



## LAPORAN KASUS

### Adamantinomatous Craniopharyngioma

Rini Syahrani Harahap,<sup>1</sup> Jamaluddin Pane<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia*

Email: rinisyahraniharahap@yahoo.com

**Abstrak:** *Adamantinomatous craniopharyngioma* adalah salah satu tumor suprasellar yang dikategorikan dalam WHO grade I, berasal dari sisa-sisa Rathke's pouch. Gejala klinis utama *craniopharyngioma* yaitu peningkatan tekanan intrakranial, disfungsi endokrin dan gangguan penglihatan. Pada kasus ini dilaporkan seorang laki-laki, 11 tahun, datang ke RSUP.H.Adam Malik Medan dengan diagnosa klinis *crangiopharyngioma*. Hasil pemeriksaan histopathology menunjukkan karakteristik berupa sarang-sarang epitel yang membentuk *stellate reticulum*, *wet keratin*, dan *basal palisades*. Tindakan bedah memegang peranan penting dalam pengobatan tumor ini.

**Kata Kunci:** *Adamantinomatous Craniopharyngioma, diagnosis, prognosis.*

### *Adamantinomatous Craniopharyngioma*

Rini Syahrani Harahap,<sup>1</sup> Jamaluddin Pane<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University of Sumatera Utara, Medan, Indonesia*

**Abstract:** Adamantinomatous Craniopharyngioma is one of the tumours in WHO Grade I, that believed to arise from remnants of Rathke's pouch. Major clinical syndromes are related to increased intracranial pressure, endocrine dysfunction and visual problems. This is a case report of a male, 11 years, admitted to RSUP.H.Adam Malik Medan with the diagose Crangiopharyngioma. Under the light microscope, it shows nests of epithelium hat forms *stellate reticulum*, *wet keratin*, and *basal palisades*. Surgery plays the major role in the treatment of these tumors.

**Keywords:** *Adamantinomatous Craniopharyngioma, diagnosis, prognosis.*

#### PENDAHULUAN

*Crangiopharyngioma* merupakan suatu tumor jinak secara histologi namun secara klinis memiliki

kemampuan invasi ke sekitarnya. Lokasi tersering pada area sellar dengan dua karakteristik yaitu tipe *adamatinomatous* dan tipe *papillary*.<sup>1,2</sup>



*Adamantinomatous craniopharyngioma* merupakan tumor dengan karakteristik berupa sarang-sarang epitel yang membentuk *stellate reticulum*, *wet keratin*, dan *basal palisades*, menunjukkan mutasi pada *CTNNB1* dan *aberrant nuclear expression* dari *betacatenin* pada 95% kasus.<sup>1</sup>

*Papillary craniopharyngioma*, umumnya berlokasi pada supratentorial atau pada ventrikel ketiga, dengan karakteristik adanya *fibrovascular cores* yang dibatasi oleh *non-keratinizing squamous epithelium*. *Papillary craniopharyngioma* terjadi hampir semuanya pada usia dewasa dan menunjukkan mutasi *BRAFV600E* (pada 81-95% kasus), yang mana dapat dideteksi dengan imunohistokimia.<sup>1</sup>

*Craniopharyngioma* secara histologi dikategorikan oleh WHO grade I.<sup>1</sup>

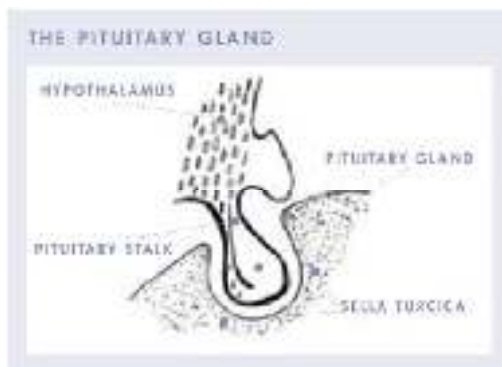
*Insiden Craniopharyngiomas* berkisar 1.2 - 4.6% dari semua tumor-tumor diintrakranial, dan sekitar 0.5-2.5 kasus baru per 1 juta penduduk per tahunnya.<sup>3</sup> Angka kejadian tertinggi di Jepang, dengan insiden pertahun dari

