



## Experiencia en el diagnóstico histopatológico de tumores astrocíticos en el Hospital Infantil Teletón de Oncología

Atzin A. Angeles-Romero<sup>1</sup>, Vanesa Peralta-Velázquez<sup>1\*</sup>, Gabriela Escamilla-Asain<sup>2</sup>,  
Virginia D. Aguilar-Escobar<sup>3</sup>, Ma. Lourdes Vega-Vega<sup>2</sup> y Ma. del Carmen Esmer-Sanch<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Patología; <sup>2</sup>Dirección médica; <sup>3</sup>Subdirección de Diagnóstico y Banco de sangre; <sup>4</sup>Subdirección de Enseñanza. Hospital Infantil Teletón de Oncología Querétaro, Qro. México

### Resumen

Los tumores de sistema nervioso central ocupan el segundo lugar en frecuencia en pediatría. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2016 incorporó características moleculares para tipificar la mayoría de los tumores. En el presente trabajo se describen los hallazgos histopatológicos con la aplicación del marcador de la isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH-1) en el análisis de los tumores astrocíticos según lo recomienda esta nueva clasificación. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo usando el archivo de laminillas de tumores astrocíticos del Hospital Infantil Teletón de Oncología, teñidas con hematoxilina y eosina, inmunohistoquímica y expresión de IDH-1 para clasificarlos de acuerdo con la clasificación de la OMS de 2016. **Resultados:** Se incluyeron 21 casos, de los cuales el 52.3% correspondieron a astrocitomas de bajo grado, el 23.8% a astrocitomas de alto grado y el 23.8% no se analizaron; la localización supratentorial ( $n = 12$ ) fue la más observada. Todos los tumores gliales infiltrantes ( $n = 8$ ), cuatro clasificados como grado II, uno grado III y tres grado IV mostraron expresión de la IDH-1. **Discusión:** La clasificación de la OMS de 2016 incorpora entre otros marcadores la IDH-1 al análisis de los tumores gliales, siendo este un marcador que pudiera predecir respuesta a la temozolamida y mejor pronóstico. El diagnóstico preciso de las neoplasias del sistema nervioso central SNC debe fundamentarse en el análisis histopatológico; se espera que en el futuro se defina con mayor precisión la utilidad de incorporar técnicas moleculares en el diagnóstico, estadificación, respuesta a terapias blanco y en el pronóstico, permitiendo a los patólogos incorporar los avances biotecnológicos priorizando costo y aplicabilidad clínica.

**Palabras clave:** Tumores gliales. Clasificación OMS 2016. Tumores de sistema nervioso central. Astrocitos.

### Experience in histopathological diagnosis of astrocytic tumors at Hospital Infantil Teletón de Oncología

### Abstract

**Introduction:** Tumors of the central nervous system occupies the second place in frequency among Childhood malignancies. The World Health Organization actualized its classification on 2016 incorporating molecular tests added to the classic histologic and immunohistochemical findings. We describe the histopathological findings in addition to the expression of the enzyme isocitrate dehydrogenase 1 (IDH-1) in the analysis of the astrocytic tumors as this new classification recommended.

### Correspondencia:

\*Vanesa Peralta-Velázquez

E-mail: peralta@hospitalteleton.org.mx

2565-005X/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-07-2019

Fecha de aceptación: 27-09-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000323

Disponible en internet: 08-11-2019

Gac Mex Oncol. 2020;19(3):90-98

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

**Material and methods:** A retrospective, transversal, observational and descriptive study was carried out over the tumoral slides samples of cases attended at the Teleton Oncology Children's Hospital, the slides were dyed with hematoxylin/eosin, and immunohistochemistry and expression of IDH-1 were used to classify them according to the WHO 2016. **Results:** Twenty-one consecutive cases with astrocytic tumors were included; 53.8% classified as low grade, 23.8% as high-grade and 23.8% were not analyzed; the supratentorial location ( $n = 12$ ) was the most observed. Eight infiltrating glial tumors, four corresponding to grade II, one grade III and three IV were selected to perform IDH-1 all showing expression of mutated IDH-1. **Discussion:** The WHO 2016 classification incorporates, among other markers, IDH-1 to the analysis of glial tumors being the only that could predict response to temozolamide and better prognosis. The accurate diagnosis of CNS neoplasms should be based on the clinical, imaging and histopathological diagnosis to know more precisely the prognosis of the patient. In the future, it is expected that molecular techniques will be useful in diagnosing, staging and response to treatment with targeted therapies, and in the prognosis of cancer. The pathologists will have to incorporate the biotechnological advances prioritizing the cost and the clinical applicability of them.

**Key words:** Glial tumours. Classification WHO 2016. Central nervous system tumors. Astrocytes.

## Introducción

Los tumores de sistema nervioso central (TSNC) representan el 2% de todas las neoplasias, ocupando el segundo lugar en frecuencia después de las leucemias. La variedad más común de TSNC son los de estirpe glial y en la infancia el más frecuente es el astrocitoma pilocítico (AP). La incidencia anual en población europea y norteamericana es de 3/100,000 habitantes menores de 15 años<sup>1,2</sup>.

