

CURSO ANATOMÍA PATOLÓGICA

Tumores SNC

Dra Ana Lía Nocito

Mayo 2023

International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading

David N. Louis¹; Arie Perry²; Peter Burger³; David W. Ellison⁴; Guido Reifenberger^{5,6}; Andreas von Deimling^{6,7}; Kenneth Aldape⁸; Daniel Brat⁹; V. Peter Collins¹⁰; Charles Eberhart³; Dominique Figarella-Branger¹¹; Gregory N. Fuller¹²; Felice Giangaspero^{13,14}; Caterina Giannini¹⁵; Cynthia Hawkins¹⁶; Paul Kleihues¹⁷; Andrey Korshunov^{8,18}; Johan M. Kros¹⁹; M. Beatriz Lopes²⁰; Ho-Keung Ng²¹; Hiroko Ohgaki²²; Werner Paulus²³; Torsten Pietsch²⁴; Marc Rosenblum²⁵; Elisabeth Rushing²⁶; Figen Soylemezoglu²⁷; Otmar Wiestler²⁸; Pieter Wesseling^{29,30}

Brain Pathology 24 (2014) 429–435

Neuro-Oncology

XX(XX), 1–21, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

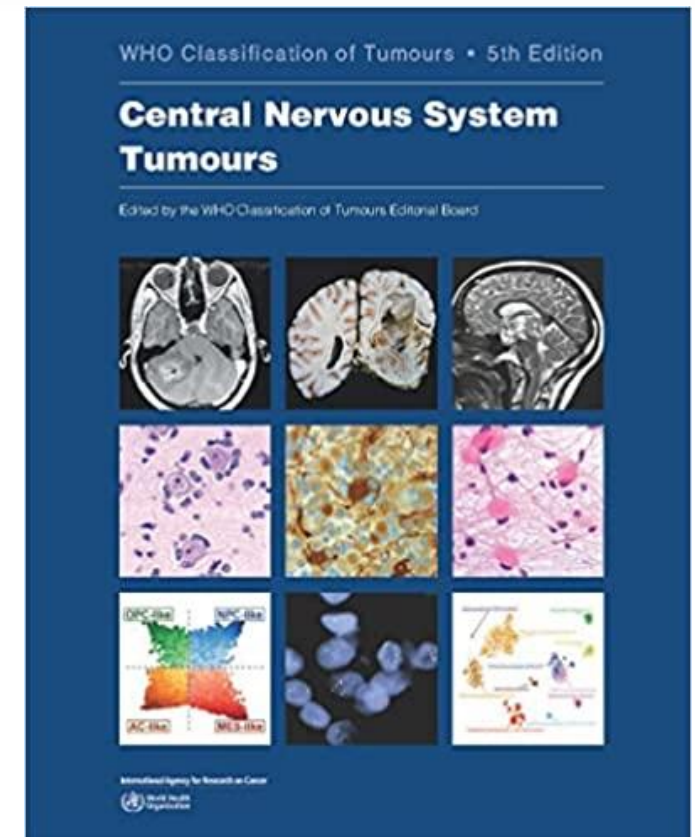
The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

Neuro-Oncology: 2022 update

<https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2022-3804>

Colegio Americano de Patólogos (CAP) : 5 ARTÍCULOS

ETC, ETC, ETC.....



ABORDAJE DE TUMORES SNC

NEURÓLOGO

ONCÓLOGO

PATÓLOGO

IMAGENÓLOGO

RADIOTERAPEUTA

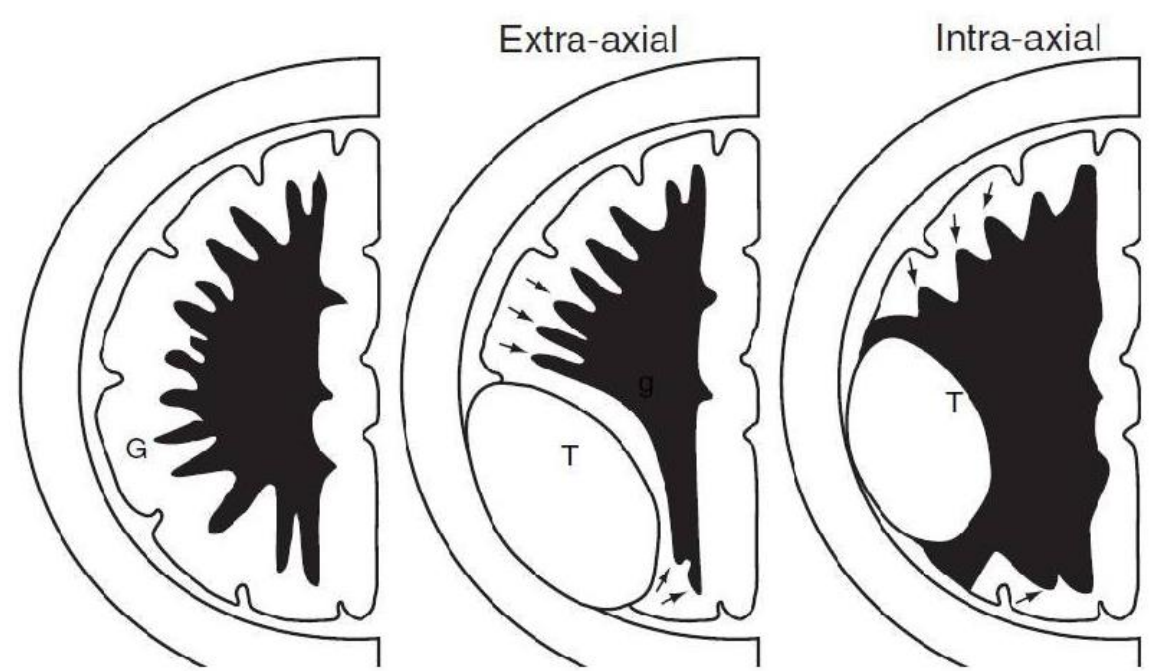
PSICÓLOGO

NEUROCIRUJANO

CLÍNICO/PEDIATRA

TENER SIEMPRE PRESENTE

- Edad:
- Localización
- Antecedentes : tumores previos, enfermedades concomitantes...
- Clínica: comienzo rápido, lento...



EXTRA: asienta por fuera del cerebro: meninges, seno dural, calota, pituitaria

INTRA: asienta en el parénquima cerebral

GLIOMAS

PLEXOS COROIDES

EMBRIONARIOS

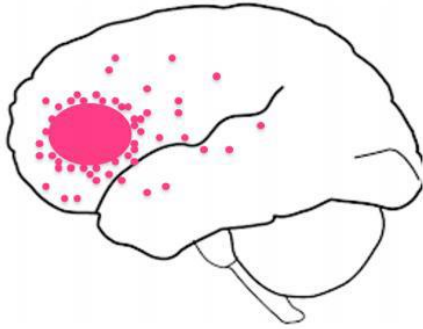
MENINGIOMAS

METASTASIS

GERMINALES

NERVIOS CRANEALES

Diffuse



NOT curable by surgical resection

Ast difuso de alto grado

Ast difuso de bajo grado

Localized



Potentially curable by complete resection

Astrocitoma pilocítico

Existen t. circunscriptos de alto grado

Como informar un tumor de SNC?

Sitio tumoral

Diagnóstico
integrado

Clasificación
histológica

Grado de la OMS

Información
molecular

Genes involucrados y perfil molecular

IDH1/IDH2: permite definir gliosis/ tumor y tipos tumorales

1p 19q: mutación de oligodendroglioma

TERT: gen que participa en mantenimiento de telómeros

EGFR: amplificación. Ganancia en cromosoma 7 y pérdida en 10

KIAA 1549/BRAF V 600 fusión o mutación. Importante porque responde a distintos QT

BRAF fusión o mutación. Importante porque responde a distintos QT

ZFTA/ RELA genes implicados en distintos tumores (más pediátricos)

ATRX regula cromatina. Mut. excluye oligod, Mut general. se asocia a mut de IDH1 y P53

P53 supresor tumoral. Mutación asociada a mutación de ATRX

H3K27M: presente en t de la línea media (grado 4)

n-myc c-myc

Anticuerpos necesarios para hacer un diagnóstico

ng		
GFAP	ATRX marcador nuclear.	MAP 2
OLIG 2	IDH1:	S100
KI67	EMA	H3K27m
Neu N	CITOQUERATINAS	SOX 10
Syn	NEUROFILAMENTOS	P16 – L1CAM P65
NOGO A	P53	OTX2
		BETA CATENINA
CD57	INI	NGFR

Mutación de IDH: la IDH (isocitrato deshidrogenasa) es una enzima involucrada en el proceso del metabolismo celular y participa en la respuesta al estrés oxidativo. Existen 3 isoformas (IDH 1, 2 y 3). En la práctica se analizan las mutaciones de IDH1 y eventualmente IDH2.

PRESENTE O AUSENTE en gliomas

AUSENTE en patologías que pueden imitar a un glioma, tales como vasculitis, encefalitis, enfermedad desmielinizante o la gliosis reactiva.

Las mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 se asocian con una **mayor respuesta a la quimioterapia**, mejor pronóstico y mayor supervivencia global libre de progresión.

El IDH es requisito para el diagnóstico de oligodendroglioma.



