



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**EXPRESIÓN MOLECULAR DE
OLIGOASTROCITOMAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**Médico especialista en
Neuropatología**

PRESENTA:

DRA. MARÍA VERÓNICA VELASCO VALES

Facultad de Medicina



**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LAURA G. CHÁVEZ MACÍAS**

2017

CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

A mis Maestros, Dra. Chávez y Dr. Apo, por toda la paciencia, esfuerzo y dedicación que me han brindando para cumplir este gran reto.
Y sobre todo, por permitirme ser parte de esta gran neurofamilia.

A mis papas, por ser el pilar de mi vida y nunca dejar de apoyarme en este camino recorrido.

A mi mejor amigo, cómplice y socio de vida, Danny, por caminar a mi lado y creer en mi para acabar un capítulo más.

A mis amigos, Luis, Zaira, Lore, Paola y Miguel, por todos los momentos buenos y no tan buenos ya que sin ellos este aprendizaje jamás hubiera sido el mismo.

ÍNDICE

| | Página |
|-------------------------------|--------|
| 1. Resumen | 01 |
| 2. Abstract | 02 |
| 3. Introducción | 03 |
| 4. Marco Teórico | 05 |
| 5. Planteamiento del Problema | 09 |
| 6. Hipótesis de trabajo | 09 |
| 7. Justificación | 10 |
| 8. Objetivos generales | 10 |
| 9. Tipo de estudio | 10 |
| 10. Criterios de Inclusión | 10 |
| 11. Criterios de exclusión | 11 |
| 12. Variables independientes | 11 |
| 13. Variables dependientes | 12 |
| 14. Limites | 13 |
| 15. Material y métodos | 13 |
| 16. Resultados | 14 |
| 17. Discusión | 15 |
| 18. Conclusiones | 17 |
| 19. Referencias | 19 |

Anexos

| | Página |
|----------|--------|
| Tabla 1 | 11 |
| Tabla 2 | 12 |
| Tabla 3 | 21 |
| Tabla 4 | 21 |
| Tabla 5 | 22 |
| Imagen 1 | 23 |
| Imagen 2 | 24 |
| Imagen 3 | 25 |
| Imagen 4 | 26 |
| Imagen 5 | 27 |

1. RESUMEN

Los oligoastrocitomas se definen como gliomas difusos, compuestos por la mezcla de células neoplásicas distintas morfológicamente que semejan oligodendrocitos y astrocitos. Dentro de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se consideran como grado II o III según las características histológicas específicas. El diagnóstico de estos tumores es de exclusión, por lo tanto se debe corroborar que no se trate de astrocitomas con mutación de IDH, oligodendrogliomas con mutación de IDH y codeleción de 1p/19 o astrocitomas sin mutación de IDH (nativo). Se utilizan distintos marcadores de inmunohistoquímica que nos permiten efectuar el proceso de exclusión en estas lesiones: mutación del isocitrato de dehidrogenasa 1 (IDH1) la cual se puede observar tanto en astrocitomas como en oligodendrogliomas, p53 es más frecuente encontrarlo en astrocitomas y mutación del ATRX que es exclusivo de astrocitomas.

En el presente estudio se analizaron once casos de oligoastrocitomas, de los cuales seis estudiaron morfológica e inmunohistoquímicamente. Se utilizaron IDH1, ATRX y p53 observando positividad del 50-66%, 33% y 83% respectivamente. Se analizó el Ki-67 que presentó una variación desde el 0% hasta el 35%. Se reclasificaron como astrocitoma difuso con mutación de IDH1 en un caso, dos casos como gliomas con mutación de IDH y dos casos gliomas con IDH nativos.

2. ABSTRACT

By definition oligoastrocytomas (OA) are diffuse gliomas, composed of a mixture of different neoplastic cells morphologically resembling oligodendrocytes and astrocytes. Within the classification of the World Health Organization (WHO) are considered as grade II or III according to the specific histologic features. OA is an exclusion diagnosis, most tumors are IDH-mutant diffuse astrocytoma, oligodendroglioma IDH mutant and 1p/19q co-deleted or wild type IDH astrocytomas. Different immunohistochemical stains allow us to make the process of exclusion in OA. For the purpose of this study we used isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1), this mutation can be seen in both astrocytomas and oligodendrogliomas, p53 which is often found in astrocytomas and mutation of ATRX, which is unique for astrocytomas in combination with p53 and IDH1 mutation. We studied eleven cases of OA, of which only six cases were available for morphological and immunohistochemical analysis. We observed positivity of IDH1, ATRX and p53 in 50-66%, 33% and 83% respectively. Ki-67 showed a variation from 0% to 35%. Based on the results, only one case was re-classified as IDH-mutant diffuse astrocytoma, two cases were classified as IDH-mutant gliomas and the rest were IDH wild type gliomas.

3. INTRODUCCIÓN

Por definición los oligoastrocitoma son tumores gliales difusos, compuestos por una mezcla de células neoplásicas distintas morfológicamente que semejan oligodendrocitos y astrocitos. Dentro de la clasificación de la OMS se consideran grado II o III según las características histológicas específicas. Se pueden originar en cualquier lugar dentro de los hemisferios cerebrales, los lóbulos temporales y frontales son los más comunes en presentación. Histológicamente podemos reconocer dos patrones principales de presentación: bifásicos (“compactos”) o mezclados (“difusos”) (1,2).

Los estudios moleculares son importantes para el diagnóstico de estos tumores ya que se debe de corroborar que no se trate de astrocitomas con mutación de IDH1, oligoastrocitomas con mutación de IDH y codeleción de 1p/19q o astrocitomas sin mutación de IDH1 (nativo). Los marcadores que se utilizan para el diagnóstico son: Alfa-talasemia/síndrome de retraso mental ligado a X que se conoce como ATRX, al estar mutado pierde su expresión nuclear en los astrocitomas y se traduce como un alargamiento alternativo de los telómeros; el isocitrato de dehidrogenasa 1 (IDH1) su mutación es un evento inicial en el desarrollo de astrocitomas y oligodendrogliomas; p53 al estar presente de manera nuclear establece la presencia de un componente neoplásico (puedes explicar para qué sirve normalmente) y por último el Ki67 como índice de proliferación celular.