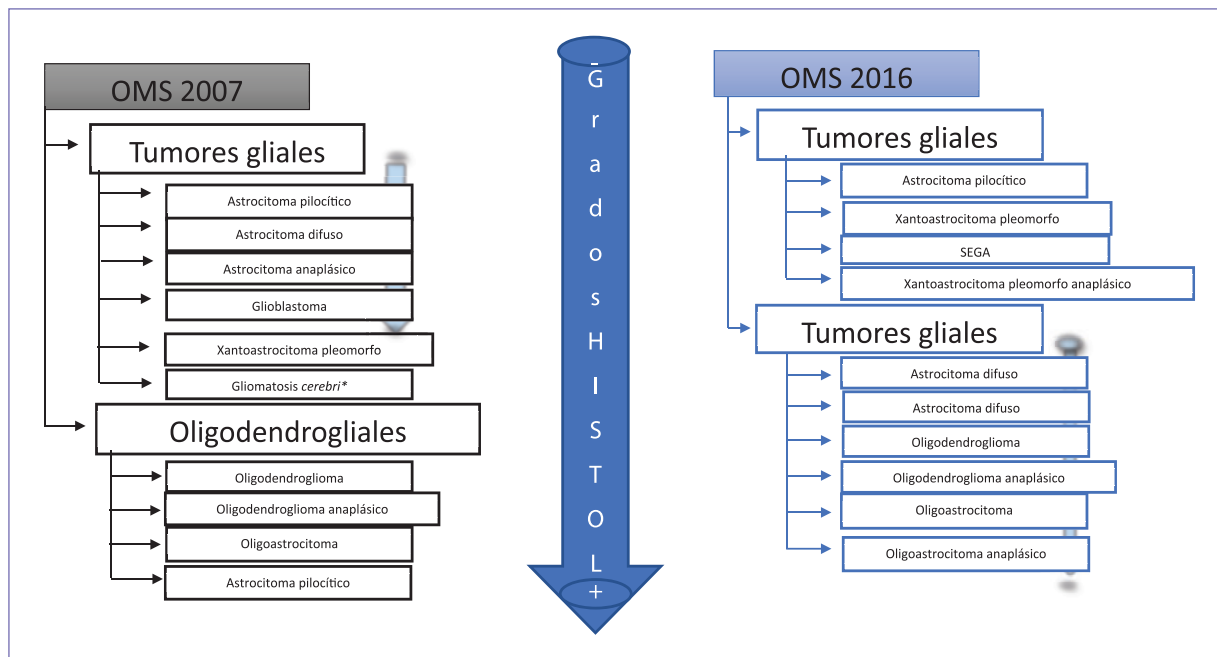
El diagnóstico en las neoplasias en la actualidad se basa en cuatro directrices importantes: 1) manifestaciones clínicas, 2) clasificación según características histológicas, 3) estadificación según los criterios de la OMS, y 4) alteraciones moleculares y genéticas. La primera clasificación de la OMS surgió en 1979 basada en las características histológicas observadas con la técnica de hematoxilina y eosina (HE)<sup>2</sup> y la similitud con la célula de origen para denominar a cada entidad. Desde entonces los TSNC se clasifican en grados del I al IV. El grado I incluye las lesiones circunscritas, con crecimiento lento y potencial bajo de malignidad, el grado II tumores de bordes difusos, crecimiento lento y tendencia moderada de progresión, el grado III son tumores que han infiltrado las estructuras que lo rodean y que muestran atipia o anaplasia celular y alto número de mitosis, y el grado IV tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, vasos de neoformación y áreas de necrosis. Los grados I y II son formas «benignas» bien diferenciadas, mientras el grado III y IV son neoplasias malignas poco diferenciadas e infiltrantes; las lesiones grado I pueden extirparse en su totalidad dependiendo de la localización, mientras los grados II, III y IV corresponden a lesiones infiltrantes en las que la extirpación quirúrgica completa no es posible y requieren seguimiento imagenológico; las

lesiones III y IV además requieren tratamiento con radioterapia y quimioterapia<sup>3,4</sup>.

Se han publicado cuatro actualizaciones a la clasificación de la OMS agregando técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) y otras características morfológicas. La nueva edición del año 2016 de la clasificación de tumores primarios del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reorganizó, eliminó y agregó categorías diagnósticas, recomendando la incorporación de diversos marcadores que evidencian la anormalidad molecular subyacente para incrementar la objetividad y reducir la variabilidad interobservador en el análisis histopatológico. Primordialmente incluyó marcadores con aplicabilidad clínica que afectan el pronóstico o pueden predecir la respuesta a ciertas terapias blanco. Describe 17 grupos con subclasificaciones histológicas, los tumores astrocíticos y oligodendrogiales comprenden los dos primeros grupos con 11 entidades descritas en la [tabla 1](#); los principales cambios en su clasificación se señalan en la [figura 1](#)<sup>4</sup>.

En el primer grupo se incorpora la expresión de IDH-1/IDH-2 para subclasificar a los astrocitomas difusos y anaplásicos, a los glioblastomas (GB) y a los oligodendrogliomas, reconociendo que hay tumores infiltrantes que sí expresan IDH-1/IDH-2 y otros que no lo expresan. También incorpora la codeleción 1p19q para la confirmación diagnóstica de tumores oligodendrogiales y H3K27M para los gliomas difusos de la línea media<sup>2-6</sup>; en la [figura 2](#) se detallan las alteraciones genéticas útiles para identificar el origen este grupo de tumores.