El gen ATRX (gen del síndrome de déficit intelectual/alfa talasemia relacionado al X) codifica una proteína reguladora de la cromatina. **La presencia de mutación -déficit- de ATRX es casi mutuamente excluyente con la codeleción 1p/19q.**

Metilación del promotor de MGMT: la enzima (O6-metilguanina-ADN metiltransferasa) es una enzima reparadora del ADN que revierte el daño causado por los agentes alquilantes, y por ello genera resistencia tumoral al tratamiento. La metilación del promotor de la enzima silencia su actividad (la inactiva), haciendo que el tumor sea más sensible a los agentes alquilantes.

El análisis de la metilación del promotor debería formar parte esencial del diagnóstico molecular en los gliomas de alto grado por su valor predictivo y pronóstico.²⁹

Esta alteración epigenética se encuentra en el 35-50% de los glioblastomas.

GLIOMAS

ADULTOS DIFUSOS (la mayoría)

PEDIATRICOS DIFUSOS BAJO GRADO (pronóstico más favorable, en general...)

PEDIATRICOS DIFUSOS ALTO GRADO (agresivos)

GLIOMAS CIRCUNSCRIPTOS

EPENDIMARIOS

ADULTOS DIFUSOS

ADULTO: DIFUSOS (la mayoría):

ASTROCITOMA IDH mutante. Grado 2, 3 o 4

GLIOBLASTOMA IDH-WILD-TYPE

OLIGODENDROGLIOMA IDH mutante 1p19q

IDH-MUTADO

SUPRATENTORIALES

CLÍNICA: muchas veces abrupta, crisis epilépticas, cefaleas, trastornos cognitivos, del lenguaje, visuales, cambios en personalidad. Altos grados tienen sintomatología más rápida

IMAGENES: Grado 2: densidad menor, no refuerzan con contraste, calcificación, quistes. Mayores grados refuerzan, necrosis, edema

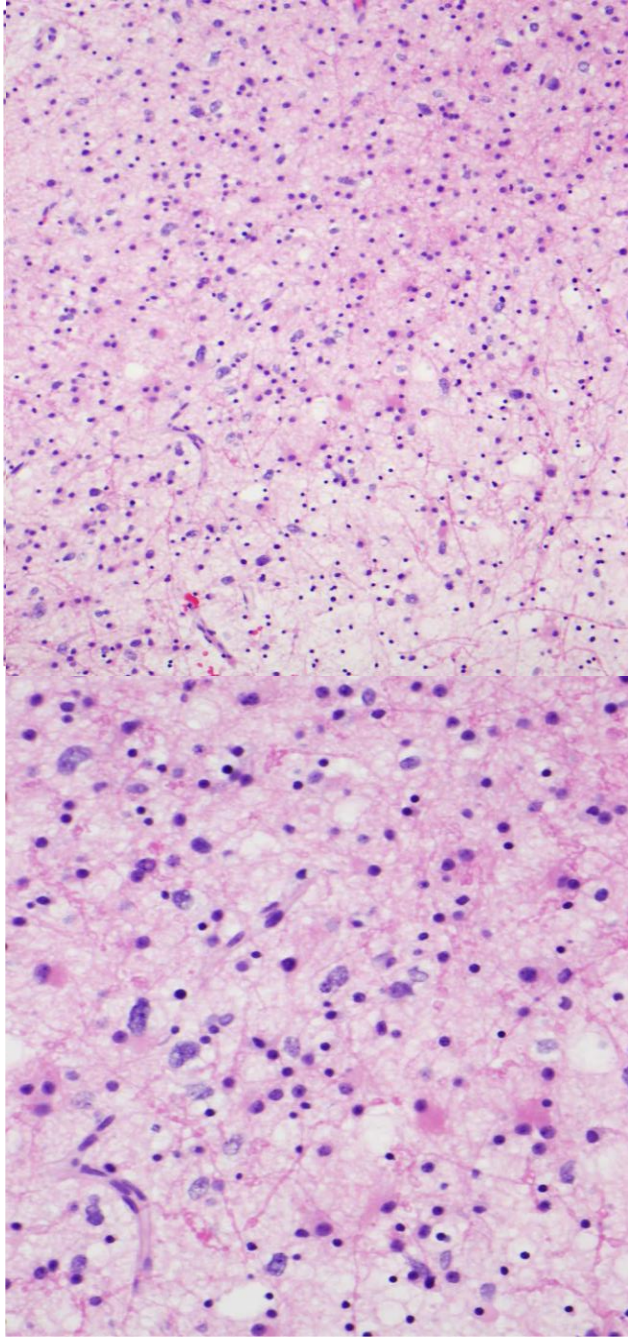
HISTOLOGÍA:

GRADO 2

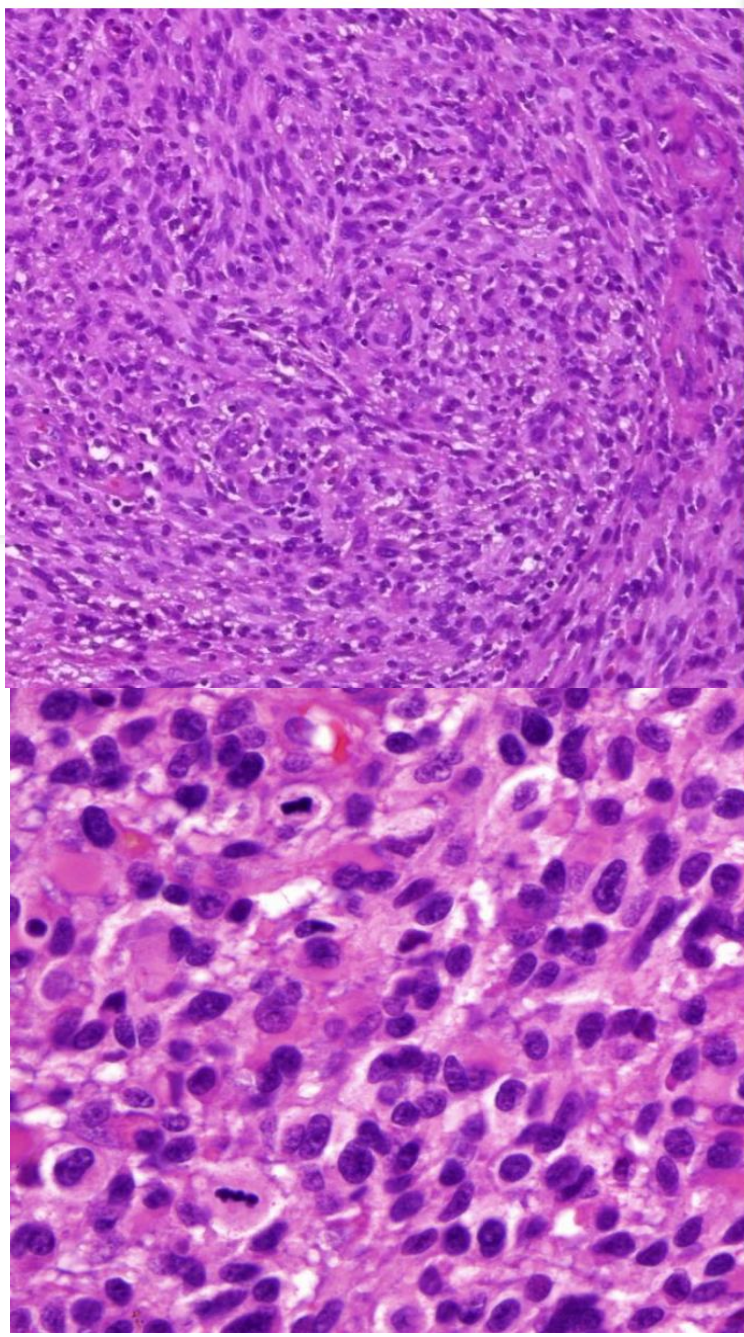
GRADO 3

GRADO 4

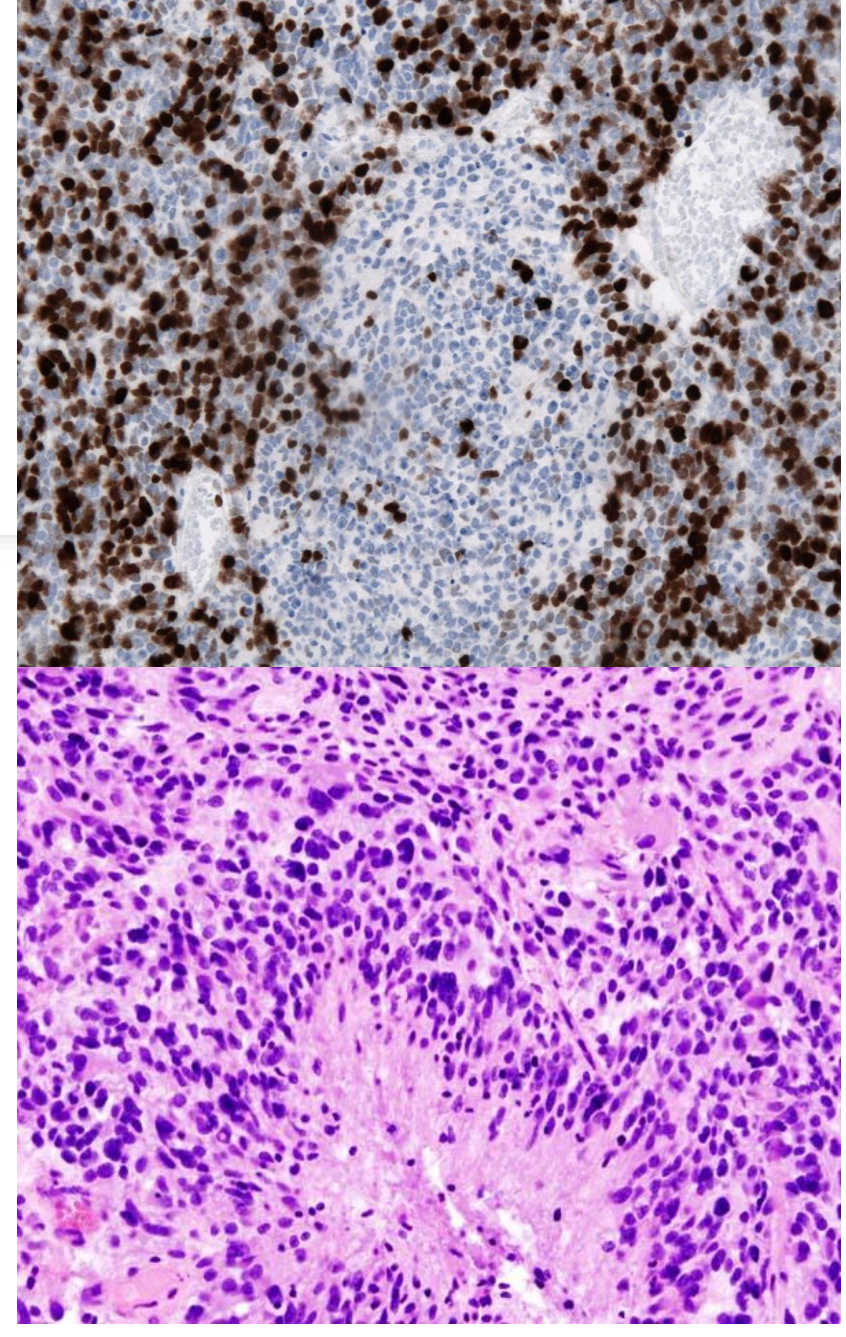




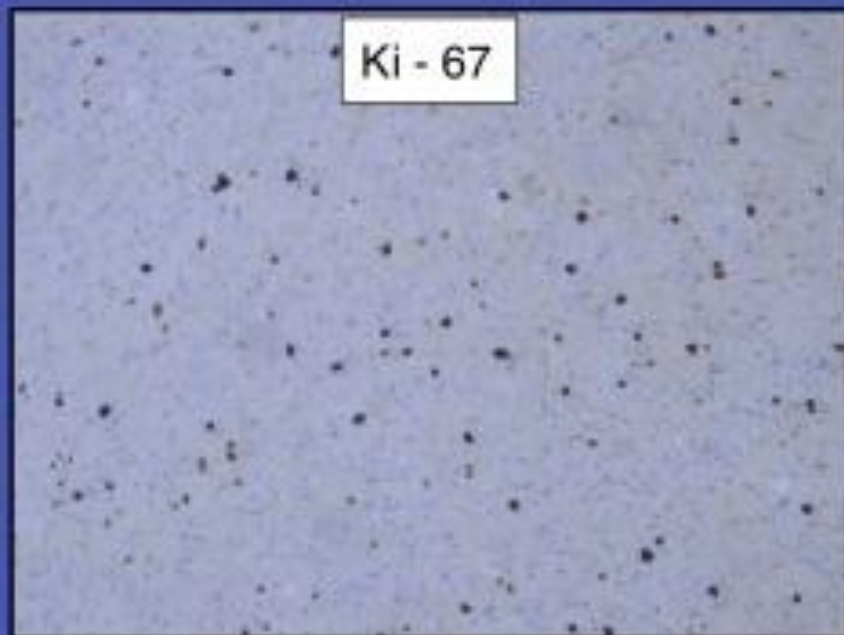
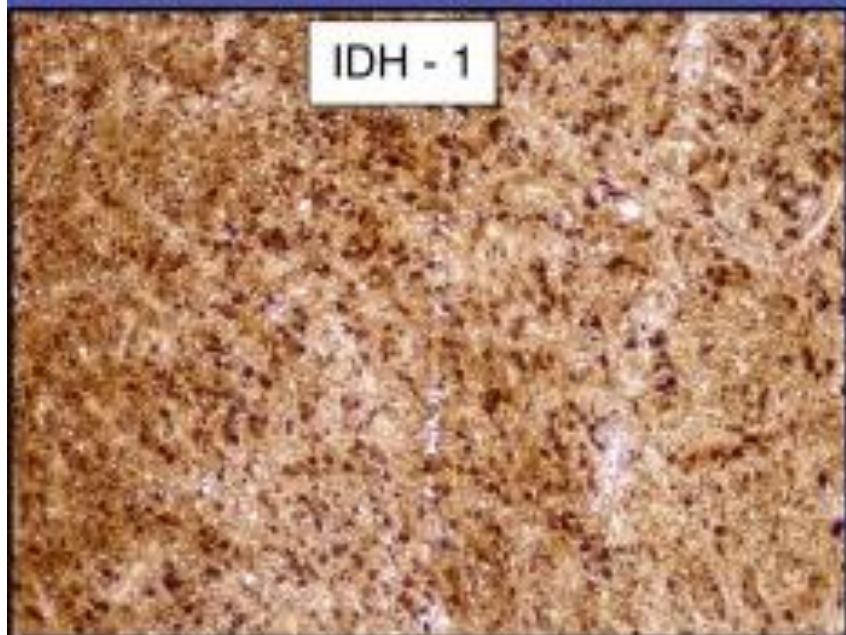
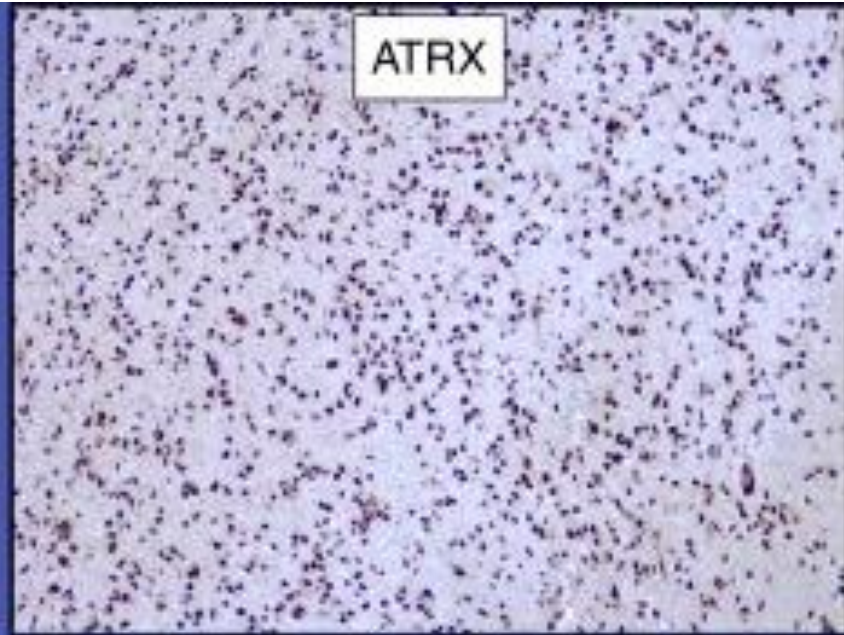
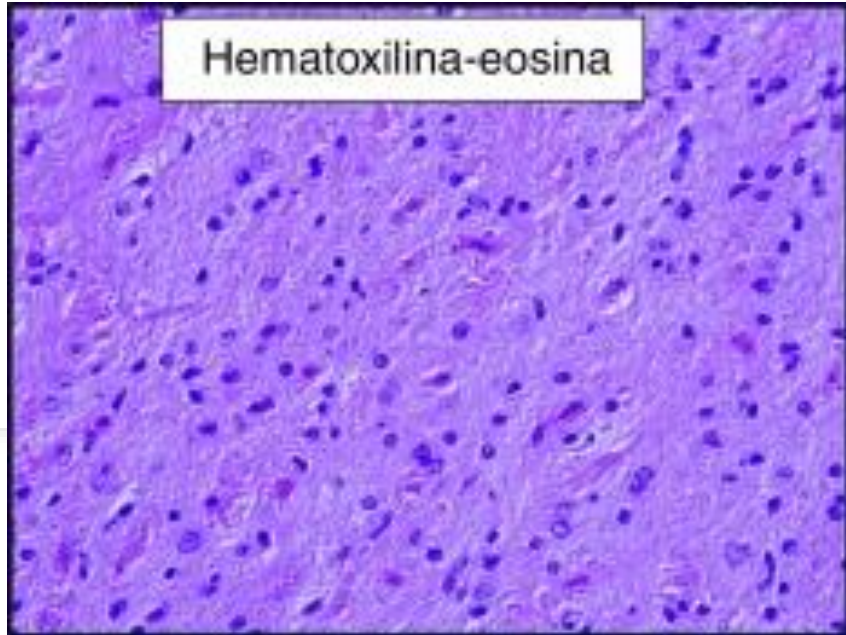
GRADO 2??? 3???



GRADO 3???? 4????