3.8 kasus per 1 juta anak.<sup>4</sup> Yang terbanyak adalah neoplasma *non-neuroepithelial intracerebral* pada anak-anak, diperkirakan sekitar 5-11% dari tumor-tumor intrakranial pada grup umur anak-anak.<sup>5,6</sup>

Kejadian *Adamantinomatous craniopharyngioma* memiliki dua distribusi umur, pada anak-anak disekitaran umur 5-15 tahun dan pada dewasa disekitaran umur 45-60 tahun.<sup>7,8</sup>

*Papillary craniopharyngioma* terjadi lebih banyak pada umur dewasa, rata-rata disekitaran umur 40-55 tahun. Kedua tipe *Craniopharyngioma* tidak menunjukkan predileksi berdasarkan jenis kelamin.<sup>9</sup>

Letak tumor yang tersering dari dua jenis *craniopharyngioma* ini adalah pada *suprasellar cistern*, dengan komponen minor intrasellar (lihat gambar 1). Lokasi lainnya yang jarang terjadi adalah pada sphenoid sinus<sup>10</sup> dan pada *cerebellopontine angle*<sup>11</sup> juga pernah dilaporkan. *Papillary craniopharyngioma* juga pernah ditemukan di ventrikel ketiga.<sup>9</sup>

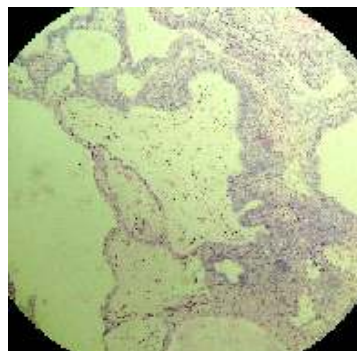


**Gambar 1.** Anatomi Sella Turcica

### KASUS

Dilaporkan sebuah kasus seorang anak laki-laki, umur 11 tahun, dengan diagnosis klinis adalah *crangiopharyngioma*. Pada sediaan makroskopis didapati jaringan dengan ukuran 10 cm, kenyal, warna abu-abu.

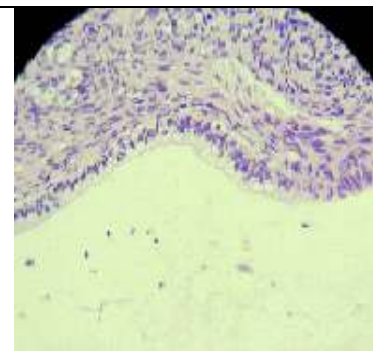
Pada pemeriksaan mikroskopis sediaan jaringan dari sellar tampak



**Gambar 2.** Proliferasi sel-sel epitel membentuk struktur *cords*, berlobus-lobus, dan satu dua tampak nodul yang melingkar. Tampak retikulum stellate, rongga kista diantaranya.

massa tumor terdiri dari proliferasi sel-sel epitel membentuk struktur *cords*, berlobus-lobus, dan satu dua tampak nodul yang melingkar, yang dibatasi oleh *palisading columnar epithelium*. sel epitel dengan inti bulat, kromatin halus, sitoplasma eosinofilik. Tampak daerah yang longgar membentuk struktur retikulum stellate diantara epitel-epitel. Tampak juga rongga kistik yang berisi massa debris. Stroma terdiri dari jaringan ikat fibrous yang diinfiltasi sel-sel radang. Pembuluh darah proliferasi. Kesimpulan :

*Adamantinomatous  
Craniopharyngioma*



**Gambar 3.** Tampak proliferasi epitel yang dibatasi oleh *palisading columnar epithelium*



## DISKUSI

*Craniopharyngioma* secara histologi adalah tumor jinak, merupakan tumor epitelial yang sebagian kistik pada area sellar yang diduga berasal dari sisa embrionik dari epitel *Rathke pouch*, dengan dua varian klinikopatologi yaitu *adamantinomatous* dan *papillary* yang mana memiliki fenotip dan karakteristik mutasi yang berbeda.<sup>1</sup>