El consenso de “ISN-Haarlem” recomienda efectuar el diagnóstico integrado, que se basa primero en reconocer la morfología bifásica de la lesión para posteriormente analizarla por medio de inmunohistoquímica con los marcadores ATRX e IDH1-R132H, seguido del estatus de 1p/19q a través de

hibridación in-situ por inmunofluorescencia (FISH), y por último, llevar a cabo la secuenciación de IDH (3).

Los oligoastrocitomas NOS (sin otra especificación) son grado II de la OMS, se definen como lesiones en las que no se pueden completar los estudios moleculares, o los estudios no fueron concluyentes (1,4). Los oligoastrocitomas anaplásicos son grado III OMS, presentan las siguientes características: (i) hipercelularidad (ii) atipia nuclear (iii) pleomorfismo (iv) actividad mitótica aumentada (más de 6 mitosis en 10 campos a seco fuerte). Al igual que los oligoastrocitomas NOS, deben de ser estudiados de manera molecular antes de emitir un diagnóstico, según la nueva clasificación de la OMS 2016.

En el presente estudio se analizaron seis casos en los cuales se hicieron estudios de inmunohistoquímica (ATRX, p53, IDH1 y Ki67) para conocer el perfil de expresión molecular de estas neoplasias.

4. MARCO TEÓRICO

El oligoastrocitoma fue descrito por primera vez por Cooper en 1935. La incidencia solo se puede estimar debido a que el diagnóstico depende de los criterios morfológicos utilizados por el patólogo para establecer el diagnóstico (1). Es por esta razón que la nueva clasificación de la OMS 2016 propone que estos tumores que presentan características tanto de tumores astrocíticos como oligodendrogliales deben de ser estudiados tanto de manera morfológica como molecular para conocer el estatus en la mutación de IDH y si presentan o no codeleción de los cromosomas 1p/19q (2).

Los oligoastrocitomas NOS (sin otra especificación) se definen como gliomas con características astrocíticas y oligodendrogliales en los que no se pueden realizar los estudios moleculares o en los que se realizaron los estudios moleculares pero estos no fueron concluyentes. Los oligoastrocitomas anaplásicos se definen como oligoastrocitomas NOS hipercelulares, atipia nuclear, pleomorfismo y aumento de actividad mitótica (2).

No existe un esquema específico para diferenciar el grado histológico de los oligoastrocitomas en grado II (clásicos) o III (anaplásicos), es por esto que los criterios que se utilizan son los mismos que utilizamos para los gliomas: celularidad, actividad mitótica (más de 6 mitosis en 10 campos a secos fuerte), pleomorfismo nuclear, proliferación microvascular y necrosis (5).

Los oligoastrocitomas se han descrito con mayor frecuencia en individuos entre 35 - 45 años y con una predilección por el sexo masculino con una relación 1.3:1 en comparación con el sexo femenino. El sitio más común en el que ocurren por orden de presentación son el lóbulo frontal, temporal, parietal

y occipital (1, 5). Se han descrito casos en tallo cerebral y cerebelo, pero éstos son poco frecuentes.

En cuanto a las características histológicas, poco se ha dicho sobre el porcentaje mínimo necesario de cada uno de los componentes para hacer el diagnóstico de oligoastrocitoma, Coons et al (4) sugieren que un solo campo a 100x con componente oligodendroglial podría ser catalogado como un tumor mixto. En la mayoría de los casos es complicado poder relacionar la extensión precisa de cada uno de los componentes. Es por esta razón que se reconocen dos variantes histológicas de esta misma entidad, la bifásica o compacta que es rara y se presenta con áreas distintivas de oligodendroglioma y astrocitoma yuxtapuestas. La segunda variante, es la variante mezclada o difusa que es más común y presenta ambas células neoplásicas entremezcladas (1, 4).

La inmunohistoquímica en este tipo de lesiones debe mostrar el mismo patrón de inmunorreactividad que los oligoastrocitomas y astrocitomas puros. No existe ningún marcador específico que se puede utilizar para hacer una distinción relevante entre los dos componentes. La inmunohistoquímica en este tipo de lesiones nos ayuda para poder clasificarlos, y en algunos casos para el tratamiento de los mismos.

El marcador de inmunohistoquímica para p53 debe mostrar una expresión nuclear en más del 10% de las células neoplásicas para considerarlo como positivo (3). Este marcador se ha descrito en un tercio de los oligoastrocitomas y establece un componente neoplásico que comprueba la presencia de un componente astrocítico como elemento de oligoastrocitoma (6).

Los gliomas que no tienen pérdida de la heterocigosidad en los cromosomas 1p/19q presentan un alargamiento alternativo de los telómeros (ALT). El ALT es una vía que mantiene la capacidad proliferativa de las células neoplásicas al evitar el acortamiento de los telómeros en el ciclo celular (4). Se caracteriza por la transferencia de cromatina telomérica entre las cromátidas hermanas. Las mutaciones en el gen ATRX provoca el alargamiento alternativo de los telómeros en los gliomas difusos. Por inmunohistoquímica, la mutación del ATRX se traduce como pérdida de la expresión en las células neoplásicas, se debe de ver en más del 50% de las células estudiadas para tomar como positiva la mutación del gen ATRX (3).

La mayoría de las mutaciones oncogénicas del isocitrato de dehidrogenasa 1 (IDH1) son mutaciones sin sentido heterogéneas con un cambio de guanina por adenina en la posición 395 (G395A), que permite el reemplazo de la arginina por la histidina en el codón 132 (IDH1-R132H) en los sitios activos enzimáticos (6).

