



---

## **Gliomas: diagnóstico inmunohistoquímico vs Morfológico**

### **Grupo de trabajo n° 78:**

Estudiantes: Larrosa, María Eugenia

Lucas, Rebeca

Morales, Famela

Muniz, Ana Laura

Neirreitter, Alejandra

Orientador: Dr. Javier Cedrani

Departamento de Anatomía Patológica, UNIBIM, Banco de Tumores.

Hospital de Clínicas, Dr. Manuel Quintela, UDELAR.

## ÍNDICE Y CONTENIDOS:

|   |    |
|---|----|
| Resumen.....                                  | 3  |
| Fundamentación de la propuesta.....           | 3  |
| Introducción.....                             | 4  |
| Objetivo general y Objetivos específicos..... | 14 |
| Metodología.....                              | 14 |
| Resultados.....                               | 17 |
| Conclusiones y perspectiva.....               | 25 |
| Referencias bibliográficas.....               | 26 |
| Agradecimientos.....                          | 27 |

## **RESUMEN:**

En la clasificación actual, la gradación histológica de los gliomas, junto con el diagnóstico del tipo histológico, son los parámetros anatomopatológicos de mayor impacto clínico. En esta búsqueda bibliográfica; y posterior revisión, hallamos que la pérdida de regiones cromosómicas, mutación y/o amplificación de genes (TP53, codeleción 1p19q), son importantes no sólo como elementos diagnóstico diferencial sino de cara al tratamiento y pronóstico, reforzando la clasificación histológica de la OMS.

Si bien estos marcadores genéticos ya eran conocidos, con el desarrollo de nuevas técnicas aparece la inmunohistoquímica, que involucra tres marcadores inmunohistoquímicos como el TP53, la mutación (p53 +) y la codeleción 1p19q (1p19q +) que son mutuamente exclusivos e involucran a una enzima en particular, la isocitrato deshidrogenasa (IDH). Se halló que cuando esta enzima muta y está presente en las células mutadas del precursor glial (IDH +); es esta célula la precursora de este tipo de tumores, es decir de los gliomas.

En conjunto estos tres marcadores inmunohistoquímicos contribuyen mucho a la clasificación de gliomas y deberían ser probados rutinariamente como marcadores diagnósticos.

## **FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA:**

Los tumores cerebrales de origen glial son las neoplasias primarias más frecuentes del sistema nervioso central. Los avances en neuroradiología y la resonancia magnética permiten diagnosticar precozmente y ofrecer la posibilidad de un tratamiento oportuno. Es de sumo interés estudiar esta patología dado que, si bien es de baja frecuencia en la población en general, tiene alta incidencia en pacientes jóvenes, siendo su sintomatología muy diversa y con un alto porcentaje de recidiva. A pesar de su sombrío pronóstico, los nuevos tratamientos asociando cirugía, radioterapia y quimioterapia tienen un impacto positivo en la supervivencia y calidad de vida.

## INTRODUCCIÓN:

### Gliomas

Los tumores malignos del Sistema Nervioso Central (SNC) representan el 2% de todos los tumores malignos en el adulto. La incidencia de tumores primitivos del SNC es variable dependiendo del grupo de edades considerado. [1]

El amplio espectro observado de tumores intracraneales primarios, resulta parte de la diversidad fenotípica de las células que constituyen el SNC, cada una de las cuales, puede dar lugar a un tipo específico de tumor. [1]

Tabla1: Tipos histológicos de tumores del SNC y su origen celular. [1]

| CELULA NORMAL                              | TUMOR   |
|--|---|
| Astrocito                                  | Atrocitomas, glioblastoma multiforme          |
| Glioepitelio ependimario                   | Ependimoma, ependimoblastoma                  |
| Oligodendrocito                            | Oligodendroglioma, oligodendroglioma maligno  |
| Aracnoides                                 | Meningioma                                    |
| Neuroblastos o células nerviosas           | Ganglioneuroma, neuroblastoma, retinoblastoma |
| Células de Schwann                         | Schwannoma (neurinoma)                        |
| Melanocito                                 | Melanomas                                     |
| Célula epitelial coroidea                  | Papiloma o carcinoma del plexo coroideo       |
| Pituitaria                                 | Adenomas                                      |
| Tumores en vasos y células estromales      | Hemangioblastoma                              |
| Célula germinal primitiva                  | Germinoma, teratoma, colesteatoma             |
| Célula de parénquima pineal                | Pineocitoma, pineoblastoma                    |
| Remanentes de la notocorda                 | Cordoma                                       |
| Células externas granulares o neuroblastos | Meduloblastoma                                |

Los más frecuentes son aquellos derivados de los precursores gliales (astrocitos, gliopitelio ependimario y oligodendrocitos), que constituyen el 50-70% de los tumores primarios del SNC, predominando a nivel supratentorial. [1]

La incidencia de los gliomas disminuye con la edad, a excepción del glioblastoma que se presenta en general a partir de los 45 años y aumenta con la edad, representando más del 50% de los gliomas. [1]

El glioma de bajo grado, en general se presenta en pacientes menores de 40 años. [1]

Fig 1: Edad de diagnóstico SNC: [2]