*Adamantinomatous craniopharyngioma* menunjukkan mutasi *CTNNB1* dan *aberrant nuclear expression* dari *beta-catenin* pada 95% kasus. *Papillary craniopharyngiomas* menunjukkan mutasi *BRAF V600E* pada 81-95% kasus, yang dapat dideteksi dengan imunohistokimia. *Craniopharyngioma* dapat menginfiltrasi ke jaringan sekitarnya dan karena itu sangat sulit untuk diatasi.<sup>1</sup>

*Adamantinomatous craniopharyngioma* memiliki dua distribusi umur,<sup>7,6</sup> pada anak-anak disekitaran umur 5-15 tahun dan pada dewasa disekitaran umur 45-60 tahun. Kasus yang jarang pada neonatal dan fetus pernah dilaporkan.<sup>2,12</sup>

Gejala klinis yang terjadi pada pasien tidaklah spesifik, termasuk

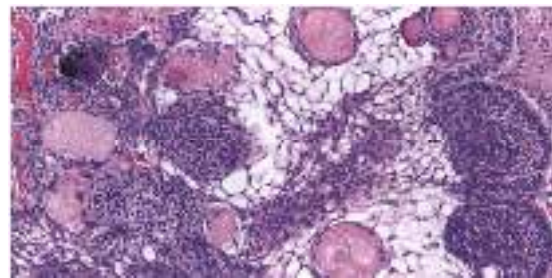
diantaranya defisit visual (diteliti pada 62-84% dari pasien-pasien ; tersering pada umur dewasa dibandingkan anak-anak) dan defisiensi endokrin (diteliti pada 52-87% pasien-pasien; tersering pada anak-anak.<sup>13</sup> Gangguan sistem endokrin yang telah diteliti diantaranya defisiensi dari *growth hormone* (terjadi pada 75% kasus), *luteinizing hormone / follicle-stimulating hormone* (terjadi pada 40% kasus), *adrenocorticotrophic hormone* (terjadi pada 25% kasus), and *thyroid-stimulating hormone* (pada 25% kasus). Diabetes insipidus dicatat terjadi pada 17% anak-anak dan 30% pada usia dewasa. Ketidakseimbangan kognitif dan gangguan kejiwaan juga ditemukan pada separuh dari total pasien yang diteliti.<sup>13</sup> Obesitas dan hiperfagia (tanda disfungsi hypothalamus) juga pernah dilaporkan,<sup>14,15</sup> Tanda-tanda peningkatan tekanan intrakranial juga sering dijumpai, terutama pada kasus-kasus dengan kompresi atau invasi pada ventrikel ketiga.<sup>1</sup>

*Adamantinomatous craniopharyngioma* tipikalnya menunjukkan massa yang berlobus padat, tetapi pada penglihatan yang lebih teliti sering menunjukkan bentuk *spongy* sebagai hasil dari variasi



komponen kistiknya. Pada pembedahan, tampak kista *yellowish-white*, mengandung cairan gelap *greenish-brown* yang mirip minyak mesin. Tampilan makroskopis juga

memperlihatkan perubahan-perubahan seperti fibrosis, kalsifikasi, penulangan, dan tampilan *cholesterol-rich deposits*.<sup>1</sup>



**Gambar 4.** Adamantinomatous craniopharyngioma dengan cerebral peduncles; tampak komponen seperti "machine-oil" pada bagian dorsal dan kalsifikasi