Los genes *IDH-1* e *IDH-2* codifican para las isoenzimas isocitrato deshidrogenasa 1 y 2, que participan en el citosol y en la mitocondria en la reducción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato forma oxidada (NADP) a nicotinamida adenina dinucleótido fosfato



**Figura 1.** Comparación de las clasificaciones de la OMS 2007 y 2016. Se muestra la gradación con los cambios en las dos versiones y la incorporación de la expresión de IDH-1 en el grupo de tumores gliales difusos. SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes.

\*\*Gliomatosis Cerebri, actualmente es parte del cuadro clínico de tumores gliales, cuando estos se presentan en mas de dos sitios del sistema nervioso central de manera sincrónica, confiriendo peor pronóstico.

**Tabla 1.** Clasificación de tumores de sistema nervioso central OMS 2016

Clasificación de tumores de sistema nervioso central OMS 2016	Grado
Tumores astrocíticos difusos y oligodendrogliales	
– Astrocitoma difuso IDH mutante	II
– Astrocitoma anaplásico IDH mutante	III
– Glioblastoma IDH-silvestre	IV
– Glioblastoma IDH mutante	IV
– Glioma difuso de la línea media H3K27M mutante	IV
– Oligodendroglioma IDH mutante 1p/19q	II
– Oligodendroglioma anaplásico IDH mutante y 1p/19q	III
Otros tumores astrocíticos	
– Astrocitoma pilocítico	I
– Astrocitoma subependimario de célula gigantes	I
– Xantastrocitoma pleomórfico	II
– Xantastrocitoma pleomórfico anaplásico	III

IDH: isocitrato deshidrogenasa.

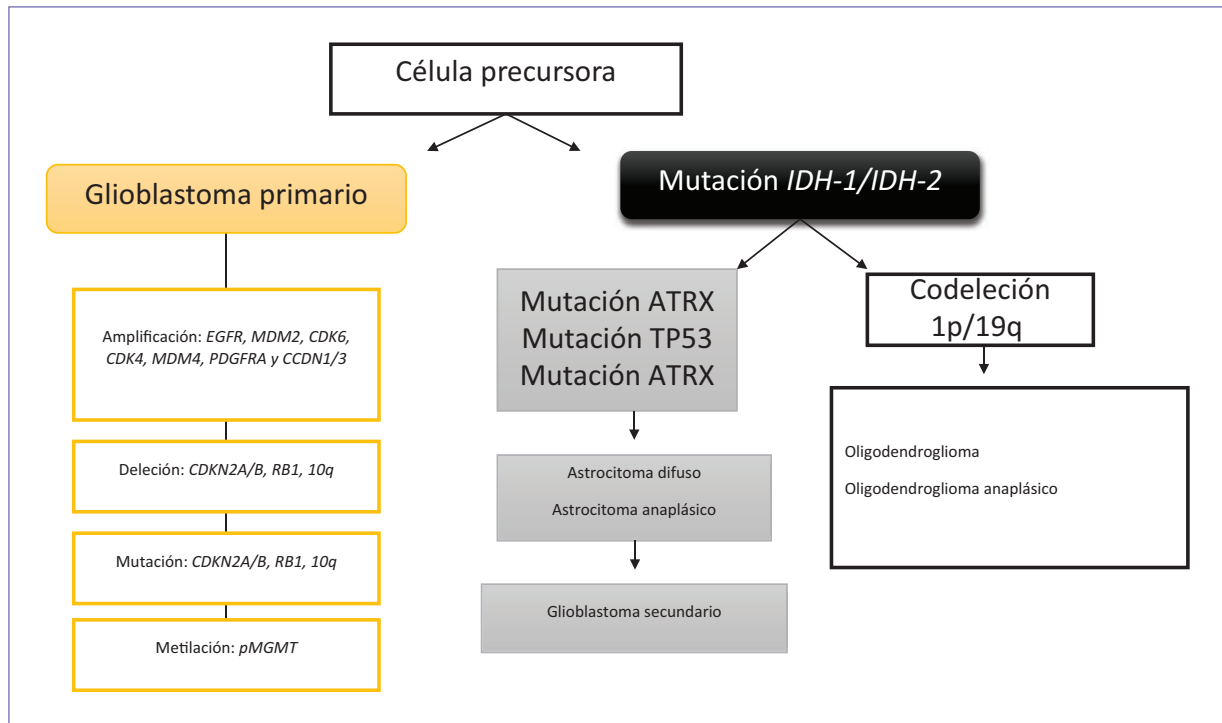
han descrito en otros tumores como leucemias mieloides, colangiocarcinoma y condrosarcoma central entre otros. La IHQ en parafina es el método más utilizado por su rapidez y costo con el que se identifica la proteína alterada IDH-1, por otro lado la secuenciación de los genes *IDH-1/IDH-2* permite identificar la mutación específica que ocasionó la anomalía en la expresión. Los casos con la anomalía enzimática tienen mejor pronóstico por mecanismos no bien conocidos pero que involucran la posibilidad de responder a ciertas quimioterapias alquilantes, radiación y terapias blancas como la temozolamida<sup>7,9</sup>.

En el presente trabajo describimos las características histopatológicas con la incorporación de la expresión de IDH-1 para explorar su utilidad en los primeros 21 casos con tumores de estirpe astrocítica atendidos en el Hospital Infantil Teletón de Oncología (HITO) desde su apertura el 12 de diciembre de 2013.