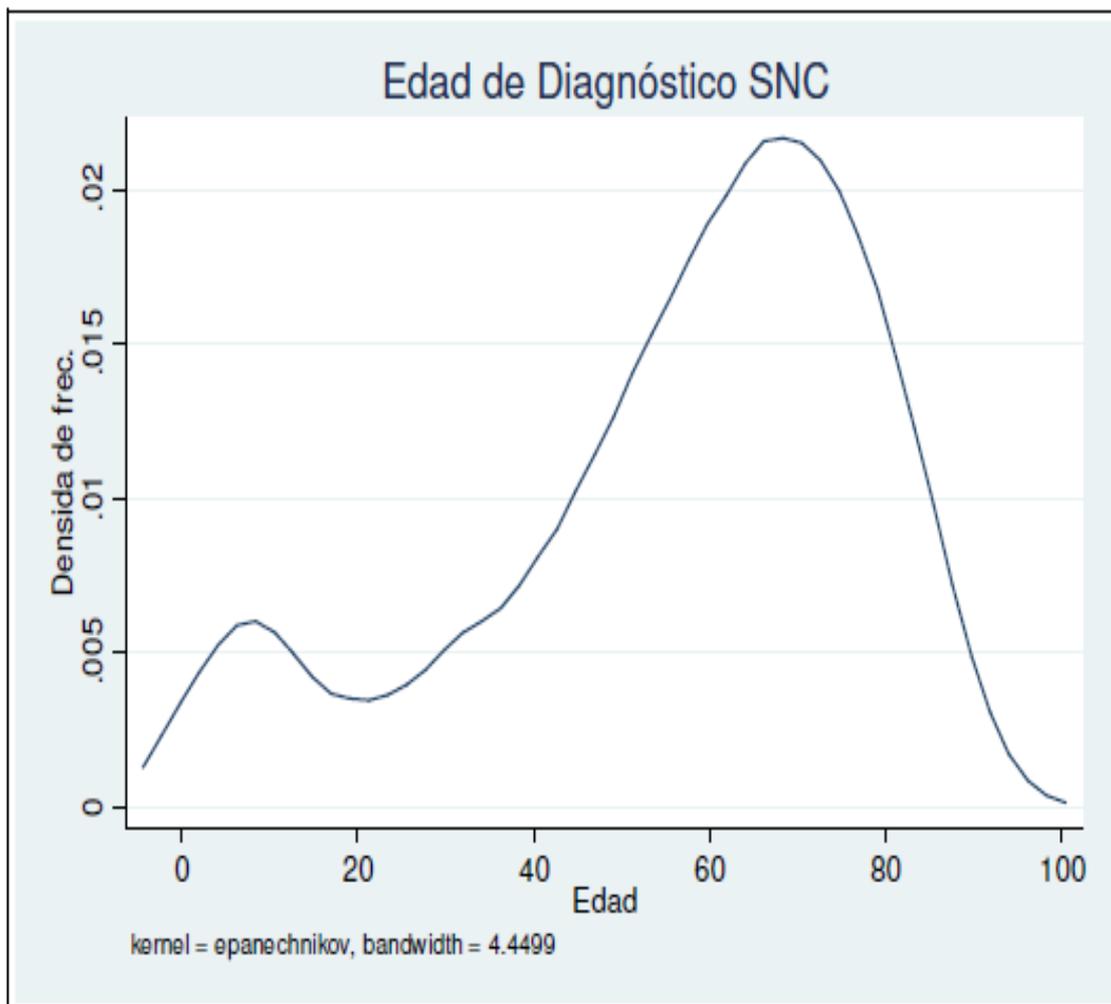


Gráfico 1. Edad de diagnóstico de SNC – Ambos sexos .Periodo 2006 2010

Los tumores primarios espinales, tienen una incidencia de aproximadamente un 15% de la de los cerebrales. Los gliomas constituyen el 23% de los tumores espinales y la mayoría corresponde a ependimomas. [1]

En cuanto al pronóstico, la mediana de sobrevida del glioblastoma es de 9 a 12 meses, la del astrocitoma anaplásico es de 24 meses, el oligodendroglioma agresivo de 36 a 60 meses, los gliomas de bajo grado pueden superar los 10 años. Los principales factores con valor pronóstico son: la edad, el estado neurológico, la topografía tumoral que condiciona su resecabilidad y el grado de diferenciación histológica. [1]

Los tumores primarios del SNC tienen una evolución loco-regional, no produciéndose diseminación a distancia, a no ser excepciones. Mientras que las metástasis en SNC suelen producir hipertensión endocraneana (HEC), de rápida progresión. [1]

Producen síntomas difusos y focales, que pueden tener valor localizador. Dentro de los difusos podemos encontrar: cefaleas, vómitos, compromiso de conciencia y paresia del VI par, dentro de los focales: simbólicos, sensoriales, motores, sensitivos, endocrinológicos, crisis epilépticas focales y compresión de pares craneanos. [1]

El diagnóstico definitivo es por anatomía patológica, pero existen características imagenológicas que permiten diferenciar tumores primarios de secundarios, ambos pueden tener componentes quísticos y sólidos con captación inhomogénea del contraste. Se utiliza tomografía computada (TC) y Resonancia Magnética (RM) siendo éste último el método diagnóstico estándar. [1]

El tratamiento puede ser sintomático con anticonvulsivos y corticosteroides acompañado de cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, dependiendo de la clínica, localización y tamaño del tumor. [1]

## MORTALIDAD -2006-2010

Tabla 2. Mortalidad Sistema Nervioso central. Período 2006-2010. Ambos sexos. (C70-C72)

| Sistema Nervioso Central | Tipo             | Número de Fallecidos en el periodo | Promedio de fallecidos por año |
|--------------------------|------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Gliomas                  | Astrocitoma      | 40                                 | 8                              |
|                          | Ependimomas      | 16                                 | 3                              |
|                          | Glioblastoma     | 172                                | 34                             |
|                          | Glioma NOS       | 89                                 | 18                             |
|                          | Mixto            | 33                                 | 7                              |
|                          | Oligoastrocitoma | 85                                 | 17                             |
|                          | Otros Gliomas    | 5                                  | 1                              |
| Meningiomas malignos     |                  | 14                                 | 3                              |
| SNC sin especificar      |                  | 455                                | 91                             |
| <b>Total</b>             |                  | <b>909</b>                         |                                |

No se incluyen linfomas clasificado separadamente: 34 fallecidos en el periodo

En referencia a la anatomía patológica de estos tumores: Astrocitomas, oligodendrogliomas y ependimomas, el tema será abordado a continuación. [1]  
[3]

**Astrocitomas** existen dos tipos diferentes 1) Astrocitoma infiltrante

2) Astrocitoma no infiltrante o

Pilocíticos.

