



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE Ki-67, p53 Y
RECEPTORES DE PROGESTERONA, E ÍNDICE MITÓTICO
EN MENINGIOMAS DEL HCSAE EN 6 AÑOS (2000-2005),
CORRELACIÓN CON LA VARIEDAD HISTOLÓGICA

T E S I S D E P O S T G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T Í T U L O D E :
M É D I C O E S P E C I A L I S T A E N
A N A T O M Í A P A T O L Ó G I C A
P R E S E N T A :
D R. P E T E R G R U B E P A G O L A

TUTOR DE TESIS: DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ
ASESOR DE TESIS: DR. PEDRO MARIO PASQUEL GARCÍA VELARDE



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2006



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.

DR, CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
DIRECTOR

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ
TUTOR DE TESIS

DR. PEDRO MARIO PASQUEL GARCÍA VELARDE
ASESOR DE TESIS

DEDICATORIAS

A Dios, por darme vida, oportunidad y amor infinito.

A mis Padres por apoyarme en cada decisión que he tomado, además por ser el mayor ejemplo en mi vida e inculcarme valores y principios.

A Georgia por su comprensión, amor y paciencia.

A mis Hermanas (Ursu y Emma) debido a su apoyo y ejemplo a seguir.

A mi sobrino Berny, el cual me motiva para ser cada día mejor.

A mis maestros (Dr. Pasquel, Dra. Berumen, Dra. Rivera, Dra. Vicuña),
por ayudarme a conocer cada la patología, por resolver
mis dudas y por la amistad demostrada
a lo largo de estos tres años.

A mi madrina Dra. Isabel Ruiz por sus consejos, apoyo y comprensión.

A mis compañeros, sal y pimienta de la vida.

A las personas que debido a su enfermedad me dieron la
oportunidad de aprender

INDICE

Antecedentes.....	5
Definición e Incidencia.....	6
Justificación.....	7
Etiología y Localización.....	8
Estudios de Imagen.....	9
Hallazgos Anatomopatológicos.....	10
Gradificación.....	14
Ciclo Celular.....	15
Ki-67.....	21
Receptores de Progesterona.....	22
Planteamiento del Problema.....	23
Objetivo General.....	24
Objetivos Secundarios.....	24
Metodología.....	25
Métodos.....	25
Datos Recolectados.....	27
Resultados.....	30
Discusión.....	36
Conclusiones.....	38
Referencias.....	39

ANTECEDENTES

El término meningioma lo acuñó Harvey Cushing, quien le dio este nombre al tumor de las meninges en 1922, aunque antes tuvo varios nombres todos ellos por su apariencia macroscópica, por ejemplo *fungus* de la dura madre, otros debido a sus depósitos de calcio, *psamoma*, y otros por un intento de reflejar su histogénesis; *meningoexotelioma*, *endotelioma*, *mesotelioma*, *fibroblastoma de la aracnoides*.⁽¹⁾

En décadas anteriores se consideraba al meningioma como una lesión benigna, pero los meningiomas son más heterogéneos de lo que antes se creía, no se conocía su origen celular, en la actualidad se sabe que se originan de las células meningoteliales, las cuales se encuentran abundantemente en la vellosidades aracnoideas, pero también se han encontrado pequeños nidos distribuidos difusamente en la membrana aracnoidea en el espacio craneoespinal. Estas células son más abundantes en la vida adulta.

DEFINICIÓN E INCIDENCIA

Los meningiomas son comúnmente neoplasias intracraneales, con características biológicas que los distinguen de otros tumores intracraneales. Crecen lentamente y en ocasiones son capaces de infiltrar el SNC, cuando se sitúan en un lugar de fácil acceso quirúrgico, se tratan realizando una excisión simple. La mayoría se presenta después de la tercera década de la vida, pero ocasionalmente se detectan en la niñez, y muy raramente pueden aparecer en neonatos.

La incidencia de los meningiomas típicamente es mayor en mujeres que en hombres en un rango de 3:2, en contraste los meningiomas atípicos y malignos, se observan con mayor frecuencia en hombres. El crecimiento de los meningiomas puede acelerarse durante el embarazo, debido a que algunos poseen receptores de progesterona.⁽²⁾

ETIOLOGIA Y LOCALIZACION

La **etiología** de los meningiomas, como la de otras lesiones neoplásicas, no es conocida, pero se han encontrado algunas probables causas; algunas de ellas son alteraciones genéticas que son heredada como en la Enfermedad de Von Recklinghausen; también se han detectado alteraciones genéticas adquiridas ya que se han encontrado agentes virales implicados en su etiología como por ejemplo el VS-40⁽⁴⁾ y papovavirus. También se han identificado alteraciones genómicas causadas por exposición a radiación, por ejemplo asociados a tratamiento con radioterapia para astrocitomas.⁽³⁾ Otras causas que se han estudiado son el Trauma craneal, ya que en algunas series el 33%, tienen antecedente de trauma⁽¹⁾

Aunque los meningiomas pueden aparecer en cualquier parte del eje craneoespinal, algunas áreas son más comunes; entre estas la zona parasagital, la convexidad, el ala del hueso esfenoideas, la silla turca, la lámina cribosa, el foramen mágnum, nervio óptico y tentorio.⁽²⁾ (Ver imagen 1).

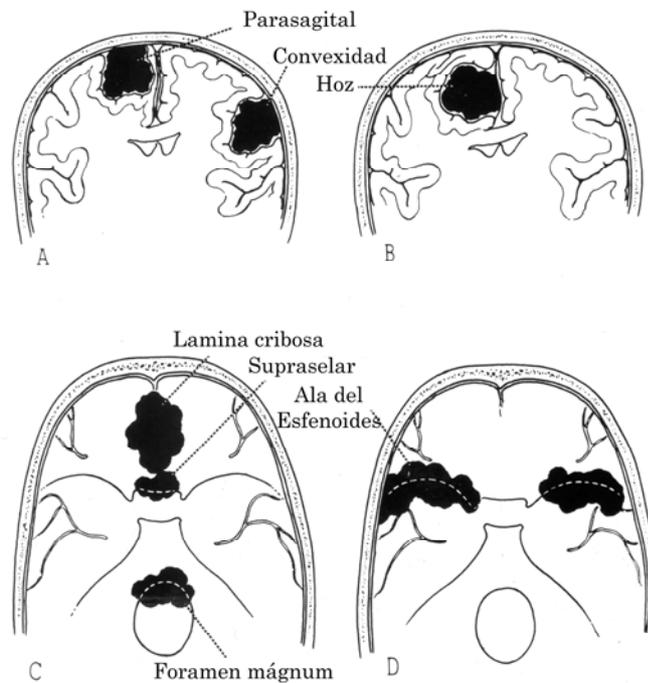


Imagen 1.- Localizaciones más comunes de los meningiomas

Los meningiomas aparecen frecuentemente como lesiones solitarias, aunque pueden ser múltiples, en ausencia o presencia de neurofibromatosis tipo 2, aunque en ésta se acompaña por schwannoma el cual puede estar en el ángulo pontocerebeloso.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Los meningiomas en **estudios de imagen** característicamente son masas esféricas o nodulares, aunque crecen considerablemente. Una importante excepción es cuando son planos, “meningioma en placa”. La mayoría de los meningiomas son sólidos, aunque hay ejemplos quísticos raros. Los meningiomas pueden penetrar la duramadre, ocluir los senos venosos, e invadir el hueso, en éstos casos se produce hiperostosis, sin embargo ésta infiltración no indica malignidad.

En estudios empleando resonancia magnética (RM), los meningiomas son isointensos a la corteza cerebral en los cortes en T1 y T2. En algunos casos, en T2 la imagen es más oscura, esto es debido al mayor contenido de fibras de colágeno o calcio en la neoplasia. En otros casos algunos meningiomas pueden causar edema vasogénico, lo cual se observa en la RM como un halo claro perilesional, este edema sugiere la posibilidad de un meningioma atípico o maligno. Clásicamente, en la RM se observa una extensión en la periferia de la lesión, la cual se denomina “cola dural”.⁽²⁾ (Ver imagen 2).

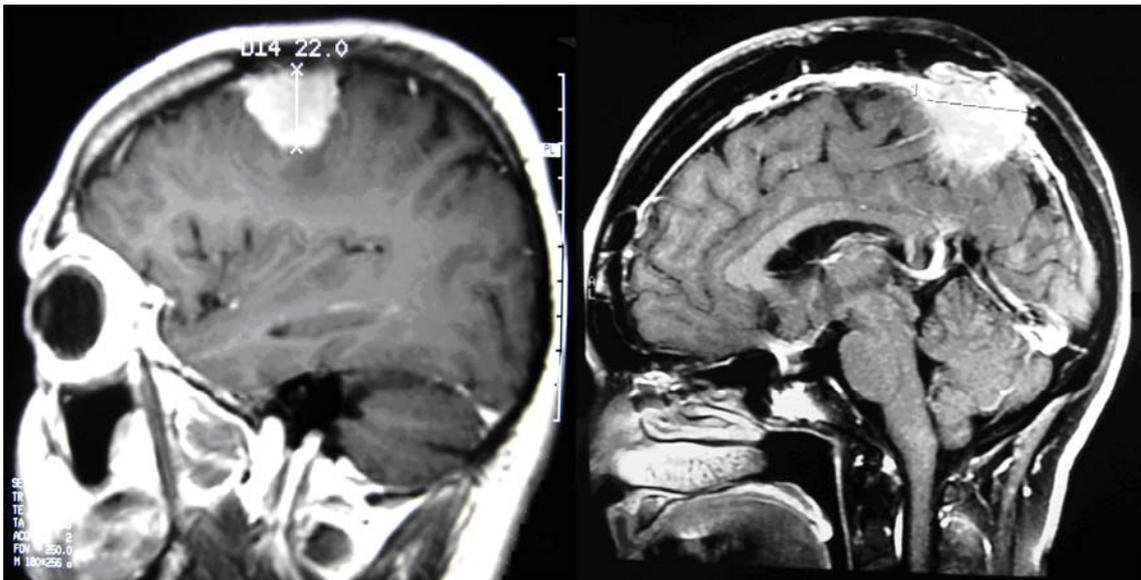


Imagen 2.- Izquierda: imagen clásica de Meningioma de localización en la convexidad. Derecha: meningioma de la convexidad con edema perilesional.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Macroscópicamente, la mayoría de los meningiomas, son masas nodulares, con una base dural. En la variante de placa, el cual se encuentra usualmente en el ala del esfenoides, es una masa aplanada y nodular. La superficie externa es característicamente de aspecto empedrado ó lobular, esta misma característica se refleja en la superficie de corte. Los meningiomas fibrosos, son bien demarcados. La consistencia de tumor varía de suave, resistente o arenoso, esto depende del contenido de tejido colágena y/o calcio. El color de la lesión varia, cuando es de color rojizo refleja la vascularización del tumor, en otras ocasiones puede ser amarillo-anaranjado, lo cual refleja lipidización.⁽²⁾ (Ver imagen 3).

