglobina y material proteinaceo) e hiperintensos en T2, que no se realzan tras contraste, indican una naturaleza fundamentalmente quística (colesterol, queratina). Los tumores heterogéneos o hipointensos en T1, y con realce tras gadolinio o en T2. Las calcificaciones pueden visualizarse como zonas de baja señal en T1 y T2. [3]

MACROSCOPIA E HISTOPATOLOGIA

Los craneofaringiomas adamantinomatosos son sólidos y quísticos. Los quistes dan un aspecto esponjoso a la lesión, pueden contener líquido similar al aceite de máquina que está compuesto de material similar al colesterol birrefringente y descamado, restos de queratina suelen verse de color marrón verdoso oscuro. La liberación de este material líquido denso debido a la ruptura espontánea del quiste o durante la cirugía puede ser causa de meningitis química. Los cambios secundarios son comunes, como fibrosis, gliosis, calcificaciones y depósito de colesterol. Hay diversos grados de calcificación que ocasionalmente se manifiestan como formación ósea focal. Las masas lobuladas tienen superficies irregulares que se adhieren fuertemente a las estructuras circundantes.[3]

Histológicamente se compone de nidos, lóbulos, cintas, verticilos nodulares y trabéculas irregulares de epitelio que generalmente están incrustados dentro del tejido cerebral adyacente gliótico que dan aspecto xantogranulomatoso, este proveniente de la ruptura de un quiste. La capa basal del epitelio se compone de una fila compacta de núcleos de células tumorales que se denomina apiñamiento periférico o “empalizada” de manera prominente, que da paso a una disposición suelta de células epiteliales denominada “retículo estrellado”. Las características degenerativas como fibrosis, calcificación y nódulos//verticilos de restos anucleados de células escamosas fantasmales se denominan “queratina húmeda” y son muy comunes. [7] En algunas transiciones puede aparecer epitelio escamoso estratificado delgado, especialmente en áreas de degeneración de quistes. Los quistes suelen estar revestidos por epitelio plano y atenuado. La actividad mitótica es baja y normalmente se limita a la capa epitelial basal. Las acumulaciones de queratina húmeda eosinofílica son un sello distintivo del craneofaringioma y, en algunos casos, pueden dominar el cuadro histológico. De hecho, la descamación de la queratina húmeda puede incitar a un extraño. [4]

La reacción gliótica en el cerebro adyacente con abundancia de fibras de Rosenthal, correspondientes a depósitos proteináceos hipereosinofílicos compuestos de GFAP (proteína ácida fibrilar glial) y β -catenina (Wisniewski y Goldman, 1998). [8]

Una característica degenerativa secundaria es la reacción xantogranulomatosa al material del quiste roto, que se caracteriza por hendiduras de colesterol, depósitos de hemosiderina, células de xantoma, células gigantes multinucleadas, e infiltrados linfoplasmocitarios. Esta reacción extensa puede constituir un componente sustancial (a veces casi total) del material extirpado quirúrgicamente, lo que requiere

una búsqueda cuidadosa de epitelio identificable residual y queratina húmeda, ya que algunos xantogranulomas de la región selar están asociados con un quiste de hendidura de Rathke roto/hemorrágico. [2]

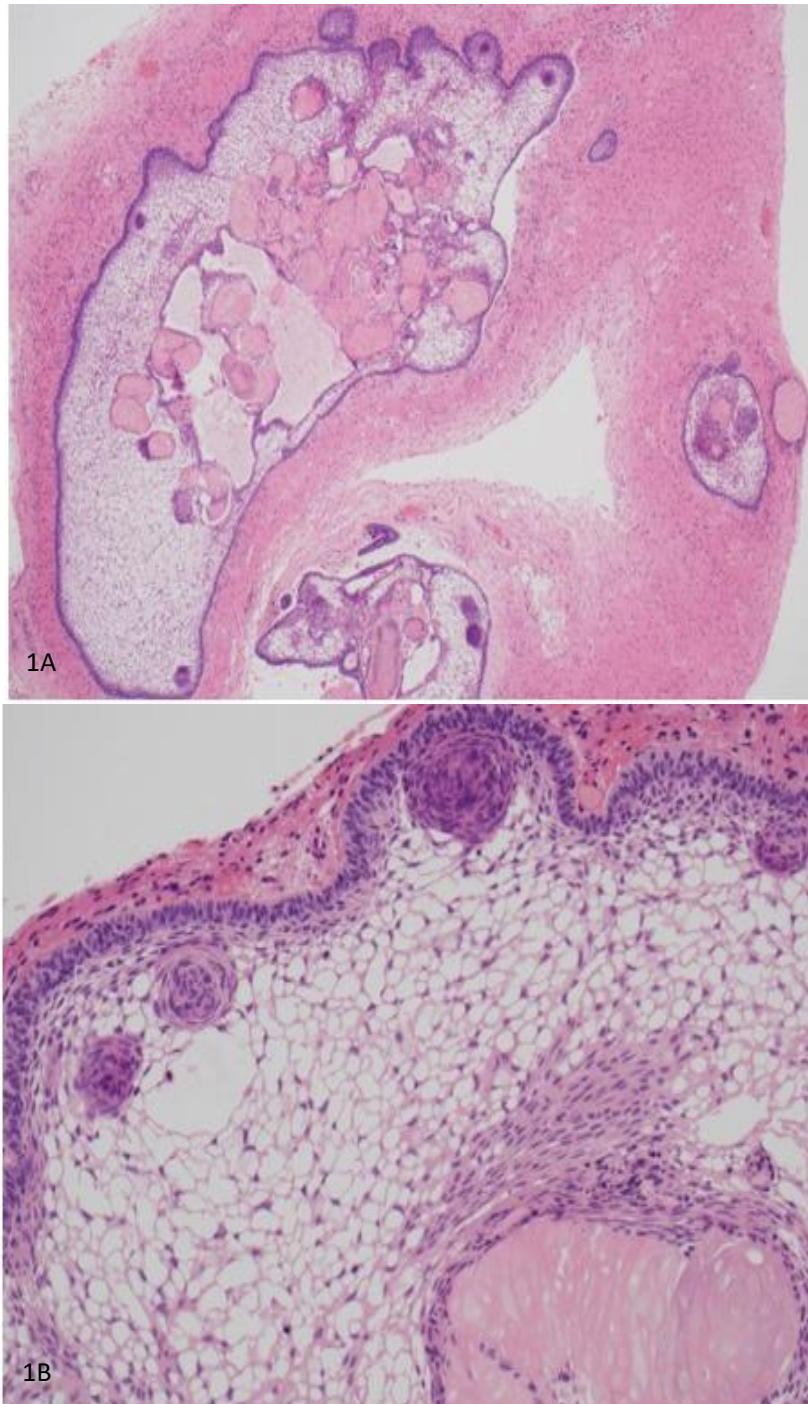


Fig. 1A Islas de tumor con proyecciones digitiformes al tejido cerebral circundante con acumulo central de nódulos de queratina; HE x40.

Fig. 1B Craneofaringioma adamantinomatoso. Epitelio bien diferenciado con empalizada periférica, verticilos nodulares y áreas microquísticas pálidas denominadas "retículo estrellado", así como un nódulo de "queratina húmeda" eosinófila pálida (parte inferior derecha); Aumento HE x200.

La progresión histológica maligna en el craneofaringioma adamantinomatoso es extremadamente rara y, por lo general, solo se desarrolla después de recurrencias múltiples y radioterapia, a menudo décadas después del primer diagnóstico. Suele ser un carcinoma de células escamosas. [8] Otros casos se han interpretado como un carcinoma odontogénico de células fantasma, carcinoma mioepitelial y carcinoma ameloblástico [18]. Criterios específicos de malignidad en craneofaringioma no se han definido, pero se ha sugerido una actividad mitótica alta, un índice de marcaje Ki-67 (MIB-1) elevado, atipia celular, núcleos hiper cromáticos, invasión vascular, crecimiento infiltrativo y necrosis coagulativa. La transformación maligna del craneofaringioma es rara y se asocia con un mal pronóstico. Aunque hay pocos estudios de características moleculares que pronostiquen un peor resultado, los tumores con mutaciones *en CTNNB1* p.T41 o deleciones focales de Xq28 pueden estar asociados con un peor resultado.

[11]

Los craneofaringiomas papilares tienden a ser predominantemente sólidos o mixtos sólido/quísticos, pero una pequeña proporción también puede ser principalmente quístico; estos generalmente tienen un nódulo sólido similar a una coliflor y su contenido se describe como viscoso y amarillo. Las calcificaciones generalmente están ausentes. Los tumores son generalmente circunscritos, esféricos y no muy adheridos al tejido cerebral circundante. La superficie puede tener un patrón papilar.

[8]

Los craneofaringiomas papilares tienen epitelio escamoso maduro no queratinizante que cubre núcleos fibrovasculares o una pared de quiste. El retículo estrellado y la queratina escamosa y húmeda están ausentes. El hacinamiento está presente en la capa de células basales, pero no hay empalizada pronunciada. Están presentes verticilos epiteliales y de colágeno, pero son distintos de los del craneofaringioma adamantinomatoso. Las mitosis son poco frecuentes. La interface tumor-cerebro está bien delimitada y no hay protuberancias invasivas. Componente inflamatorio constituido por neutrófilos infiltrantes son comunes; linfocitos T y macrófagos también están presentes en los núcleos fibrovasculares y el epitelio tumoral. Un tercio de los casos, hay grupos únicos o pequeños de células caliciformes positivas para PAS dentro del epitelio escamoso, y en pequeño número de casos hay regiones de epitelio ciliado. Estas características histológicas se superponen a las de los quistes de hendidura de Rathke con metaplasia escamosa extensa. [11]