La mutación de IDH es un evento inicial en el desarrollo de astrocitomas y oligodendrogliomas de bajo grado. Esta mutación de manera simultánea altera la actividad enzimática de la proteína que codifica al factor de hipoxia inducible 1 alfa (HIF-1 alfa). HIF-1 alfa juega un papel importante en el proceso de la angiogénesis por lo que ayuda en la supervivencia de las células tumorales y en la proliferación. Aunque las propiedades de la mutación de IDH1 promueven el crecimiento de la lesión, esto indica un pronóstico favorable para el paciente (7).

Esta mutación se puede detectar a través de marcadores de inmunohistoquímica, con una expresión nuclear en más del 10% de las células neoplásicas (5, 8).

Se ha establecido que los oligoastrocitomas pueden presentar tanto la mutación de IDH como la codeleción 1p/19q y se denominan como oligoastrocitomas con mutación IDH y codeleción 1p/19q, sin importar las características histológicas que presenten (5). Los tumores con una sola mutación de IDH se conocen como astrocitomas difusos con mutación de IDH sin importar las características histológicas que presenten. La pérdida de positividad para ATRX es de mucha ayuda en este tipo de lesiones por que apoyan para el diagnóstico de astrocitomas difusos con mutación de IDH (6).

En relación a la positividad nuclear intensa de p53 en más del 10% de las células estudiadas junto con la pérdida de la positividad de ATRX se ha dicho que ambos marcadores excluyen la existencia de la codeleción 1p/19q (9).

Con este acercamiento queda claro que el diagnóstico de oligoastrocitomas es de exclusión ya que la mayoría de los astrocitomas difusos y astrocitomas anaplásicos se pueden clasificar como: astrocitoma difusos o astrocitoma anaplásico con mutación de IDH (positividad nuclear de p53, IDH1 y pérdida de positividad nuclear para ATRX), oligoastrocitoma anaplásico con mutación de IDH y codeleción de 1p/19q (mutación de promotor TERT) o glioma anaplásico sin mutación de IDH (IDH- nativo).

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los oligoastrocitomas son neoplasias que según las características histológicas son grado II o grado III de la Organización Mundial de la Salud. Para poder efectuar el diagnóstico es necesario excluir la posibilidad de que se trate de un astrocitoma difuso o anaplásico o un oligodendroglioma u oligodendroglioma anaplásico.

Para este fin se han descrito distintos patrones de expresión de inmunohistoquímica con anticuerpos como ATRX, IDH1, p53 y Ki67, cuya interpretación en las células neoplásicas permite definir de mejor manera la estirpe histológica, que se correlaciona con el pronóstico de la neoplasia.

Es por esto que queremos saber cuál es la expresión molecular por medio de marcadores de inmunohistoquímica de las neoplasias que se han diagnosticado morfológicamente como oligoastrocitomas.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS NULA: Si en los oligoastrocitomas se identifica morfológicamente doble diferenciación glial, entonces por estudios de inmunohistoquímica no se puede confirmar la expresión en las dos poblaciones celulares.

HIPÓTESIS ALTERNA: Si en los oligoastrocitomas se identifica morfológicamente doble diferenciación glial, entonces por estudios de inmunohistoquímica se puede confirmar la expresión en las dos poblaciones celulares.

7. JUSTIFICACIÓN

A pesar de que varios autores no reconocen la presencia de neoplasias primarias mixtas en sistema nervioso central, es indiscutible la morfología bifásica que estas neoplasias presentan. Con este propósito la inmunohistoquímica es una herramienta útil para diferenciar las células gliales dentro de estas neoplasias.

8. OBJETIVOS GENERALES

- Reconocer que los oligoastrocitomas pueden expresar marcadores tanto de astrocitoma como de oligodendroglioma en una misma neoplasia.
- Clasificar y definir a los oligoastrocitomas según los siguientes marcadores de inmunohistoquímica ATRX, IDH1, p53 y Ki67.

9. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio transversal, descriptivo y analítico.

10. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Tumores del sistema nervioso central con diagnóstico histopatológico de oligoastrocitoma u oligoastrocitoma anaplásico.

Casos que tengan laminillas y bloques de parafina dentro del archivo del Departamento de Patología Quirúrgica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” para revisión y estudios de inmunohistoquímica.

11. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los casos en los que el material incluido en parafina sea insuficiente para realizar estudios de inmunohistoquímica.

12. VARIABLES INDEPENDIENTES

| Tabla 1. VARIABLES INDEPENDIENTES | | | |
|--|--|--|-----------------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operativa | Tipo de escala |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo. | Edad expresada en años. | Cuantitativa (Continua). |
| Género | Condición biológica. | Masculino o femenino a través de carnet del hospital, expediente clínico y fenotipo del individuo. | Cualitativa Nominal. |
| Diagnóstico | Oligoastrocitoma | Tumor neuroepitelial bifásico con componente de astrocitoma y oligodendroglioma (OMS, 2016). | Nominal. |
| | Oligoastrocitoma anaplásico | Tumor neuroepitelial bifásico con componente de astrocitoma y oligodendroglioma con evidencia de actividad mitótica (OMS, 2016). | |

13. VARIABLES DEPENDIENTES

| Tabla 2. VARIABLES DEPENDIENTES | | | |
|---|---|---|-----------------------|
| Variable | Definición conceptual | Definición operativa | Tipo de escala |
| Localización | Sitio anatómico (cerebro) en el que se encuentra la lesión | Área en donde se encuentra. | Cualitativa |
| Lateralidad | Lado en el cual se encuentra la lesión. | Derecha o izquierda | Cualitativo |
| Grado histológico | Criterios histológicos | Grado II: moderadamente celular con índice mitótico y de proliferación bajo. Grado III: anaplasia, atipia nuclear, aumento de celularidad e índice mitótico elevado. | Cuantitativa |
| Expresión de p53 | En mil células se toma el número de células positivas con la reacción de inmunohistoquímica | Se toma como positivo si hay una expresión mayor al 10%, y como negativo si la expresión es menor al 10% de las células. | Cualitativo (Nominal) |
| Expresión del índice de proliferación células (Ki 67) | En mil células se toma el número de células positivas con la reacción de inmunohistoquímica | Porcentaje de expresión | Cuantitativo |
| Expresión de IDH1 | En mil células se toma el número de células positivas con la reacción de inmunohistoquímica | Se toma como positivo si hay una expresión mayor al 10%, y como negativo si la expresión es menor al 10% de las células. | Cualitativo (Nominal) |
| Expresión de ATRX | En mil células se toma el número de células positivas con la reacción de inmunohistoquímica | Se toma como positivo cuando menos del 50% de la células no tiene expresión para el marcador de inmunohistoquímica. Y se toma como negativo cuando más del 50% de las células es positivo para el marcador. | Cualitativo (Nominal) |