GRADO 4



Diagnóstico



Diagnóstico integrado: supratentorial-astrocitoma difuso-IDH mutado-



Histología: astrocitoma



Grado: 2



Perfil molecular: insuficiente material para análisis

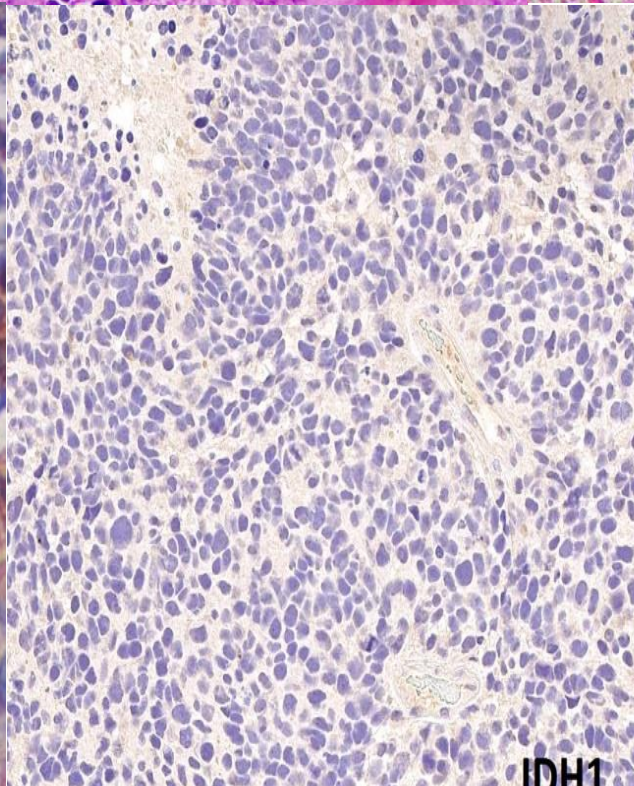
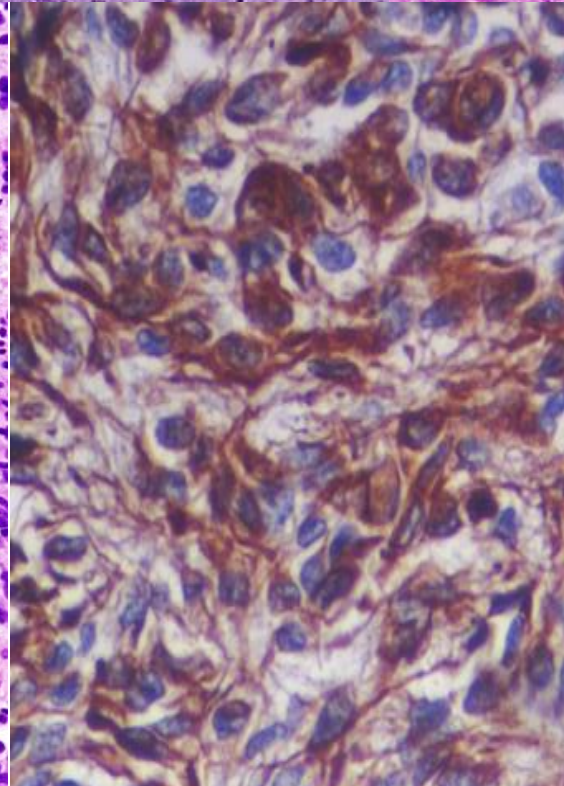
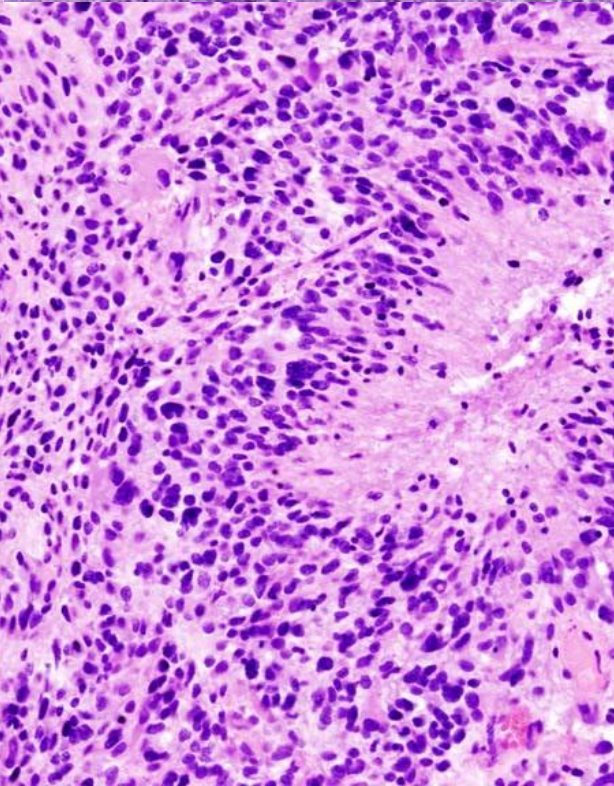
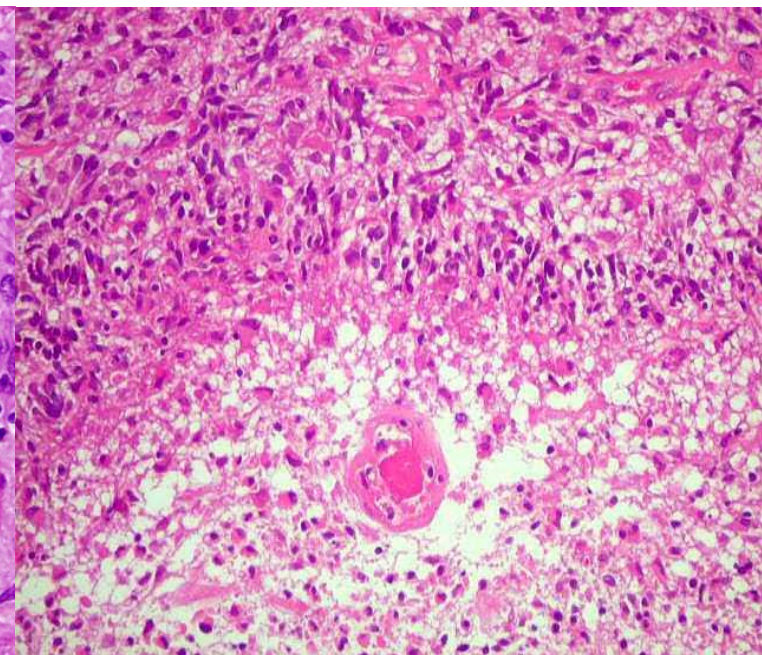
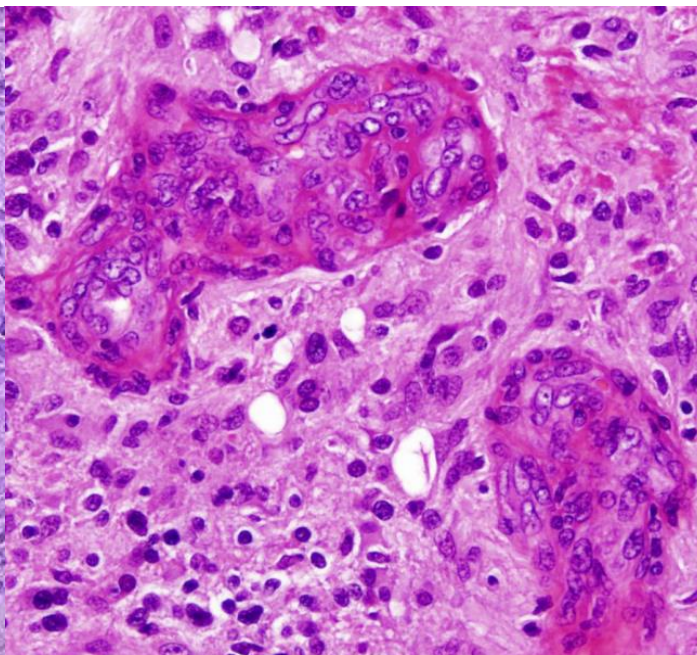
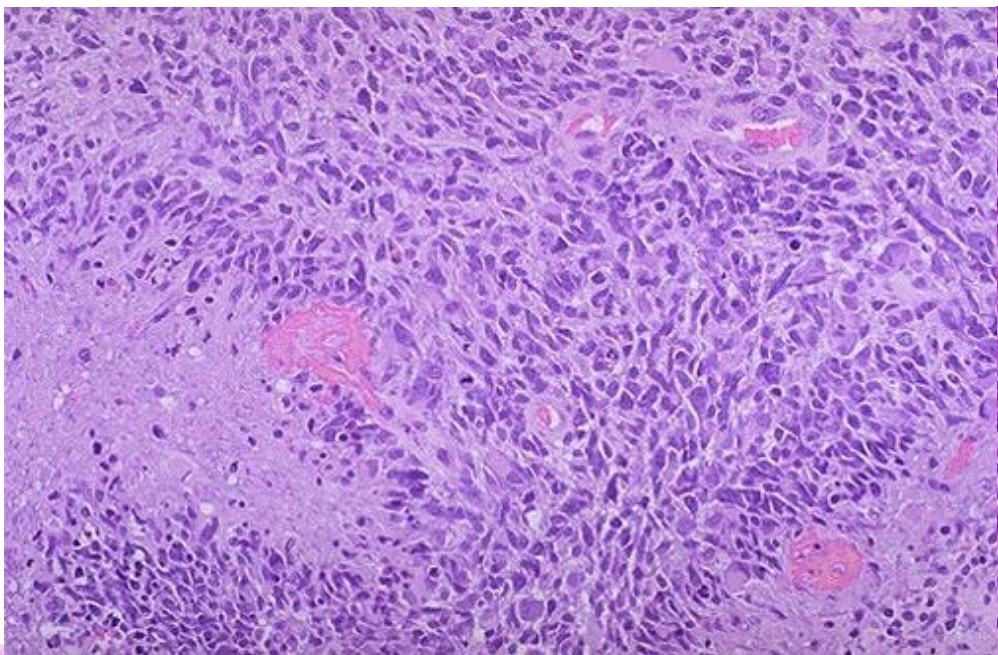
GBM o IDH-wild-type

LOCALIZACION: hemisferio cerebrales, subcortical, tronco, cerebelo.