**1) Astrocitoma infiltrante**: representa el 80% de los tumores encefálicos primarios del adulto, en general se ubican en los hemisferios aunque también pueden aparecer en otros territorios como ser cerebelo, el tronco encefálico, o la médula espinal. Tienen una mayor incidencia

entre la cuarta y la sexta década de la vida. Los síntomas y signos más frecuentes son crisis comiciales, cefaleas, y déficit neurológicos focales. Presentan diferenciación histológica, que se relaciona con la evolución clínica y el pronóstico.

Grado IV/IV Glioblastoma.

Grado III/IV Astrocitoma anaplásico.

Grado II/IV Astrocitoma Difuso.

Grado I/IV Astrocitoma pilocítico.

**Glioblastoma**: Se caracteriza por su variación en su aspecto macroscópico del tumor de una región a otra en determinadas regiones tiene la característica de ser firme y blanca y en otras son blandas y amarillas, debido a la necrosis, en otras se ven regiones de degeneración quística y hemorragia. Histológicamente son parecidos a astrocitoma anaplásico con características adicionales de necrosis y proliferación vascular o de células endoteliales. Las manifestaciones clínicas varían según la localización del tumor. El pronóstico es muy malo, aunque el uso de nuevos fármacos a brindado algunos beneficios, con el tratamiento actual resección, radioterapia y quimioterapia la supervivencia ha aumentado hasta 15 meses, el 25% de los pacientes siguen vivos a los 2 años. Si el paciente es añoso esa expectativa se acorta bastante.

**Astrocitoma anaplásico**: Presentan regiones densamente celulares, tiene un mayor pleomorfismo nuclear, se observan figuras mitóticas.

**Astrocitoma Difuso**: Tiene el aspecto macroscópico de un tumor infiltrante gris mal definido, que se expande, tienen una gran variación de tamaño desde unos pocos centímetros hasta lesiones que sustituyen todo un hemisferio, al

estudiarlo se puede observar que la superficie del corte es firme o blanda y gelatinosa, puede verse degeneración quística.

Microscópicamente se ven astrocitomas difusos con un incremento de la celularidad glial, pleomorfismo nuclear variable.

**2) Astrocitomas pilocítico o no infiltrante;** Se diferencia de los otros tipos por su aspecto anatomopatológico, son benignos, aparecen típicamente en niños y jóvenes, generalmente se localizan en el cerebelo, aunque también se localizan en suelo o paredes del tercer ventrículo, los nervios ópticos, y ocasionalmente en los hemisferios cerebrales.

Morfológicamente a menudo son quísticos, si son sólidos en general están bien delimitados aunque en algunas pocas oportunidades pueden ser infiltrantes. Microscópicamente están formados por células bipolares con largas prolongaciones delgadas.

Se observa un aumento del número de vasos sanguíneos.

En general estos tumores crecen muy lentamente.

Existen otros tipos como son:

**Xantoastrocitoma pleomórfico:** Es un tumor que en general se da en la edad pediátrica y en adultos jóvenes, se localiza en el lóbulo temporal, en general son pacientes con antecedentes de crisis comiciales, microscópicamente se ve que se trata de astrocitos neoplásicos, o pleomórficos, en ocasiones están lipidizados, el grado de atipia es muy variable desde uno de alto grado a uno de bajo grado. Tienen una supervivencia a los 5 años de 80%, la necrosis y la presencia de actividad mitótica es indicativa de un tumor de alto grado y predice la evolución más agresiva.

**Glioma del Tronco del Encéfalo:** Este tipo de tumores aparecen en las primeras dos décadas de la vida, tienen una frecuencia del 20% en este grupo de edad, en la edad pediátrica se han visto diferentes patrones anatómicos, los cuales también difieren en la evolución clínica, estos son Gliomas Pontinos intrínsecos (muy agresivo de corta supervivencia), Tumores Exófiticos (menos agresivos), Gliomas tectales.

**Oligodendrogliomas:** constituyen el 5-15% de los gliomas, son más frecuentes en la 4 o 5 década de la vida, los pacientes pueden haber tenido síntomas durante mucho tiempo, como ser crisis comiciales, las lesiones tienen preferencia por la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales. Macroscopicamente se ven como masas grises, gelatinosas, bien circunscritas, con quistes, hemorragia focal y calcificación. Los oligodendrogliomas se consideran lesiones grado II/IV de la OMS.

**Oligodendrogliomas anaplásicos:** lesión grado III/IV, se caracteriza por un aumento de la densidad celular, anaplasia, aumento de la actividad mitótica y necrosis.

**Ependimomas:**

Lesiones que se originan próximos al sistema ventricular recubierto de epéndima. En las 2 primeras décadas aparecen cerca del cuarto ventrículo y constituyen 5-10% de los tumores encefálicos primarios, en adultos se localizan con mayor frecuencia en la médula espinal y son particularmente frecuentes en el seno de neurofibrinomatosis tipo 2 (NF2).

**Morfología:**

Se encuentra como masas sólidas o papilares en el cuarto ventrículo y se extienden desde el suelo del mismo.

Se encuentran moderadamente bien delimitados del encéfalo adyacente, pero su proximidad a los núcleos pontinos y bulbares hace difícil su

extirpación completa, a diferencia de los tumores intraespinales, en los cuales es más factible la extirpación total.

Al microscopio, los ependimomas están compuestos por núcleos de células con núcleos regulares, redondos u ovalados, y abundante cromatina granular. Entre los núcleos existe un fondo fibrilar, moderadamente denso. Las células tumorales pueden formar estructuras pseudoganglionares redondas o alargadas (rosetas, conductos), con frecuencia se reconocen pseudorrosetas perivasculares, que están dispuestas alrededor de los vasos con una zona intermedia que consta de prolongaciones endimarias finas dirigidas hacia la pared del vaso. En la mayoría de los ependimomas se encuentra la expresión de GFAP. Los ependimomas están bien diferenciados y se comportan como lesiones de grado II/IV de la OMS, con excepción de los ependimomas anaplásicos (grado II/IV de la OMS) que revelan un aumento de la densidad celular, frecuencia mitótica elevada, áreas de necrosis y diferenciación endimaria menos evidente.