## Material y métodos

Se trató de un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo, en el que se incluyeron bloques de parafina y laminillas almacenadas en el

forma oxidada forma reducida (NADPH) mediante la descarboxilación oxidativa del citrato; la disminución en la actividad de la enzima disminuye la producción de alfa-cetoglutarato que favorece el crecimiento del tumor y la angiogénesis. Estas alteraciones genéticas se



**Figura 2.** Principales alteraciones genéticas en neoplasias de origen glial.

laboratorio de patología pertenecientes a pacientes consecutivos menores de 18 años con diagnóstico de tumor de estirpe astrocítica localizados en cualquier sitio del neuroeje. Los criterios de selección de la muestra incluyeron que se tratara de material en parafina procedente de pacientes con diagnóstico de tumores de estirpe astrocítica infiltrante, con un 80% de tejido libre de necrosis o necrosis escasa y con patrón histológico íntegro.

Todos los casos fueron revisados por dos observadores, reanalizando el diagnóstico morfológico inicial basado en las características histopatológicas con HE y los resultados de la IHQ enzimática con la proteína ácida glial fibrilar (PAGF) (dilución 1:50, Diagnostic Bio System®), S100 (dilución 1:50, Zeta®), p53 (dilución 1:50, Diagnostic Bio System®) y Ki67 (dilución 1:50, Diagnostic Bio System®). El análisis del marcador IDH-1 (dilución 1:50, Gentex®) se realizó en los casos de astrocitomas infiltrantes (grados II-IV). Los cortes en los bloques de parafina se realizaron con microtomo a un espesor máximo de 2 µm, las laminillas se colocaron en horno a 60 °C por 30 minutos y posteriormente en el equipo Ventana Benchmark XT® para su emparafinado y desparafinado. Se seleccionó el anticuerpo que se iba a procesar (PAGF, S100, p53, Ki67 e IDH-1). El tiempo de incubación del anticuerpo fue variable

según las especificaciones técnicas de cada proveedor. Después de incubar se realizó *ultrawash* seguido de contratinción con hematoxilina durante 16 minutos para posteriormente agregar Buin como colorante poscontratinción durante 4 minutos. Al terminar este paso se retiraron las laminillas, enjuagándolas durante 5 minutos en jabón líquido seguido de 15 enjuagues con agua corriente, se deshidrataron con alcohol al 96% y alcohol absoluto y se sumergieron en Xilol (10 baños) previo al montaje. Se analizó cada uno de los marcadores y se estadificaron en el grupo diagnóstico correspondiente, en cada laminilla se incluyó un testigo adecuado.

## Resultados

Durante el periodo de análisis se registraron 55 casos con diagnóstico de TSNC, entre ellos 21 casos (38.18%) se diagnosticaron como tumores astrocíticos.

Las neoplasias de estirpe astrocítica se presentaron con una proporción hombre: mujer 1:1.2, con un rango de edad al diagnóstico de 1 a 15 años y mediana de 6 años. Once casos (52.3%) correspondieron a astrocitomas de bajo grado, cinco (23.8%) a astrocitomas de alto grado; cinco casos no se analizaron por la localización y la localización supratentorial (n = 12) fue la más observada (Tabla 2). En todos los casos ambos

**Tabla 2.** Relación de casos de neoplasias astrocíticas en HITO (2013-2018)

N.º	Sexo	Edad (años)	Diagnóstico	Grado	Localización	Bx	IDH-1	PAGF	S100	Ki67	P53
1	M	1	Astrocitoma pilocítico	I	Vía visual	Sí	No	+	+	< 2%	-
2	F	6	Astrocitoma pilocítico	I	Supratentorial	Sí	No	+	+	< 2%	2%
3	F	5	Astrocitoma pilocítico	I	Infratentorial	Sí	No	+	+	< 2%	2%
4	F	2	Astrocitoma pilocítico	I	Infatentorial	Sí	No	+	+	< 2%	2%
5	F	2	Astrocitoma pilocítico	I	Infatentorial	Sí	No	+	+	< 2%	2%
6	M	15 A	SEGA	I	Supratentorial	Sí	No	+	+	5%	/
7	M	3 a	Astrocitoma difuso	II	Supratentorial	Sí	Sí	+	+	< 5%	2%
8	M	3 a	Astrocitoma difuso	II	Supratentorial	Sí	Sí	+	-	< 5%	2%
9	M	13	Astrocitoma difuso	II	Supratentorial	Sí	Sí	+	+	< 5%	2%
10	M	4 a	Astrocitoma difuso	II	Supratentorial	Sí	Sí	+	+	< 5%	2%
11	F	6 A	Astrocitoma anaplásico	III	Supratentorial	Sí	Sí	+	/	> 5%	> 5%
12	F	15	Glioblastoma	IV	Supratentorial	Sí	Sí	+	+	> 20%	> 20%
13	F	14	Glioblastoma	IV	Supratentorial	Sí	Sí	+	+	> 20%	> 20%
14	F	10	Glioblastoma de células gigantes	IV	Supratentorial	Sí	Sí	+	+/-	> 20%	> 20%
15	M	11 A	Xantoastrocitoma pleomorfo	II	Supratentorial	Sí	No	+	+	< 5%	< 5%
16	M	14 A	Xantoastrocitoma pleomorfo anaplásico	III	Supratentorial	Sí	No	+	+	> 5%	> 10%
17	F	2	Glioma	I	Quiasma*	No	No	/	/	/	/
18	F	2 a	Glioma	I	Tallo*	No	No	/	/	/	/
19	F	10 a	Glioma	I	Tallo*	No	No	/	/	/	/
20	F	12	Glioma	I	Tallo*	No	No	/	/	/	/
21	M	5	Glioma	I	Tallo*	No	No	/	/	/	/

\*Tumores no biopsiados.