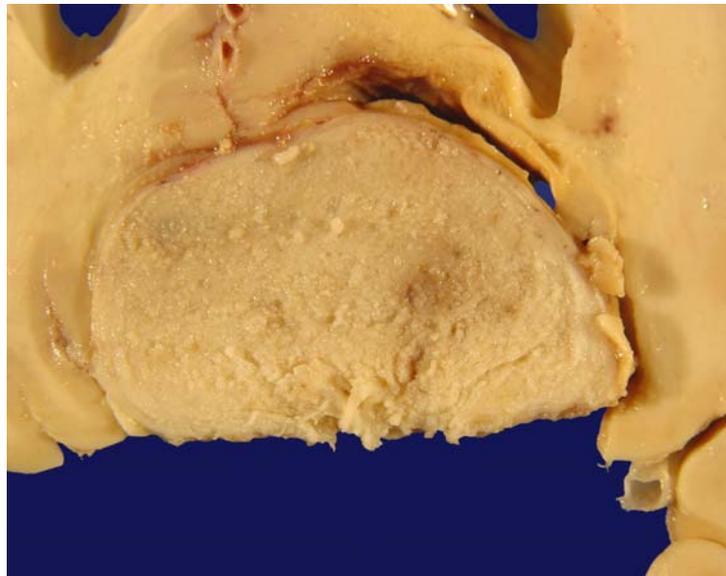


Imagen 3.- Aspecto macroscópico de meningioma

Microscópicamente, los meningiomas son heterogéneos, en la clasificación de Cushing y Eisenhardt se describían 9 subtipos. En la última clasificación de la OMS, del año 2000, se consideran 15 subtipos.⁽²⁾(Ver tabla 1)

Tumores de las meninges

- a) Meningioma
Variantes: meningotelial, fibroso (fibroblástico), psamomatoso, transicional (mixto), angiomatoso, microquístico, secretor, células claras, cordoide, linfoplasmocítico, metaplásico, papilar y rabdoide.
- b) Meningioma atípico
- c) Meningioma anaplásico (maligno)

Tabla 1.- Clasificación de meningiomas según la OMS 2000

Meningioma meningotelial o sincicial: Se caracteriza por tener grupos de células meningoteliales, arregladas en espiral, los núcleos son redondos y pálidos, y contienen invaginaciones del citoplasma, que dan un aspecto de cuerpos de inclusión. La presencia de formaciones basófilas con depósito de calcio en forma concéntrica y laminar (cuerpos de psammoma) es también muy frecuente y muy útil para el diagnóstico. Hay otro grupo de células que se observan en los diferentes tipos de meningiomas, las células xantomatosas, las cuales contienen abundante citoplasma claro.

Meningioma transicional: Esta variedad de meningioma se considera la forma mixta entre la sincicial y la fibroblástica; las células son elongadas y se identifican verdaderas estructuras en forma de remolino. Algunos meningiomas tienen microquistes, vasos sanguíneos abundantes con paredes gruesas hialinizadas, células con citoplasma vacuolado abundante, que dan la impresión de células xantomatosas y pueden tener pleomorfismo. Esta variedad de meningioma puede confundirse con el hemangioblastoma.

Meningioma fibroblástico: está formado por células fusiformes elongadas, que constituyen haces o fascículos sin formaciones arremolinadas y ocasionalmente presentan cuerpos de psamoma. Estas células son muy semejantes a los fibroblastos, pero los núcleos tienen apariencia meningotelial.

Meningioma psammomatoso: contiene un número exagerado de cuerpos de psamoma y calcificaciones.

Meningioma angiomatoso: hay una gran cantidad de vasos sanguíneos de paredes hialinizadas, engrosadas y esclerosadas, estos alternan con áreas de meningioma transicional o mixto.

Meningioma microquístico: se caracteriza por mostrar pleomorfismo y vascularización prominente; presenta microquistes que alternan con otro tipo de células xantomatosas y se desconoce el contenido tanto de éstas como de los quistes.

Meningioma secretor: puede ser transicional o sincicial y lo característico es que contiene “cuerpos de inclusión”, con tinción de PAS, el resultado es positivo.

Meningioma de células claras o xantomatoso: es una variedad que combina la forma microquístico con la cordoide, se caracteriza por la presencia de células con abundante citoplasma espumoso, que alterna con áreas de meningioma fibroblástico o transicional.

Meningioma cordoide: alternan áreas de meningioma transicional o sincicial con células grandes cuyo citoplasma claro, abundante y muy vacuolado, que forman células indistinguibles a las células fisalíferas o células en anillo de sello.⁽⁵⁾

Meningioma linfoplasmocítico: como regla, los meningiomas son libres de infiltrado inflamatorio, pero en este caso las células inflamatorias crónicas están en gran

número, los infiltrados linfoplasmocíticos, pueden acompañarse con cuerpos de Russel frecuentemente.

Meningioma metaplásico: en algunas ocasiones las células meningoteliales, pueden acompañarse con diferenciación hacia hueso, cartílago y tejido adiposo, acompañándose con áreas de meningioma transicional o mixto.

Meningioma papilar: las células tienen un arreglo radial alrededor de vasos sanguíneos, dando el aspecto en ocasiones de pseudorosetas perivasculares.

Meningioma rabdoide: la variante rabdoide es una reciente adición a la familia de los meningiomas, el término rabdoide se debe a que el citoplasma tienen una configuración de gemistocito con citoplasma eosinófilo que en ocasiones muestra desplazamiento del núcleo por una masa esférica de filamentos intermedios.

Meningioma atípico: las células de este, pueden ser de la variedad meningotelial, transicional o mixto con presencia de 4 ó más mitosis por 10 campos de gran aumento ó 3 y/o más de las siguientes características: aumento de la celularidad, células pequeñas con aumento de la relación núcleo citoplasma, nucléolo prominente, pérdida de la arquitectura fascicular o arremolinada, necrosis multifocal.

Meningioma maligno: las células de este, pueden ser de aspecto meningotelial, pero con la presencia de 20 ó mas mitosis en 10 CAP, o la citología es de aspecto maligna ya sea de tipo carcinoma, sarcoma o melanoma.

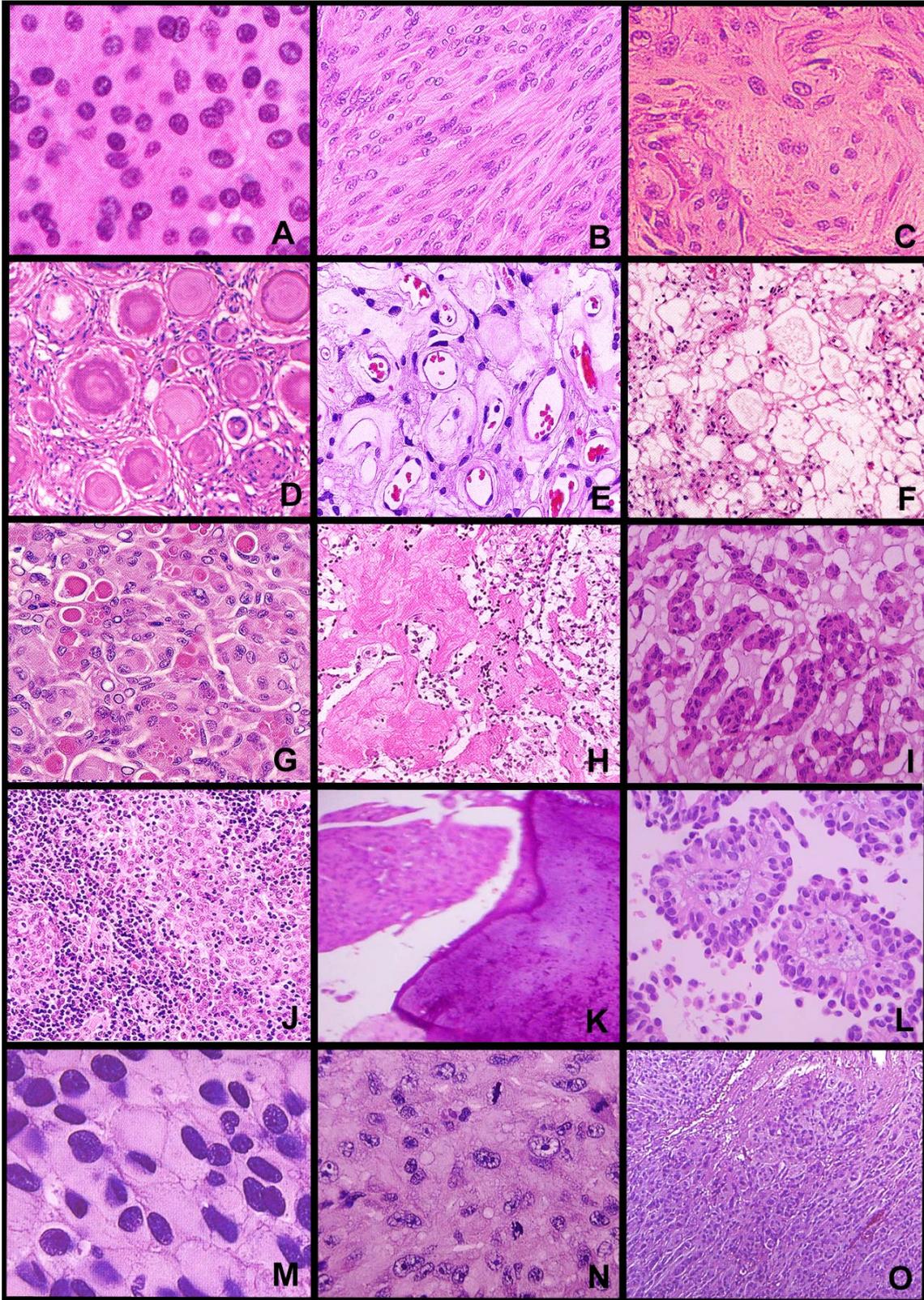


Imagen 4.- Aspecto histológico de las variantes de los meningiomas. A) meningotelial, B) fibroso, C) transicional, D) psammomatoso, E) angiomatoso, F) microquístico, G) secretor, H) células claras, I) cordoide, J) linfoplasmocítico, K) metaplásico, L) papilar, M) rabdoide, N) atípico, O) maligno.