14. LÍMITES

Tiempo: Marzo 2015 - Julio 2016.

Espacio: Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Sector: Neuropatología

15. MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de revisión retrospectiva de casos diagnosticados como “Oligoastrocitoma” en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

La base de datos mostró once casos diagnosticados como oligoastrocitomas desde enero del 2010 hasta diciembre del 2015. Los informes de patología, las laminillas y los bloques de parafina estuvieron disponibles solamente para seis casos, de los otros cinco casos solamente se cuenta con el informe de patología. Los informes de patología mostraron los datos relacionados a edad, sexo y localización. Las muestras de tejido se fijaron en formaldehído al 10% y se colocaron en parafina para su análisis histológico. Todos los cortes fueron teñidos con hematoxilina y eosina y las características histológicas de cada tumor fueron evaluadas (Imagen 1).

Posteriormente se realizaron microarreglos de tejidos en un bloques de parafina, en que se seleccionaron las áreas que correspondían morfológicamente a astrocitoma y oligodendroglioma, que fueron cortados a tres micras para estudios de inmunohistoquímica. Se utilizaron los anticuerpos de ATRX , IDH1, p53 y Ki 67, cuyas diluciones y proceso se describen en Tabla 3 (anticuerpo, clona, dilución, casa comercial, sistema de detección).

La mutación en el gen de ATRX resultó en la pérdida de la expresión nuclear de la proteína en las células tumorales y la expresión en células no tumorales (control interno células endoteliales). En los casos que la expresión fue mayor o igual al 50% con intensidad +++ se definió como pérdida de ATRX negativo, los casos con menos del 50% de positividad con intensidad +, ++ o +++ que se acompaña de positividad en células endoteliales se definió como pérdida de ATRX.

La expresión de la mutación del IDH se determinó de manera semicuantitativa al estudiar la expresión de las células tumorales, se tomó como punto de corte el 10% para considerarlo como positivo.

Para determinar la positividad nuclear de p53 y del Ki67, se contaron por lo menos 1000 células tumorales en un área con tinción homogénea. En el caso de p53 se tomó como positivo cuando presenta positividad en más del 10% de las células y negativo cuando es menor al 10% de las células neoplásicas. En cuanto al Ki 67, se evaluó el porcentaje de las células neoplásicas.

16. RESULTADOS.

Se realizó el análisis de once casos. Se observó edad media de presentación de 38 años. En cuanto al género se presentó mayor afección por el sexo femenino (relación 7/4) (Tabla 4).

El sitio de presentación que con mayor frecuencia se vio afectado fue el lóbulo frontal en nueve casos que corresponde a un 72% de los casos estudiados (Tabla 4).

En cuanto al grado histológico, que se obtuvo de los informes de patología, se identificó que el 45% corresponden a oligastrocitomas anaplásicos (grado

III) y el 55% son oligoastrocitomas (grado II) . En relación a las variantes histológicas, solamente se pudieron revisar seis casos, en los cuales dos corresponden a la variante mezclada es decir el 34% de los casos y 66% son de variante bifásica (Tabla 4).

En relación a los resultados que obtuvimos de los marcadores de inmunohistoquímica observamos los mismos resultados en el bloque A y bloque B para ATRX y p53 (imagen 2 y 3). La pérdida de expresión de ATRX que se tomó como positivo, se identificó en dos casos. La expresión p53 fue positivo en cinco de los seis casos (Tabla 5)

En cuanto a la expresión del IDH1 y Ki-67 no fue la misma que se observó en el bloque A y en el bloque B (imagen 4 y 5). En el bloque A el IDH1 fue positivo en cuatro casos en comparación con el bloque B que se vio en la mitad de los casos. El índice de proliferación tuvo correlación con el bloque A y el Bloque B en solo tres casos (Tabla 5).

17. DISCUSIÓN

Se revisaron los informes de patología de nuestros once casos, y observamos que el 45% de estos tumores se catalogaron como oligoastrocitoma anaplásico (grado III) y el 55% restante como oligoastrocitoma clásico (grado II). Gao et al (10) describen que los oligoastrocitomas anaplásicos tienen un crecimiento más rápido en comparación con los clásicos.

Los oligoastrocitomas se han descrito con mayor frecuencia en individuos entre 35 - 45 años, lo cual coincide con nuestro estudio ya que se vio un promedio de edad de 38 años siendo el paciente más joven de 12 años y el

mayor de 56 años (1,5). En cuanto a la afección de género, se han descrito (1) con mayor frecuencia en hombres que en mujeres 1.3:1, sin embargo en nuestro estudio se observó mayor frecuencia en mujeres que en hombres con una relación de 1.7:1.

En nuestro estudio, observamos que el sitio de presentación más común fue el lóbulo frontal en ocho casos, un caso con presentación en lóbulo temporal y uno infratentorial. Esto es concordante con lo descrito en la literatura (1,3).

En cuanto a las variantes histológicas en nuestro estudio se observó al contrario de lo descrito en la literatura (1, 4) ya que el 66%, que corresponde a cuatro casos, son del tipo variante bifásica que es menos común según la literatura, en comparación con la variante mezclada que se vio en el 34% que corresponde a dos casos y es más común según la literatura (Tabla 5).