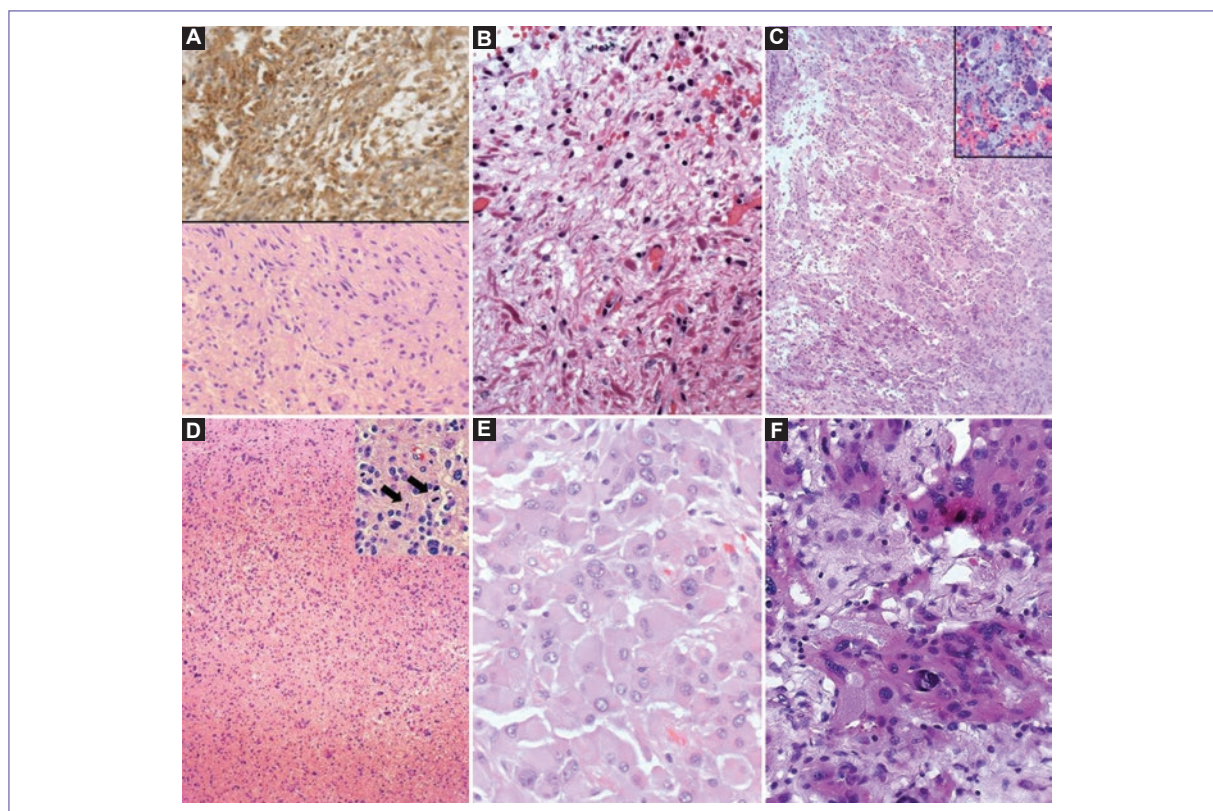
SEGA: astrocitoma subependimario de células gigantes.

observadores concordaron en el diagnóstico y con el diagnóstico al momento del ingreso.

En la tinción con HE, los casos del 1 al 5 con AP mostraron poca celularidad, células bifásicas, fibras de Rosenthal, microquistes y algunos cuerpos granulares. El caso 6 correspondió a un astrocitoma subependimario de células gigantes con astrocitos ganglionarios, sin presencia de necrosis. Los marcadores por IHQ mostraron expresión según los tumores de estirpe astrocítica.

Los tumores astrocíticos infiltrantes (n = 8, 8.09%) mostraron expresión IDH-1 alterado (Fig. 3), cuatro correspondieron a tumores grado II y los otros cuatro a gliomas de alto grado III (n = 1) y IV (n = 3). Entre ellos, los astrocitomas difusos (casos 7 a 10) mostraron índice

mitótico bajo con Ki67 menor del 1%, con astrocitos fibrilares, sin necrosis ni proliferación microvascular; el caso 9 se asoció con gliomatosis *cerebri* (GC). El astrocitoma anaplásico (caso 11) con atipia celular marcada, índice de mitosis alto, con Ki67 del 5-10%. Los casos 12 y 13 correspondieron a GB NOS (*no otherwise specified*, sin otra especificación), caracterizadas por abundante necrosis, pleomorfismo marcado e índice mitótico alto. El caso 14 se clasificó como GB de células gigantes con gran cantidad de necrosis, proliferación vascular, índice mitótico elevado, polimorfismo y anaplasia celular marcada con algunas células gliales neoplásicas de tamaño tres veces mayor. El caso 15 se diagnosticó como xantoastrocitoma pleomorfo por la