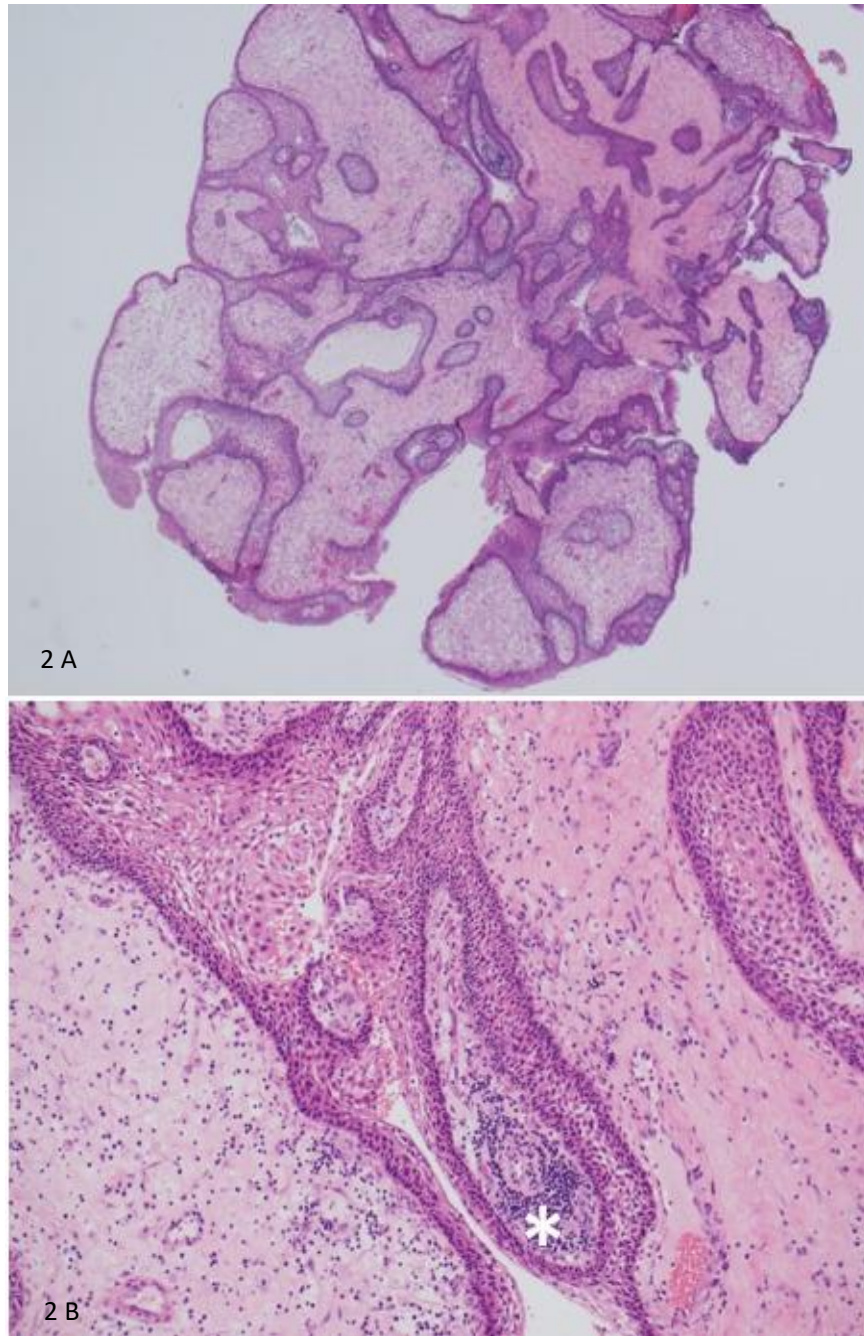


Fig. 2 A. Histología del craneofaringioma papilar. Papilas revestidas por epitelio escamoso no queratinizante y que contienen tejido conectivo de estructura laxa; Aumento HE x20.

Fig. 2 B Histología del craneofaringioma papilar. El tejido conjuntivo alberga un infiltrado linfocítico irregular (asterisco); HE x100 aumentos.

INMUNOFENOTIPO

El p63 se expresa en todas las capas epiteliales de craneofaringiomas adamantinomatosos; También se expresan citoqueratinas de peso molecular alto (34 β E12 [K903], CK5/6) y de peso molecular bajo a intermedio (CK7, CK17 y CK19) A diferencia de los quistes de la hendidura de Rathke, en algunos estudios los craneofaringiomas carecen de expresión de CK8 y CK20 excepto en células raras; el valor de la expresión de citoqueratina para distinguir estas dos lesiones no está claro. PDL1 se expresa en el epitelio que recubre el quiste del craneofaringioma adamantinoso. SOX2 está presente en una pequeña proporción de células y SOX9 se expresa ampliamente [11] Los craneofaringiomas adamantinomatosos tienen mutaciones activadoras en CTNNB1, que codifica la proteína β -catenina. La mutación es clonal y está presente en todo el epitelio tumoral, sin embargo, la acumulación nuclear de β -catenina está restringida espacialmente y se encuentra solo en un pequeño porcentaje de células, más pronunciada dentro de pequeños verticilos epiteliales. Se observa β -catenina nuclear incluso cuando no se detectan mutaciones en CTNNB1. El Ki-67 generalmente se limita a las regiones en empalizada y está ausente en los verticilos epiteliales. El índice de proliferación Ki-67 varía ampliamente entre los casos y no proporciona información pronóstica [11]

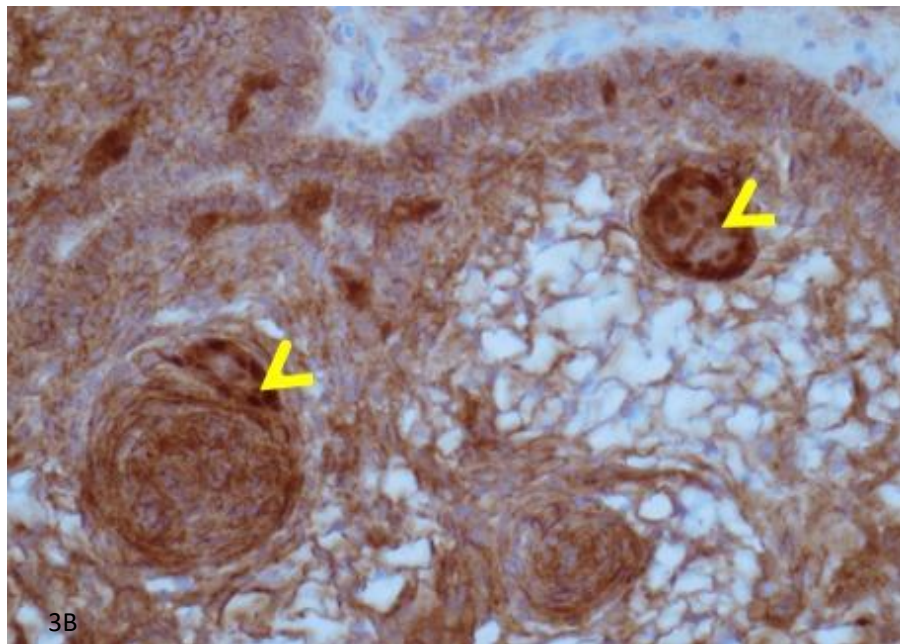
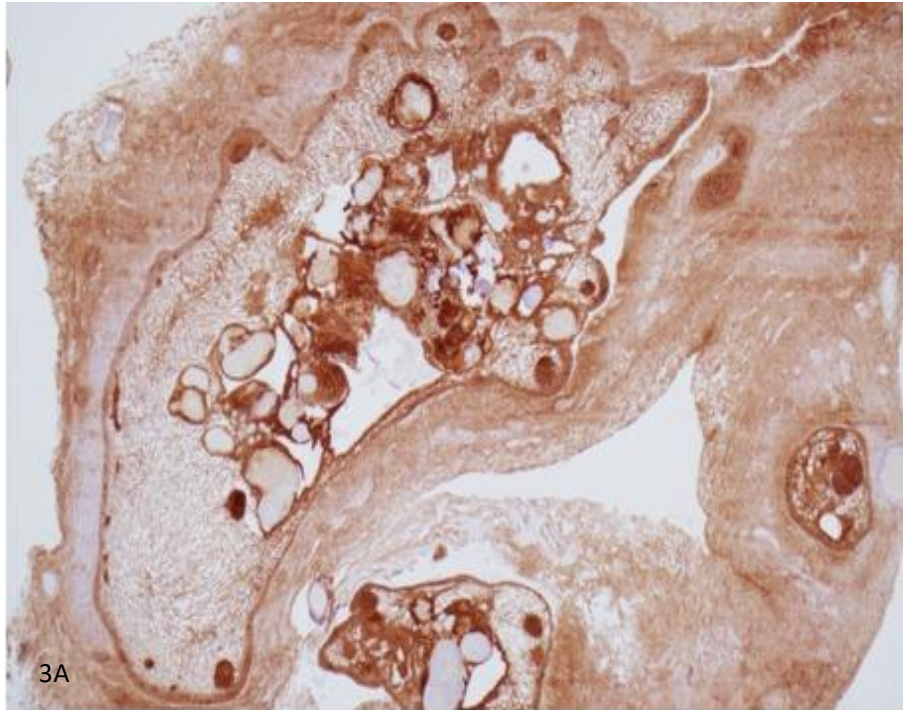
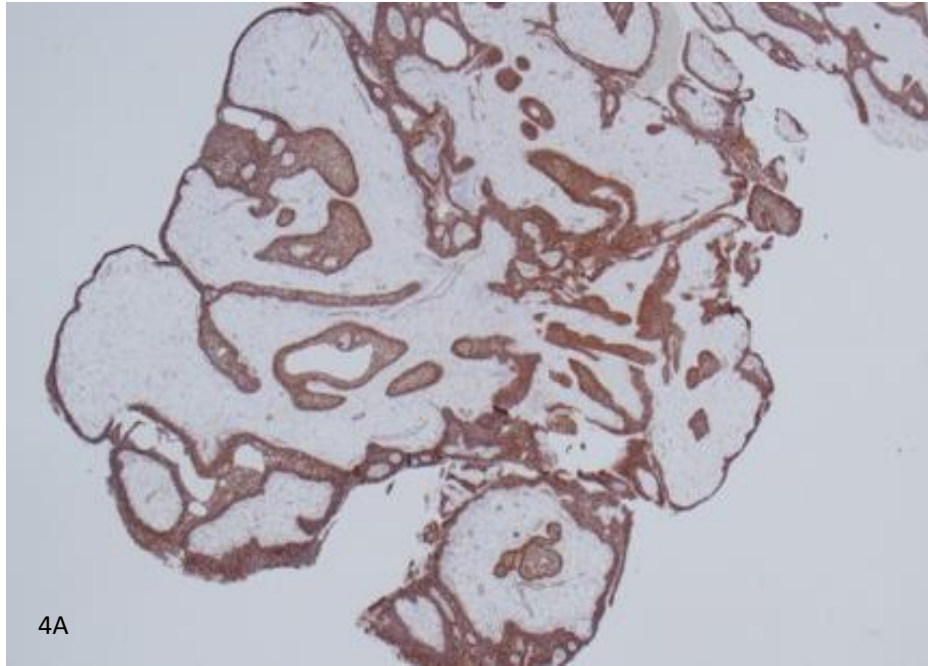


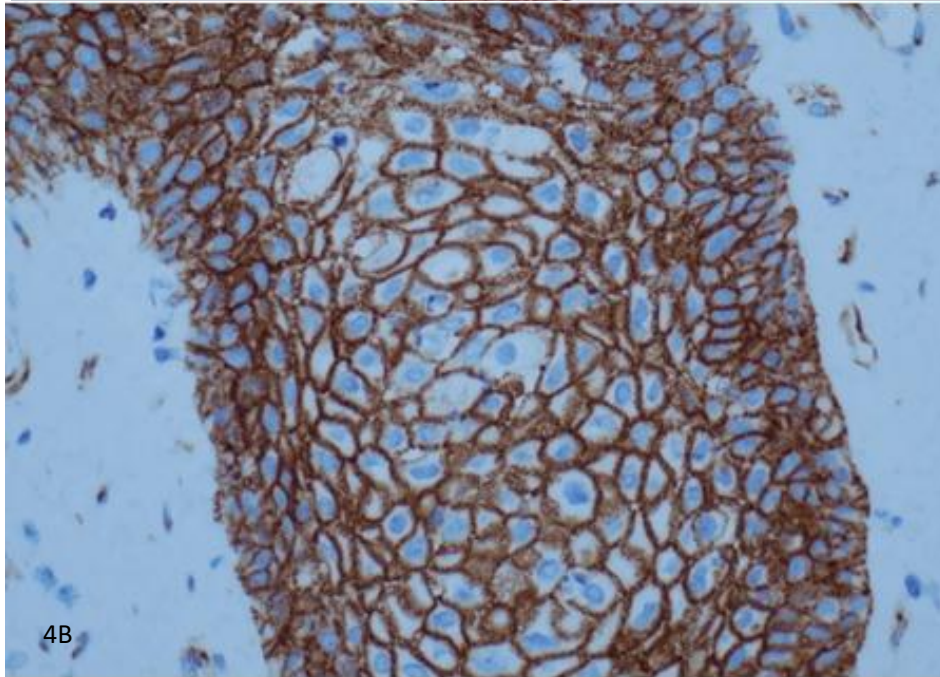
Fig. 3 A Histología del craneofaringioma adamantinomatoso. Inmunohistoquímica de beta-catenina del área que se muestra en A, resaltando verticilos nodulares con tinción oscura; x40.