En cuanto a la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica pudimos observar que el p53 es positivo en 84% de los casos, es decir en cinco de los seis casos, esto concuerda con lo ya mencionado por Cai et al, (9) en la expresión del p53 con los oligoastrocitomas.

En relación a la mutación del gen ATRX dos de nuestros casos perdieron la expresión nuclear de este marcador que corresponde al 34%. Esto resultados correlacionan con lo descrito por Takano et al (7) ya que ellos observaron la mutación de ATRX en 20% de los oligoastrocitomas.

En cuanto a la valoración de la mutación del IDH1 se se observó en el bloque A una positividad de cuatro casos que corresponde al 67%, mientras que en el bloque B se vio una positividad de tres casos, lo que corresponde al 50%. Esta diferencia de positividad en cuanto a los bloques se puede deber más que a la expresión del tejido, a la mala fijación y conservación del mismo.

Con los resultados de inmunohistoquímica que obtuvimos se pudo re-clasificar un caso de los seis que estudiamos como astrocitoma difuso con mutación de IDH1 ya que resultó ser positivo para IDH1 y ATRX.

En cuanto a la relación de expresión que se observó entre p53 y el ATRX solamente en un caso se pudo excluir la existencia de la codelección 1p/19q en los otros cuatro casos no. De estos cuatro casos dos fueron positivos para IDH siendo "Gliomas con mutación de IDH" y dos fueron negativos conocidos como "Gliomas con IDH-nativo". El hecho de que sean considerados como gliomas, no excluye la posibilidad de que se trate de oligoastrocitomas.

El último caso es controversial en cuanto a la expresión del IDH1, ya que tuvo diferente expresión en ambos bloques a pesar de que el tejido se extrajo de un mismo bloque y fueron sometidos a los mismos estudios. Esto se pueden deber a fijación inadecuada o mala preservación del mismo que provoca la que las proteínas no se conserven de manera adecuada para poder realizar análisis moleculares.

18. CONCLUSIONES

Los tumores del SNC son un grupo heterogéneo de neoplasias con una gran variedad de subtipos histológicos y anormalidades moleculares complejas. Los estándares actuales dictan que el diagnóstico se basa en la histopatología. Sin embargo, es importante ordenar estudios moleculares para categorizarlas y sobre todo conocer el pronóstico de las lesiones.

El diagnóstico de oligoastrocitoma se debe restringir a los gliomas con histología ambigua que no permite clasificarlos de manera correcta en

astrocitomas u oligodendrogliomas, además que los estudios moleculares no sean concluyentes o en su defecto estos no se puedan realizar.

El manejo y la conservación del tejido son de suma importancia para poder realizar los marcadores moleculares de los tumores. Este papel de manejo y conservación adecuada incluye a todo el personal que se encuentra ligado con el tejido como son los cirujanos, residentes, enfermeras y patólogos.

19. REFERENCIAS

1. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, (2007) Chapter 2, Oligodendroglial Tumours, Oligoastrocytomas, WHO classification of tumours of the central nervous system (pp 63-67). Lyon 2007.
2. Louis D, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, (2016) Chapter 1, Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours. WHO classification of tumours of the central nervous system (pp 75-77). Lyon 2016.
3. Takano S., Ishikawa E., Sakamoto N., et al Immunohistochemistry on IDH1/2, ATRX, p53 y Ki67 substitute molecular genetic testing and predict patient prognosis in grade III adult difusse gliomas. *Brain Tumor Pathol.* 2016; 33:107–116.
4. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al. Improving diagnostic accuracy and inter-observer concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer.* 1997; 79:1381–1393.
5. Perry A and Brat D (2010). Chapter 5. Astrocytic and Oligodendroglial Tumors. Ed Elsevier. Practical Surgical Neuropathology (pp 99-101). Philadelphia 2010.
6. Hwer E, Vajtai I, Dettmer M S, et al Combined ATRX/IDH1 immunohistochemistry predicts genotype of oligoastrocytomas *Histopathology.* 2016; 68, 272–278.
7. Punsoni M., Donahue J., Elinzano H., et al IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Rhode island medical journal,* 2015, 17-19.
8. Ichimura K., Pearson D., Kocialkowski S., et al. Updates in Molecular Pathology of Central Nervous System Gliomas in Adults. *Neuro Oncology,*

2009, 341-347

9. Cai J, Zhu P., Zhang C., et al. Detection of ATRX and IDH-1 R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas. *Oncotarget*, 2016;13, 16384-16395.
10. Gao J., Ti Y., Meng H., et al. A rare case of oligoastrocytoma with atypical symptoms initially diagnosed as multiple sclerosis: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 2016; 4, 206-208.

ANEXOS

Tabla 3. Anticuerpos utilizados

| Anticuerpo | Clona | Dilución | Casa comercial | Sistema de detección |
|-------------------|--------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------|
| p53 | DO-7 | 1:1800 | Dako | Nuclear |
| IDH1 | H09 | 1:20 | Dianova | Nuclear y citoplásmico |
| ATRX | D-5 | 1:2500 | Santa Cruz | Nuclear |
| Ki 67 | EP5 | 1:50 | Dako | Nuclear |

Tabla 4. Características clínicas y patológicas de los casos estudiados

| Num | EDAD | SEXO | LOCALIZACION | LADO | DX | Variante |
|------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------|-----------------|
| 1 | 33 | F | Frontal | Derecho | Clásico | Bifásico |
| 2 | 30 | F | Frontal | Derecho | Clásico | Mezclado |
| 3 | 56 | M | Frontal | Izquierdo | Anaplásico | Bifásico |
| 4 | 50 | F | Frontal | Izquierdo | Clásico | Bifásico |
| 5 | 51 | F | Frontal | ----- | Anaplásico | Bifásico |
| 6 | 28 | F | Frontal | ----- | Anaplásico | Mezclado |
| 7 | 12 | M | Cerebral | ----- | Clásico | ----- |
| 8 | 38 | M | Frontal | Izquierdo | Clásico | ----- |
| 9 | 40 | F | Frontal | Derecho | Clásico | ----- |
| 10 | 38 | M | Infratentorial | ----- | Anaplásico | ----- |
| 11 | 43 | F | Temporal | Izquierdo | Anaplásico | ----- |