Los ependimomas mixopapilares son lesiones diferentes, aunque relacionadas, que aparecen en el filum terminal de la médula espinal y contienen elementos papilares en un fondo mixoide, mezclados con células similares a las del ependimoma. Las células cuboides, en ocasiones con citoplasma claro, se disponen alrededor de centros papilares que contienen tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. Las áreas mixoides contienen mucopolisacáridos neutros y ácidos. El pronóstico depende de lo completa de la resección quirúrgica, si el tumor se ha extendido al espacio subaracnoideo y ha rodeado las raíces de la cola de caballo, la recidiva es probable.

#### Genética molecular:

El gen NF2 del cromosoma 22 está mutado con frecuencia en los ependimomas de la médula espinal, pero no en otras localizaciones. Es más probable que las lesiones supratentoriales muestren alteraciones del cromosoma 9.

Características clínicas:

Los ependimomas de la fosa posterior se manifiestan con hidrocefalia secundaria a obstrucción progresiva del cuarto ventrículo más que con invasión de la protuberancia o el bulbo. Debido a la relación de los ependimomas con el sistema ventricular, la diseminación al LCR ocurre con frecuencia y augura un mal pronóstico. Las lesiones de la fosa posterior tienen el peor pronóstico global, para los ependimomas supratentoriales y espinales completamente extirpados es mejor.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Actualizar la información obtenida en los últimos 7 años sobre los aportes de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de Gliomas, tumores primarios del Sistema Nervioso Central.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar los avances en el conocimiento inmunohistoquímico de los gliomas.
- Identificar los factores moleculares que intervienen y la utilidad clínica de los mismos.
- Conocer los aportes de la técnica en el diagnóstico de la patología.
- Indagar en los aportes de la técnica, en vista al tratamiento de la patología.

## **METODOLOGÍA:**

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica retrospectiva, con el fin de actualizar los conocimientos aportados por la inmuno-histoquímica en el diagnóstico de gliomas en los últimos 7 años.

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las 3 fuentes de información: primaria, secundaria y terciaria.

La fuente de información terciaria fue descartada (por ejemplo Cochrane), por no cumplir con los objetivos del trabajo.

Las bases de datos bibliográficas utilizadas como fuente de información secundaria fueron Pubmed/Medline, Timbó, y Thèses (Université de Limoges). De ésta última se obtuvo uno de los artículos finales de la selección.

Tres artículos se obtuvieron a través del contacto con la Biblioteca Virtual en Salud de URUCAN – sección Oncología, los cuales fueron revisados para la realización del presente trabajo.

Los criterios de selección utilizados, incluían que la búsqueda no superara 5 años de antigüedad; un criterio que se ajustó posteriormente a 7 años. Además se trató de no utilizar revisiones secundarias, hecho que también se ajustó debido a la falta de disponibilidad de información específica del tema. Las palabras claves empleadas en la búsqueda fueron: inmunohistoquímica y gliomas.

Dentro de la fuente primaria se utilizaron libros de texto para realizar el fundamento teórico.

Previamente, se había realizado una búsqueda sobre el diagnóstico inmunohistoquímico de los gliomas en la biblioteca de Facultad de Medicina. De ésta búsqueda surgieron 9 artículos. De los cuales se pre-seleccionaron 7, surgiendo como dificultad el no poder acceder al texto completo. Para obtenerlos se les escribió a los autores, de los cuales sólo uno respondió y envió dos artículos que no estaban vinculados estrictamente a la revisión.

También se consultó en el Instituto Nacional de Cáncer sobre la epidemiología nacional de esta patología, obteniendo de este modo gráficos que se incluyeron en el marco teórico y desarrollo del tema.

Se concurrió a la biblioteca de Neurología del Hospital de Clínicas Dr Manuel Quintela, de donde se derivó la consulta al departamento de Neuroepidemiología, cuyo coordinador Dr Juan Gill , generó una conexión con el Dr Rafael De Armas quien realizó aportes en la búsqueda.

## RESULTADOS:

Los gliomas adultos son en su mayoría infiltrativos. La Organización Mundial de la Salud los ha clasificado en 3 grupos principales según la célula presuntiva de origen: Astrocitoma, Oligodendroglioma y el Oligoastrocitoma mixto. A merced de la presencia o la ausencia de un número pequeño de signos de anaplasia (mitosis, atipía nuclear, densidad de la célula, microvascularatura, proliferación y necrosis) hay quien distingue grado II (LGG), III (anaplásicos), y IV Glioblastomas (GBM). [4]

Según la propagación de los gliomas en humanos, pueden ser clasificados en 2 grupos principales: astrocitomas pilocitos (principalmente ocurren en niños, benignos y en general curados con éxito tras la resección quirúrgica) y los gliomas difusos (muy al contrario, se propagan a lo largo de todo el cerebro y se degenera en formas más cancerosas, se encuentran en adultos y se ubican en los hemisferios cerebrales). [4]

Los gliomas difusos están clasificados en el 2007 (Louis Et Al., 2007) en diferentes grupos según la célula presuntiva de origen: astrocítico, oligodendrocítico o ambos y el grado (II, III (anaplásico) y IV (GBM), la forma más cancerosa). [4]

Sin embargo, según los numerosos estudios, esta clasificación no es reproducible (Mapache et al., 1997; Prayson Et al., 2000). Esto podría ser debido a varios factores [4]:

- la dificultad para distinguir células del tumor de su contraparte normal (lesiones infiltrativas);
- la dificultad para distinguir un tumor astrocítico de un oligodendrocítico; y por consiguiente para clasificar exactamente el subtipo del glioma y;
- la subjetividad de los criterios destinados para la graduación (la densidad de la célula, atipía nuclear, figuras mitóticas, proliferación microvascular, necrosis).