Fig. 3 B Histología del craneofaringioma adamantinomatoso. Inmunohistoquímica de beta-catenina del área que se muestra en A, resaltando verticilos nodulares con tinción oscura; x40.

Casi todos los craneofaringiomas papilares tienen mutaciones BRAF p.V600E, que se pueden identificar en todo el epitelio tumoral usando anticuerpos específicos de mutación, lo que permite distinguir el craneofaringioma papilar del craneofaringioma adamantinomatoso y el quiste de la hendidura de Rathke. El quiste de la hendidura de Rathke muestra reactividad cruzada de anticuerpos en los cilios móviles. En el craneofaringioma papilar, la β -catenina se limita a la membrana citoplasmática. Ki-67 generalmente se limita a las capas basales. El índice de proliferación varía ampliamente entre casos y no proporciona información pronóstica. [11]



4A



4B

Figura 4A. Histología del craneofaringioma papilar. Epitelio escamoso no queratinizante resaltado por inmunotinción de beta-catenina, x20.

Figura 4B. Histología del craneofaringioma papilar. Epitelio escamoso que muestra Inmunorreactividad membranosa de beta-catenina, sin grupos con acumulación nuclear aberrante, x400.

DIAGNOSTICO

Tabla 1. Craneofaringioma Adamantinomatoso

Craneofaringiomas Adamantinomatosos	
Localización	Tumor en región selar
Histología	Epitelio escamoso no queratinizante Retículo estrellado y/o queratina húmeda
Inmunohistoquímica	Inmunorreactividad nuclear para B- catenina Mutación en CTNB1 Ausencia de mutación BRAF p. V600E

Tabla 2. Craneofaringiomas Papilar

Craneofaringiomas Papilar	
Localización	Tumor en región selar
Histología	Epitelio escamoso maduro no queratinizante que cubre los núcleos fibrovasculares o la pared de un quiste
Inmunohistoquímica	Inmunorreactividad para BRAF p. V600E Presencia de mutación BRAF p. V600E Ausencia de Inmunorreactividad nuclear para β -catenina nuclear Ausencia de mutación en CTNB1

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La gliosis piloide en el craneofaringioma adamantinomatoso es una respuesta del tejido cerebral que comprende paredes de quistes asociados con tumores como el astrocitoma pilocítico, hemangioblastomas, paredes de quistes siringomiélicos y quistes pineales. [8]

Existe similitud genética, histológica y molecular entre los craneofaringiomas adamantinomatoso y tumores de mandíbula como el ameloblastoma y quiste odontogénico calcificante, incluida la expresión de proteínas del esmalte por esta variante de craneofaringioma. [2] Otro diferencial son los quistes de la hendidura de Rathke, pero estos carecen de mutaciones *BRAF* p.V600E. La demostración de la mutación *BRAF* confirma el diagnóstico, mientras que la mutación *CTNNB1* sugiere un craneofaringioma adamantinomatoso. [11]

El xantogranuloma de la región selar es una lesión reactiva resultante de la fuga, ruptura o hemorragia de un quiste de hendidura de Rathke, indicada por tiras de epitelio cilíndrico o cilíndrico ciliado en el material resecado. Comprenden hendiduras de colesterol, células gigantes multinucleadas, macrófagos (células de xantoma), inflamación linfoplasmocítica, fibrosis, restos necróticos granulares eosinofílicos y depósitos de hemosiderina. Los quistes epidermoides se distinguen por la presencia de una sola cavidad revestida por epitelio escamoso queratinizante y llena de queratina seca y escamosa. Los quistes dermoides también tienen estructuras anexiales. Los quistes de la hendidura de Rathke tienen la pared revestida por epitelio cilíndrico simple o cúbico, que a menudo es ciliado, con células

caliciformes mucinosas. Los contenidos de quistes mixoides/mucoides son comunes. Las fibras de Rosenthal y la gliosis piloide densa adyacente al craneofaringioma adamantinomatoso pueden simular el astrocitoma pilocítico, pero la celularidad densa y la naturaleza bifásica características del astrocitoma pilocítico están ausentes. [8]

TRATAMIENTO

El manejo quirúrgico, es controvertido. El mejor tratamiento es el que genere menor morbilidad a largo plazo.

Se debaten las estrategias de tratamiento actuales para el craneofaringioma; van desde la resección total hasta el abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal extendido, abordajes quirúrgicos limitados centrados en la preservación de la integridad hipotalámica y visual y la calidad de vida. La resección total sigue siendo el objetivo cuando se puede preservar la integridad hipotalámica. La resección total macroscópica se asocia con una mejor supervivencia sin recurrencia que la resección subtotal. A menudo se consideran otros enfoques y técnicas radioterapéuticos como la terapia con haces de protones.

Terapias intraquísticas: Se realiza en pacientes bien seleccionados con craneofaringioma adamantinomatoso puro principalmente o monoquístico, puede ayudar a posponer la RT. El catéter de Ommaya se puede utilizar para descomprimir la porción quística de manera repetida y, además para la instalación de sustancias esclerosantes. [3]

El tratamiento con IFN α proporciona la mejor relajación riesgo-beneficio, pero se limita a la porción quística sin ningún efecto sobre el componente sólido del tumor. También se ha usado la instalación por vía intraquística de isotopos radioactivos o quimioterapia como la bleomicina, pero estos agentes pueden estar asociados con neurotoxicidad irreversible e incluso la muerte.

Radioterapia: Puede ser de fotones o protones en la mayoría de los casos, se administra en el momento de la progresión después de una cirugía previa. En la mayoría de los casos el eje hipotalámico-hipofisiario, el quiasma óptico y los nervios ópticos, los componentes principales de la circulación cerebral y algunas regiones del tronco encefálico reciben también la dosis prescrita, esto deja efectos cognitivos como uno de los pocos resultados funcionales que podrían justificar la ventaja de la radioterapia de los protones sobre la de los fotones. [3]

Se debaten las estrategias de tratamiento actuales para el craneofaringioma; van desde la resección total macroscópica hasta el abordaje endonasal endoscópico transesfenoidal extendido, hasta abordajes quirúrgicos limitados centrados en la preservación de la integridad hipotalámica y visual y la calidad de vida. La resección total segura sigue siendo el objetivo cuando es factible (es decir, cuando se puede preservar la integridad hipotalámica). La resección total macroscópica se asocia con una mejor supervivencia sin recurrencia que la resección subtotal, pero muchos estudios no respaldan una ventaja de la resección total macroscópica sobre la resección subtotal seguida de radiación adyuvante. A menudo se consideran otros enfoques y técnicas radioterapéuticos como la terapia con haces de protones. [18]

Las tasas de supervivencia general que se han descrito en series pediátricas son del 83 al 96 % a los 5 años, del 65 al 100 % a los 10 años y del 62 % a los 20 años.[11]

Debido a que las tasas generales de supervivencia son altas, la calidad de vida es una consideración esencial. El daño hipotalámico relacionado con la enfermedad

y/o el tratamiento produce obesidad mórbida, síndrome metabólico, alteraciones del ritmo circadiano, déficit de memoria y alteraciones neuropsicológicas. [7]

Aunque el craneofaringioma corresponde biológicamente al grado 1 de la OMS del SNC, el pronóstico a menudo es peor debido al gran porcentaje de tumores que invaden las estructuras adyacentes, lo que a menudo impide la resección total macroscópica segura. Un novedoso sistema de clasificación basado en resonancia magnética de la afectación hipotalámica prequirúrgica y las lesiones hipotalámicas quirúrgicas muestra que la afectación hipotalámica posterior tiene un impacto negativo importante en la morbilidad hipotalámica y la calidad de vida. En consecuencia, se recomiendan estrategias de tratamiento quirúrgico y radioterapéutico conservador del hipotálamo. La mortalidad tardía sin progresión del tumor resulta de diabetes tipo 2, infarto cerebral y de miocardio, fractura e infección grave. [18]

La extensión de la resección se realiza en 80 % de los pacientes. La recurrencia del craneofaringioma papilar ocurre en 20-35 % de los pacientes. Para el craneofaringioma en general, las tasas de supervivencia que se han descrito en series pediátricas son del 83 al 96 % a los 5 años, del 65 al 100 % a los 10 años y del 62 % a los 20 años. Se logra mantenerse a los pacientes libre de recurrencia con la resección total macroscópica que con la resección subtotal, pero muchos estudios no respaldan la idea de que la resección total macroscópica tiene una ventaja sobre la resección subtotal seguida de radioterapia adyuvante en términos de supervivencia libre de progresión. En cohortes mixtas que incluyen adultos y niños, las tasas de supervivencia general son del 54 al 96 % a los 5 años, del 40 al 93 % a los 10 años y del 66 al 85 % a los 20 años. [11]

3. ANTECEDENTES

3.1 ANTECEDENTES GENERALES

Aunque existen claras diferencias histomorfológicas entre ambas variantes de craneofaringiomas en ocasiones es difícil obtener un diagnóstico correcto, especialmente en muestras pequeñas y/o fragmentadas. [8] De acuerdo con revisiones realizadas previamente, no se cuenta con estudios en México con enfoque histopatológicos de craneofaringiomas. Algunos estudios que se identificaron de este tópico son:

- Hospital General CMN “La Raza”: Realizó un estudio en 8 casos de craneofaringioma pacientes pediátricos evaluando características por resonancia magnética del 1 de enero de 2006 al 1 de enero de 2008 de forma retrospectiva y registrados en el servicio de Neurocirugía Pediátrica con predominio de edad entre los 10 y 11 años, la localización fue supraselar en cinco casos; el tamaño de las lesiones fluctuó de 2 a 9 cm; se observaron lesiones quísticas en cuatro pacientes (50%) mixto es decir tanto quístico como solido en cuatro pacientes (50%). La morfología que predominó fue multilobular en seis pacientes (75%). [5]

-Hospital Juárez 2004 Craneofaringioma y sus repercusiones en la reproducción humana: Análisis de 15 casos en el Hospital Juárez de México, se identificó prevalencia mayor en hombres (relación 2:1) El rango de edad fue 6 a 45 años y la media de 17.9 años. Los síntomas más comunes fueron cefalea (100% de los casos) seguida de alteraciones visuales (93%). En promedio, las determinaciones

hormonales fueron para mujeres: FSH 1 Mui/mL, estradiol 11pg/mL y PRL 80 ng/mL; para hombres FSH 1.7 mUI/MI, LH 2.6 Mui/mL, testosterona 0.6 ng/mL y PRL 29 ng/mL. Todos los casos cursaron con hipogonadismo hipogonadotrópico. La recidiva tumoral se observó con mayor frecuencia en los pacientes a quienes se sometieron exclusivamente a cirugía sin ningún otro tratamiento adicional. Los sujetos con operación más radioterapia no tuvieron síntomas que los obligaran a ser intervenidos de nueva cuenta. [6]

3.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Los craneofaringiomas son tumores raros histológicamente benignos aunque pueden ser agresivos localmente y muy raramente malignos, surgen a lo largo del conducto craneofaríngeo. Los dos subtipos histológicos, craneofaringioma adamantinoso y papilar, difieren en su origen y distribución por edad.