Tabla 5. Resultados de inmunohistoquímica

Bloque

| A | p53 | IDH1 | ATRX | Ki67 | Molecular |
|----------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|
| 1 | Positivo | Positivo | Positivo | 5% | Astrocitoma |
| 2 | Positivo | Positivo | Negativo | 2% | Glioma con mutación de IDH |
| 3 | Positivo | Positivo | Negativo | 15% | Glioma con mutación de IDH |
| 4 | Positivo | Negativo | Negativo | 17% | Glioma con IDH nativo |
| 5 | Positivo | Negativo | Negativo | 35% | Glioma con IDH nativo |
| 6 | Negativo | Positivo | Positivo | 0% | |

Bloque

| B | p53 | IDH1 | ATRX | Ki67 | Molecular |
|----------|------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|
| 1 | Positivo | Positivo | Positivo | 5% | Astrocitoma |
| 2 | Positivo | Positivo | Negativo | 2% | Glioma con mutación de IDH |
| 3 | Positivo | Positivo | Negativo | 15% | Glioma con mutación de IDH |
| 4 | Positivo | Negativo | Negativo | 35% | Glioma con IDH nativo |
| 5 | Positivo | Negativo | Negativo | 4% | Glioma con IDH nativo |
| 6 | Negativo | Negativo | Positivo | 0% | |

IMÁGENES

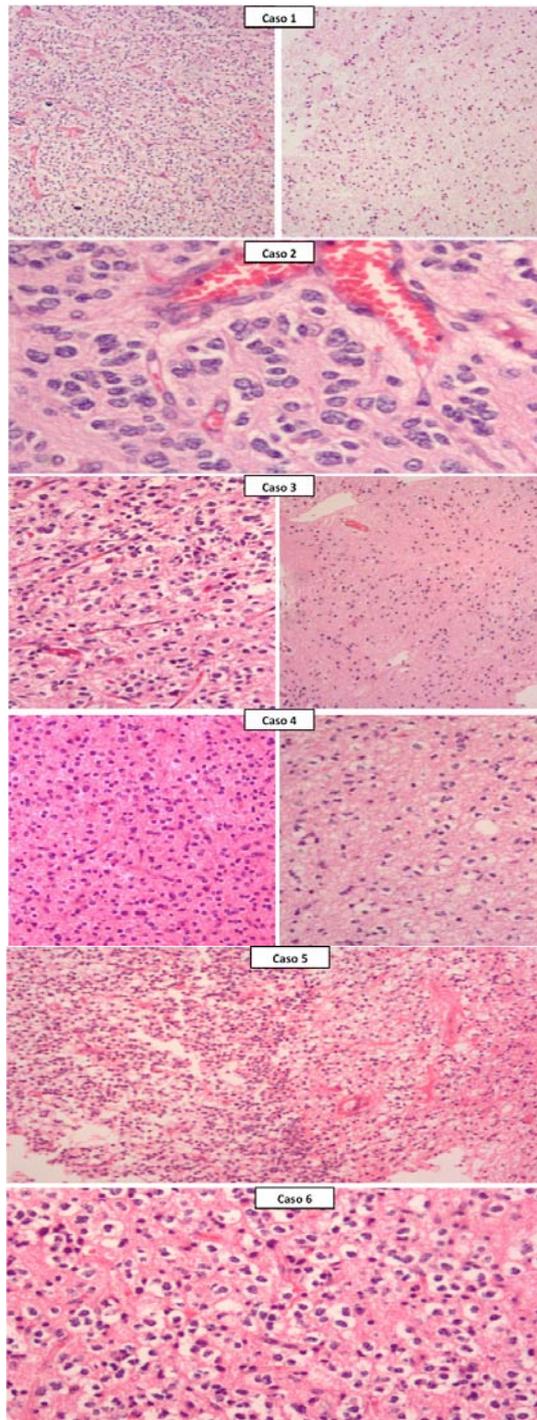


Imagen 1. Se observan los seis casos estudiados con tinción de hematoxilina y eosina, en donde se demuestran las características morfológicas de cada uno. El caso 2 y el caso 6 representan la variante mezclada, mientras que el resto de los casos muestran la variante bifásica con el componente oligodendroglial del lado izquierdo y el componente astrocítico del lado derecho.