## La clasificación de los gliomas difusos

La clasificación WHO2007 distingue tres tipos principales de glioma según la célula presuntiva de origen: Astrocitoma, Oligodendroglioma y los gliomas mixtos. En adultos, los subtipos principales del astrocitoma son astrocitomas difusos (el grado II, fibrilar, protoplásmico o variantes gemistocíticas); astrocitomas anaplásicos (el grado III), gliomatosis cerebrales (el grado III), y glioblastomas (el grado IV) con dos variantes principales, la célula gigante los glioblastomas y gliosarcomas. [4]

### Tumores de SISTEMA NERVIOSO CENTRAL y GLIOMAS

#### **INCIDENCIA Periodo 2006 2010**

Gliomas (tumores primitivos del SNC): 9380-9508: 681 casos en le periodo 2006 2010.

Dentro de éstos los más frecuentes: Glioblastoma; Oligodendroglioma; Astrocitomas, Gliomas NOS, Ependimomas (9391-9392); Tumores mixtos, Otros gliomas.

No se incluyen los linfomas clasificados separadamente: 45 casos en el periodo.

**Tabla 1.** Incidencia Sistema Nervioso central .Periodo 2006-2010. Ambos sexos (C70-C72)

| Sistema Nervioso Central | Tipo                    | Número de casos | Número de casos promedio por año |
|--------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Gliomas                  | Astrocitoma             | 74              | 15                               |
|                          | Ependimomas             | 35              | 7                                |
|                          | Glioblastoma            | 255             | 51                               |
|                          | Glioma NOS              | 127             | 25                               |
|                          | Mixto                   | 52              | 10                               |
|                          | Oligoastrocitoma        | 130             | 26                               |
|                          | Otros Gliomas           | 8               | 2                                |
|                          | <b>Subtotal Gliomas</b> | <b>681</b>      |                                  |
| Tumor Germinal Primitivo |                         | 5               | 1                                |
| Otros SNC                |                         | 2               | 0.4                              |
| SNC sin especificar      |                         | 359             | 72                               |
| Meningiomas malignos     |                         | 31              | 6                                |
| <b>Total</b>             |                         | <b>1078</b>     | <b>216</b>                       |

SNC: Sistema nervioso central

Registro Nacional de Cáncer. Julio de 2014.

COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER [2]

El diagnóstico de GBM es fácil cuando la prueba del tejido fino incluye la parte que realza contraste de la lesión. La densa proliferación con las células pleomórficas está asociada con la proliferación microvascular y necrosis produciendo un patrón conocido como pseudoempalizada. En contraste, cuando la biopsia es realizada en la periferia de la lesión sólo muestra células atípicas infiltrando el parénquima cerebral. En este caso el GBM puede ser confundido con un glioma de bajo grado. Por eso es de suma importancia correlacionar las características histológicas con las imágenes del cerebro. [4]

El diagnóstico del clásico oligodendroglioma es fácil cuando se muestran células redondas, con citoplasma claro y núcleos regulares (aparición de panales de abeja) y patrón vascular de tipo “chicken wire”. [4]

A falta de estas características típicas, el diagnóstico diferencial con astrocitoma de gliomas mixtos es difícil. [4]

Sin embargo en contraste con el clásico oligodendroglioma, el astrocitoma difuso (el grado II) muestra células anisocarióticas alrededor de vasos dilatados. Según la ausencia o la presencia de anaplasia los oligodendrogliomas y los oligoastrocitomas están clasificados como grados II o III, anaplásicos. Aunque a falta de la proliferación microvascular y la necrosis la ocurrencia de más de una figura mitótica distingue al astrocitoma anaplásico (grado III) del astrocitoma grado II; este criterio a solas no puede ser aplicado al glioma con un componente oligodendroglial. De hecho, según la clasificación WHO2007 un oligodendroglioma puede ser clasificado como anaplásico cuando se lo encuentra con una actividad mitótica prominente. Se observa un marcado pleomorfismo celular. La necrosis es posible pero queda como grado III, oligodendroglioma anaplásico. Otra vez de la misma forma subjetivo; decimos que cuando se registra necrosis en el oligoastrocitoma anaplásico este tumor debería ser clasificado como glioblastoma con un componente oligodendroglial grado IV (Miller et al., 2006). [4]

**La pregunta que nos hacemos es: ¿cómo distinguimos exactamente un componente astrocítico de un oligodendroglítico?**

Es por eso que utilizamos los marcadores de linaje glial y la gliomagénesis.

Los avances recientes en el frente de la gliomagenesis sugieren que los GBM podrían derivarse de la transformación maligna de un célula del tallo neural llamada Cáncer Stem Cells (CSC) (Galli Et al., 2004; Singh et al., 2004), considerando otros gliomas difusos que derivan de la transformación maligna de una célula precursora glial (Colin Et Al., 2006; Persson et al., 2010). [4]

Varios marcadores de la superficie de la célula como CD133, L1, A2B5. . . (Bao et al., 2008; Singh Et al., 2004; Tchoghandjian et al., 2010) se han aislado del tumor cerebral CSC su valor diagnóstico es limitado, aunque la expresión de alguno de ellos (CD133) afectan el resultado clínico en pacientes con glioma (Metellus et al., 2011; Zeppernick et al., 2008). Como todos los gliomas contienen una mezcla de la célula precursora glial y su progenie, estos marcadores son de valor limitado para distinguir un tumor astrocítico de un oligodendrocítico, aunque cada subtipo de glioma exprese un perfil combinatorio de filamentos intermedios y factores de transcripción que podrían ayudar a clasificarlos (Colin et al., 2007). [4]

El oligodendroglioma puro fuertemente expresa a Olig2 (Marie Et Al., 2001), en todos los núcleos del tumor; siendo más escasos y heterogéneos en intensidad en otros glioma (Bouvier et al., 2003). La señal Olig2 controla competencia de la copia en ambas células del tallo neural y glioma maligno (Ligon Et Al., 2007). En contraste, la expresión de proteína S100 y GFAP difuso es característica de los gliomas astrocíticos, pero GFAP también se expresa en gliomas fibrilares y minigemistocíticos. [4]

### **¿Qué es lo que se sabe en la actualidad?**

La inmunohistoquímica es un procedimiento histopatológico que se basa en la utilización de anticuerpos que se unen específicamente a una sustancia que se quiere identificar (anticuerpo primario). Estos anticuerpos pueden tener unida una enzima o esta puede encontrarse unida a un anticuerpo secundario que reconoce y se une al primario. Aplicado a un tejido orgánico, el anticuerpo primario se une específicamente al sustrato y se aprovecha la actividad

enzimática para visualizar la unión. De esta manera se consigue un complejo sustrato-anticuerpos-enzima unido al lugar donde se encuentre el sustrato y mediante la activación de la enzima con la adición de su sustrato se genera un producto identificable donde se encuentre el complejo.