Los craneofaringiomas adamantinosos se diagnostican con pico de incidencia bimodal (5–15 años y 45–60 años), mientras que los craneofaringiomas papilares se presentan casi exclusivamente en adultos, principalmente en la quinta y sexta décadas de la vida.

La finalidad de este estudio es presentar datos sobre la frecuencia y hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos de los craneofaringiomas del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Ciudad de México en un periodo de 10 años (1 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021)

Actualmente no existe información de las características demográficas, histológicas y/o inmunohistoquímica en población pediátrica en el Instituto Mexicano del Seguro Social como tampoco a nivel nacional.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tomando en cuenta la última Clasificación de los Tumores del Sistema Nervioso Central 2021 de la Organización Mundial de la Salud, para realizar el diagnóstico de un craneofaringioma, además del fenotipo histológico, actualmente es necesario determinar el subtipo molecular, tomar en cuenta la localización y tamaño por imagen de estas neoplasias para poder realizar un diagnóstico más certero y presuntivo del pronóstico, contribuyendo con mayor precisión al tratamiento y/o con terapias dirigidas multidisciplinarias a los pacientes con este diagnóstico. Disminuyendo e efectos adversos y recurrencias, provocados por las terapias sin un enfoque individualizado.

Los craneofaringiomas adamantinomatoso son más frecuentes en edad pediátrica y representan del 90 al 95% de estos tumores y la mayoría de los craneofaringiomas adamantinomatosos son beta catenina positivos nuclear.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión de los casos diagnosticados como craneofaringiomas craneofaringiomas en una población pediátrica durante 10 años, para poder obtener la prevalencia y frecuencia y así corroborar con los datos obtenidos en la literatura.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar la frecuencia de craneofaringiomas adamantinomatosos y papilares en una población pediátrica.
- Reclasificar los casos de craneofaringiomas en base hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos.

6. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo retrospectivo, prolectivo de casos pediátricos con craneofaringiomas diagnosticados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS en la Ciudad de México, de 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021. Dicho hospital es de alta especialidad y un centro de referencia que recibe casos pediátricos provenientes en su mayoría de la zona centro y sur del país. En el servicio de Patología se dispone de un archivo histórico con las hojas de reporte de patología y con laminillas de los casos estudiados desde 1989 a la fecha y de bloques de parafina del 2010 a la fecha .

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

Humanos:

Yarelli Trujillo Vargas, médico pasante de servicio social. Asesor de tesis: Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes Colaboradores; Dr. José Orlando Cuallo Cinta, Dra. Patricia Piña Sánchez.

Materiales:

Archivos de reportes, laminillas y bloques de parafina del laboratorio de anatomía patológica del periodo 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021. Hojas blancas tamaño carta. Bolígrafo. Herramientas: Microscopio del servicio de

anatomía patológica. El servicio cuenta con la técnica de inmunohistoquímica estandarizada Así como los reactivos (anticuerpos primarios y sistema de detección)

Hardware: Laptop personal, Unidad de almacenamiento externo USB. Software: Microsoft Word 2016, Microsoft Excel 2016, Mendeley Reference Manager v2.65.0, IBM SSPS v26.0

Financieros:

Responsable de la tesis y servicio de patología.

DISEÑO DEL ESTUDIO

RECOLECCION DE DATOS

Se recopiló la información requerida de los pacientes mediante una revisión retrospectiva de los reportes del archivo del Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, seleccionando los reportes histopatológicos con diagnóstico de craneofaringioma.

De los reportes de patología se tomaron los datos demográficos como son edad al diagnóstico, género y localización. De los expedientes clínicos se obtuvo la información de porcentaje de resección tumoral (parcial o total) y si hubo recaídas.

Se buscaron y seleccionaron tanto laminillas como bloques de parafina del archivo. Marcando de 2 a 3 áreas representativas o de la lesión tumoral sin necrosis y en mejor estado conservación.

Posteriormente, se realizaron los microarreglos de las áreas seleccionadas procediendo hacer las reacciones de inmunohistoquímica contra Beta catenina (BIOCARE Clona: β -catenin-1. Isotipo: IgG1, kappa, dilución 1:100). Con controles positivos conocidos (piel) y controles negativos. Las reacciones de los anticuerpos se consideraron positivos cuando la intensidad fue de moderada (color dorado) a fuerte (café oscuro) con marcación nuclear corroborándose el diagnóstico de craneofaringioma adamantinomatoso y cuando se expresó en la membrana, para craneofaringioma papilar.

Las laminillas fueron revisados conjuntamente por un patólogo experto con más 25 años de experiencia, y el tesista, en un microscopio de doble cabeza, clasificándose histológica e inmunohistoquímicamente de acuerdo a la clasificación vigente establecida para tumores de Sistema Nervioso Central de la Organización Mundial de la Salud 2021.

La recolección de datos de las diferentes variables se realizó en una hoja de datos del programa Microsoft Excel®, donde también se elaboraron tablas y gráficas de acuerdo con las variables comparadas.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron en tablas que incluyeron todas las variables y una vez realizado el análisis estadístico con las fórmulas correspondientes, se llevó a cabo la discusión de dichos resultados.

Tipo de investigación. Transversal

Tipos de diseños. Analítico

Características del estudio: Transversa, retrospectivo, analítico

- a) Por la participación del investigador: Analítico
- b) Por temporalidad del estudio: Transversal
- b) Por la lectura de los datos: Prolectivo
- d) Por el análisis de datos: Retrospectivo

Universo: Servicio de Patológica pediátrica del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” CMN Siglo XXI.

UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Métodos de muestreo: Por conveniencia

Tamaño de la muestra: Todos los casos diagnosticados como craneofaringiomas de los pacientes del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freud” CMN Siglo XXI” del 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021 fueron revisados,

considerados y los que cumplieron los criterios de inclusión establecidos serán incluidos.

CRITERIOS DE ENTRADA (INCLUSIÓN Y NO INCLUSIÓN)

Criterios de inclusión: Todos los casos con diagnóstico de craneofaringioma que contaron con laminillas y bloques de parafina de 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021 y con expedientes clínicos

Criterios de eliminación: Pacientes con material tisular dañado e insuficiente para realizar el estudio de inmunohistoquímica

Tabla 3. VARIABLES EN ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Grupo molecular	Independiente	Conjunto de alteraciones moleculares específicas.	En bloque de parafina representativo del tumor se realizará la reacción de inmunohistoquímica a Beta catenina para realizar la clasificación de tipo de craneofaringioma en (Positividad para Beta catenina), adamantinomatoso.	Nominal dicotómica	1.βCatenina positivo 2. βCatenina Negativo
Variante histológica	Independiente	Morfología microscópica de la lesión	Se realizará la evaluación en las laminillas teñidas con H-E en las que se observaran	Nominal dicotómica	1. Adamantino matoso 2. Papilar

			las características morfológicas microscópicas de las células que componen a cada tumor diagnosticado.		
Localización del tumor	Dependiente	Sitio anatómico donde se encuentra el tumor.	En el expediente o en la solicitud de estudio histopatológico se buscará la localización anatómica del tumor.	Nominal dicotómica	1. Selar 2. Supraselar 3. Infraselar
Edad	Demográfica	Duración en unidad de tiempo entre el nacimiento de una persona hasta el momento actual.	De acuerdo con los años cumplidos al momento del diagnóstico.	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Demográfica	Condición orgánica y características fenotípicas de un individuo que permiten distinguir al hombre de la mujer.	Género que se encuentra consignado en el expediente.	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Resección del tumor	Dependiente	Cirugía para extirpar una porción o la totalidad de un tejido	En el expediente clínico se buscará la información sobre si se realizó la resección completa o parcial de la lesión	Cualitativa	1.- Total 2.- Parcial
Recidiva	Dependiente	Aparición de tejido neoplásico después de una resección total	En el expediente o en la solicitud de estudio histopatológico se buscará el antecedente	Cualitativa	1.- Si 2.- No

ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente estudio nos apegamos a los principios emanados de la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia de 1964, así como las modificaciones hechas por la propia asamblea posteriormente hasta su última revisión de 2013 [17] y a la NOM-012-SSA3-2012, que establecen los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. [16]

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: Con riesgo mínimo y se realizará bajo los principios éticos y legales expresados en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki 2013 y el informe Belmont; además de conformidad con el título quinto de la investigación para la Salud de la Ley General de Salud vigente en México. La protección de la información y confidencialidad se garantizará mediante la asignación aleatoria de un folio a cada uno de los casos, para no emplear nombres, apellidos o cualquier dato que fuera vinculable con el paciente. No requiere consentimiento informado. [15]

Riesgo de investigación

Conforme a la clasificación de riesgo para el paciente en investigación, el presente estudio se categoriza como tipo I, sin riesgo para el paciente, al usar métodos de investigación documental, retrospectivos; en el que no se realizará ninguna intervención o modificación en ninguna variable (fisiológica, psicológica o social),

por lo que no requiere consentimiento informado por parte de los pacientes en estudio, esto de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, artículo 17, fracción I, publicado en el Diario Oficial de la Federación con última reforma publicada el 02 de Abril de 2014. [17]

Los participantes del presente estudio corresponden a una población vulnerable al ser menores de edad. Sólo se recabarán datos obtenidos de sus reportes del servicio de anatomía patológica y de ser necesario se buscarán sus laminillas y bloques de parafina para su estudio bajo el microscopio. Por lo que para realizar el presente estudio no se requerirá interacción directa con los familiares ni con el paciente.

Confidencialidad

Para garantizar la confidencialidad de los datos obtenidos en todo momento se mantendrá en anonimato el paciente, así como un estricto control en el manejo de datos personales sensibles. La información se manejará en una base de datos asignando un número arábigo continuo (01,02, etcétera) para cada paciente (folio), sin usar el nombre, número de seguro social o algún otro que identifique al paciente. Sólo los investigadores principales tendrán acceso a ésta información. En caso de que los resultados del estudio sean publicados, no será revelado ningún dato personal, respetando en todo momento la privacidad y confidencialidad.