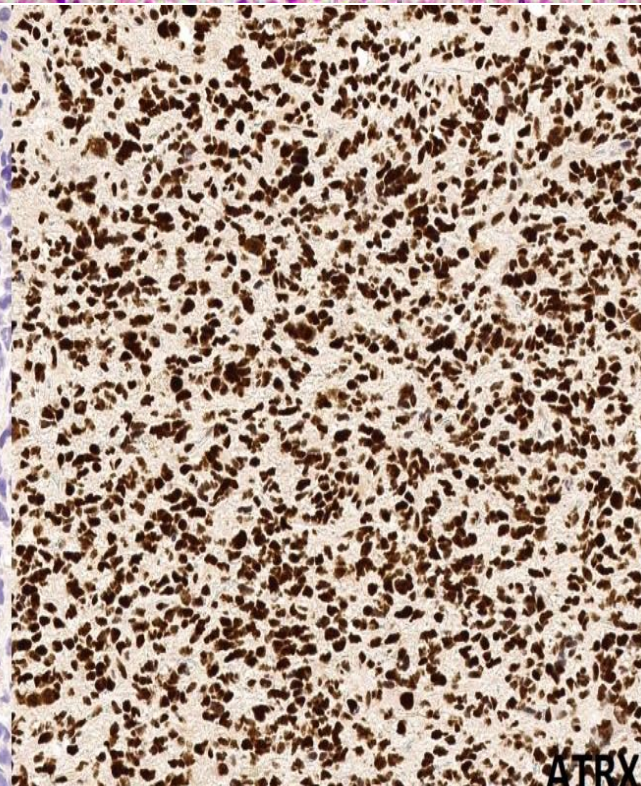
CLINICA: déficits neurológicos focales, aumento presión intracraneal, nauseas, vómitos. Duración 3 a 6 meses. Adultos y es el más frecuente.

IMÁGENES: difusos, edema, realzan con contraste necrosis. Pueden ser multicéntricos.

HISTOLOGÍA: atipia, necrosis, mitosis abundantes, proliferación microvascular. Grado 4.



IDH1



ATRX

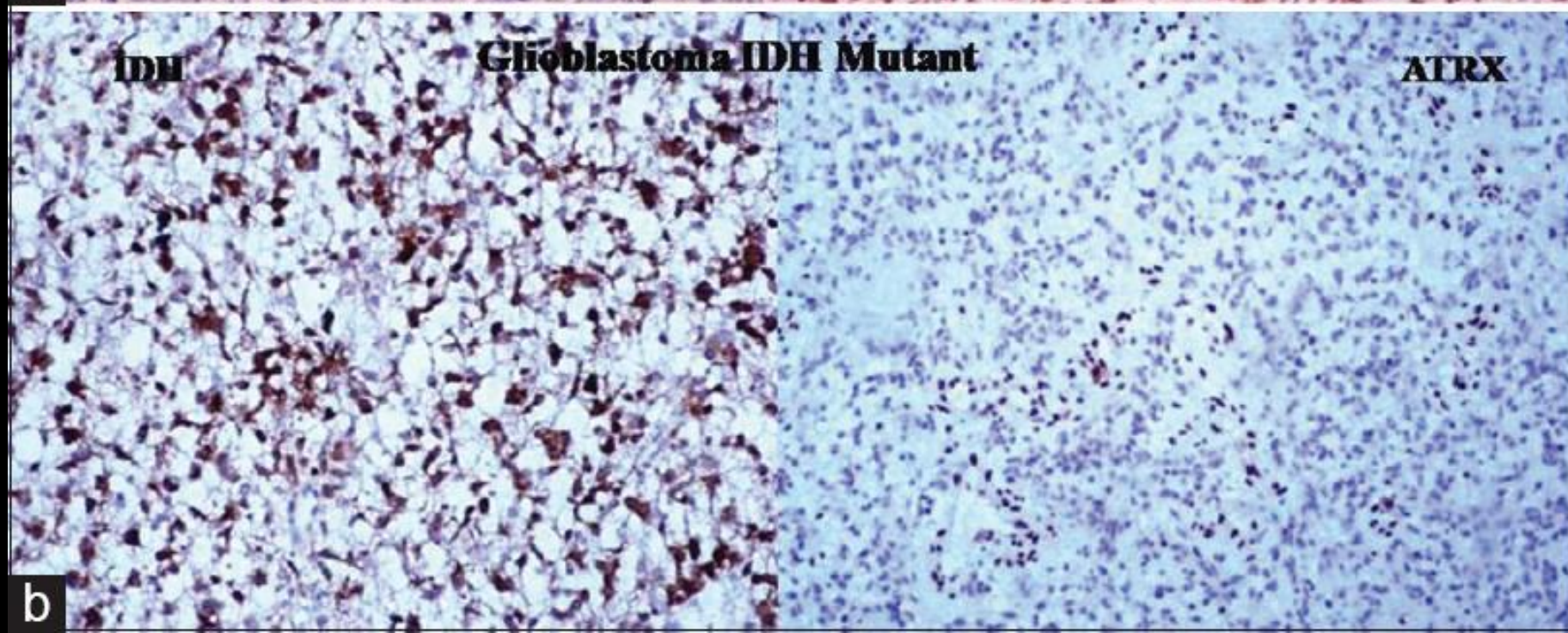
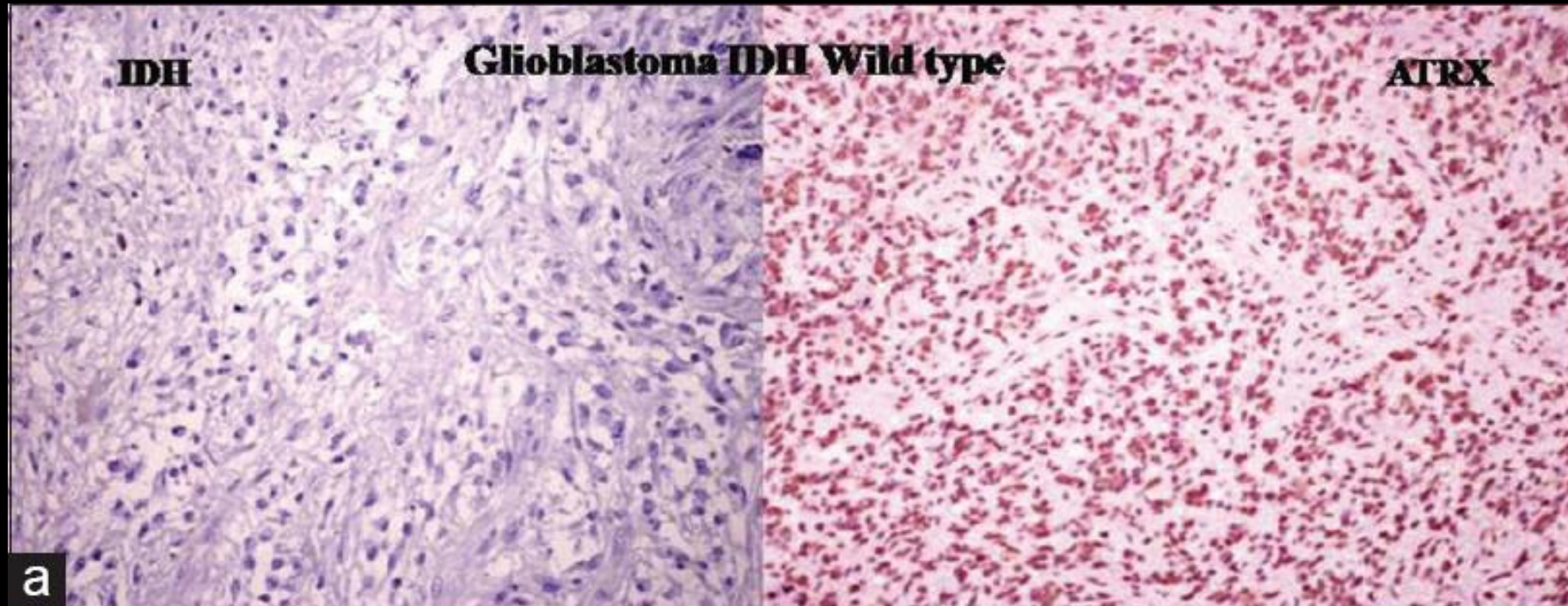
Diagnóstico

Diagnóstico integrado: supratentorial-astrocitoma difuso-IDH wild-type-TERT mutado