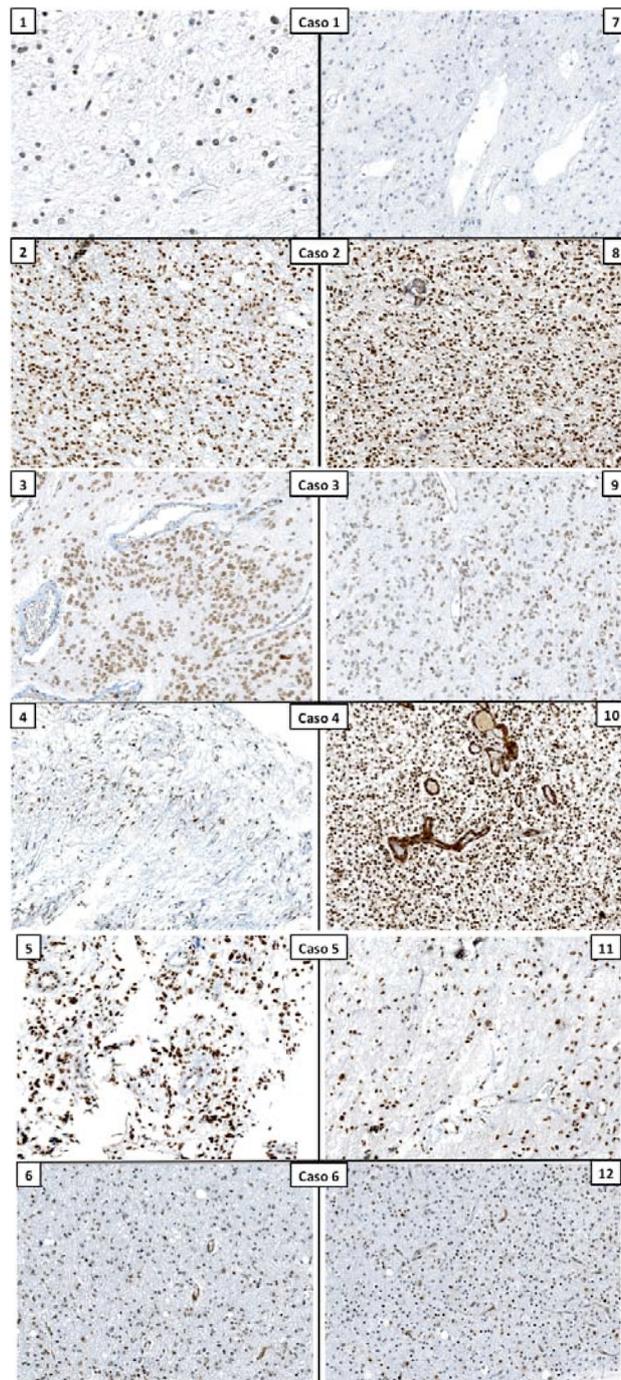


Imagen 2. Expresión de ATRX. Se observa del lado derecho componente oligodendroglial y del lado izquierdo astrocítico de los seis casos.

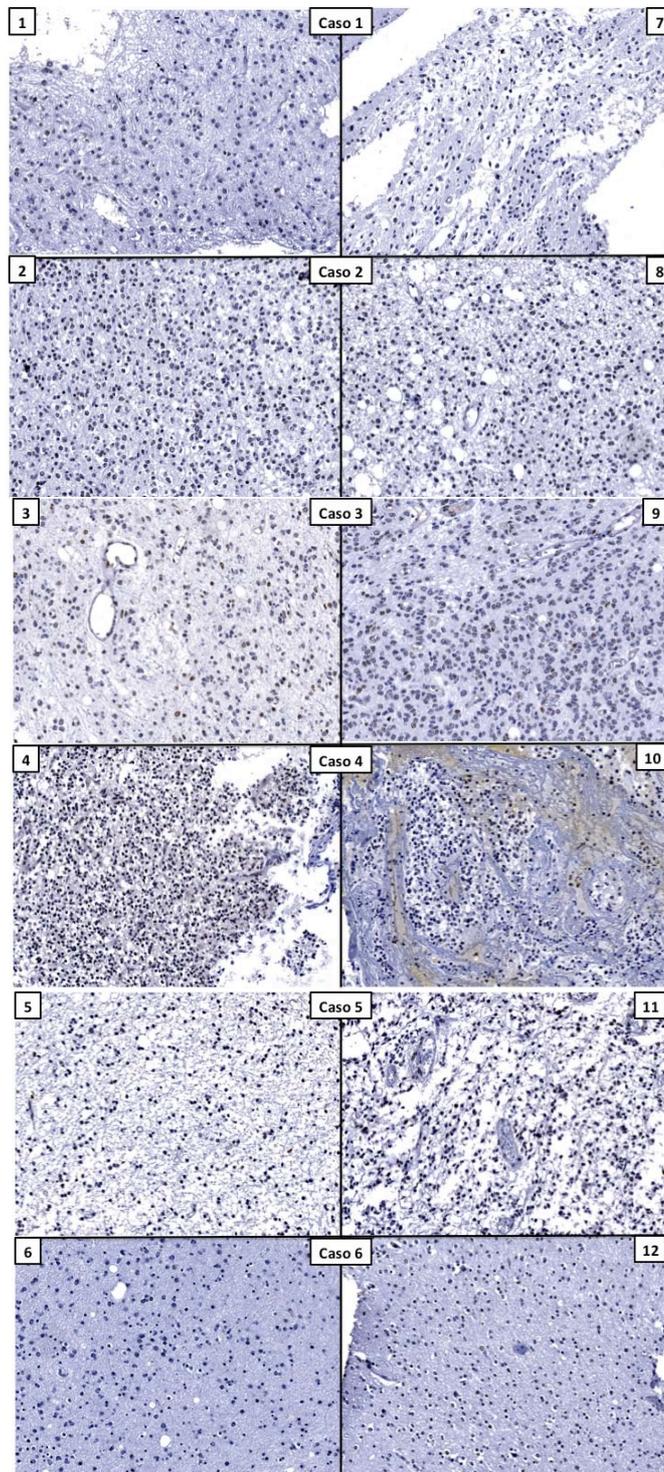


Imagen 3. Expresión de p53. Se observa del lado derecho componente oligodendroglial y del lado izquierdo astrocítico de los seis casos.