El resguardo y archivo de la información se mantendrá por un periodo mínimo cinco años después de concluido el estudio, la cual será almacenada en una memoria USB de 16 Gigabytes de capacidad y, a manera de respaldo, se tendrá una copia

en un disco duro extraíble de 1 Terabyte de capacidad. Responsable del resguardo:
Dra. Alicia Georgina Siordia Reyes, jefa del servicio de Anatomía Patológica del
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El protocolo será realizado por una persona científicamente calificada, bajo la
supervisión de un equipo médico competente y calificado en su especialidad.

El presente protocolo fue sometido a evaluación por el comité local de
investigación y ética en investigación de Salud del Instituto Mexicano del Seguro
Social.

7. RESULTADOS

En el presente estudio se identificaron en total 46 casos de pacientes con diagnóstico de craneofaringiomas en el departamento de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de 01 Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2021, de los cuales se eliminaron 12 ya que 7 no contaban con el material necesario (bloques y laminillas) 4 casos únicamente contaban con improntas y 1 se identificó con tejido no valorable por lo que se consideró material no apto para realizar inmunohistoquímica. Debido a lo anterior únicamente se incluyeron 34 casos en el estudio.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES

En los 34 casos que se incluyeron se encontró que la edad media de los pacientes fue 9 años y mediana de 9 años (rango 1 año a 18 años). De estos, 22 (64.7%) pertenecían al sexo masculino y 12 (35.2%) al sexo femenino [Tabla 4].

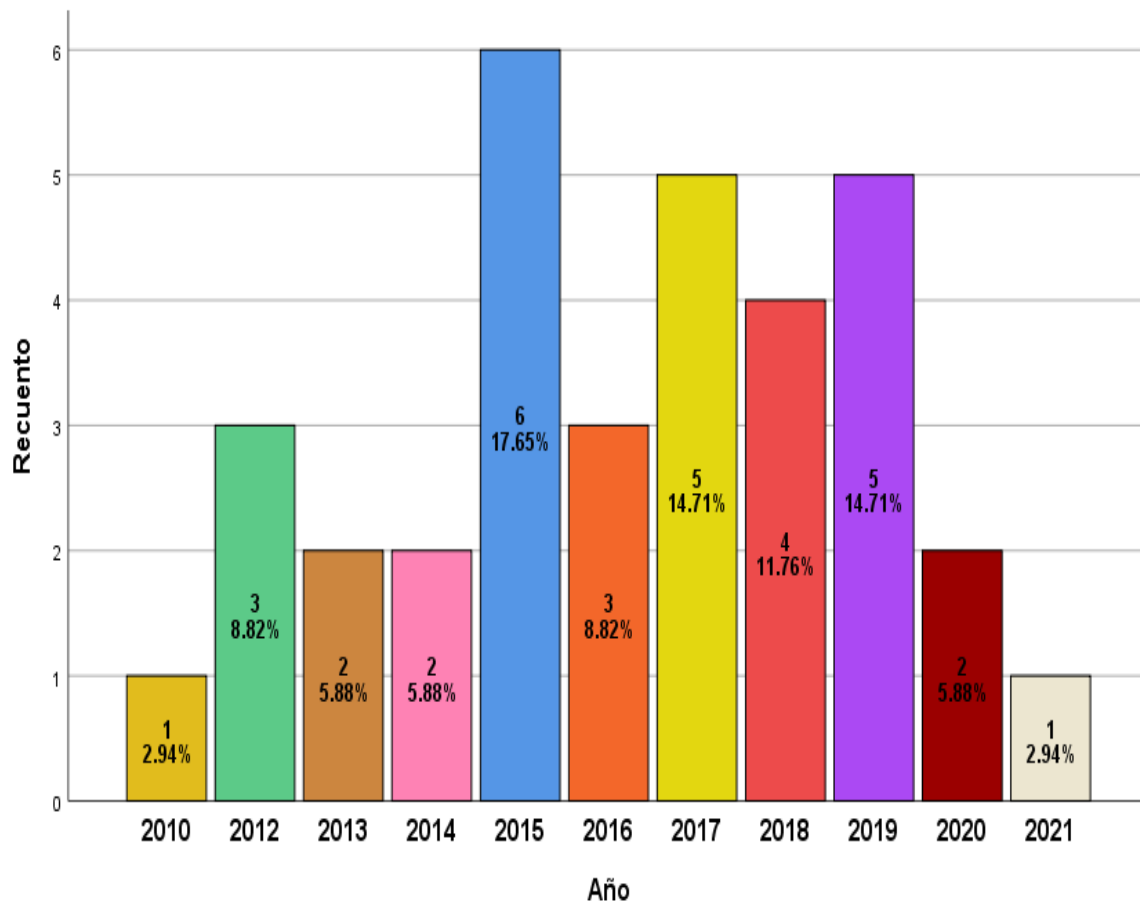
Tabla 4. Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma (n=34)

Característica	Valores n (%)
Edad (años)	
1-6 años	13 (38.2)
7-12 años	11 (32.3)
13-18 años	10 (29.4)
sexo %(n)	
masculinos	22 (64.7)
femeninos	12 (35.2)

De acuerdo a la prevalencia de casos por años, se identificó que el año con mayor número de casos de craneofaringioma fue en 2015 con 6 (17.65%), seguido por el 2017 y el 2019 con 5 casos que representaron el (14.7%), en el 2018 se encontraron 4 casos (11.76%), en el año 2012 y 2016 donde se presentaron 3 casos (8.82%), en los años 2013, 2014 y 2020 hubo 2 (5.88%) casos por año y por últimos los años en que se observó un solo 1 caso por año en cada uno fue en 2010 y 2021 (2.94%).

[Figura 5]

Figura 5. Casos con diagnóstico de craneofaringioma incluidos en el estudio (n=34) y Valores n (%)



LOCALIZACION DE LOS CRANEOFARINGIOMAS

Se identificaron 33 (97%) craneofaringiomas ubicados en la región selar, 1 (2.9%) con localización frontal extra axial. [Figura 6]. De los casos ubicados en la región selar, 18 (52.9%) de ellos también ocupaban espacio supraselar, 1 (2.9%) retroselar, 1 (2.9%) abarcaba el tercer ventrículo. (Figura 7)

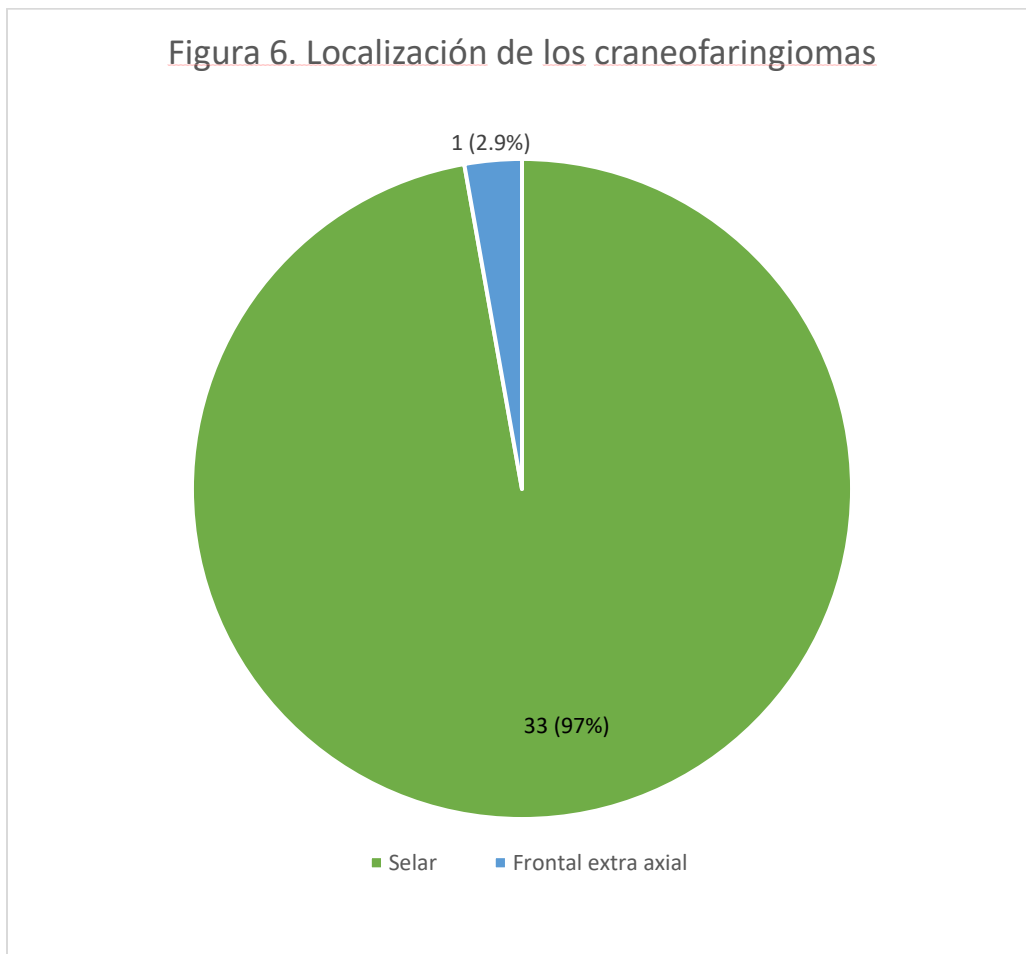
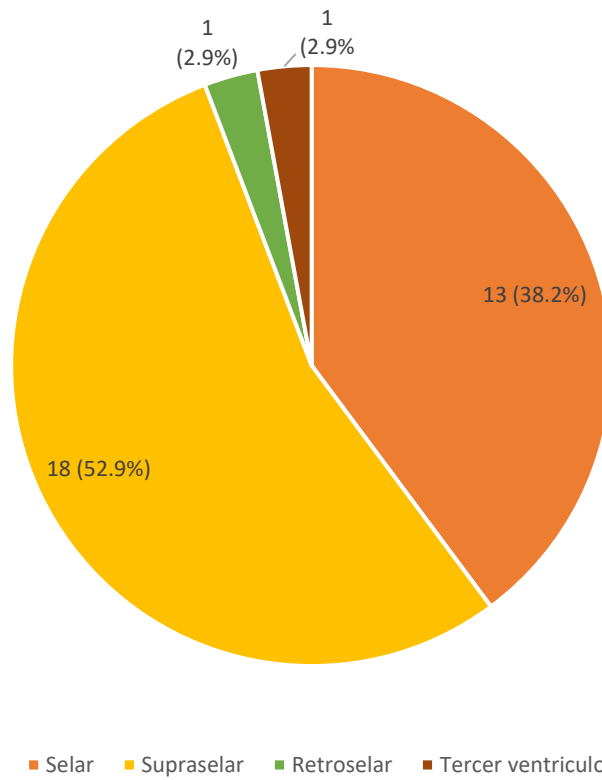


Figura 7 Especificacion de localizacion selar de los craneofaringiomas



HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS CRANEOFARINGIOMAS

En la evaluación histopatológica se encontró que la característica histológica predominante fue la presencia de epitelio escamoso no queratinizante en 33 casos (97%), la empalizada basal en 32 (94.4%) de los pacientes, el retículo estrellado o queratina húmeda se encontró en 30 de los pacientes (88.2%) y fue exactamente el mismo número y porcentaje que la gliosis pilóide reactiva y las perlas de queratina, los quistes queloides se encontraron en 27 pacientes, (79.4%), las fibras de Rosenthal se hicieron notorias en 26 de los casos (76.4%), casi en la misma cantidad se hallaron calcificaciones 25 (73.5%). Los cristales de colesterol y el tejido conectivo denso y laxo se encontraron en menor frecuencia 9 (26.4%) y 6 (17.6%) respectivamente. [Tabla 5]. De acuerdo con estos hallazgos histopatológicos encontrados, se dio el diagnóstico en los 34 casos de craneofaringioma adamantinomatoso y no se encontró ninguno con características de craneofaringioma papilar.