Histología: glioblastoma

Grado: 4

Perfil molecular: TERT mutado



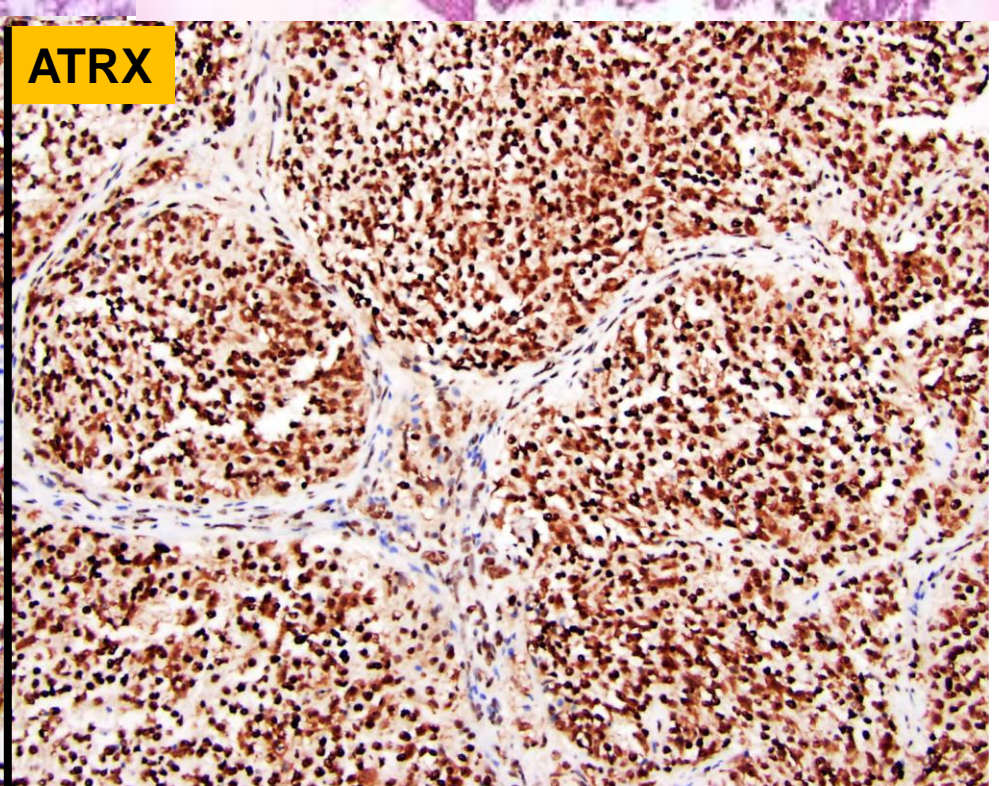
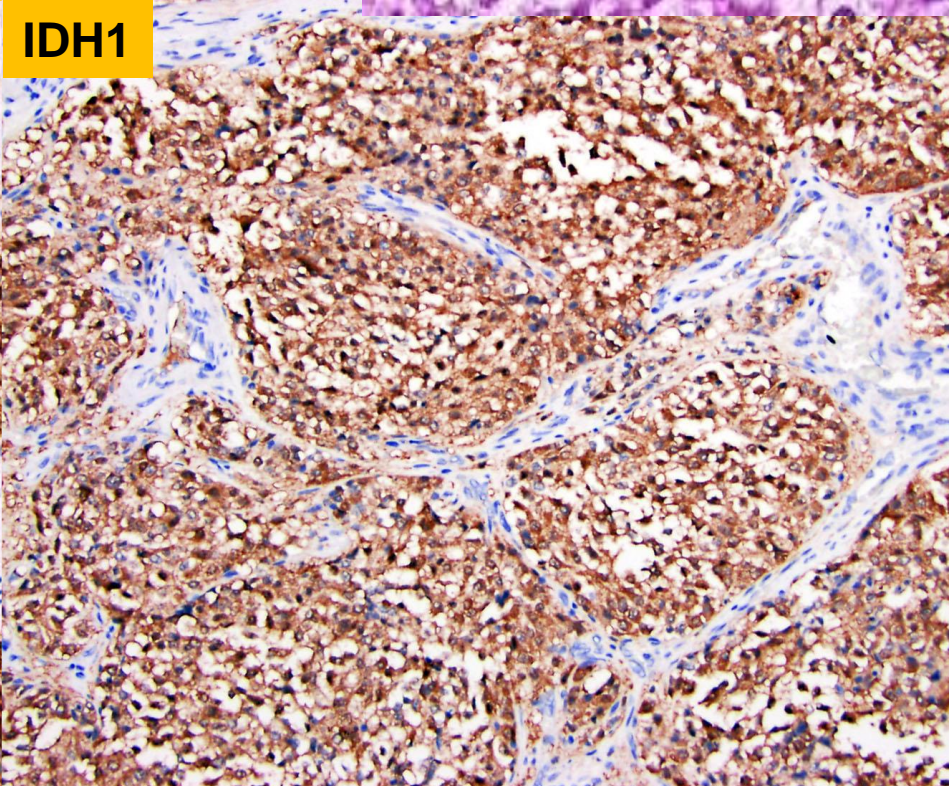
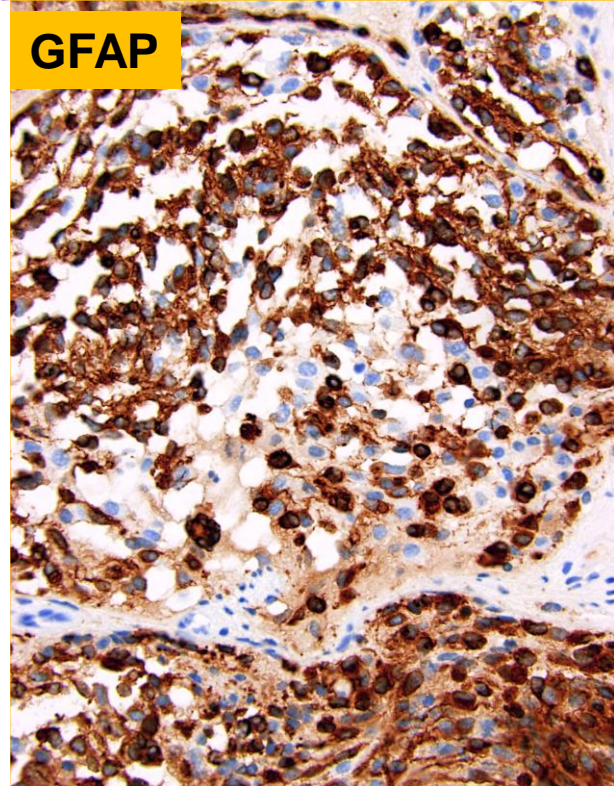
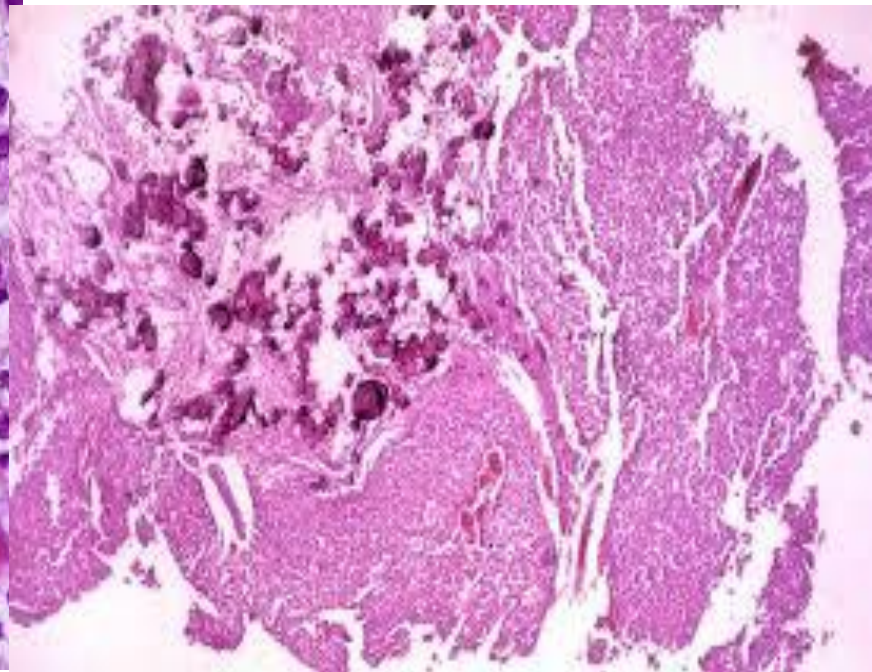
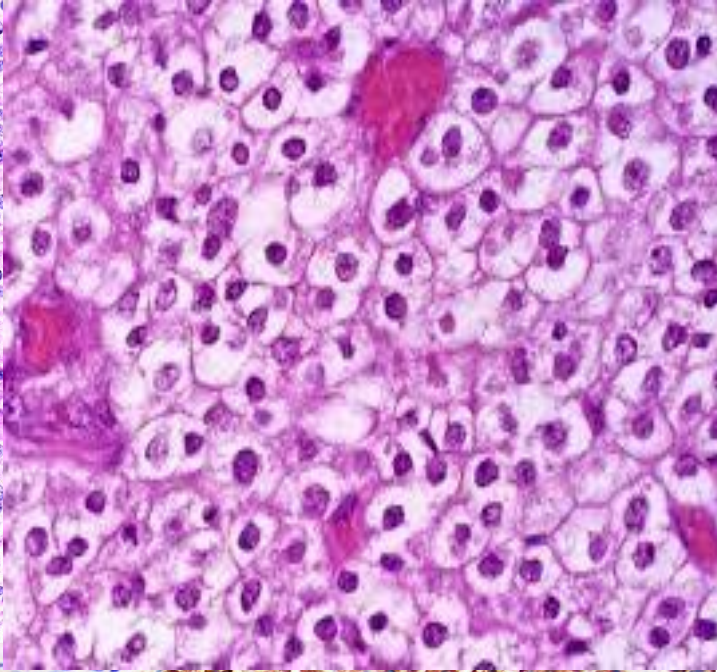
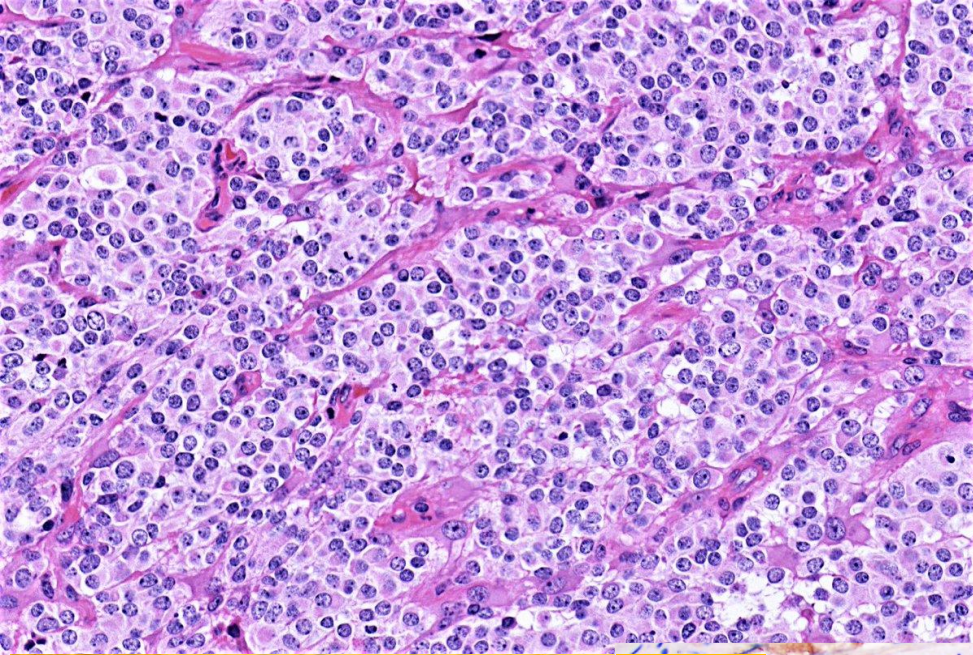
Oligodendroglioma. IDH mutante. 1p/19q codelección