Esta técnica permite identificar la localización de una sustancia específica permitiendo identificar su localización tisular o citológica, de esta manera se pueden identificar los marcadores antigénicos característicos de una línea celular, identificar células que secretan una proteína, receptores de membrana, gradientes de concentración tisulares o células que han respondido a una hormona (con anticuerpos específicos para las vías de señalización intracelular).

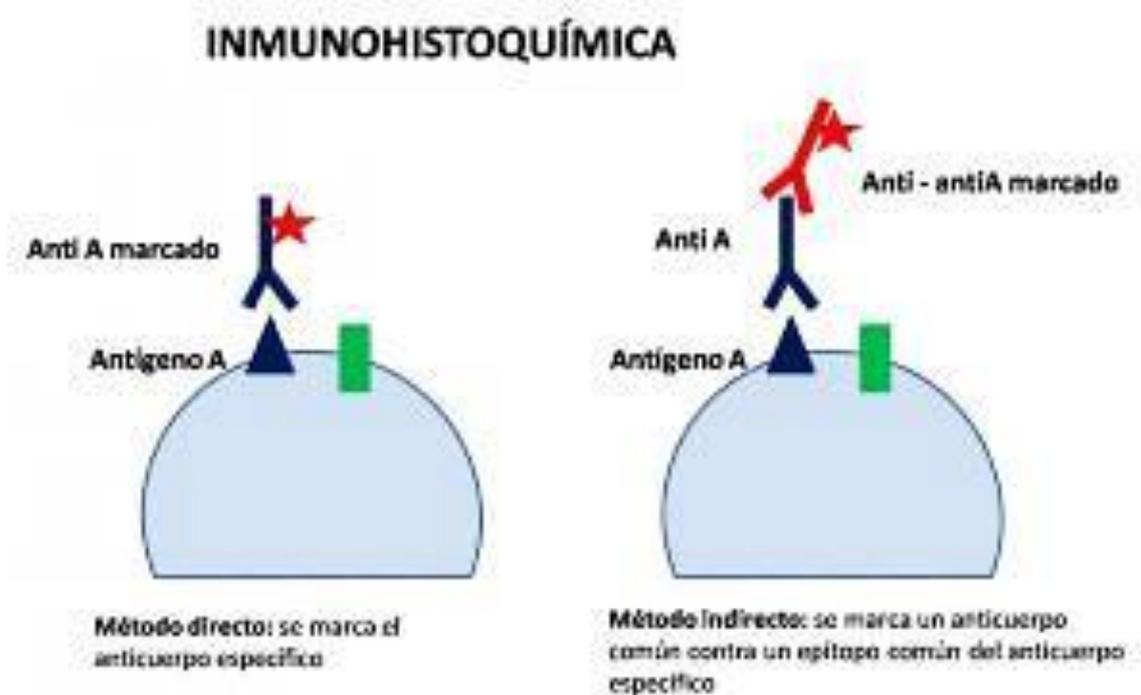


Fig 2: Ejemplo ilustrativo de técnica inmunohistoquímica. [2]

Los marcadores moleculares pueden ser herramientas útiles para la precisión, clasificación patológica y molecular. Son cambios a nivel cromosómico, varían

en el número de copias, siendo eventos comunes en gliomas. Estos cambios incluyen deleciones, parciales o duplicación completa de cromosomas, en general poliploidía y de alto número de copias amplificaciones de regiones específicas.

Aunque algunos marcadores genéticos fueron conocidos por largos años, como la mutación del TP53 en glioma astrocítico, la codelección 1p19q en oligodendrogliomas y la amplificación EGFR en GBM primarios “de novo” (para Figarella-Branger retrospectivo et al., 2008; Louis et al., 2007) el descubrimiento de IDH (isocitrato deshidrogenasa) y su mutación en el grupo de grado II, grado III y los GBM secundarios pueden ser considerados como el mayor avance en la comprensión de la gliomagénesis (Yan Et Al.,2009). [4] [5]

La mutación de la isocitrato- deshidrogenasa (IDH) en los genes I y II (IDH1 y 2); distingue grado II, III y GBM secundario de GBM primario. En un estudio extenso realizado en 360 gliomas grado II, se registró que la mutación IDH1 estaba presente en el 85 % de casos y la mutación IDH2 en el 3 % (mutaciones IDH1 e IDH2 son mutuamente exclusivos) (Kim Et al., 2010). [4] [6]

La mutación de IDH1 en ambos gliomas: el astrocítico y el oligodendrogial; sugiere que estos tumores podrían derivarse de una célula común del precursor glial, como previamente propuso (Figarella-Branger et al., 2008). [4]

Cuando presenta la mutación IDH1 que afecta al codón 132 únicamente y la mutación R132H se registró en más del 93 % de casos (Kim et al., 2010; Von Deimling et al., 2011). El anticuerpo IDH1 R132H es de interés principal porque es altamente sensible y específico (Balss et al., 2008; Capper et al., 2009) y puede rutinariamente ser usado para detectar gliomas exhibiendo la mutación IDH1 R132H; aunque no reconoce otras mutaciones del IDH1 tampoco las mutaciones del IDH2. [4] [6]

Además de 2 alteraciones genéticas encontradas en los grados II y III: las mutaciones del TP53 que caracterizan a los astrocitomas y la codelección 1p19q (como el resultado de t (1;19) (q10;p10) el desplazamiento) en oligodendrogliomas. Gliomas mixtos, la categoría más irreproducible, comparte

con los astrocitomas y oligodendrogliomas las mismas alteraciones genéticas. [4]