GRADIFICACIÓN

La **gradificación** es un procedimiento que considera las características histológicas, el índice mitótico, el subtipo y el índice de recurrencia.⁽⁶⁾

Numerosos estudios han identificado algunos factores pronósticos negativos, estos incluyen localización del tumor, resección incompleta, pérdida del patrón lobular, hiper celularidad, atipia citológica con macronucléolos, actividad mitótica aumentada, elevación de MIB-1 (Ki-67), necrosis (en ausencia de embolización), cambio de células pequeñas, invasión cerebral, anaplasia y ausencia de inmunoreactividad para receptores de progesterona. Algunos tipos histológicos con pronóstico negativo son las variantes cordoide, rabdoide, papilar y células claras. (Ver tabla 2)

Factores pronósticos en meningiomas

- Pérdida de patrón lobular
- Hiper celularidad
- Atipia citológica con macronucléolos
- Índice mitótico aumentado ($\geq 4/10$ x CAP)
- Necrosis (no asociada a embolización)
- Índice elevado de MIB-1
- Cambio de células pequeñas
- Invasión al cerebro
- Anaplasia
- Subtipo histológico (raboide, papilar, cordoide, células claras)
- Ausencia de inmunoreactividad para receptores de progesterona

Tabla 2.- Factores pronósticos según Burger 2002

La OMS, clasifica a los meningiomas por grados, según la variante histológica y estas, son basadas en gran medida por los factores pronósticos ya descritos. Se resume la gradificación en la tabla 3.⁽⁷⁾

Gradificación de los meningiomas por variedad histológica

Grado 1

Meningotelial, fibroblástico, transicional, psammomatoso, angiomatoso, microquístico, metaplásico, rico en linfocitos y células plasmáticas.

Grado 2

Cordoide, células claras y atípico

Grado 3

Papilar, rabdoide y anaplásico

Tabla 3.- Gradificación de los meningiomas por variedad histológica según la OMS 2000.⁽⁷⁾

CICLO CELULAR

De acuerdo a la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchhoff en el siglo XIX, “las células sólo provienen de células”. Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular; en él la célula aumenta su tamaño, el número de componentes intracelulares (proteínas y organelos), duplica su material genético y finalmente se divide

El ciclo celular se divide en dos fases

1. Interfase, que consta de:

- Fase de síntesis (S): En esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.
- Fase G1 y G2 (G proviene de grow: crecer): Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula esta muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

2. Fase M

Mitosis (M): En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:

- Profase: En esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas.
- Metafase: Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula.
- Anafase: Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.
- Telofase: Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.
- Citocinesis: Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas.

Cuando ya no se requieren más células, estas entran en un estado denominado G0, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia, lo cual no significa que entren en reposo ya que éstas células presentan un metabolismo activo, pues si estas células reciben el estímulo adecuado abandonan el estado G0 y entran al G1. Algunas poblaciones celulares altamente especializadas como las fibras musculares o neuronas al entrar en estado G0 abandonan indefinidamente el ciclo celular. (Ver imagen 5)

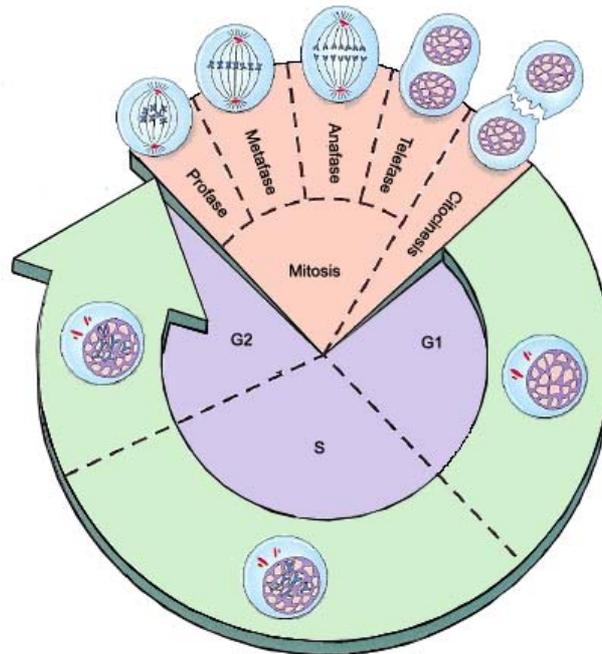


Imagen 5.- Representación esquemática del ciclo celular

Regulación del ciclo celular

El conjunto de procesos que ocurren durante el ciclo celular llevan un orden y supervisión estrictos. Señales provenientes del medio y algunos controladores dentro de la célula, se encargan de dirigir el progreso de ésta a través de las distintas fases del ciclo celular. Entonces hablamos de que hay una regulación extracelular y una regulación intracelular.

Regulación intracelular

La regulación del ciclo celular en una célula está a cargo de proteínas, cuyas acciones podrían resumirse en series de activaciones e inhibiciones de otras proteínas, que son indispensables durante las fases del ciclo. Los principales efectores de esta regulación, son dos: las proteínas que permiten el progreso del ciclo, 1) los complejos cdk-ciclina y las proteínas que las inhiben, 2) dos pequeñas familias de proteínas, las CIP y las INK4.

1. Los complejos cdk-ciclina están compuestos por 2 tipos de proteínas, las cdk (cinasa dependiente de ciclina) y las ciclinas (que pasan por un ciclo de síntesis y degradación). Se conocen seis cdk pero sólo se ha caracterizado la función de cuatro de ellas (cdk 1, 2, 4 y 6) mientras que de las ciclinas sólo se conocen 4 tipos (ciclinas A, B, D y E). La cdk fosforila aminoácidos específicos de algunas proteínas, pero sólo si esta unida a una ciclina. Se conocen 6 distintas combinaciones de cdk-ciclina que actúan en tiempos específicos durante el ciclo.
2. Se sabe que las células sintetizan proteínas inhibidoras de los complejos cdk-ciclinas, que colaboran al control del ciclo celular. Estas proteínas se han agrupado en dos: las proteínas INK4 (inhibidoras de cinasa 4) y las CIP (proteínas inhibidoras de cdk's). Las INK4, se unen e inhiben sólo los complejos cdk4-ciclina D y cdk6-ciclina D, la única caracterizada es la p16 (p= fosfoproteína y el número es su peso en kDa). Las CIP se unen e inhiben a todos los complejos que tengan cdk 1, 2, 4 y 6, actualmente se conocen las: p21, p27 y **p53**. Las proteínas INK4 y CIP, llamadas en conjuntos inhibidores de cdk (CKI), y algunos factores de transcripción (como el p53) tienen la función de impedir la proliferación celular. La mutación de los genes que las codifican y/o la pérdida de función de estas proteínas, resulta en la pérdida de control sobre el ciclo celular y la incapacidad para detenerlo, (proliferación celular con errores). Por su acción normal, a los genes que codifican estas proteínas se les denominaron "genes supresores de tumores". Estas proteínas actúan en diferentes espacios de tiempo, permitiendo o inhibiendo el progreso adecuado del ciclo celular. Esta capacidad de orden, se debe principalmente, a que las proteínas (p.e. las ciclinas), que no se utilizan, son eliminadas por un complejo de degradación llamado ubiquitinaproteasoma. (Ver imagen 6).

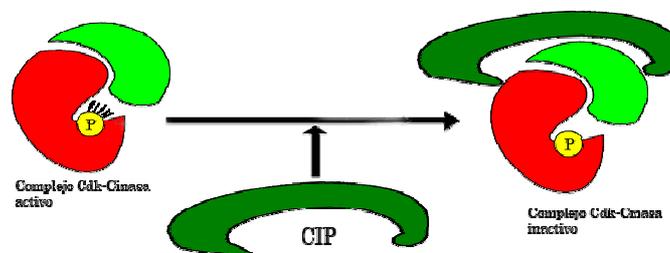


Imagen 6.- Complejo Cdk-Cinasa y complejos CIP

Además, para el control del ciclo celular, se postularon cuatro puntos en los que se controla a la célula y al medio extracelular para dar lugar o restringir las acciones propias de cada una de las fases del ciclo. Estos cuatro puntos son: un punto de restricción y tres puntos de control. (Ver imagen 7).

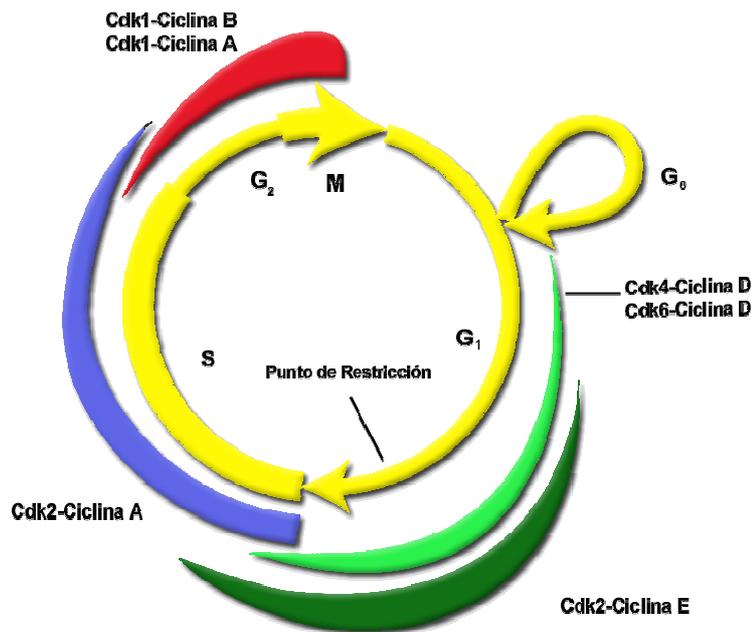


Imagen 7.- Actividad de los complejos de Cdk-Ciclina con respecto al ciclo celular

Punto de restricción

El punto de restricción se encuentra casi al final de G₁ se conoce así puesto que si la célula lo pasa se encuentra “comprometida” irreversiblemente a entrar al ciclo celular, independientemente de lo que suceda en el exterior. Es muy importante entender, que este punto está principalmente controlado por el medio y depende de su capacidad de inducción, el que la célula se comprometa a completar el ciclo celular. Los responsables intracelulares del paso a través de este punto, son los complejos cdk4 y cdk6 –ciclina D, que “liberan” al factor de transcripción E2F de la proteína Rb (proteína del Retinoblastoma), las cdk tienen que fosforilar al Rb para que libere a E2F. La fosforilación de la proteína Rb por las cdk-ciclina, permite la liberación del factor de transcripción E2F del complejo Rb-E2F. El E2F estimula la síntesis de: cdk2 y ciclina E (necesarios para el progreso de G₁ a S), de proteínas necesarias para la síntesis de ADN y de él mismo, inactivando aún más proteína Rb y disminuyendo la concentración de p27. La inactivación de Rb es mantenida a lo largo del ciclo por la concentración de distintos complejos cdk-ciclina pero, una vez que las ciclinas se degradan, el Rb es de nuevo activo, y une al E2F.