**Figura 3.** Astrocitoma difuso. **A:** tinción inmunohistoquímica IDH-1 positiva (40X) y tinción HE. **B:** astrocitoma pilocítico, fibras de Rosenthal y cuerpos granulares. **C:** glioblastoma HE 10X y 40X con pleomorfismo nuclear evidente. **D:** astrocitoma anaplásico; 10X pleomorfismo nuclear y figuras de mitosis señalado con flechas y 40X. **E:** astrocitoma subependimario de células gigantes 40X, HE. **F:** xantoastrocitoma pleomórfico, 40X, HE. HE: hematoxilina y eosina; IDH-1: isocitrato deshidrogenasa 1.

presencia de células multinucleadas y pleomórficas, abundantes células lipidizadas y cuerpos granulares eosinofílicos; este caso mostró progresión de la lesión posterior a tratamiento y la segunda biopsia confirmó cambio de grado II a grado III.

El caso 16 correspondió a un xantoastrocitoma pleomorfo anaplásico con células gigantes y pleomórficas, que en el citoplasma tienen vacuolas lipídicas rodeadas por fibras de reticulina, presentó desmoplasia, infiltrado inflamatorio abundante, necrosis y gran índice mitótico. Los casos de 17 a 21 se catalogaron como gliomas basado en características clínicas y radiológicas sin estudio histopatológico.

En los casos de esta serie (n = 21) no se modificó el diagnóstico inicial basado en morfología por HE.

## Discusión

La frecuencia y tipo de tumores gliales en la población del HITO son similares a lo descrito en la literatura

universal. En nuestra casuística predominaron los astrocitomas de bajo grado, principalmente AP y astrocitomas infiltrantes con IDH-1 mutado<sup>8-13</sup>.

Desde su apertura en 2013 en el HITO se implementó el estudio inmunohistoquímico de los tumores de estirpe glial con PAGF, vimentina, Ki67 y p53. La OMS 2016 también incorporó otros análisis moleculares al estudio de los astrocitomas infiltrantes; se menciona que en población pediátrica son más frecuentes los rearrreglos en *MYB*, *BRAF*, *FGFR1* y en *KRAS*; mientras que las anomalías en *H3K27M*, *IDH-1*, *IDH-2*, *TP53* y *ATRX* son típicas de adulto. A diferencia de la IDH-1, la identificación de estas anomalías no modifica el diagnóstico histopatológico y su utilidad pronóstica no se conoce<sup>1,2</sup>. La mayoría de las instituciones en nuestro país, incluyendo la nuestra, se encuentran en la fase de implementarlas debido a su costo y a que aún está por definir su papel como marcador pronóstico en cuanto a supervivencia y/o respuesta terapéutica. Nuestra institución se encuentra a la vanguardia

en el diagnóstico de tumores de sistema nervioso al iniciar con la inclusión de IDH-1 en su análisis y podría consolidarse como un centro de referencia nacional.

En conjunto, estas alteraciones proteicas ayudan en determinar el origen celular de las neoplasias. En los tumores gliales infiltrantes como los astrocitomas difusos, los anaplásicos, los oligodendrogliomas y los GB, la búsqueda de alteraciones en la expresión de IDH-1/2 forma parte de las recomendaciones actualizadas de la OMS; cuando no poseen mutación en los genes *IDH* y se utiliza la nomenclatura IDH-nativo, indicando un origen celular diferente que aún no está bien caracterizado como ocurre en los astrocitomas pilocítico y el GB IDH-nativo. Encontramos que todos ( $n = 8$ ) los tumores infiltrantes mostraron expresión de *IDH-1* mutado, se espera que alrededor del 70% de los astrocitomas y tumores oligodendrogliales en adultos lo expresen<sup>14-17</sup>. En niños existen pocos estudios, pero se espera que pudiera ser menor que en los adultos, el análisis de un mayor número de casos permitirá conocer si nuestros resultados hasta ahora reflejan la frecuencia de *IDH-1* mutado en los tumores pediátricos en general y en la casuística nacional en particular. No existen reportes de otras series nacionales que describan la expresión de *IDH-1* en este tipo de tumores, para determinar la representatividad de la serie de casos que aquí describimos.

El astrocitoma difuso IDH-mutado, también llamado astrocitoma fibrilar en nomenclaturas anteriores, generalmente afecta a adultos jóvenes, con localización en lóbulos frontales, pero puede presentarse en todo el SNC; actualmente ha mostrado incremento en la incidencia en población pediátrica, llama la atención que tres de nuestros cuatro casos (casos 7, 8 y 10) se presentaron en menores de 4 años<sup>14-16</sup>. Clínicamente inicia con dificultades para hablar, cambios sensoriales y cambios de personalidad cuando el tumor se encuentra en lóbulo frontal. Radiológicamente son lesiones poco definidas, homogéneas y de baja densidad habitualmente con localización supratentorial<sup>17,18</sup>. Macroscópicamente son tumores mal definidos localizados en sustancia gris o blanca y la histología muestra astrocitos fibrilares, actividad mitótica escasa, nunca se debe observar necrosis, ni proliferación microvascular. Los marcadores de IHQ como p53 y Ki67 permiten distinguirlo de un proceso benigno como la gliosis reactiva donde la proliferación celular es menor.