Es de destacar que el **TP53**, la mutación (**p53 +**) y la codelección **1p19q** (1p19q +) son mutuamente exclusivas e involucran a IDH, las células mutadas del precursor glial (IDH +). Según IDH, TP53, y estatus 1p19q, están registrados los subtipos: IDH +/p53 /1p19q , IDH +/p53 +/1p19q , IDH +/p53 /1p19q +, y de encontrarse la triple negativa, este último subgrupo tiene el peor pronóstico. Interesantemente, la expresión de p53 y alfa internexin (INA) pueden reemplazar para alguna mutación del TP53 de extensión y la codelección 1p19, respectivamente. Además el anticuerpo dirigido en contra de la isoforma IDH1R132H es altamente específico. [4]

**En conjunto estos tres marcadores inmunohistoquímicos contribuyen mucho a la clasificación de gliomas y deberían ser probados rutinariamente como marcadores diagnósticos. [4] [6]**

**¿Qué técnicas inmunohistoquímicas usamos con estos marcadores?**

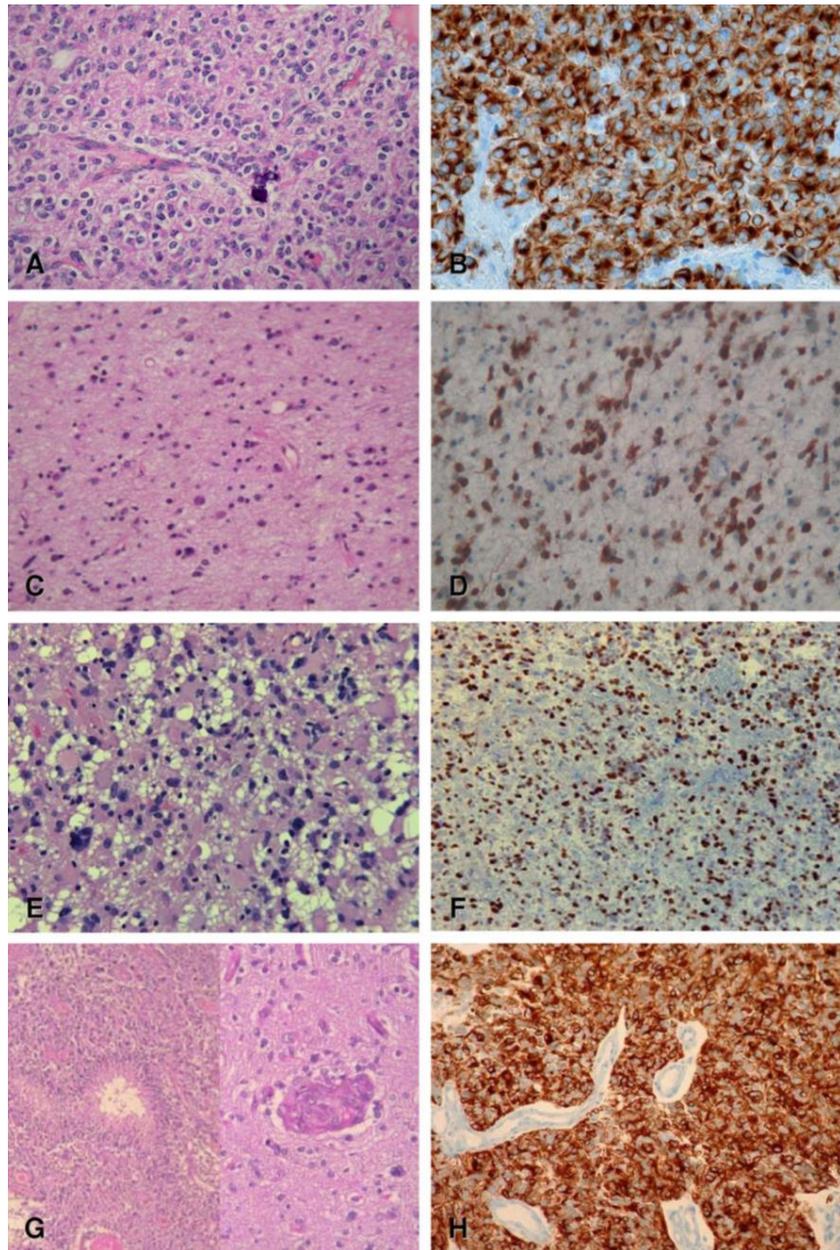
Ya se mencionó el uso rutinario de técnicas inmunohistoquímicas para detectar al anticuerpo IDH1 R132H en las mutaciones de IDH. [4] [6]

La mutación del TP53 usualmente está dirigida por la ordenación en secuencia directa que conduce a la acumulación nuclear de proteína mutada, la cual puede ser fácilmente detectada por inmunohistoquímica. La sensibilidad y especificidad de expresión del p53 para predecir el alcance de mutaciones del TP53 fue de 90 y 100 % respectivamente. Conjuntamente, estos datos sugieren que la inmunohistoquímica que es fácil de usar en la práctica de rutina puede reemplazar alguna extensión de secuencia directa de TP53. [4]

La codelección completa de 1p19q caracteriza un subtipo de tumores oligodendrogliales, con mejor pronóstico y más alta quimiosensibilidad (Cairncross et al., 1998; Van den Bent et al.,2006; y es secundario a la translocación de t (1;19) (q10;p10) (Jenkins et al., 2006). La pérdida aislada del 1p, es asociada a un peor pronóstico (Idbaih et al.,2005). Aunque la

codelección 1p19q puede ser evidenciada por análisis de FISH, o por pérdida de técnica heterocigótica (LOH; ambas técnicas pueden dejar de distinguir la codelación 1p/19q completa, supresión 1p (típicamente 1p36) y 19q parcial (Smith et al., 2000). Los oligodendrogliomas anaplásicos, con codelación completa 1p19q despliega un gen proneural con perfil de expresión (Ducray Et Al., 2008) asociados a una acumulación citoplasmática del alfa internexin (INA), una clase de filamento intermedio neuronal IV (Chan y Chiu, 1995), en más del 10 % de células tumorales. La expresión INA es un factor de fuerte pronóstico; siendo útil además para predecir la codelación 1p19q. [4] [5] [6] [7]