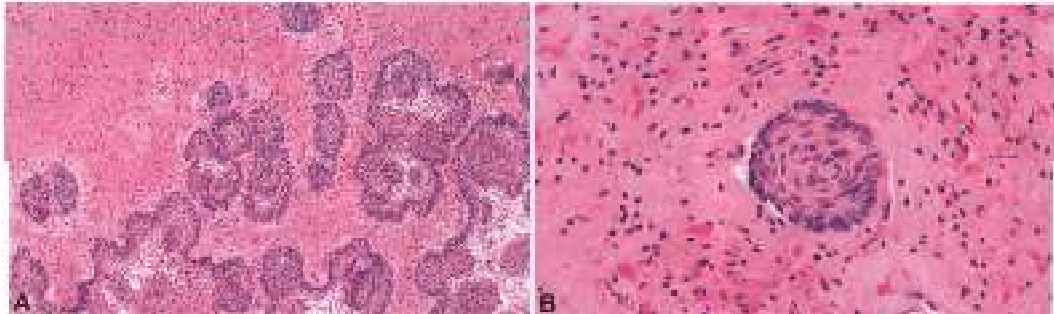
**Gambar 5.** Adamantinomatous craniopharyngioma. Tampilan epitel yang khas dengan bagian microcystic yang longgar yang dikenal dengan *stellate reticulum*, *whorls*, *basal palisading*, dan sarang-sarang tanpa inti yang pucat, sel-sel *squamous ghost cells* yang dikenal dengan wet keratin.

*Adamantinomatous craniopharyngiomas* ditandai dengan tampilan *well-differentiated epithelium* dengan struktur *cords*, *lobules*, *nodular whorls*, dan iregular *trabeculae* yang dibatasi oleh *palisading columnar epithelium*. Pulau-pulau dari sel-sel yang padat ini bergabung dengan epitel yang "terajut" yang dikenal dengan *stellate reticulum*. Nodul pucat dari *wet keratin* mengandung *anucleate*

*ghost-like* yang merupakan sisa dari sel-sel squamous yang bisa ditemukan pada kedua komponen padat dan longgar.<sup>1,2</sup> Kavitas kistik yang mengandung debris-debris dan fibrosis dibatasi oleh epitel yang datar. Infiltrasi limfosit banyak dijumpai dan inflamasi *giant cell-rich granulomatous* bisa dihubungkan dengan *cholesterol clefts*, walaupun hal ini merupakan tipikalnya

xanthogranuloma. *Piloid gliosis* dengan banyak *Rosenthal fibres* sering terlihat mengelilingi jaringan otak dan

seharusnya tidak disalahartikan sebagai *pilocytic astrocytoma*.<sup>1</sup>



**Gambar 6. Adamantinomatous craniopharyngioma. A** Tonjolan *Finger-like tumour* diantara jaringan otak. **B** Kelompok-kelompok sel-sel diantara jaringan otak, yang menunjukkan *piloid gliosis* drngan banyak dijumpai **Rosenthal fibres**.

*Adamantinomatous craniopharyngioma* menunjukkan massa yang berlobus, dan massa yang multikista.<sup>1</sup>

*CT contrast* menampilkan bagian yang padat dan pada bagian kapsul kista, tampak seperti kalsifikasi yang nyata. Pada MRI, area kista tersebut menunjukkan *T1-hyperintense*, yang mana komponen solid dan *mural nodules* menunjukkan *T1-isointense*, dengan kualitas heterogen yang minim. Pada tampilan MRI, bagian kista menunjukkan *isointense*, yang mana komponen solid adalah *hyperintense*.<sup>16</sup>

*Adamantinomatous tumours* menginfiltrasi ke bagian lain

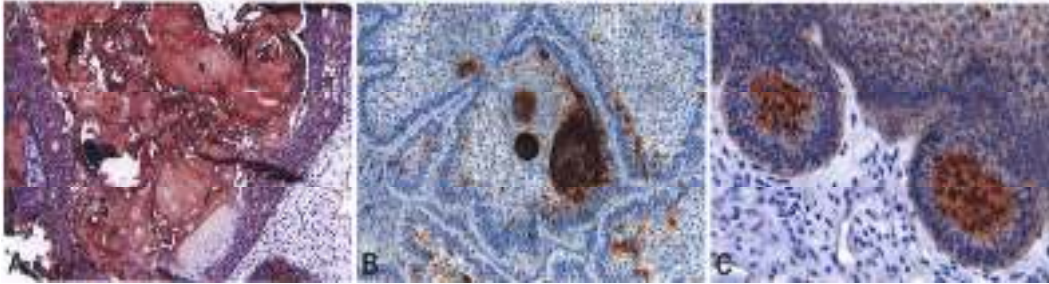
disekitarnya dan dapat melekat pada pembuluh darah dan saraf.