El paso por este punto es también vigilado por la p16 (INK4), que como se describió antes, se encarga de inhibir a los complejos cdk4, 6 –ciclina D. La p16 inhibe la unión de la cdk y la ciclina, se interpone entre ellos, por lo que son inactivos, esto es, el E2F no se puede liberar y en consecuencia no se pasa el punto de restricción. La acción de la p16 tiene que ver con el medio extracelular, pues se sabe que si no existen suficientes señales del exterior (mitógenos, factores de crecimiento, nutrientes, etc.) p16 y p27 tienden a acumularse, por lo que se hacen muy activos. La fosfoproteína p27 es una CIP, y su importancia radica en que no sólo se encarga de suprimir la actividad de los complejos cdk-ciclinas activos en los primeros dos puntos de control, sino que además, ayuda a retirar a la célula del ciclo celular llevándola a G₀. (Ver imagen 8)

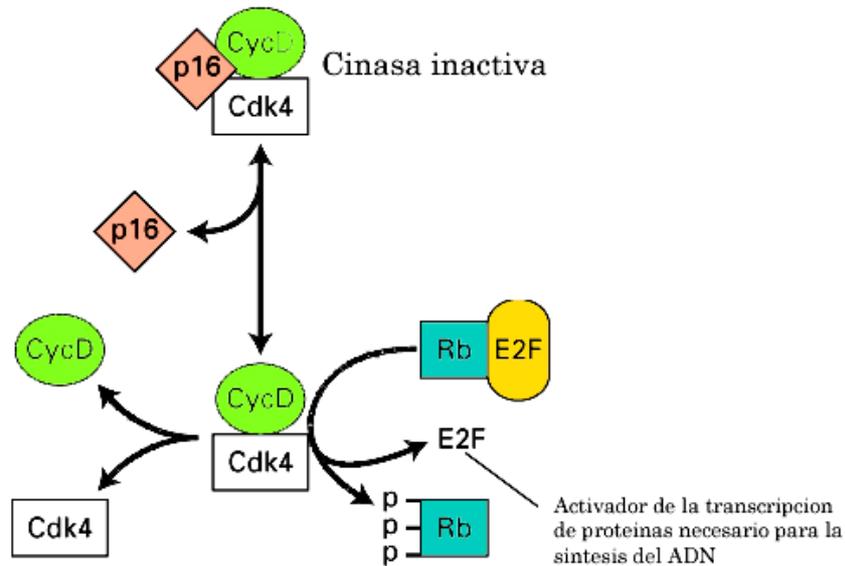


Imagen 8.- Esquema del punto de restricción

Puntos de control

Los puntos de control son, por así decirlo, pequeños retenes donde se revisan distintas características del medio y de la célula misma, la célula debe estar sana y el medio debe ser lo suficientemente bueno para que se continúe el ciclo celular. Pero además de ello, los controladores implicados en estos puntos tienen la capacidad de “llamar” a otros a reparar, cuando por ejemplo el material genético está dañado, o a terminar distintos procesos.

Primer punto de control

El primer punto de control, se encuentra justo después del punto de restricción, aún en G1. En general podríamos decir que el primer control se encarga de: 1) revisar las condiciones del medio, buscando factores externos que induzcan el progreso del ciclo celular, 2) revisar que la célula haya crecido lo suficiente y 3) que el material genético esté intacto. La búsqueda de factores externos es muy importante, pues éstos estimulan la síntesis de proteínas como algunas cinasas dependientes de ciclina y ciclinas, y sin estas, la continuación y el control del ciclo celular serían imposibles. Participan en este puesto, el complejo cdk2-ciclina E, que como los implicados en el punto de restricción, también se encarga de inactivar a Rb y de favorecer el trabajo de E2F para que estén listas las enzimas necesarias para comenzar la síntesis de ADN en la fase S. Los encargados de la inhibición en este punto de control son un factor de transcripción y una CIP: la p53 y la p21, en ese orden. La p53 es uno de los más conocidos supresores de tumores, usualmente se encuentra en la célula pero es muy inestable en condiciones normales porque se encuentra unido a otra proteína llamada Mdm2, que funciona como un “marcador” para que la p53 se degrade. Pero, si existe una lesión en el ADN, distintas enzimas se activan, éstas ayudan a “separar” la p53 de su “marcador”, una mayor concentración de p53 estimula la síntesis de p21 (CIP) que se

une a cdk2 y ciclina E, inhibiendo la acción del complejo. La célula entonces no puede entrar a S.

Segundo punto de control

El segundo punto de control se encuentra al final de G2. Los complejos cdk1-ciclina A y ciclina B permiten el paso a través de este punto. En conjunto la actividad de estos dos complejos se denominó Factor Promotor de la Mitosis (MPF). A grandes rasgos, el segundo punto de control se encarga de revisar: 1) que el material genético se haya duplicado completamente, 2) que el material genético no tenga errores y 3) que el medio extracelular sea adecuado. Se sabe que una vez activado el complejo cdk-ciclina, éste se encarga de llevar a cabo tareas indispensables durante las primeras subfases de la mitosis. En resumen, los complejos cdk1-ciclina A y ciclina B, se encargan de inducir el ensamble del huso mitótico y en parte de asegurarse de que los cromosomas se unan a éste. Se encarga además: de iniciar la condensación del material genético, activando un grupo de proteínas conocidas como condensinas, de desensamblar la envoltura nuclear fosforilando las láminas nucleares, de armar nuevamente el citoesqueleto celular y de la reorganización del aparato de Golgi y el retículo endoplasmático. En este punto actúa también la p53, que como ya se menciono detecta alteraciones en el ADN y desencadena a la activación de la CIP p21 encargada de la inhibición de cualquier complejo cdk 1,2, 4 y 6-ciclina.

Tercer punto de control

Las cohesinas son proteínas requeridas para mantener unidas a las cromátidas hermanas. Es durante la anafase cuando las cromátides se separan. Para que esto suceda es necesaria la actividad de varios complejos proteicos. El principal de éstos es el complejo promotor de la anafase (APC). Este complejo es activado por la unión de una proteína semejante a una cdk, llamada cdc20 (cdc= ciclo de división celular). Una vez activado, el APC se encarga de marcar a diversas proteínas para que se degraden, una de ellas es la securina, que inactiva a la separasa. Esta separasa es la proteína encargada de inactivar a las cohesinas eliminando las uniones entre las cromátidas hermanas

En el último punto de control se encuentra en la fase M, entre la metafase y la anafase. De alguna manera se percibe que todos los cromosomas se hayan unido al huso mitótico. Si detecta que uno de los cinetocoros (estructuras discoidales que contienen proteínas, donde se insertan las fibras del huso) no se encuentra unido, manda una señal negativa al sistema de control bloqueando la activación de proteínas implicadas en la separación de las cromátidas hermanas. Específicamente inactiva al conjunto APC-cdc20, lo que inhibe la liberación de la separasa, impidiendo que las cromátidas hermanas se separen hasta que la señal desaparezca.(8,9,10,11)

Ki-67

La existencia de antígenos nucleares, asociados con proliferación celular fue sugerido por la identificación de algunos de estos en pacientes con lupus eritematoso, en 1983, se descubrió un antígeno nuclear que esta presente en las todas las células que se encuentran en etapas de proliferación, ya sea de interfase o en mitosis, en algunos estudios, se ha observado que Ki-67 se expresa continuamente en las células que se encuentran en G1, S, G2, y en la Mitosis, pero no en las células en fase G0, aunque en algunas etapas de G1, no se observa positividad con inmunohistoquímica, ya que en esta se requiere primero la síntesis de ARNm para la producción de Ki-67, aunque la función de éste como factor de proliferación aún no está descrita; es de interés el análisis de los índices de proliferación en las neoplasias debido a que proporciona una determinación exacta del índice de células proliferantes.⁽¹²⁾ (Ver imagen 9) y este marcador se perfila como un buen indicador.

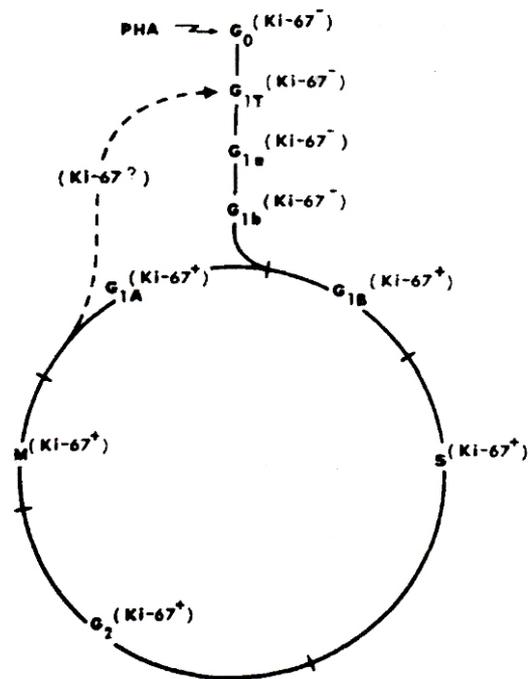


Imagen 9.- Positividad del antígeno nuclear Ki-67 durante las fases del ciclo celular

RECEPTORES DE PROGESTERONA

Las observaciones clínicas y epidemiológicas, refieren la predominancia de los meningiomas en mujeres; se presenta aumento de los síntomas durante la fase lútea del ciclo menstrual y en el embarazo. En el caso de meningiomas y cáncer de mama, se han publicado reportes donde se encontró aumento en la expresión de estos receptores. lo cual sugiere una correlación hormonal entre estas dos lesiones⁽¹³⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Patología una gran cantidad de los estudios realizados sobre material de origen quirúrgico corresponden a material neuroquirúrgico, como ya lo expresamos anteriormente, los meningiomas, son un grupo de neoplasias de gran interés debido a la gran cantidad de tipos histológicos que existen, pero La OMS los divide en tres grupos según las características microscópicas, de estas la mas importante es el índice mitótico. Aunque el índice mitótico es de gran interés, no representa a todas las células que se encuentran proliferando, debido a que solo se observa microscópicamente la última parte del ciclo celular (la mitosis).