LOCALIZACION: supratentoriales, lóbulos frontales


CLINICA: convulsiones lo más frecuente, cefaleas, aumento de presión intracraneal, déficits neurológicos, trastornos cognitivos. Adultos

IMÁGENES: lesión iso o hipodensa, cortical subcortical sustancia blanca. Refuerzo en un 20% de los casos en el grado 2 y 70% en el grado 3

HISTOLOGIA: oligodendroglías con atipia variable, vascularización típica: chicken wire, mitosis variables grados 2 o 3. Difícil a veces definir grados 2 y 3. MITOSIS, NECROSIS importantes para definir 2/3



Diagnóstico

 LOCALIZACIÓN: glioma difuso bajo grado, IDH1 mutado, 1p19q codelección

 Histología: oligodendroglioma

 Grado OMS: 2

 Patrón molecular: mutación TERT

Pediátricos difusos de bajo y alto grado

Exceden por lejos esta clase dada complejidad y por la especificidad que requiere su diagnóstico

Astrocitomas circunscriptos: pilocítico

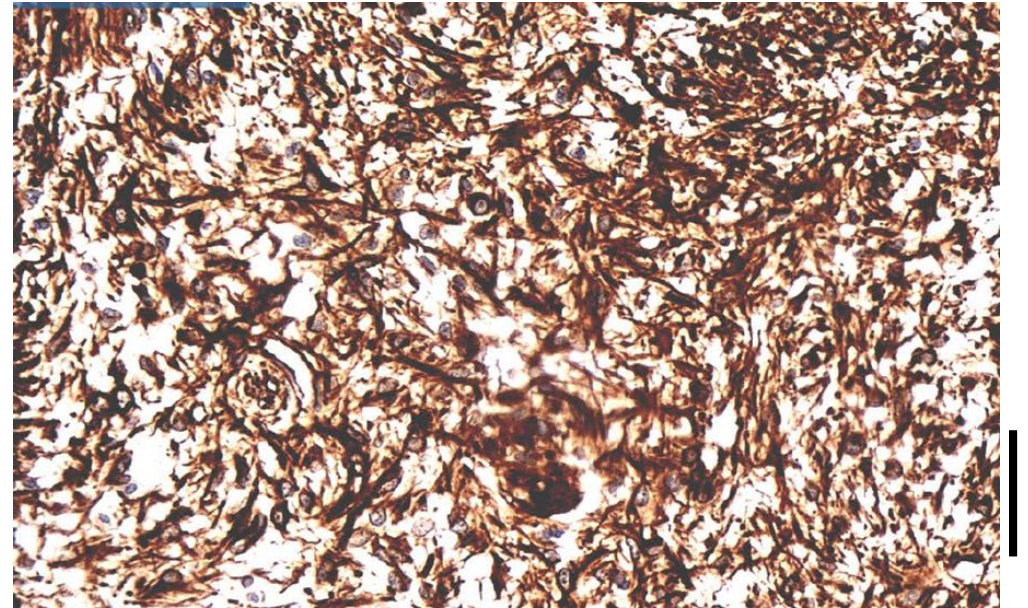
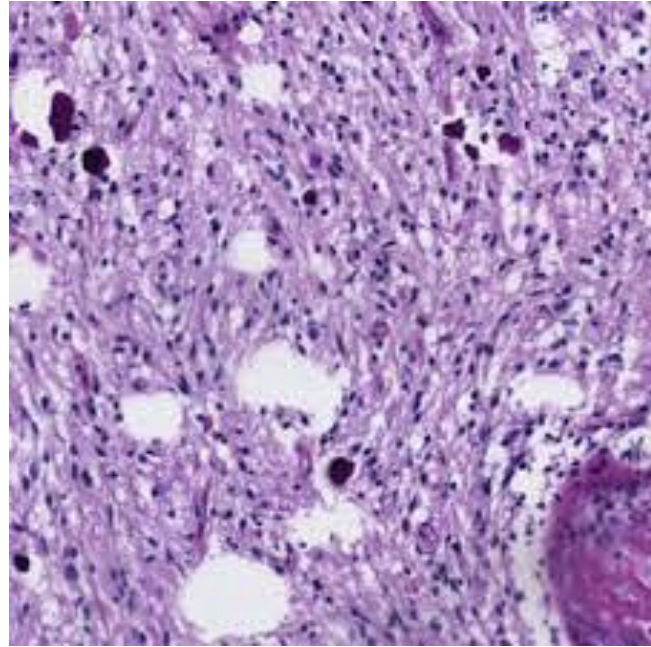
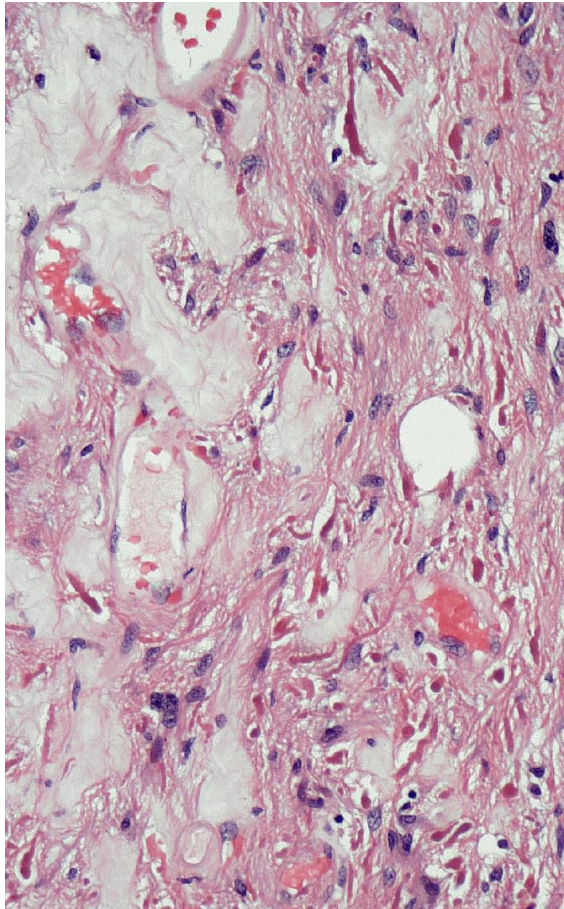
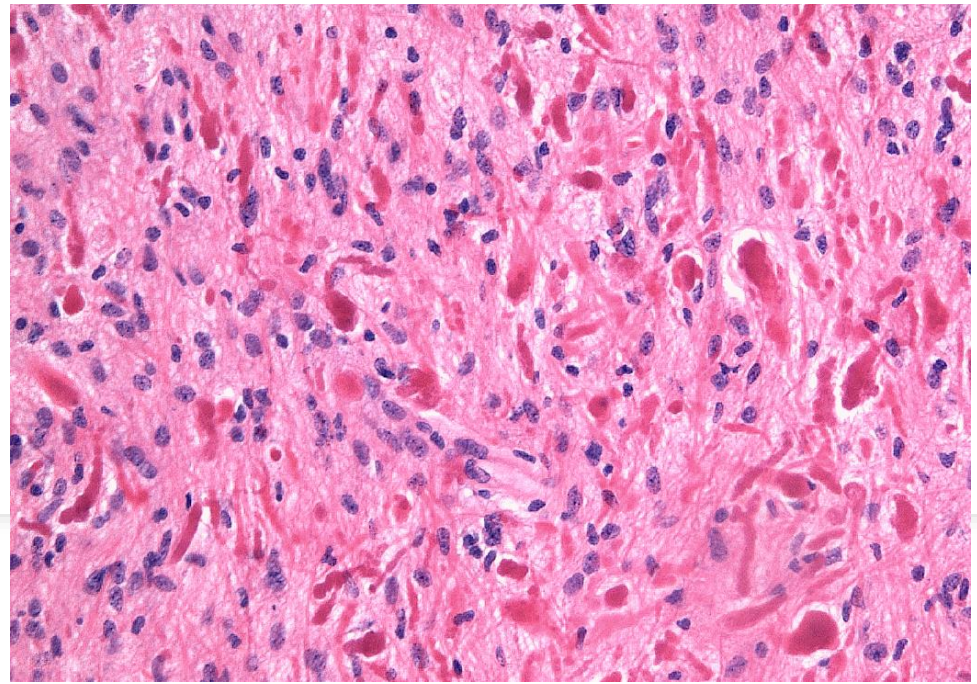
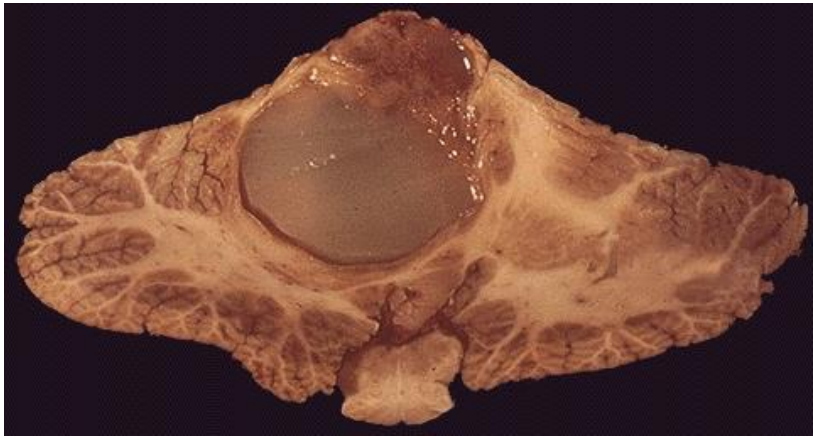
LOCALIZACION: cerebelo, mas vfrecuente en niños. Nervio óptico, quiasma, hipotálamo, ganglios basales, médula. En hemisferio cerebral son menos frecuentes y suelen verse más en adultos