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos de los craneofaringiomas(n=34)

Hallazgo histológico	Valores % (n)
Epitelio escamoso no queratinizante	33 (97 %)
Empalizada periférica	32 (94.4%)
Retículo estrellado/Queratina húmeda	30 (88.2%)
Perlas de queratina	30 (88.2%)
Gliosis pilóide reactiva	30 (88.2%)
Quistes queloides	27 (79.4%)
Fibras de Rosenthal	26 (76.4%)
Calcificaciones	25 (73.5%)
Cristales de colesterol	9 (26.4%)
Tejido conectivo laxo/ denso	6 (17.6%)

RESULTADOS DE EXPRESIÓN POR INMUNOHISTOQUÍMICA

El estudio de inmunohistoquímica identificó que 34 de los tumores presentaron positividad citoplasmática, 30 positividad citoplasmática y nuclear y en 4 positividad nuclear únicamente. [Tabla 6]

Tabla 6. Resultados de inmunohistoquímica con Beta catenina de los pacientes con diagnóstico de craneofaringioma (n=34)

Variable		Positivo nuclear para β catenina (n)	Positivo nuclear y citoplasma para β catenina (n)
		Total	Total
Sexo	Masculino	22(64.7 %)	18 (52.9%)
	Femenino	12(34.2 %)	12 (34.2%)
Localización	Selar	13 (38.2 %)	13 (38.2%)
	Supraselar	18 (52.9 %)	14 (41.1%)
	Frontal extra axial	1 (2.9 %)	1 (2.9 %)
	Retroselar	1 (2.9 %)	1 (2.9 %)
	Tercer ventrículo	1 (2.9 %)	1 (2.9 %)
Edad	1-6 años	13 (38.2%)	12(34.2 %)
	7-12 años	11 (32.3%)	10 (29.4%)
	13-18 años	10 (29.4%)	8 (23.5 %)
Tipo histológico	Adamantinomatoso	4 (11.7 %)	30 (88.2%)
	Papilar	0 (0 %)	0 (0 %)
Resección del tumor	Total	8 (23.5 %)	0 (0 %)
	Parcial	4 (11.7 %)	0 (0 %)
Recidiva	Si	3 (8.8%)	1 (2.9 %)
	No	0 (0 %)	0 (0 %)

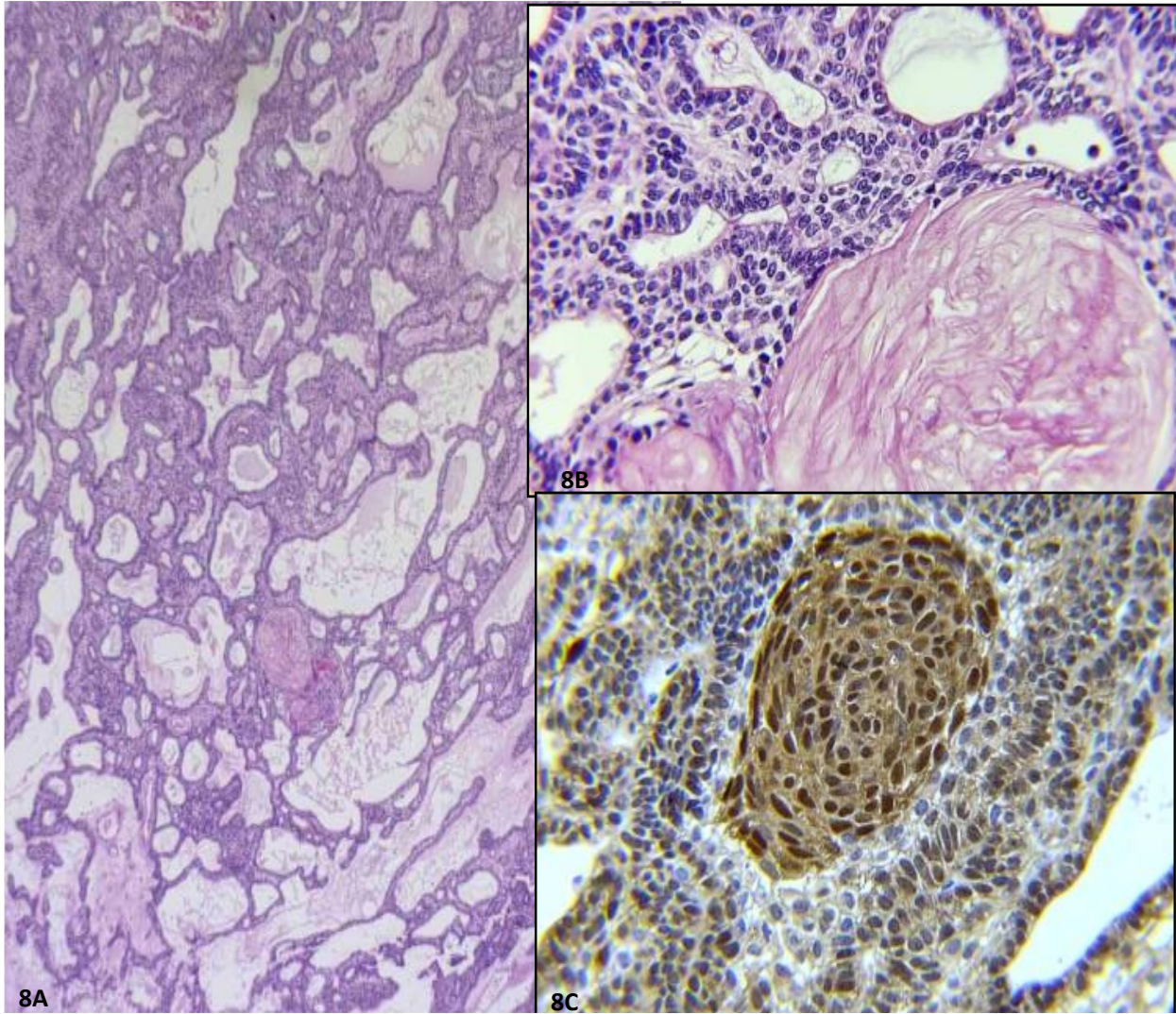


Figura 8. Fotomicrografía donde la imagen 8 A es una vista panorámica con características histopatológicas características de craneofaringiomas adamantinomatosos donde se observa la empalizada periférica, quistes de queratina, estroma laxo. HE 10x. En la imagen 8B, destacan las células epiteliales y queratina laminar HE 40X

La imagen 8C estudio de inmunohistoquímica con positividad difusa para β catenina donde se logra observar la tinción en citoplasma y núcleos, siendo en este último la presencia para considerarse positivo 40x

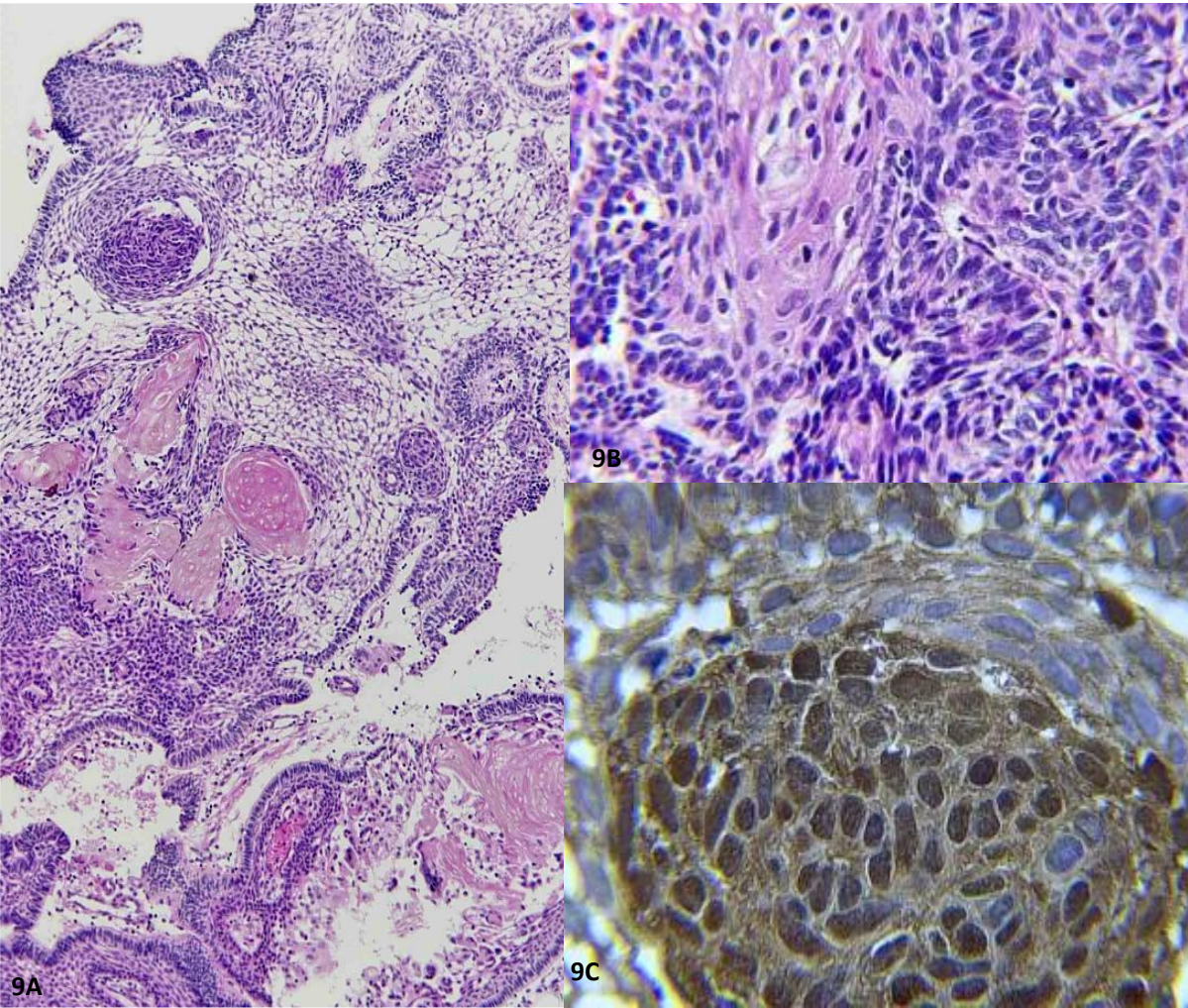


Figura 9. Fotomicrográfivista panorámica de un craneofaringioma adamantinomatoso con empalizada periférica, quistes de queratina, el cielo estrellado 9A . HE 10x En la imagen 9B destacan las células epiteliales y de retículo estrellado. HE40x

La imagen 9C positividad focal para β catenina donde destaca la positividad para el citoplasma y núcleos de las células que se encuentran en los verticilos epiteliales. 40x

RESECCION DEL TUMOR EN PACIENTES CON CRANEOFARINGIOMAS Y RECAIDAS

De los 34 casos con diagnóstico de craneofaringioma solo 12 (35.2%) contaban con datos en el expediente de la cirugía realizada, de estos 8 (23.5%) fueron resecciones completas y el resto 4 (11.7%) resecciones parciales y derivación ventrículo.