En una gran variedad de neoplasias se han reportado alteraciones en la función de p53, principalmente en tumores malignos como el de mama, riñón, endometrio y otros mas, esto da como resultado alteraciones en el control del ciclo celular, y con ello facilita la proliferación de células que han sufrido daño celular. La proteína p53 se produce de forma normal en la células, pero esta se degrada rápidamente si la célula no requiere de su función, sin embargo en las células neoplásicas esta se encuentra en mayor concentración, esta alteración puede ser demostrado empleando un anticuerpo monoclonado dirigido contra p53, esto utilizando la técnica de inmunohistoquímica sobre tejidos.

La proteína Ki-67, es también demostrable por técnicas de inmunohistoquímica, se observa positiva cuando las células se encuentra en cualquier parte del ciclo celular, por lo cual representa la verdadera fracción de crecimiento de las neoplasias, entre mas alto es el numero de células en proliferación, las neoplasias crecen mas rápidamente y su comportamiento suele ser mas agresivo, esta proteína se encuentra alterada en una gran cantidad de neoplasias, entre ellas carcinomas epidermoides, renales, ováricos, de mama, de pulmón, tiroideos y otros.

Los receptores de progesterona, se encuentran normalmente en las células meningoteliales, pero en ocasiones se encuentran negativos en algunos meningiomas.

Por lo cual surgen algunas interrogantes:

1. ¿Los índices de proliferación celular en meningiomas varían de acuerdo al tipo histológico?
2. ¿Se encuentra alterada la proteína p53 en los meningiomas, y su alteración varia según el tipo histológico del que se trate?
3. ¿Es el índice mitótico comparable con el porcentaje de Ki-67?
4. ¿La expresión de los receptores de progesterona varían de acuerdo al tipo histológico?

OBJETIVO GENERAL

Estudiar todos los casos de meningiomas disponibles en el archivo de patología del HCSAE en los últimos 6 años (2000-2005)

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Clasificar los casos por tipo histológico y grado según la clasificación de la OMS revisando los casos empleando la tinción de H&E.

Efectuar la inmunomarcación para Ki-67, p53, receptores de progesterona en cada caso.

Determinar el índice mitótico de las distintas variedades histológicas

Conocer las variantes histológicas y su clasificación según la OMS de los meningiomas mas frecuentes en la población derechohabiente del HCSAE

Describir la expresión de Ki-67, p53 y receptores de progesterona así como el índice mitótico en las distintas variedades histológicas y grupos de la OMS.

Estandarizar un nuevo protocolo para el estudio histológico de los pacientes con meningiomas en el HCSAE en base a parámetros inmunohistoquímicos de valor pronostico como el estado de Ki-67, p53 y receptores de progesterona que proporcionan información que puede ser útil en el seguimiento de los pacientes asi como para su tratamiento.

JUSTIFICACION

Los meningiomas representan del 13 al 24% de las neoplasias intracraneales a nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud los ha clasificado como benignos, atípicos y malignos (grupos 1, 2 y 3 respectivamente), por sus características morfológicas, pero los criterios empleados en ocasiones no se cumplen por completo, es necesario recurrir a otros criterios, que funcionen como marcadores de proliferación celular. A la fecha que existen estudios que relacionen las características morfológicas y proliferación celular en esta patología. Debido a que un gran porcentaje del material neuroquirúrgico del HCSAE son meningiomas es de particular interés conocer la inmunoexpresión de los marcadores de proliferación celular dependiendo del tipo histológico, utilizando además el índice mitótico, debido a que este es el parámetro de mas peso en la gradificación de los meningiomas.

En el HCSAE es de particular interés conocer si existe esta correlación y se cuenta con material neuroquirúrgico en el archivo de patología y además se cuenta con los recursos para estudiar mediante inmunohistoquímica la expresión de Ki-67, p53 y receptores de progesterona; se estudiara además el índice mitótico, el cual se emplea como parámetro importante en la estadística de los meningiomas.

METODOLOGIA

Diseño del estudio.

El análisis de los meningiomas se realizó de manera transversal, retrospectiva y descriptiva.

Definición del universo.

Todos los casos con diagnóstico de meningioma comprendidos en el periodo de Enero de 2000 a Diciembre del 2005

Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los casos con diagnóstico histopatológico de meningioma, los cuales contaron con laminillas para su análisis morfológico, bloque de parafina y los datos completos de los pacientes, como son: ficha de identificación, y expediente clínico electrónico, los casos que no cumplieron con los criterios anteriores se descartaron.

Recursos Materiales:

- Material histológico de meningiomas incluidos en bloques de parafina.
- Anticuerpos monoclonales: Anti-Human primary Ki-67 (DAKO corp.) y con Anti-Human p53 Clone: DO-7 (DAKO corp). Anti- Human Progesterone Receptors (DAKO corp). Para marcación de tejido incluido en parafina.
- Colorantes: Hematoxilina y Eosina.
- Solución Recuperadora de antígenos 10x (DakoCytomation).
- Solución bloqueadora de peroxidasa (DAKO Corp).
- DAKO EnVision (polimero avidina-biotina).
- DAB Cromógeno (Dako corp.).
- Solución Buffer de fosfatos.
- Medios de montajes.
- Microscopio óptico.
- Sistema de recolección de datos.

MÉTODOS

Se buscaron los datos de los casos con diagnóstico de meningioma (con su respectiva variedad histológica), se capturaron en una hoja de recolección de datos, posteriormente se buscaron las laminillas y los bloques de parafina correspondientes de los casos que cumplieron con los criterios de inclusión, se revisaron las laminillas, clasificándose por tipos histológicos así también se realizó el índice mitótico.

Se escogieron las áreas más representativas de todos los casos para poder realizar los microarreglos, los cuales se realizaron mediante la búsqueda de las áreas marcadas en la laminilla correspondiente al bloque de parafina, posteriormente las zonas seleccionadas se cortaron del bloque y se incluyeron en nuevos bloques los cuales contenían 6 casos y un testigo el cual fue segmentos de meninges normales de pacientes de autopsia, los cuales no tenían patología meníngea.

En estos bloques de microarreglos, se realizaron los cortes de 3 micras (3 de cada bloque), estos se deparafinaron en una estufa de laboratorio a 60 grados centígrados por 60 minutos, posteriormente se realizó recuperación antigénica, introduciendo las

laminillas con Solución recuperadora a concentración de trabajo 1x por espacio de 15 minutos en baño Maria en olla de presión (121 grados centígrados a 15lb de presión), se extrajeron y se dejaron enfriar por espacio de 20 minutos, se lavaron en agua destilada, se lavaron en solución buffer con pH de 6, después se incubaron en solución de bloqueador de peroxidasa por 5 minutos, se lavaron nuevamente las laminillas en solución de buffer con pH de 6, por 2 minutos. Se incubaron las laminillas en anticuerpos de conejo anti-humanos, p53, Ki-67 y receptores de progesterona por espacio de 30 minutos (un juego de laminillas por marcador), se lavaron nuevamente en solución buffer con pH de 6, y se ponen a incubar en el sistema de polimero (anticuerpo monoclonales anticonejo, marcados con avidita-biotina) durante 30 minutos, se lavaron nuevamente en solución buffer a pH de 6 durante espacio de 2 minutos, y se realizo el revelado sumergiéndolo en solución de peroxidasa de rabano durante 5 minutos, se lavaron posteriormente en agua destilada por 5 minutos, y se realiza posteriormente contra tinción con hematoxilina, durante 2 minutos y deshidrataron en etanol de 96 grados, etanol absoluto y xilol y se montaron empleando entellan.

La positividad de Ki-67, se detecta por coloración café marrón en el núcleo de las células neoplásicas, se valoro semicuantitativamente y clasificándolo en tres grupos, dependiendo del porcentaje total de núcleos positivos (grupo 1: 1 %, grupo 2: 2-4 %, grupo 3: mas del 5%).

La positividad de p53, se valoro microscópicamente como se menciona en el parrafon anterior y los grupos se establecieron dependiendo del porcentaje total de núcleos positivos (grupo 1: 1-10%, grupo 2: 11-29 %, grupo 3: \geq 30%).

La positividad de los receptores de progesterona, se valoro en el núcleo de las células neoplásicas, realizando 2 grupos, dependiendo de la positividad (grupo1: positivos, grupo 2: negativos).

El incide mitótico, se valoró, contando el número de mitosis en 10 campos de alto poder, realizando 3 grupos (grupo 1: 1 mitosis en 10 campos, grupo 2: 2-3 mitosis en 10 campos, grupo 3: 4 o más mitosis en 10 campos.)

DATOS RECOLECTADOS

Caso #	Edad	Sexo	Adscripcion	Diagnostico Histologico	Grupo OMS	Mitosis	Grupo HM	Grupo Ki-67	Grupo p53	Grupo Rp
1	55	F	Clin. Hosp. Coatzacoalcos	Meningioma Transicional	1	0	1	3 (10%)	1 (0%)	1 (+)
2	47	F	HCSAE	Meningioma Transicional	1	3	2	3 (5%)	1 (0%)	1 (+)
3	47	F	Hosp. Reg. Salamanca	Meningioma Microquistico	1	0	1	2 (3%)	1 (0%)	1 (+)
4	51	F	Clin. Hosp. Coatzacoalcos	Meningioma Meningotelial	1	0	1	2 (3%)	1 (0%)	1 (+)
5	74	M	Hosp. Gral. Nanchital	Meningioma Meningotelial	1	0	1	2 (2%)	1 (0%)	1 (+)
6	9	M	Hosp. Gral. Veracruz	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (4%)	1 (7%)	2 (-)
7	54	F	Hosp. Gral. Comalcalco	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (2%)	1 (0%)	1 (+)
8	53	F	Cons. Lazaro Cardenas	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (3%)	1 (0%)	1 (+)
9	56	F	Hosp. Reg. Salamanca	Meningioma Transicional	1	1	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
10	35	M	HCSAE	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
11	35	M	HCSAE	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (3%)	1 (0%)	2 (-)
12	50	F	Cons. Juchitan	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	1 (+)
13	41	F	Hosp. Reg. Poza Rica	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
14	30	F	Hosp. Gral. Veracruz	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
15	60	F	Hosp. Reg. Poza Rica	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
16	49	F	Hosp. Gral. Tula	Meningioma Transicional	1	2	2	2 (2%)	1 (2%)	1 (+)
18	65	F	Cons. Puebla	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (3%)	2 (10%)	1 (+)
19	69	F	HCSAE	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	1 (+)
20	45	F	Clin. Hosp. Coatzacoalcos	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	1 (+)
21	38	F	Hosp. Gral. Cadereyta	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	1 (+)
22	46	F	Clin. Satelite Poza Rica	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
23	64	F	Hosp. Gral. Veracruz	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (1%)	1 (1%)	1 (+)
24	54	F	Hosp. Gral. Nanchital	Meningioma Meningotelial	1	1	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
26	59	M	Cons. Rosarito	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (2%)	1 (0%)	1 (+)
27	38	F	Clin. Satelite Minatitlan	Meningioma Metaplasico	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
29	73	F	Cons. Gomez Palacio	Meningioma Fibroblastico	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	2 (-)