Se registró el nivel alto de expresión de EGFR (score inmunohistoquímico de 200 % de células inmunoreactivas por intensidad immunostaining; con un rango desde el 1 al 4); fue fuertemente predictivo de amplificación de EGFR evaluada por análisis del FISH o PCR usando la proporción del EGFR/GAPDH. El EGFR demostrado inmunohistoquímicamente puede servir como herramienta de screening cuando la amplificación de EGFR es fuertemente positivo; ya que tienen mayor probabilidad de ser GBM de otros gliomas, en caso contrario, es de bajo diagnóstico. [4] [8]



**Figura 1 A y B.** Oligodendroglioma grado II con apariencia de panal de abeja y calcificación. (A, H y E X 200), con expresión fuerte INA en células tumorales (B, X 200). **Figura C y D.** astrocitoma grado II(C, T 200) con fuerte expresión IDH1 R132H en células tumorales (D, T 200). **Figura E y F** es un oligoastrocitoma anaplásico (E, grado III, X 200) con expresión fuerte del p53 en el núcleo de la célula tumoral (F, T 200). **G.** Glioblastoma, note palissading necrosis y proliferación microvascular (X 200). **H** expresa fuertemente EGFR registrada en todas las células del tumor (X 200). [4]

## **CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:**

De la revisión realizada se concluye que ha habido grandes avances en el conocimiento inmunohistoquímico de los gliomas, aunque los estudios realizados hasta la fecha, basados en aspectos moleculares, sólo han identificado unos pocos factores moleculares de utilidad clínica. Posiblemente esto se deba a la metodología de estudios, siendo necesarias investigaciones que permitan hacer un seguimiento completo de los subgrupos. Por ende, si bien la inmunohistoquímica es una buena técnica, no es concluyente para un diagnóstico, ni para la terapéutica pero ha realizado grandes aportes. No obstante, sirve para estadificar, pronosticar, tomar decisiones en cuanto a la terapéutica y tener noción de la evolución. También es útil como técnica eventual a lo que es la terapia genética.

El objetivo del empleo de estas técnicas no solo es confirmar el diagnóstico de un tumor y establecer su naturaleza, sino también dar información pronóstica e incluso predictiva de respuesta al tratamiento,

Es destacar que existe un gran campo posible de investigación sobre estas técnicas diagnósticas, el estudio inmunohistoquímico ha abierto un amplio abanico de avances en lo que se refiere a la profundización sobre diagnósticos y clasificaciones tumorales a partir de factores moleculares, es por esa razón que creemos necesario que se pueda trabajar más en identificar biomarcadores específicos que sean concluyentes, que sean útiles en la clínica para poder mejorar nuestra práctica médica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Acuña S, A.L., Aguiar B, Alcántara J, Aljanati R, Amorin I, et al., *Diagnóstico y tratamiento en Neurología*. 1a. ed, ed. S.A. Salamano R, Oehninger C, Braga P, editores. Vol. 1. 2012, Montevideo: dedos Productora.
2. *Tumores de SISTEMA NERVIOSO CENTRAL y GLIOMAS*. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer: [http://www.comisioncancer.org.uy/index\\_1.html](http://www.comisioncancer.org.uy/index_1.html).
3. Robbins SL, C.R., *Patología Estructural y Funcional*. 7a. ed, ed. A.A. Kumar V, Fausto N. Vol. I. 2007, Madrid, España: Elsevier. 5.
4. Figarella-Branger D, M.d.P.A., Colin C, Bouvier C., *Histomolecular classification of adult diffuse gliomas: The diagnostic value of immunohistochemical markers*. Science Direct-Elsevier Mason, 2011. **167**(10): p. 683–690.
5. Idoate MA, E.J., *Actualización sobre la biología molecular de los gliomas: hacia una clasificación patomolecular de los gliomas*. REVISTA DE NEUROLOGÍA, 2007. **4**: p. 217-224.
6. Ma, R., *Diagnostic and prognostic markers in gliomas – an update*. British Journal of Neurosurgery, 2013. **3**(27): p. 311-315.
7. Durand KS, G.A., Weinbreck N, DeArmas R, Robert S, Chaunavel A, Pommepuy I, Bourthoumieu S, Caire F, Sturtz FG, Labrousse FJ., *1p19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas: relation with histological types and prognosis*. Modern Pathology, 2010: p. 619–628.
8. Labussiere M, W.X., Idbaih A, Ducray F, Sanson M., *Prognostic markers in gliomas*, in VA MEDICAL CENTER. 2010, HWRC: Health & Wellness Resource Center. p. 733.

## **AGRADECIMIENTOS:**

Los autores de éste trabajo dan las gracias a las numerosas personas de diversas instituciones que de distintas formas han colaborado en su realización.

Se mencionan:

Dr Rafael De Armas, departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas “Dr Manuel Quintela”.

Dr Juan E. Gill, sección de Neuroepidemiología, Instituto de Neurología, Hospital de Clínicas “Dr Manuel Quintela”.

Licenciada Mercedes Achard de URUCAN, Biblioteca virtual en Salud.

Instituto Nacional de Cáncer, Asociación de los Servicios de Salud del Estado.

Kumar Somasundaram. Profesor de Microbiología y Biología Celular, Instituto de Ciencia, India.

Dr Deneo, Jefe del laboratorio y Dra Elena Gervaz también del Laboratorio la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.

Se agradece también a algunos compañeros de generación que proporcionaron datos que sirvieron como guía en la búsqueda de información.

En especial se agradece al tutor, Dr. Javier Cedrani del Dpto. de Anatomía Patológica y a la Dra. Silvina Bartesaghi Hierro, Prof Adjunto del Dpto. de Educación Médica-Centro de Investigaciones Biomédicas.