*Papillary craniopharyngiomas* tipikalnya adalah *non-calcified*, dan lesi yang ditunjukkan berupa lesi solid dengan tampilan yang hampir seragam pada CT dan MRI.<sup>9</sup>

Sel-sel tumor berikatan pada antibodi *pancytokeratin*, *CK5/6*, *CK7*, *CK14*, *CK17*, *CK19*, *EMA*, *claudin-1* dan *beta-catenin*. Hanya varian *adamantinomatous* yang menunjukkan akumulasi *aberrant nuclear* dari *beta-catenin*, terutama pada kumpulan-kumpulan kecil *whorl-like cell* disepanjang batas tumor dan pada tonjolan-tonjolan tumor berupa *finger-like*.<sup>17</sup> *Papillary craniopharyngioma* menunjukkan mutasi pada *BRAF*

*V600E* yang dapat dideteksi dengan imunohistokimia.<sup>18</sup> *Papillary craniopharyngioma* menunjukkan lebih banyak ekspresi yang kuat pada

membran dengan *claudin-1* dari pada tipe *adamantinomatous* ataupun kista *Rathke cleft*.<sup>19</sup>



**Gambar 7. Adamantinomatous craniopharyngioma. A** Pewarnaan imunohistokimia CK5/6 terekspresi pada fokus diferensiasi squamous, termasuk fokus wet keratin. **B** Hanya fokus Immunoreaktivitas dari claudin-1. **C** *Finger-like protrusions* pada jaringan otak seperti kelompok-kelompok sel dengan akumulasi *aberrant nuclear* dari beta-catenin.

Imunoreaktivitas dari Ki-67 terkonsentrasi pada sepanjang sel-sel *palisading* di perifer pada kasus-kasus *adamantinomatous*, dan pedistribusiannya lebih acak pada kasus-kasus *papillary*.<sup>20</sup> Proliferasi Ki-67 yang pernah dilaporkan variasi index nya berbeda-beda pada setiap kasus, dan diekspetasikan dapat lebih tinggi pada kasus-kasus yang relatif mengarah ke neoplasma.<sup>21</sup> Tidak ada ditemukan hubungan antara *proliferation index* dan angka rekuren pada kasus *crangiopharyngioma*.

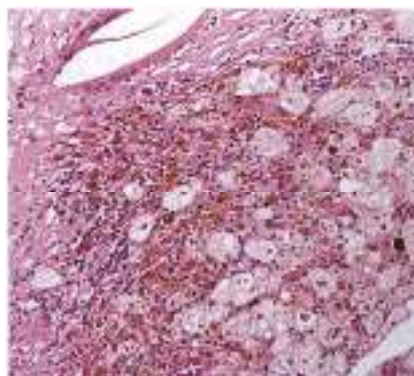
Diagnosa banding dari *crangiopharyngioma* adalah *Xanthogranuloma* pada area sellar yang mana secara histologi terdiri dari kolesterol *clefts*, makrofag (sel-sel

*xanthoma*), *multinucleated giant cells*, *chronic inflammation*, *necrotic debris*, and *haemosiderin deposits*.<sup>22</sup> *Xanthogranuloma* dari area sellar diperkirakan merupakan lesi reaktif, tersering dianggap sisa dari kista *Rathke cleft*.<sup>23</sup> Fokus dari *squamous* atau *cuboidal epithelium* yang merupakan tubulus-tubulus kecil yang terkumpul, dimana area yang khas dari epitel *adamantinomatous* biasanya absen atau berkisar dibawah 10% dari total jaringan.<sup>22</sup> Sel-sel epitel pada *xanthogranulomas* tidak menunjukkan akumulasi beta-catenin pada nukleus.<sup>24</sup>

*Epidermoid* and kista *Rathke cleft* kadang-kadang menjadi diagnosis banding lainnya, terutama pada jaringan yang terfragmentasi.