El astrocitoma anaplásico es una lesión de adultos jóvenes con la incidencia más alta a los 38 años, pero puede ocurrir en la infancia, como en el caso 11, que se diagnosticó a los 6 años. Surgen en cualquier parte

del SNC, pero predomina la localización supratentorial en los hemisferios cerebrales como en nuestro caso. Sus síntomas se explican por aumento de la presión intracraneal según la gravedad del edema y el efecto de masa. Radiológicamente, se observa una lesión poco definida con aumento parcial de contraste en la parte central de la neoplasia. Macroscópicamente son neoplasias que infiltran sin causar daño tan evidente y lo harán hacia las regiones adyacentes e incluso suelen diseminarse por las leptomeninges; además de anaplasia se observa atipia celular marcada, aumento en el índice de mitosis y proliferación elevada con Ki67 del 5-10%, no se observa necrosis ni proliferación microvascular; estas características lo convierten en una neoplasia de alto grado. Si el material es escaso la presencia de una mitosis atípica es suficiente para hacer el diagnóstico. Los astrocitomas grado III presentan mutación en IDH-1/2 y la mayoría de ellos muestran alteraciones en *ATRX* y *TP53*, a diferencia de los oligodendrogliomas, que pierden material cromosómico en 1p19q<sup>2,16,17</sup>. Su supervivencia es de 3 a 5 años, cuando presentan mutaciones en los genes IDH-1/2 puede incrementar 3 meses en promedio<sup>17</sup>.

El GB tiende a presentarse en la edad adulta, pero puede ocurrir en pacientes más jóvenes, en especial la variedad de células gigantes. Las características histológicas de esta neoplasia son atipia nuclear, pleomorfismo celular, actividad mitótica elevada, proliferación microvascular y necrosis con un patrón de crecimiento difuso; la necrosis es un marcador del comportamiento agresivo siempre que se encuentre presente en los tumores de SNC. El subtipo más frecuente es el GB IDH-nativo, con localización generalmente supratentorial e infiltración adyacente y a distancia. De los tumores astrocíticos, el GB es el que posee más variedades histológicas, variabilidad en la presentación clínica y cambios en el pronóstico<sup>4,17</sup>.

En la población infantil, los astrocitomas de alto grado se desarrollan con mayor frecuencia en la línea media, la variedad histológica más frecuente es la de células gigantes como el caso 16. La OMS incorporó en 2016 las alteraciones en *H3K27M*, *TP53*, *ATRX*, *SETD2*, *CDKN2A* y *PDGFRA*, que no modifican aún el diagnóstico dado por HE<sup>4,5,17</sup>.

En el AP, que la nueva clasificación incluye en la categoría de «Otros tumores astrocíticos» (OTA), la anomalía IDH-1/2 no agrega información relevante para el pronóstico, puede presentar diversas alteraciones genómicas, la más frecuente es la duplicación de 7q34. Macroscópicamente son neoplasias bien delimitadas, de crecimiento lento. Es un tumor con moderada

celularidad, con células bifásicas, fibras de Rosenthal, microquistes y algunas veces cuerpos granulares. Generalmente se localizan en cerebelo, en la línea media o en los hemisferios cerebrales, a pesar de ser tumores con crecimiento lento y de bajo potencial maligno, y tienden a involucrar el espacio subaracnoideo sin que esto indique malignidad; esta característica es más frecuente en los tumores que se originan en el cerebelo y nervio óptico. Pueden ocurrir en asociación con síndromes asociados a tumores de SNC, principalmente la neurofibromatosis tipo 1<sup>4,17,18</sup>.

En la categoría OTA se incluye al astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), una neoplasia de crecimiento lento compuesta por astrocitos gangliónicos con localización periventricular, con frecuencia asociada con el complejo esclerosis tuberosa y con la opción de tratamiento con agentes que alteran la vía mammalian Target of Rapamycin (mTOR). Recordando que algunas variedades de TSNC son producto de mutaciones germinales que pueden estar asociadas a síndromes hereditarios como la neurofibromatosis 1 y 2, síndrome de von Hippel-Lindau, síndrome de Li-Fraumeni, el síndrome de Turcot, síndrome de Gorlin y el síndrome de Cowden<sup>4,17,18</sup>.

El xantoastrocitoma pleomorfo es una neoplasia con células multinucleadas y pleomórficas, células lipidizadas, cuerpos granulares eosinofílicos y fondo rico en fibras reticulares; típicamente se localiza en la superficie de los hemisferios cerebrales principalmente en lóbulo temporal. Es un tumor que algunas veces puede mostrar poliploidías y/o mutaciones en *BRAF*. Como en muchos de los TSNC, el principal factor pronóstico es el porcentaje de resección. Es una neoplasia poco frecuente, hemos tenido dos casos uno de ellos con progresión de grado II a III posterior al tratamiento médico. La OMS toma en cuenta que todos los TSNC astrocíticos pueden progresar de una neoplasia de menor grado a una de mayor grado histológico y es cuando se les denomina neoplasias secundarias<sup>4,17,18</sup>.