Las recaídas en los pacientes fueron evaluadas de los quirúrgicos enviados posteriormente al diagnóstico al servicio de patología así como lo informado en el expediente. Se encontró antecedente en la solicitud de patología en 3 de los 34 casos (8.8%) y del resto no se encontró antecedente en su expediente.

8. DISCUSIÓN

El craneofaringioma ha sido descrito por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "un tumor epitelial escamoso benigno, parcialmente quístico de la región selar, presumiblemente derivado del epitelio de la bolsa de Rathke" y se clasifica como un Grado I de la OMS. [2] La forma adamantinomatosa es la más frecuente 85%-90%, y predomina en niños en 95% con picos bimodales de incidencia entre los 5 y 10 años y los 50-60 años. [1] [3]

La frecuencia de craneofaringiomas en la población pediátrica del hospital de Pediatría CMN Siglo XXI corresponde al 8.4%. (46/544). Del total de los 46 casos solo 34 reunieron los criterios de inclusión para su estudio. Se identificó mayor número de casos el género masculino con 22 y 12 femeninos, relación 1: 0.54, en la literatura no existe reporte de predilección de sexo. [11]

La edad de presentación fue de rango de 1 a 16 años con media y mediana de 9, la mayor frecuencia fue en los primeros 6 años de vida con 13 (38.2%) casos de los 34 pacientes Este dato coincide con el informe de Cabrera et al con presentación pediátrica de 1 a 5 años. En el rango de 7 a 12 años fueron 11 (32.3%). Entre los 13 y los 18 años se presentaron 10 (29.4%). De tal manera que 50% de los casos se observó en la primera década de la vida. Hallazgo concordante con el estudio realizado Robles et al en CMN "La Raza del 2006 a 2008, encontrando que la edad de predominio es en los primeros 10 años de vida.

El craneofaringioma papilar es principalmente una enfermedad de adultos incidencia máxima en pacientes de 30 a 59 años, surgen en pacientes pediátricos solo en raras ocasiones.[11] En el total de los casos que estudiamos no

encontramos ningún craneofaringioma papilar ni por hallazgos histológicos, ni por inmunohistoquímica.

El 100% de nuestra población, histológicamente fueron la variedad adamantinomatosa. No hay predilección sexual reportada [11]. Nosotros encontramos del total de nuestros pacientes, 22 (64.7%) pertenecían al sexo masculino y 12 (35.2%) al sexo femenino.

Los craneofaringiomas adamantinomatosos surgen en cualquier lugar a lo largo del canal craneofaríngeo, pero la mayoría ocurre en la región selar e infundibulotuberal. Predomina en 95% el componente supraselar (7 de cada 10), mientras que los craneofaringiomas puramente intraselares son menos comunes (5%). Ocasionalmente, un tumor se extiende hacia la fosa anterior (9%), media (8%) o posterior (12%).[7] También pueden surgir en el tercer ventrículo, pineal glándula, cisura de Silvio y ángulo pontocerebeloso, adherirse e invadir estructuras circundantes, como el tallo infundibular, hipotálamo y vasos basales. [2]

Existe una fuerte predilección por la localización intrínseca dentro del infundíbulo y el tuber cinereum del piso del tercer ventrículo. La afectación intraselar no es común. [8]

En nuestro estudio la localización más frecuente fue en la región selar con 33 (97.1%) del total de los pacientes, y solo 1 tuvo localización frontal extra axial (2.9%). Del total de los pacientes con tumor en localización selar 18 de ellos ocupaban la región supraselar (52.9 %) si bien fue el sitio más predominante, no se cumple lo que se menciona Müller, del 95% o 7 de cada 10 pacientes en nuestro estudio. Solo

uno de todos los casos tuvo extensión hacia el tercer ventrículo (2.9 %) y 1 se encontró en la región retroselar (2.9%).

Histológicamente los craneofaringiomas adamantinomatosos se compone de nidos, lóbulos, cintas, verticilos nodulares y trabéculas irregulares de epitelio que generalmente están incrustados dentro del tejido cerebral adyacente gliótico que dan aspecto xantogranulomatoso. La capa basal del epitelio se compone de una fila compacta de núcleos de células tumorales que se denomina apiñamiento periférico o “empalizada” de manera prominente, que da paso a una disposición suelta de células epiteliales denominada “retículo estrellado” Las características degenerativas como fibrosis, calcificación y nódulos//verticilos de restos anucleados de células escamosas fantasmales se denominan “queratina húmeda” y son muy comunes. [7]

Los craneofaringiomas papilares tienen epitelio escamoso maduro no queratinizante que cubre núcleos fibrovasculares o una pared de quiste. El retículo estrellado y la queratina escamosa y húmeda están ausentes. El hacinamiento está presente en la capa de células basales, pero no hay empalizada pronunciada. [11]

En la revisión histopatológica se encontró que la característica histológica predominante fue la presencia de epitelio escamoso no queratinizante en 33 casos (97 %), y la empalizada periférica que presentan 32 (94.4%) de los pacientes, el retículo estrellado o queratina húmeda se encontró en 30 de los pacientes representando el (88.2 %) lo cual nos confirma en gran medida al diagnóstico de craneofaringioma adamantinomatoso en el total de nuestros casos encontrados ya que son las características mas comunes y predominantes en la histología de estos tumores.

Los cambios secundarios, como fibrosis, gliosis, calcificaciones y depósito de colesterol son comunes. Hay diversos grados de calcificación que ocasionalmente se manifiestan como formación de ósea focal.[3] La gliosis pilóide reactiva y las perlas de queratina fueron tan comunes como la queratina húmeda, se encontraron en 30 de los casos (88.2%). Las calcificaciones estuvieron en 25 de los pacientes (73.5%) y los cristales de colesterol se encontraron en menor frecuencia 9 (26.4 %).

Los craneofaringiomas adamantinomatosos tienen mutaciones activadoras en CTNNB1, que codifica la proteína β -catenina. La mutación es clonal y está presente en todo el epitelio neoplásico, sin embargo, la acumulación nuclear de β -catenina está restringida solo en un pequeño porcentaje de células, con predominio de expresión en los verticilos epiteliales. . En el craneofaringioma papilar, la β -catenina se limita a la membrana citoplasmática. [11]

Las alteraciones genéticas dentro de la caja de direccionamiento de la degradación de la β -catenina conducen a la activación de la vía en craneofaringiomas adamantinomatosos, indicada por la acumulación nuclear aberrante de la proteína y la respectiva activación del gen diana Wnt. Esto se describe como exclusivo para este subtipo, y la tinción inmunohistoquímica aberrante (nuclear) para β catenina en grupos de células en forma de remolino y las células individuales representan el marcador más confiable para en el diagnóstico diferencial de lesiones que ocupan espacio en el región selar. [8]

En cuanto a la expresión de β -catenina en los microarreglos observamos positividad nuclear en los 34 casos, 30 fueron positivos en núcleos y citoplasma, y solo 4 casos fueron únicamente positividad núcleo, sin embargo, existió variabilidad en la positividad de los núcleos ya que algunas zonas se encontraban más difusas que

otras, en su mayoría eran en los nidos o como describe Holsken et al, células en remolino y en algunos casos verticilos epiteliales.

Con estos resultados de inmunohistoquímica también confirmamos el diagnóstico de craneofaringioma adamantinoso molecularmente en el 100% de los casos estudiados como se describe en la literatura Se observa β -catenina nuclear incluso cuando no se detectan mutaciones en CTNNB1.[11] En contraste con el estudio de Yoshimoto et al donde se mostró tinción nuclear y/o citoplasmática para β catenina en 12 de 14 casos de craneofaringioma adamantinosos (86%) y 78,6% presentaban la mutación en CTNNB1. [20]

La progresión histológica maligna en el craneofaringioma adamantinoso es extremadamente rara y, por lo general, solo se desarrolla después de recurrencias múltiples y radioterapia, a menudo décadas después del primer diagnóstico. Suele ser un carcinoma de células escamosas. Criterios específicos de malignidad en craneofaringioma no se han definido, pero se ha sugerido una actividad mitótica alta, un índice de marcaje Ki-67 (MIB-1) elevado, atipia celular, núcleos hipercromáticos, invasión vascular, crecimiento infiltrativo y necrosis coagulativa. [8]

El seguimiento de este estudio fue de 10 años por lo que encontrar malignidad en alguno de nuestros casos seria extremadamente raro, sin embargo, en los casos en los que existió recidiva, que fueron solo 3 casos, no se observa ningún hallazgo de malignidad, como mitosis, atipia celular, necrosis, núcleos hipercromáticos, etc. Y esto concuerda con el estudio realizado por Holsken et al, donde dieron seguimiento al único paciente con recidiva realizando estudios genómicos sin encontrar alguna alteración ya que, tanto el tumor primario como la recurrencia mostraron la misma mutación CTNNB1. [8]

De los 34 casos con diagnóstico de craneofaringioma solo 12 (35.2%) contaban con datos en el expediente de la cirugía realizada, de estos 8 (23.5%) fueron resecciones completas y el resto 4 (11.7%) resecciones parciales y derivación ventrículo. Las resecciones parciales tienen mayor predisposición a que ese tejido vuelva a crecer y por lo tanto de recaída y malignidad. Además de esto se ha encontrado que el tipo adamantinoso tiene mas recurrencia en comparación que el tipo papilar tal como lo demostró jie-wu et al, cuando estratificó por subtipos patológicos, la tasa de recurrencia total de ACP fue del 26,0% y 53,9 PCP fue del 14,1%. [21]

Los casos reportados con cirugía parcial, solo uno era recidiva ya que contaba con una hoja de cirugía anterior, sin embargo este no contaba con alguna característica histológica alarmante que sugiriera malignidad.

9. CONCLUSIONES

La frecuencia de craneofaringiomas en la población pediátrica del hospital de Pediatría CMN Siglo XXI corresponde al 8.4%. (46/544) el sexo que predominó fue el masculino, con relación 1: 0.54. La edad de presentación más frecuente fue de 1 a 6 años, y el 50% de los casos se encontraban en la primera década de la vida.