31	44	F	Hosp. Reg. Poza Rica	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	2 (-)
32	49	F	Clin. Hosp. Coatzacoalcos	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
33	58	F	Cuautla Subrogado	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
34	47	M	Hosp. Gral. Nanchital	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
35	68	F	Hospi. Gral. Salina Cruz	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
36	76	F	HCN	Meningioma Psamomatoso	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
37	54	F	Cons. Pastores	Meningioma Transicional	1	0	1	2 (3%)	1 (0%)	1 (+)
38	42	M	Cons. Pastores	Meningioma Meningotelial	1	0	1	2 (2%)	1 (5%)	2 (-)
39	78	M	Hosp. Reg. Salamanca	Meningioma Meningotelial	1	0	1	1 (1%)	1 (1%)	1 (+)
40	36	F	Clin. Hosp. Coatzacoalcos	Meningioma Metaplasico	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
42	60	F	Clin. Satelite Poza Rica	Meningioma Psamomatoso	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
43	74	F	Cons. Jalapa	Meningioma Metaplasico	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
44	61	M	Clin. Satelite Minatitlan	Meningioma Transicional	1	2	2	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)
46	54	F	Cons. Juchitan	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (0%)	1 (0%)	2 (-)
47	57	M	Hosp. Reg. Villahermosa	Meningioma Transicional	1	1	1	3 (6%)	1 (5%)	2 (-)
48	57	F	Cons. Lazaro Cardenas	Meningioma Meningotelial	1	2	2	1 (0%)	1 (0%)	1 (+)
49	51	F	HCSAE	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	2 (-)
53	58	M	Hosp. Reg. Villahermosa	Meningioma Meningotelial	1	2	2	2 (4%)	1 (0%)	2 (-)
54	46	F	Hospi. Gral. Salina Cruz	Meningioma Transicional	1	0	1	1 (1%)	1 (0%)	1 (+)

Tabla 4. Meningiomas grupo 1 de la OMS, numero de caso, edad, sexo, adscripción, tipo histológico, índice mitótico, grupo de índice mitótico, grupo p53 (entre paréntesis porcentaje de positividad), grupo Ki-67 (entre paréntesis porcentaje de positividad) y grupo de receptores de progesterona (entre paréntesis positivo o negativo)

Caso #	Edad	Sexo	Adscripcion	Diagnostico Histologico	Grupo OMS	Mitosis	Grupo HM	Grupo Ki-67	Grupo p53	Grupo Rp
17	60	F	Hosp. Gral. Minatitlan	Meningioma Atipico	2	0	1	2 (2%)	2 (15%)	1 (+)
25	50	F	Irapuato, Subrogado	Meningioma Atipico	2	2	2	1 (0%)	1 (0%)	1 (+)
28	73	M	Cons. Puebla	Meningioma Atipico	2	3	2	3 (10%)	3 (30%)	1 (+)
30	34	F	Hosp. Gral. Minatitlan	Meningioma Atipico	2	0	1	1 (1%)	1 (1%)	2 (-)
45	38	F	HCN	Meningioma Atipico	2	4	3	3 (20%)	1 (5%)	2 (-)
52	44	F	Hosp. Gral. Tula	Meningioma Atipico	2	9	3	3 (25%)	1 (0%)	1 (+)

Tabla 5. Meningiomas grupo 2 de la OMS, numero de caso, edad, sexo, adscripción, tipo histológico, índice mitótico, grupo de índice mitótico, grupo p53 (entre paréntesis porcentaje de positividad), grupo Ki-67 (entre paréntesis porcentaje de positividad) y grupo de receptores de progesterona (entre paréntesis positivo o negativo)

Caso #	Edad	Sexo	Adscripcion	Diagnostico Histologico	Grupo OMS	Mitosis	Grupo HM	Grupo Ki-67	Grupo p53	Grupo Rp
41	34	F	HCN	Meningioma Papilar	3	2	2	3 (35%)	3 (35%)	2 (-)
50	34	F	HCN	Meningioma Papilar	3	1	1	3 (30%)	1 (0%)	2 (-)
51	34	F	HCN	Meningioma Papilar	3	2	2	3 (40%)	1 (5%)	2 (-)

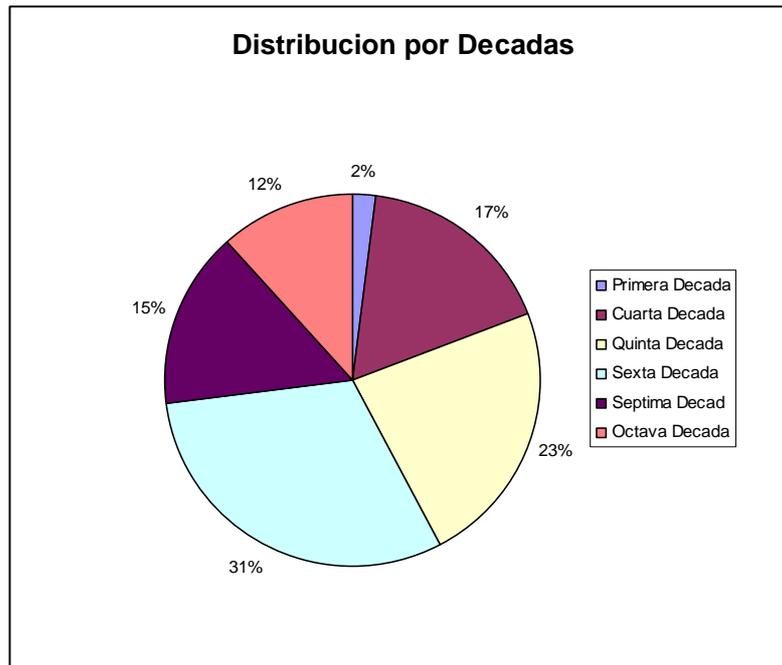
Tabla 6. Meningiomas grupo 3 de la OMS, numero de caso, edad, sexo, adscripción, tipo histológico, índice mitótico, grupo de índice mitótico, grupo p53 (entre paréntesis porcentaje de positividad), grupo Ki-67 (entre paréntesis porcentaje de positividad) y grupo de receptores de progesterona (entre paréntesis positivo o negativo)

RESULTADOS

Se estudiaron las laminillas de 54 casos en 52 pacientes con diagnóstico de meningioma; de los cuales 40 fueron mujeres (76.9%), y 12 hombres (23.1%); las edades oscilaron entre los 9 y 78 años, de los cuales 30 pacientes (57.7%) fueron mayores de 50 años (23 mujeres y 7 hombres) y una media de 43.5 años. (Grafica 1, 2).



Grafica 1. Porcentaje de distribución por género (pacientes)



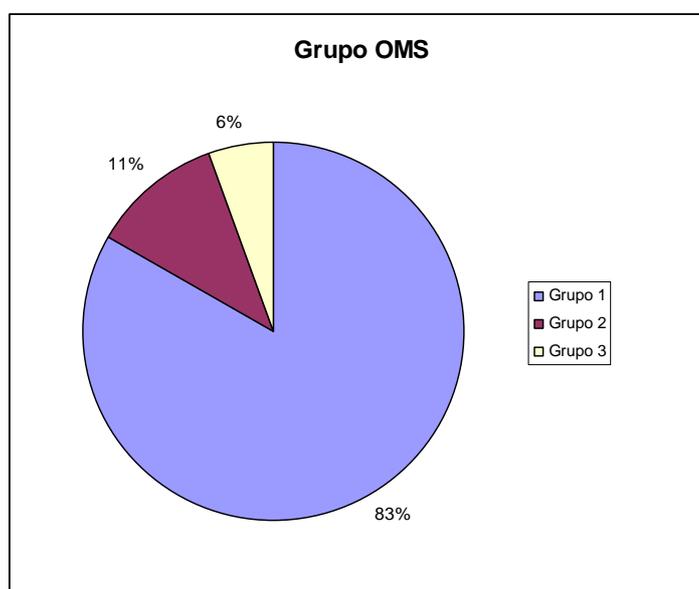
Grafica 2. Porcentaje de distribución décadas (casos)

A cada caso se le efectuaron los siguientes estudios de inmunohistoquímica: Ki-67, p53 y receptores de progesterona.

Los tipos histológicos que se encontraron fueron ocho de las 15 variantes, los cuales fueron: transicional 23 casos (42.6%), meningotelial 15 casos (27.7%), atípico 6 casos (11.1%), metaplásico 3 casos (5.55%), papilar 3 casos (5.55%), psammomatoso 2 casos (3.7%), microquístico 1 caso (1.9%) y fibroblástico 1 caso (1.9%).(Tabla 7, Grafica 3)

Tipo Histológico	Numero de casos	Porcentaje (%)	Grupo OMS
Transicional	23	42.6	1
Meningotelial	15	27.7	1
Atípico	6	11.1	2
Metaplásico	3	5.55	1
Papilar	3	5.55	3
Psammomatoso	2	3.7	1
Microquístico	1	1.9	1
Fibroblástico	1	1.9	1
Total	54	100	

Tabla 7. Distribución de los tipos histológicos encontrados encontrados

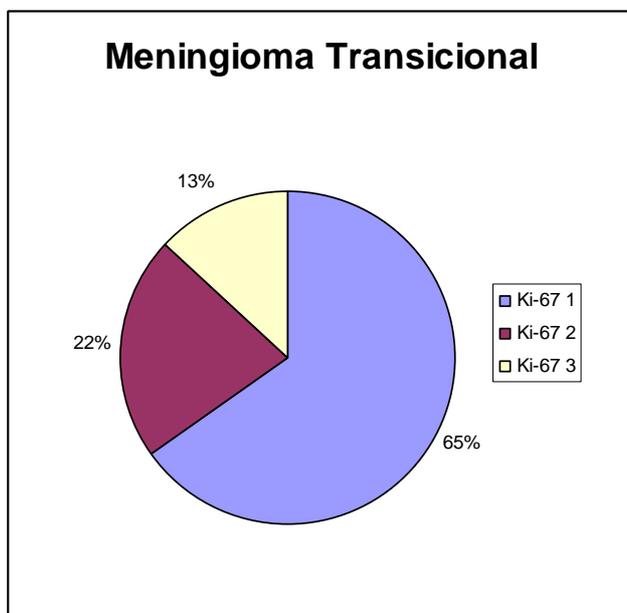


Gráfica 3. Distribución de los casos de meningiomas según el grupo de la OMS.