Epidermoid cysts dibedakan dengan adanya tampilan kavitas yang satu lobus (uniloculated cavity) yang dibatasi oleh epitel squamous dan diisi dengan *flaky, dry keratin*. Kista *Rathke cleft* dijadikan diagnosis banding jika ditemukan banyak metaplasia squamous. Pada umumnya, dinding kista dilapisi oleh simple columnar or cuboidal epithelium, sering dengan silis, dengan sel-sel goblet mucinous. Epitel respiratory bisa dijumpai, diikuti reaksi xanthogranulomatous setelah ruptur dinding kista.<sup>25</sup>



**Gambar 8. Xanthogranuloma pada area sellar, menunjukkan sel-sel xanthoma, infiltrasi limfosit, deposit hemosiderin, cholesterol clefts, dan multinucleated giant cells**

### Prognosis

Pada beberapa penelitian besar, dalam 10 tahun pengamatan, 60-93% pasien mengalami bebas rekuren dan 64-96% tetap ada. Faktor yang signifikan dihubungkan dengan

rekuren adalah reseksi saat operasi, dengan lesi awal diameter > 5 cm membawa tanda prognosis yang buruk. Tindakan reseksi yang tidak sempurna menyebabkan angka rekuren menjadi tinggi; namun hal ini dilakukan karena ada tren yang mengatakan ektirpasi radikal sedikit sekali dilakukan untuk menghindari hypothalamic injury.<sup>1</sup>

Radiotherapy secara luas digunakan pada reseksi tumor yang tidak sempurna. Fakta secara histologi pada invasi jaringan otak, lebih sering didokumentasikan pada tipe adamantinomatous dari pada tipe *papillary* type, tidak berkorelasi dengan angka kejadian rekuren tertinggi pada kasus-kasus dengan tindakan reseksi. Beberapa peneliti mendokumentasikan prognosis yang lebih baik pada varian *papillary*,<sup>13</sup> tetapi peneliti lain tidak menemukan perbedaan yang signifikan.<sup>9</sup>

### KESIMPULAN

Dilaporkan sebuah kasus seorang laki-laki umur 11 tahun, dengan adanya massa pada daerah sellar yang didiagnosa secara klinis dan secara histopatologi menunjukkan gambaran suatu *craniopharyngioma* tipe adamantinomatous.





*Craniopharyngioma* secara histologi adalah tumor jinak dapat menginfiltrasi ke jaringan sekitarnya dan karena itu sangat sulit untuk diatasi, dan memiliki angka rekuren yang tinggi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Buslei R, Rushing E.J, Giangaspero F, Paulus W, Burger PC, Santagata S. Crangiopharyngioma. WHO classification of tumours of the central nervous system. Editor David N, Hiroko L, Ohgaki Otmar D, Wiestler Webster K, Cavenee. IARCPress, Lyon. France. 2016. p 324-8.
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Crangiopharyngioma. Vol.2. 10<sup>th</sup> edition. Elsevier. Philadelphia.2011.
3. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM (1998). The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg. 89(4):547-51.PMID:9761047.
4. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Group (2010). Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. Childs Nerv Syst. 26(8): 1029-34. PMID:20349186.
5. Gjerris F, Agerlin N, Borgesen SE, Buhl L, Haase J, Klinken L, et al. (1998). Epidemiology and prognosis in children treated for intracranial tumours in Denmark 1960-1984. Childs Nerv Syst. 14(7):302-11. PMID:9726580.
6. 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. Childs Nerv Syst. 21(11):940-4. PMID:16044344.
7. Nielsen EH, Feldt-Rasmussen U, Poulsgaard L, Kristensen LO, Astrup J, Jorgensen JO, et al. (2011). Incidence of craniopharyngioma in Denmark (n = 189) and estimated world incidence of craniopharyngioma in children and adults. J Neurooncol. 104(3):755-63. PMID:21336771
8. Snyder LA, Wolf AB, Oppenlander ME, Bina R, Wilson JR, Ashby L, et al. (2014). The impact of extent of resection on malignant transformation of pure