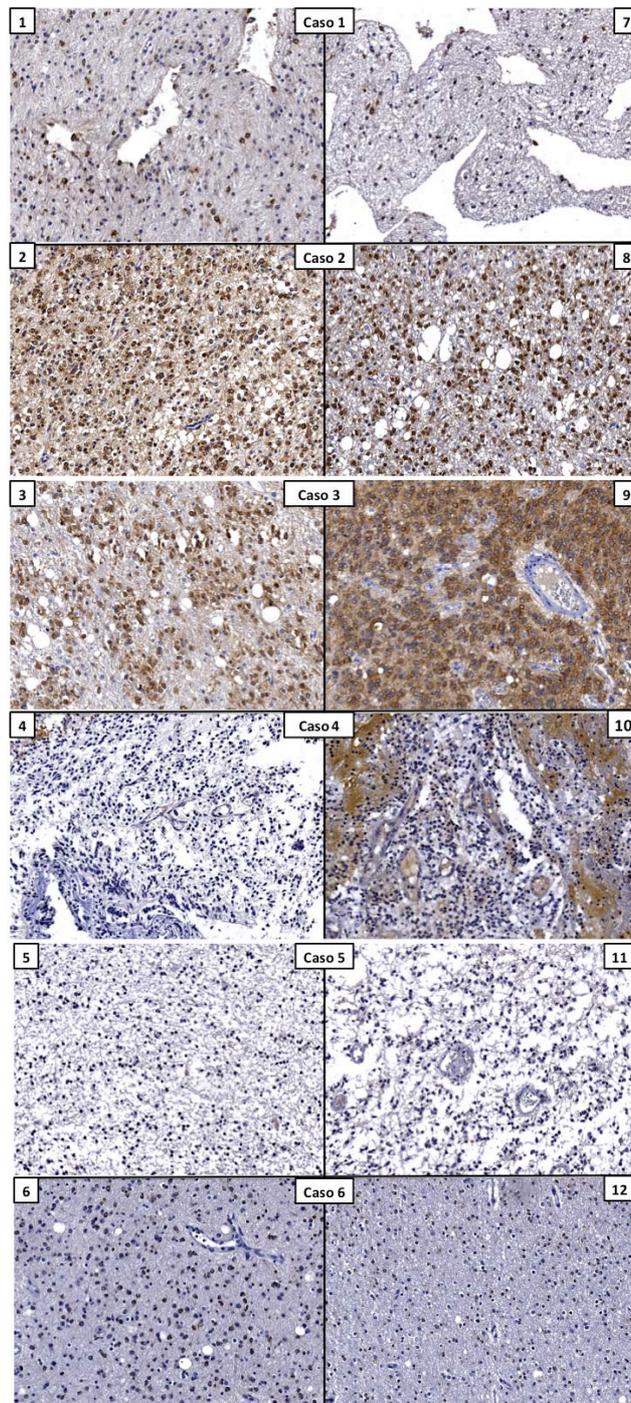


Imagen 4. Expresión de IDH1. Se observa del lado derecho componente oligodendroglial y del lado izquierdo astrocítico de los seis casos.

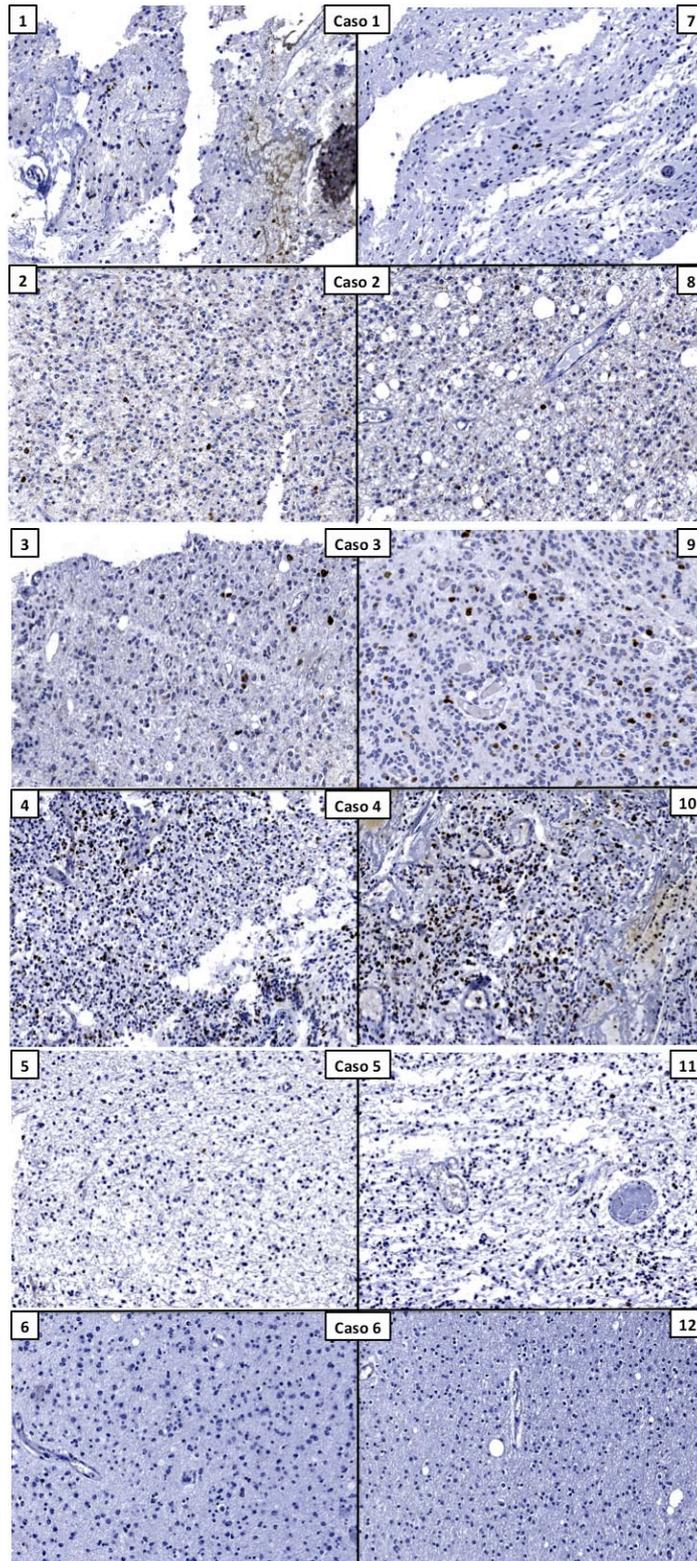


Imagen 5. Índice de proliferación celular (Ki-67). Se observa del lado derecho componente oligodendroglial y del lado derecho astrocítico de los seis casos.