De los 23 casos del tipo transicional, (42.6%), los cuales corresponden al grupo 1 de la OMS: con la tinción de hematoxilina y eosina, se observó que sólo en 3 casos (13%) el índice mitótico entró en el grupo 2 (2 o 3 mitosis), lo cual se confirmó con los resultados obtenidos del estudio de inmunohistoquímica para los marcadores de proliferación (Ki-67), además de encontrar 7 casos (30.4%) que presentaron proliferación celular (Ki-67) mayor de 2%. De los nueve casos 6 se trataron de mujeres y 2 hombres, siendo las 6 pacientes receptores de progesterona positivos. Solo uno (4.3%) de estos casos mostró expresión de p53 del 10% por lo cual entro en el grupo 2 de expresión de p53, 18 casos no presentaron expresión de esta proteína. Los receptores de progesterona, fueron positivos en 16 casos (69.5%), y negativos en los otros 7 casos (30.5 %).(Tabla 8, Gráfica 4)

		Grupo 1 de Ki-67	Grupo 2 de Ki-67	Grupo 3 de Ki-67
Grupo 1 de IM	20	11	7 (5 de los cuales fueron $\geq 3\%$)	2
Grupo 2 de IM	3	1	1	1

Tabla 8. Relación de los casos de meningioma transicional en el grupo de índice mitótico y grupo de Ki-67.



Grafica 4. Porcentajes de distribución de los meningiomas transicionales en relación a grupo Ki-67.

El segundo tipo histológico más común, fue el meningotelial, 15 casos (27.7%), correspondiendo a 9 mujeres (60%) y 6 hombres (40%), con un rango de edad de 30 a 78 años, (8 casos menores de 50 años), solo 2 casos (15.4%) se encontraron en el grupo 2 del índice mitótico, y solo uno fue correlacionados con el Ki-67. Los receptores de progesterona fueron positivos en 12 casos (80%), y negativos en los otros 3 casos (20%).

		Grupo 1 de Ki-67	Grupo 2 de Ki-67	Receptores de Progesterona (+)	Receptores de Progesterona (-)
Grupo 1 de IM	13	12	1	11	2
Grupo 2 de IM	2	1	1	1	1

Tabla 9. Relación de los casos de meningioma meningotelial en el grupo de índice mitótico y grupo de Ki-67.

El tercer grupo más frecuente fue el atípico, 6 casos (12 %), los cuales correspondieron a 5 mujeres (83.3%) y 1 hombre (16.7%), la edad se encontró entre 34 y 73 años, de los cuales 3 (50%) fueron mayor de 50 años de edad, estos están clasificados en el grupo 2 de la Organización Mundial de la Salud, de estos casos 2 se encontraron en índice mitótico, ki-67 y p53 dentro de los grupos 1, lo cual no corresponde con el grupo de la OMS. Los receptores de progesterona, se encontraron positivos en 4 casos (66.7 %) y negativos en los otros 2 casos (33.3 %).

Hay que mencionar que se encontró un caso de meningioma transicional que se clasifico como “meningioma con características atípicas”, ya que solo presentaba necrosis focal sin historia de embolización y un patrón de crecimiento solidó focal, y no llenaba los criterios mínimos de la OMS para clasificarlo como atípico, este caso correspondió a un niño de 9 años y la neoplasia fue negativa para receptores de progesterona, tuvo un p53 positivo en 7% de las células y un Ki-67 positivo en un 4% de las mismas.

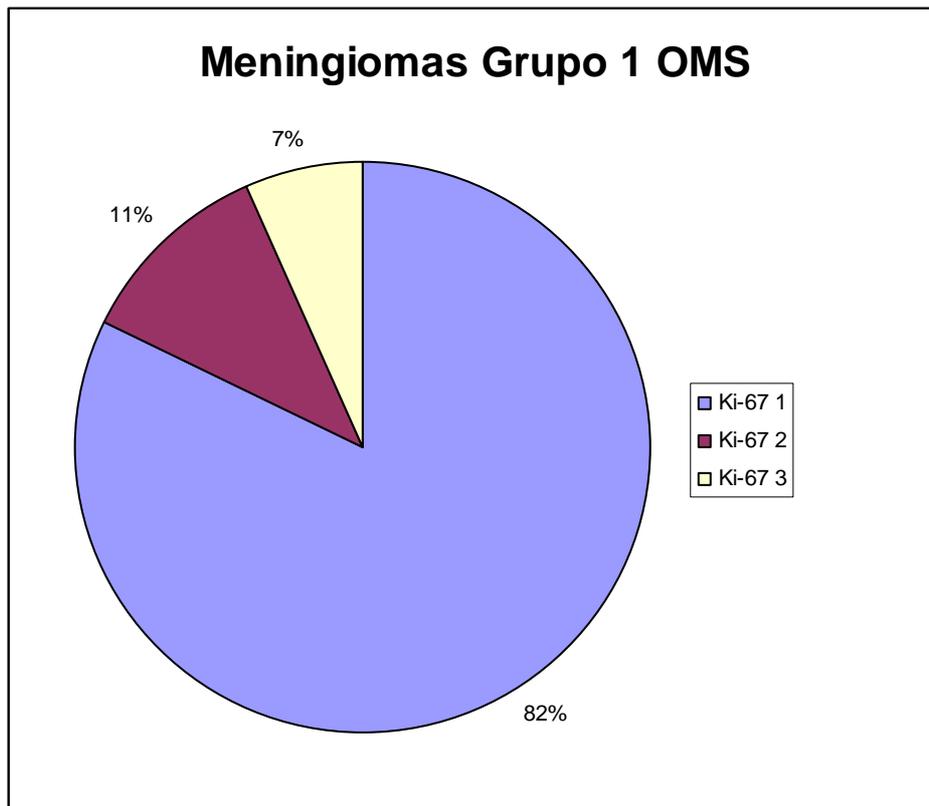
En cuanto los meningiomas papilares, se encontraron 3 casos, pero todos correspondieron a una misma paciente de 34 años, con meningiomatosis, de estos casos, las mitosis observadas con H&E fueron entre 1 y 2, lo que corresponde con los grupos 1 y 2, sin embargo en el ki-67 todos fueron positivos entre 30 y 40 %, (grupo 3 del Ki-67). Los receptores de progesterona fueron negativos en el total de los casos.

De los restantes tipos histológicos (metaplásico, psammomatoso, microquístico y fibroblástico) encontrados fueron 7 casos (12.9%), todos corresponden con el grupo 1 de la OMS, todos los casos se trataron de mujeres, y las edades estuvieron comprendidas entre 36 y 76 años de edad, 4 casos mayores de 50 años, se correlacionan con los hallazgos de histoquímica e inmunohistoquímica. En todos estos casos hubo concordancia entre el índice mitósico y los grupos de Ki-67 y p53. De estos casos 7 5 fueron negativos para receptores de progesterona.

Del total de casos estudiados, 45 correspondieron al grupo 1 de la Organización Mundial de la Salud, pero 15 casos (33.3 %), mostraron niveles de Ki-67 y/o p53 mayor a los esperados. (Tabla 10, Grafica 5)

Grupo Ki-67	OMS 1	OMS 2	OMS 3	Total
1 (0-1%)	30	2	0	32
2 (2-4%)	12	1	0	13
3 (≥ 5%)	3	3	3	9
Total	45	6	3	54

Tabla 10. Distribución de todos los casos, en relación al grupo OMS y grupo de Ki-67.



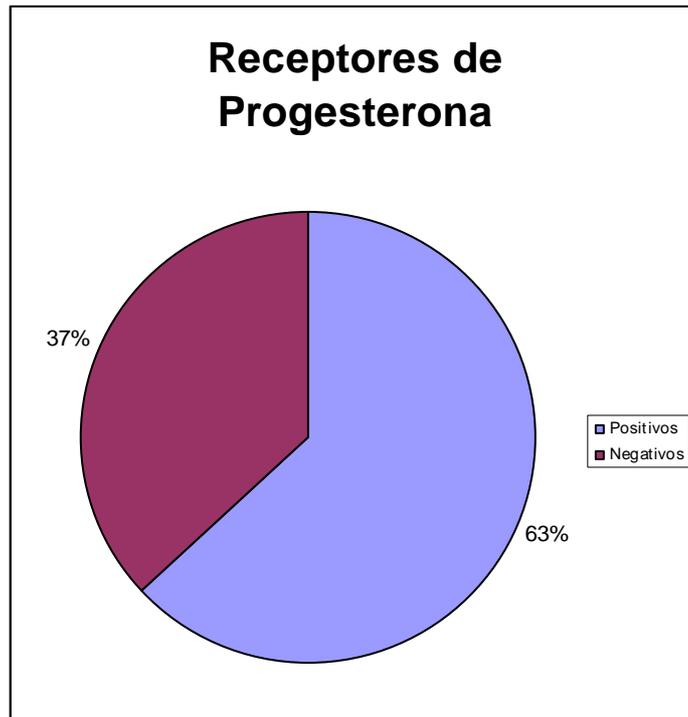
Grafica 5. Porcentaje de casos de meningiomas grupo 1 OMS, en relación al Ki-67.

Del total de los casos, solo 5 pacientes (9.6%), son locales y el resto 47 pacientes (90.4%), son foraneos adscritos a otros hospitales, clínicas u consultorios del sistema.