- oligodendrogliomas. *J Neurosurg.* 120(2):309-14. PMID:24313617.
9. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF Jr, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, et al. (1995). Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg.* 83(2):206-14. PMID:7616262
  10. Koral K, Weprin B, Rollins NK (2006). Sphenoid sinus craniopharyngioma simulating mucocele. *Acta Radiol.* 47(5):494-6. PMID:46796313
  11. Kim MS, Kim YS, Lee HK, Lee GJ, Choi CY, Lee CH (2014). Primary intracranial ectopic craniopharyngioma in a patient with probable Gardner's syndrome. *J Neurosurg.* 120(2):337-41. PMID:24266539
  12. Chentli F, Belhimer F, Kessaci F, Mansouri B (2012). Congenital craniopharyngioma: a case report and literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 25(11-12):1181-3. PMID:23329768
  13. Adamson TE, Wiestler OD, Kleihues P, Yaşargil MG (1990). Correlation of clinical and pathological features in surgically treated craniopharyngiomas. *J Neurosurg.* 73(1):12-7. PMID:2352012
  14. Muller HL, Gebhardt U, Teske C, Faldum A, Zwiener I, Warmuth-Metz M, et al.; Study Committee of kraniopharyngioma 2000 (2011). Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial kraniopharyngioma 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol.* 165(1):17-24. PMID:21490122
  15. Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, Adeli K, Daneman D, Hamilton J (2010). Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 72(3):364-70. PMID:19486023
  16. Rossi A, Cama A, Consales A, Gandolfo C, Garre ML, Milanaccio C, et al. (2006). Neuroimaging of pediatric craniopharyngiomas: a pictorial essay. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 19 Suppl 1:299-319. PMID:46700305
  17. Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, Buchfelder M, Bliimcke I,



- Fahlbusch R, et al. (2006). Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and rathke cleft cysts: a clinico-pathologic approach. *Am J Surg Pathol.* 30(12):1595-603. PMID:17122517
18. Schweizer L, Capper D, Holsken A, Fahlbusch R, Flitsch J, Buchfelder M, et al. (2015). BRAF V600E analysis for the differentiation of papillary craniopharyngiomas and Rathke's cleft cysts. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 41(6):733-42. PMID:25442675
19. Stache C, Holsken A, Fahlbusch R, Flitsch J, Schlaffer SM, Buchfelder M, et al. (2014). Tight junction protein claudin-1 is differentially expressed in craniopharyngioma subtypes and indicates invasive tumor growth. *Neuro Oncol.* 16(2):256-64. PMID:24305709
20. Duo D, Gasverde S, Benech F, Zenga F, Giordana MT (2003). MIB-1 immunoreactivity in craniopharyngiomas: a clinico-pathological analysis. *Clin Neuropathol.* 22(5):229-34. PMID:14531547
21. Raghavan R, Dickey WT Jr, Margraf LR, White CL 3rd, Coimbra C, Hynan LS, et al. (2000). Proliferative activity in craniopharyngiomas: clinicopathological correlations in adults and children. *Surg Neurol.* 54(3):241-7, discussion 248. PMID:11118571
22. Biegel JA (1999). Cytogenetics and molecular genetics of childhood brain tumors. *Neuro Oncol.* 1(2):139-51. PMID:11550309
23. Acker T, Plate KH (2004). Hypoxia and hypoxia inducible factors (HIF) as important regulators of tumor physiology. *Cancer Treat Res.* 117:219-48. PMID:15015563
24. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, Meissner S, Eyupoglu IY, Siebzehnriibl F, et al. (2005). Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol.* 109(6):589-97. PMID:15891929



25. Hama S, Arita K, Nishisaka T, Fukuhara T, Tominaga A, Sugiyama K, et al. (2002). Changes in the epithelium of

Rathke cleft cyst associated with inflammation. J Neurosurg. 96(2):209-16.PMID:11838792