El 100% de nuestra población, histológica e inmunohistoquímicamente fueron de la variedad adamantinomatosa. Todos los casos mostraron positividad nuclear, citoplasmática y nuclear en 30 casos. La positividad nuclear fue de diferente intensidad ya que la expresión de la β catenina se expresa solo nuclear en las zonas epiteliales arremolinadas y en parches, no es difusa.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera Bernal E. (2020) Craneofaringioma en pediatría: diagnóstico y tratamiento. *Rev. Col. Hematol. Oncol.* 7(2),64-7.
DOI: 10.51643/22562915.112
2. Yachnis, A. T. (2015) Craniopharyngioma: Embryology, Pathology, and Molecular Aspects, *Elsevier Inc*, 4 95–105.
DOI:10.1016/b978-0-12-416706-3.00004-0
3. Venegas, E., Concepcion, B., Martin, T., & Soto, A. (2015). *Guía práctica del manejo y tratamiento de los craneofaringiomas y otras lesiones paraselares. Endocrinología y Nutrición*, 62(1), e1–e13.
DOI:10.1016/j.endonu.2014.05.005
4. Wu, J., Wu, X., Yang, YQ, Ding, H., Yang, L., Bao, YY, Hong, T. (2021). *Asociación de subtipo histológico con riesgo de recurrencia en pacientes con craneofaringioma: una revisión sistemática y metanálisis. Revisión neuroquirúrgica.* DOI:10.1007/s10143-021-01563-9
5. Robles AVH, Horta MA, Franco CR. (2008) Características por Resonancia Magnética del Craneofaringioma. Experiencia en ocho pacientes pediátricos en el Hospital General del Centro Médico Nacional 'La Raza'. *Anales de*

Radiología México,7(4):239-245. DOI: www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=30506

6. Islas Cruz, G., Vite Vargas, J. A., Hernández Marín, I., Aguirre Ramírez, A., Tovar Rodríguez, J. M., & Ayala Ruíz, A. R. (2004). Craniopharyngioma and its impact upon human reproduction: analysis of 15 cases at the Hospital Juarez de Mexico. *Ginecología y obstetricia de Mexico*, 72, 345–348.
7. Müller, HL, Merchant, TE, Warmuth-Metz, M., Martinez-Barbera, J.-P. y Puget, S. (2019). *Craneofaringioma. Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). DOI:10.1038/s41572-019-0125-9
8. Hölsken, A., Sill, M., Merkle, J., Schweizer, L., Buchfelder, M., Flitsch, J., Fahlbusch, R., Metzler, M., Kool, M., Pfister, S. M., von Deimling, A., Capper, D., Jones, D. T., & Buslei, R. (2016). Adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas are characterized by distinct epigenomic as well as mutational and transcriptomic profiles. *Acta neuropathologica communications*, 4, 20. DOI:10.1186/s40478-016-0287-6
9. Gabel, B. C., Cleary, D. R., Martin, J. R., Khan, U., Snyder, V., & Sang U, H. (2017). Unusual and Rare Locations for Craniopharyngiomas: Clinical Significance and Review of the Literature. *World neurosurgery*, 98, 381–387. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.10.134

10. Rosemberg, S., & Fujiwara, D. (2005). Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 21(11), 940–944. DOI: 10.1007/s00381-005-1181-x
11. Momota, H., Ichimiya, S., Ikeda, T., Yamaki, T., Kikuchi, T., Houkin, K., & Sato, N. (2003). Immunohistochemical analysis of the p53 family members in human craniopharyngiomas. *Brain tumor pathology*, 20(2), 73–77. DOI: 10.1007/BF02483450
12. Zoli, M., Sambati, L., Milanese, L., Foschi, M., Faustini-Fustini, M., Marucci, G., de Biase, D., Tallini, G., Cecere, A., Mignani, F., Sturiale, C., Frank, G., Pasquini, E., Cortelli, P., Mazzatenta, D., & Provini, F. (2016). Postoperative outcome of body core temperature rhythm and sleep-wake cycle in third ventricle craniopharyngiomas. *Neurosurgical focus*, 41(6), E12. DOI: 10.3171/2016.9.FOCUS16317
13. DiccionarioMedico.net. Diccionario términos (2021) Available from: <https://www.diccionariomedico.net/diccionario-terminos>
14. Real Academia Española. (2014) Diccionario de la lengua española. Available from: <https://dle.rae.es/>

15. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Ciudad de México: Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión; 2014.
16. Secretaría de gobernación. (2013) Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. [Internet]. Diario Oficial de la Federación. Available from: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos
17. Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD. México; 2014.
18. Rodriguez, F. J., Scheithauer, B. W., Tsunoda, S., Kovacs, K., Vidal, S., & Piegras, D. G. (2007). The spectrum of malignancy in craniopharyngioma. *The American journal of surgical pathology*, 31(7), 1020–1028. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31802d8a96

19. Prieto, R., & Pascual, J. M. (2018). Can tissue biomarkers reliably predict the biological behavior of craniopharyngiomas? A comprehensive overview. *Pituitary*, 21(4), 431–442. DOI:10.1007/s11102-018-0890-6
20. Yoshimoto, K., Hatae, R., Suzuki, S. O., Hata, N., Kuga, D., Akagi, Y., Amemiya, T., Sangatsuda, Y., Mukae, N., Mizoguchi, M., Iwaki, T., & Iihara, K. (2018). High-resolution melting and immunohistochemical analysis efficiently detects mutually exclusive genetic alterations of adamantinomatous and papillary craniopharyngiomas. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 38(1), 3–10. DOI:10.1111/neup.12408
21. Wu, J., Wu, X., Yang, YQ et al. (2022) Asociación de subtipo histológico con riesgo de recurrencia en pacientes con craneofaringioma: una revisión sistemática y metanálisis. *Neurocirugía Rev* 45, 139–150 DOI: 10.1007/s10143-021-01563-9

11. ANEXOS

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CMN: Centro Médico Nacional

IMSS: Instituto Mexicano de Seguro Social

OMS: Organización Mundial de la Salud

ACP Craneofaringioma adamantinomatoso

CCP Craneofaringioma papilar

UMAE: Unidad Medica de Alta Especialidad

BRAF: Seria/Treonina quinasa, parte de la vía de señalización MAPK. Abreviatura del homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-raf.

V600E: Mutación somática activadora.

WNT: Son un grupo de vías de transducción de señales formadas por proteínas que transfieren las señales del exterior de una célula a través de la superficie receptora de dicha célula hasta su interior.

CTNNB1: Gen que codifica para la proteína β -catenina

HCG: Hormona coriónica humana

APC: Es un gen "guardián" supresor de tumores ubicado en 5q que regula el nivel de beta-catenina y dirige la actividad aguas abajo de las vías Wnt/beta catenina

CK7: Citoqueratina expresada en muchos epitelios glandulares.

CK17: Citoqueratina es un anticuerpo monoclonal de ratón para inmunohistoquímica.

CK19: Citoqueratina se encuentra en las células epiteliales que revisten las superficies internas y externas del cuerpo.

CK5/6: Citoqueratinas básicas tipo II

CK20: Citoqueratina que se expresa más comúnmente en vía biliar.

Ki69: Antígeno para tejido fijado en formalina e incluido en parafina

SOX2: Factor de transcripción en 3q26.33, esencial para mantener la autorrenovación de células madre embrionarias indiferenciadas; útil para distinguir tumores de células germinales seminomatosos (SOX2-) y no seminomatosos (SOX2+).

SOX9: Factor de transcripción para identificar tejido mesenquimatoso.

RT: Radioterapia

MAPK: Vía de señalización clave que regulan una amplia variedad de procesos celulares.

ERK: Quinasa reguladora por señal extracelular.

β CATENINA: Parte de la vía de señalización Wnt, vía altamente conservada con un papel fundamental en el desarrollo embriológico, carcinogénesis y transición epitelial a mesenquimatoso. Tras la activación de Wnt, la β catenina se transloca desde la membrana al citoplasma y al núcleo, donde interactúa con los activadores transcripcionales.

IgG1: Inmunoglobulina G

USB: Universal Serial Bus, Puerto seriado universal o más común en dispositivos periféricos y aparatos electrónicos.

IBM: International Business Machines, Maquina de Negocios Internacionales.

SSPS: Statistical Package for Social Sciences. Software popular de Windows utilizado para la captura y análisis de datos para crear tablas y graficas.

BUAP: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

CRS Complejo Regional Sur

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial

SNC: Sistema Nervioso Central

RM: Resonancia magnética

TAC: Tomografía Axial Computarizada

Dr. Doctor

RT: Radioterapia

QT: Quimioterapia

GLOSARIO

Basófilo m/f. Dícese de una estructura o célula u otro elemento histológico que se tiñe de colorantes básicos. [13]

Biopsia f. Muestra de tejido extirpada de un ser vivo con fines diagnósticos. [13]

Célula. f. Unidad organizativa más pequeña e indivisible que existe que en las condiciones adecuadas es capaz de desarrollar todos los procesos que caracterizan a un organismo vivo, tales como el crecimiento, la reproducción y la muerte. [13]

Citología. f. Especialidad de la medicina o biología que estudia la célula. [13]

Citoplasma. f. Parte constitutiva de la célula. El citoplasma contiene todas las moléculas y estructuras que definen a la célula. [13]

Concordancia. f. Correspondencia o conformidad de una cosa con otra [14]

Craneofaringioma: m. tumor craneal de crecimiento lento que deriva de la bolsa de Rathke localizado cerca de la glándula hipófisis y del quiasma óptico, por encima de la silla turca. [13]

Cromatina. f. Conjunto de ADN, histonas y proteínas no histónicas que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas y es el constituyente químico fundamental de los cromosomas. [13]

Divertículo:

Bolsa o saco anormal en la pared de un órgano hueco, como el colon.[14]

Embriología: f. Biol. Estudio de la formación y el desarrollo de los embriones. [14]

Epitelio. m. Tejido formado por una o varias capas que recubre las superficies libres del organismo y cavidades y órganos huecos. [13]

Eosina. f. Sustancia colorante roja muy utilizada en la tinción de células para su estudio al microscopio. [13]

Hematoxilina. f. Compuesto cristalino incoloro que es utilizado como colorante en su forma oxidada. [13]

Histología. f. Ciencia que se encarga del estudio de todos los aspectos relacionados con los tejidos orgánicos: su estructura microscópica, su composición, su desarrollo y sus funciones. [13]

Mortalidad. f. Indicador demográfico que establece una relación entre el número de defunciones y la cifra de la población total en donde se producen, durante un período de tiempo determinado. [13]

Neoplasia. f. Proceso de proliferación anormal de células de un tejido con pérdida del control de los mecanismos que regulan su reproducción y muerte. En este proceso se forma una masa con crecimiento autónomo, que carece de finalidad y es capaz de invadir todo el organismo [13]

Oncología:

f. Rama de la medicina que trata de los tumores, en especial del cáncer. [14]

Papilar: Adj. Pertenciente o relativo a las papilas.[14]

Patología: f. Parte de la medicina que estudia las enfermedades.

Pediatría: Rama de la medicina que se ocupa de la salud y enfermedad de los niños.[14]

Quimioterapia. f. Tratamiento del cáncer mediante la administración de fármacos antineoplásicos. Tratamiento de las enfermedades mediante la administración de sustancias químicas. Esta segunda definición, actualmente está en desuso y sólo se utiliza el término en referencia al tratamiento oncológico [13]

Tejido. m. Asociación de células, generalmente con un origen embrionario común, que se organizan de forma que pueden desempeñar una determinada función [13]