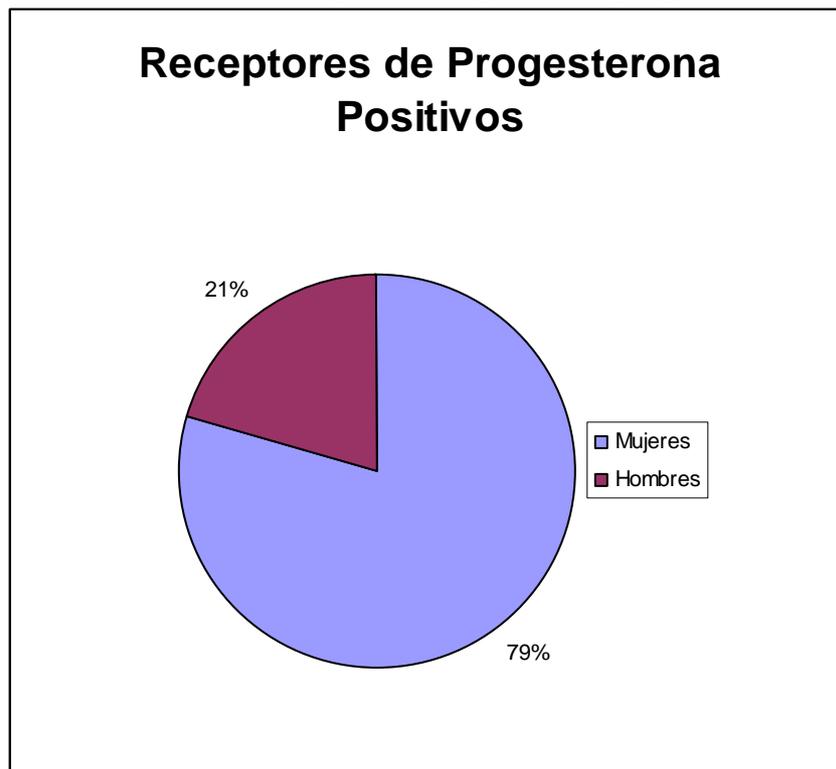
De todos casos, en 34 (63%), fueron receptores de progesterona positivos y los restante 20 (37%) fueron negativos, de los positivos, 27 casos (79.4%), fueron mujeres.

Tipo Histológico	Receptores de Progesterona	
	Positivos	Negativos
Meningotelial	12	3
Transicional	16	7
Otros Grupo 1 OMS	2	5
Atípico	4	2
Papilar	0	3

Tabla 11. Estado de los receptores de progesterona en el total de casos.



Grafica 6. Porcentajes de receptores de progesterona



Grafica 7. Distribución por sexo de los receptores de progesterona positivos.

El p53, solo se presentó elevado en 3 casos, pero solo en uno de ellos se encontró importantemente elevado (35% de positividad) y fue en un caso de meningioma papilar (grupo 3 OMS).

DISCUSION

De las primeras observaciones realizadas, en la revisión de los casos, encontramos que hay algunas características interesantes con la tinción de hematoxilina y eosina, en la mayoría de los meningiomas hay algún grado de pleomorfismo celular solitario, es decir hay núcleos aislados de mayor tamaño o multinucleados, pero estos cambios no son en más del 1% de las células. Este cambio ha sido descrito aun en los meningiomas grado I de la OMS y por si solo no tiene valor pronostico.

El índice mitótico por tipo histológico, no ha sido estudiado en la literatura, y lo que encontramos es que en general es poca la cantidad de mitosis observadas con la tinción de hematoxilina y eosina, inclusive en los meningiomas papilares (grupo 3 de la OMS), donde el numero máximo de mitosis encontrada fue de 2 en 10 campos de gran aumento, pero en general con la inmunomarcación con Ki-67 se encontró que en estos últimos en particular la positividad fue del 30 a 40%, por lo que probablemente se tienen que revisar 50 campos de gran aumento, para tener una mejor correlación entre el índice mitótico y el Ki-67; aunque sabemos que la mitosis es la ultima fase del ciclo celular y el Ki-67 marca todas las células en proliferación no solo las células en mitosis, por ello su sensibilidad es mayor, lo cual puede significar que algunas células no son viables, aunque en contraparte el p53 no se encontró sobreexpresado y este ultimo actúa como el principal regular del ciclo celular, por lo cual tal vez sea necesario observar mas campos de gran aumento para búsqueda de mitosis.

Los receptores de progesterona, fueron positivos en las células meningoteliales normales, así como en la mayoría de nuestros casos, pero es de particular interés que en algunos tipos histológicos benignos fueron negativos, lo cual es un factor de mal pronostico ya que nos traduce una mutación de la célula, esto fué mas significativo en los meningiomas grupo 3 de la OMS, donde la inmunoexpresión se encontró totalmente negativa, asi como en los meningiomas del grupo 1 de la OMS que mostraron sobreexpresión de Ki-67.

Con respecto de Ki-67, en el caso particular de los meningiomas transicionales se observo que en el 65% de los casos la positividad estuvo por arriba de lo esperado y de estos casos el 30.4 % mostraron perdida de la expresión de receptores de progesterona. En los meningiomas meningoteliales, que fueron en general los que mostraron menor índice de positividad para Ki-67, también mostraron un menor índice en la perdida de los receptores de progesterona (20%).

El porcentaje total de positividad para los receptores de progesterona fue del 63% en el total de casos revisados, lo cual difiere con otras series publicadas en la literatura (Gursan y colaboradores 2002, Bozzetti y colaboradores 1995, Bouillot y cols 1994)⁽¹³⁾ cuyos índices se muestran entre 71 y 73%. En el caso de los meningiomas meningoteliales, el índice de positividad en nuestra serie es del 80%, los transicionales 59.6 %, otros meningiomas grupo 1 de la OMS 22.2 %.

El potencial proliferativo de los meningiomas ha sido estudiado por varios autores utilizando inmunomarcación con Ki-67 (Gursan y cols 2002, Takeuchi y cols 1997, Hsu y cols 1998, Amatya y cols 2001)^(13,16,17,18), pero estos estudios solo se reportan según los grados de la OMS; no en cada tipo histológico específico. Es

interesante la comparación de estudios, ya que en estos los meningiomas del grupo 1 de la OMS, en mas del 90% de los casos presentan una positividad de Ki-67 entre 0 y 1%, y en nuestra serie encontramos que en el 35.5% de los casos la positividad de Ki-67 fue mayor a estas cifras, esto secundario a los meningiomas transicionales ya que en el 47.8% de estos casos fue $\geq 2\%$, mientras que en el resto de los meningiomas grupo 1 de la OMS solo el 22.7% tuvieron índices de proliferación $\geq 2\%$, siendo esto mas parecido a lo referido en la literatura.

CONCLUSIONES

Los meningiomas en nuestra población son mas frecuentes en el sexo femenino (77% de los casos) y en pacientes de la sexta década de la vida (31% de los casos).

De acuerdo a los grupos de la OMS, el 83% de los casos correspondieron al grupo 1, 11% al grupo 2 y 6% al grupo 3.

El tipo histológico mas frecuente fue el transicional (42.6% de los casos), seguido por el meningotelial (27%), ambos del grupo 1 de la OMS.

En el 63% de los casos los tumores fueron positivos para receptores de progesterona, lo cual es un factor de buen pronostico, ya que en los tumores con mayor índice mitótico los receptores fueron en la mayoría de los casos negativos.

Se requiere de la realización de Ki-67 en todos los casos de meningiomas, sin importar el grupo de la OMS, ya que correlacionando el índice mitótico y la positividad de Ki-67 por grupos de la OMS, encontramos que en el caso del grupo 1, hubo un mayor porcentaje de casos que mostraron índices de proliferación celular altos (18% de los casos) aun con cuentas mitóticas bajas, 7% de los casos mostraron índices de proliferación por arriba del 5%. En el caso del grupo 3 de la OMS todos tuvieron 1 ó 2 mitosis, pero el índice de proliferación real fue de 30-40%.

La combinación del índice de proliferación celular determinada con Ki-67, junto con el estado de los receptores de progesterona pudiese ser usado como factor pronostico para meningiomas benignos (grupo 1 de la OMS).

Se requiere un nuevo estudio a plazo medio (10 años de seguimiento), para poder valorar el significado real de estos factores pronósticos.

En el caso de los meningiomas atípicos o con características atípicas, la determinación de Ki-67 y receptores de progesterona es necesaria para predecir posibles recurrencias así como ayudar en su clasificación como atípicos.

La inmunoexpresión de p53 no mostró alteraciones, salvo en algunos casos en los cuales Ki-67 también estuvo elevado.

BIBLIOGRAFIA

1. Kepes J, *Meningiomas Biology, Pathology and Differential Diagnosis*, MMDP
2. Burger P. *Surgical Pathology of the Nervous System And Its Coverings*, 4th Edition, Churchill Livingstone. pp 49-71
3. Martínez-Lage J. *Meningiomas after radiation-therapy for benign astrocytomas*. Neurocirugía 2005 (16): 266-270.
4. Weiss Anna F. *Simian Virus 40-Related Antigens in Three Human Meningiomas with Defined Chromosome Loss*. Proct Natl Acad Sci USA 1975 (72); 609-613.
5. Félix E. Ignacio A. *Atlas de neuropatología* Vol 1. Primera Edición, Edit. AUROCH. pp.51-61
6. Bigner Darle D. *Russell & Rubinstein's Pathology of tumors of the nervous system*. Vol 2.6ta Edicion. Edit Arnold. pp 67-140
7. Kleihues P, Cavenee WK, eds. *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, France: 2000; International Agency for Research on Cancer: 6-7.
8. Lodish, Berk. *Biología Celular y Molecular*. Cuarta Edicion. Edit. Medica Panamericana. pp 496-537.
9. Sherr Charles. *Cancer cell cycles*. Science 1996 (274): 1672-1677.
10. Cho Hyuni. *Role of p53 gene mutation in tumor aggressiveness of intracranial Meningiomas*. J Korean Med Sci, 1999 (14): 199-205.
11. Zhan Qimin. *Induction of cellular p53 activity by DNA-damaging agents and growth arrest*. Moll & Cell Bio 1993. (13) 4242-4250.
12. Gerdes Johannes. *Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by monoclonal antibody ki-67*. J Immunol. 1984 (133); 1710-1715.
13. Gursan Nesrin, Gundogdu Cemal. *Immunohistochemical detection of progesterone receptors and the correlation with Ki-67 labeling indices in paraffin-embedded sections of Meningiomas*. Neuropath & App Neurobiol 2001 (27), 40-49.
14. Oren M. *Regulation of the p53 tumor suppressor protein*. J Biol Chem. 1999 (274); 36031-4
15. Agarwal Munna L. Taylor William R. *The p53 network*. J Biol Chem 1998 (273); 1-4
16. Takeuchi H, Kubota T. *Prediction of recurrence in histologically benign meningiomas: proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemical study*. 1997 Surg Neurol. Nov;48(5):501-6.
17. Hsu DW, Efird JT. *MIB-1 (Ki-67) index and transforming growth factor-alpha (TGF alpha) immunoreactivity are significant prognostic predictors for meningiomas*. 1998 Neuropathol Appl Neurobiol. Dec;24(6):441-52.
18. Amatya VJ, Takeshima Y. *Immunohistochemical study of Ki-67 (MIB-1), p53 protein, p21WAF1, and p27KIP1 expression in benign, atypical, and anaplastic meningiomas*. 2001 Hum Pathol. Sep;32(9):970-5.