En 5/21 las características radiológicas sugerían un glioma de bajo grado, por tratarse de masas homogéneas e hipodensas mal definidas, estas características son muy sugestivas de una neoplasia de bajo grado de estirpe glial<sup>18</sup>. En nuestra casuística el tratamiento quirúrgico no fue posible por la localización; tres en el tallo cerebral y dos en nervio óptico. A diferencia de los astrocitomas pilocíticos que generalmente ocurren en el cerebelo, hipotálamo y nervio óptico como masas quísticas con nódulo mural asociados a un proceso obstructivo, los astrocitomas grado II son más frecuentes en la porción supratentorial. El estándar de oro

siempre será conocer la histología de la lesión, cuando no es posible la recomendación es vigilancia y tratamiento según las características dadas por la resonancia magnética como lo mencionan diferentes guías de actuación<sup>2,18</sup>.

Nuestro caso 9 correspondió a un astrocitoma difuso con GC, que se define como la afección de tres o más regiones del SNC incluyendo lóbulos de ambos hemisferios cerebrales, cerebelo o médula espinal, en ocasiones afectando la porción profunda de la sustancia gris. En esta versión se eliminó la GC como entidad diagnóstica separada y se incluyó como una forma de presentación clínica que se identifica en estudios de imagen. Se considera un marcador de peor pronóstico, es más frecuente en los astrocitomas anaplásicos, sin embargo, se puede presentar en cualquiera de los tumores astrocíticos<sup>4,18</sup>.

El estudio de las neoplasias continúa tratando de incorporar otras metodologías de análisis de ADN como número de copias, secuenciación y metilación, el perfil de expresión genómica con técnicas de análisis del ARNm y de regulación de la expresión génica por microARN para definir categorías histológicas, como es el caso del GB con cuatro entidades con un perfil molecular diferenciado: proneural, neural, clásico y mesenquimal<sup>7</sup>. La nueva clasificación permite recurrir a la categoría NOS cuando no se aplicaron técnicas adicionales al estudio histopatológico de la muestra o cuando no es posible confirmar o descartar la alteración<sup>16-18</sup>.

Se espera que en el futuro la caracterización de los tumores astrocíticos identifique blancos moleculares que permitan la terapia dirigida, como ya ha ocurrido en otras neoplasias fuera del SNC.

## Conclusiones

En los tumores astrocíticos el éxito del tratamiento reside en el diagnóstico por sospecha clínica, estudios de gabinete, características histológicas y en la búsqueda de nuevas técnicas que evidencien las alteraciones moleculares que pueden contribuir a definir el comportamiento de la enfermedad y ayudar al clínico a decidir su conducta terapéutica. Entre los TSNC, los astrocíticos de bajo grado son los más frecuentes según lo esperado por lo descrito en la literatura. En el HITO contamos con la identificación de IDH-1 por IHQ, cuya expresión indica mejor respuesta terapéutica. En la medicina actual es necesario que los afectados por cáncer en la edad pediátrica tengan un abordaje integral y personalizado por un

grupo de médicos multidisciplinario e interdisciplinario para ofrecer mejores resultados terapéuticos. El análisis del tejido tumoral puede convertirse en la piedra angular que impacte el diagnóstico, el pronóstico y las decisiones terapéuticas en el futuro.

En México y en otros países, la incorporación de las técnicas de diagnóstico en el tejido tumoral puede verse limitada por el costo y la disponibilidad de reactivos, conocer las nuevas clasificaciones y los nuevos descubrimientos permite priorizar la velocidad con la que se incorporarán a la práctica diaria.

## Bibliografía

1. Sinning M. Clasificación de los tumores cerebrales. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28:339-42.
2. Louis D, Ohgaki H, Wiestler, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. Who classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007;114(2):97-109.
3. Las Heras F. Neuropatología: diagnóstico con biología molecular. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28:352-59.
4. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-20.
5. Concha E. Manejo de los tumores cerebrales astrocíticos y oligodendrogliales. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28:392-400.
6. Valenzuela R. Nuevas terapias en el manejo de los gliomas de alto grado. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28:401-6.
7. Alegría-Loyola MA. Tumores del sistema nervioso central. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55:330-40.
8. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002;4:278-99.
9. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH-1, EGFR and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17:98-110.
10. CBTRUS Fact sheet 2016 [Internet]. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS); 2016. Disponible en: <http://www.cbtrus.org/factsheet/factsheet.html>
11. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, Finlay JL, Gurney JG, McKean-Cowdin R, et al. American Brain Tumor Association Adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2016;18:1-50.
12. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17:4-62.
13. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al.; Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH-1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;19:98-110.
14. Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, Lin T, Pounds S, Onar-Thomas A, et al. Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. *Acta Neuropathol*. 2016;131:299-307.
15. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372:2481-98.
16. Huse JT, Diamond EL, Wang L, Rosenblum MK. Mixed glioma with molecular features of composite oligodendroglioma and astrocytoma: a true "oligoastrocytoma"? *Acta Neuropathol*. 2015;129:151-53.
17. Joseph NM, Phillips J, Dahiya S, Felicella M, Tihan T, Brat DJ, et al. Diagnostic implications of IDH-1-R132H and OLIG2 expression patterns in rare and challenging glioblastoma variants. *Mod Pathol*. 2013;26:315-26.
18. Osborn AG. Osborn's Brain. Imaging pathology and anatomy. 2<sup>nd</sup> ed. Elsevier. 2018;509-52.