CLINICA: depende de la localización. Trastornos visuales, cefaleas, endocrinopatías, hidrocefalia, signos neurológicos focales.

IMÁGENES: amplio espectro de presentación. 2/3 bien circunscriptos, quísticos con un nódulo mural que refuerza. Calcificaciones

HISTOLOGIA: celularidad moderada, fibras de Rosenthal, cuerpos granulares, no atipia. Grado 1

MOLECULAR: KIAA1549-BRAF fusión en relación a morfología permite el diagnóstico de astrocitoma pilocítico



Ependimomas: supra e infratentorial

LOCALIZACION:supratentorial (con o sin conexión con ventrículos)

CLINICA: jóvenes-niños. Déficets neurológicos, cefalas, nauseas, hidrocefalia. 6 meses evolución en general desde comienzo de síntomas. Peor pronóstico que los infratentoriales

IMÁGENES: lesiones con contraste irregular, quistes, calcificaciones.

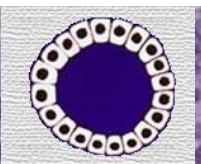
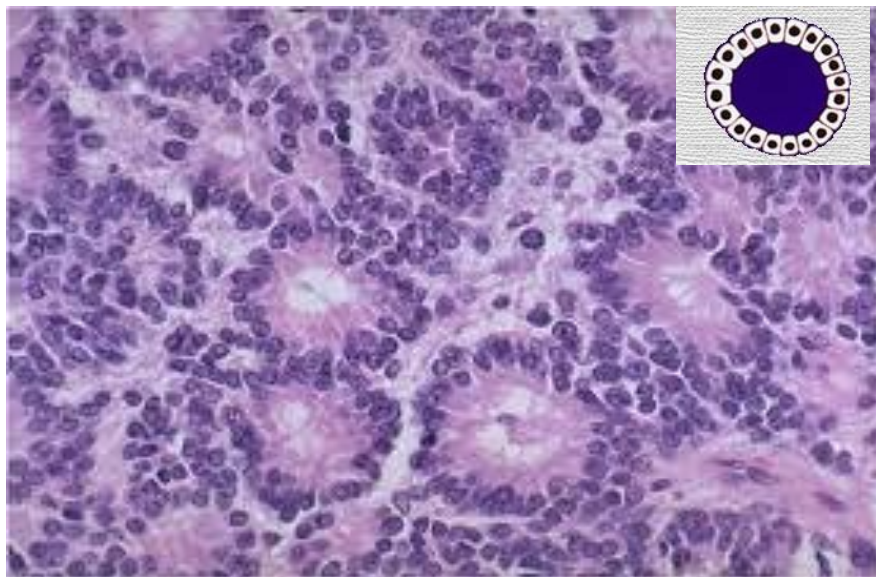
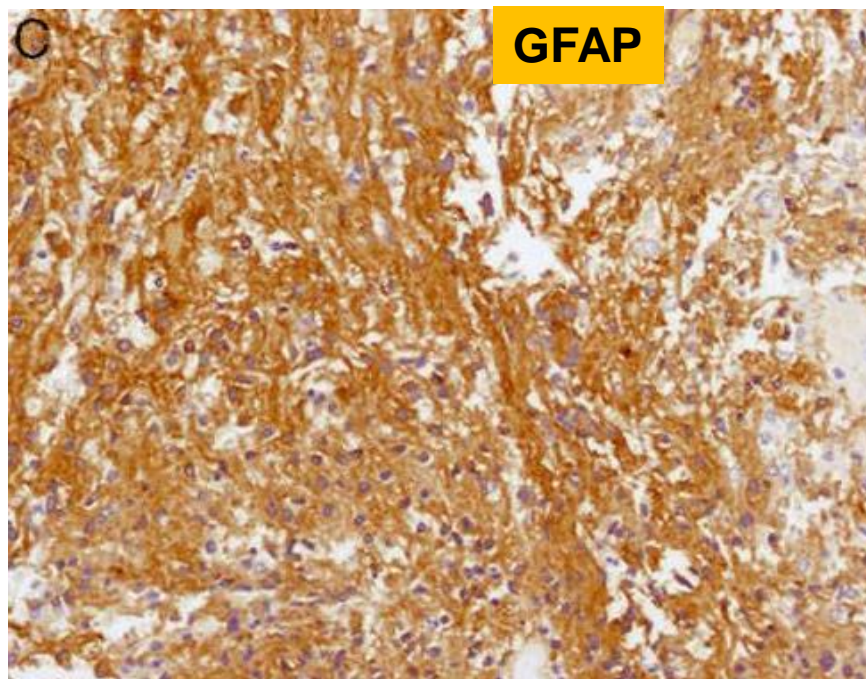
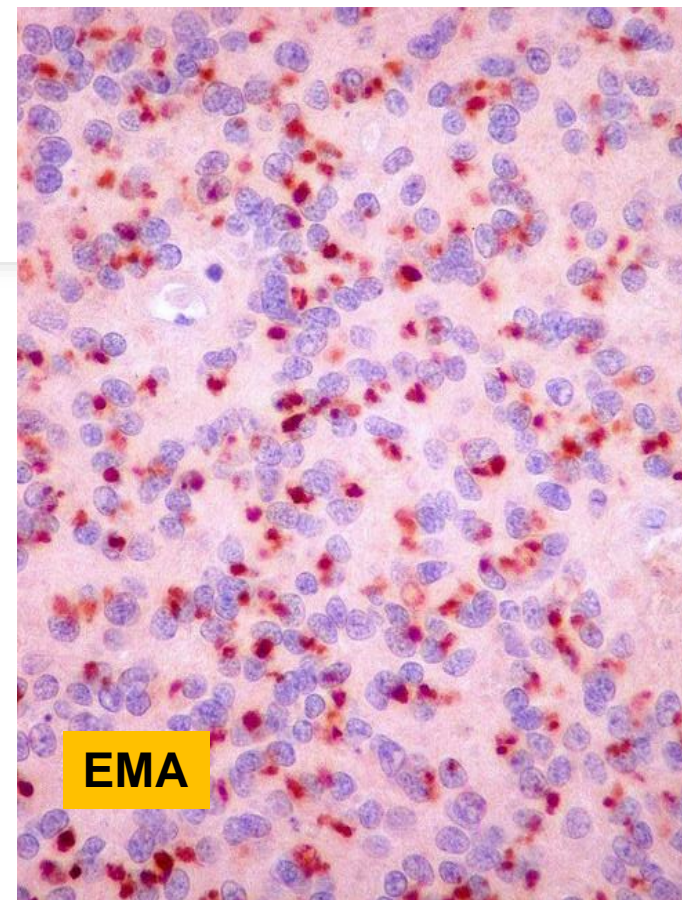
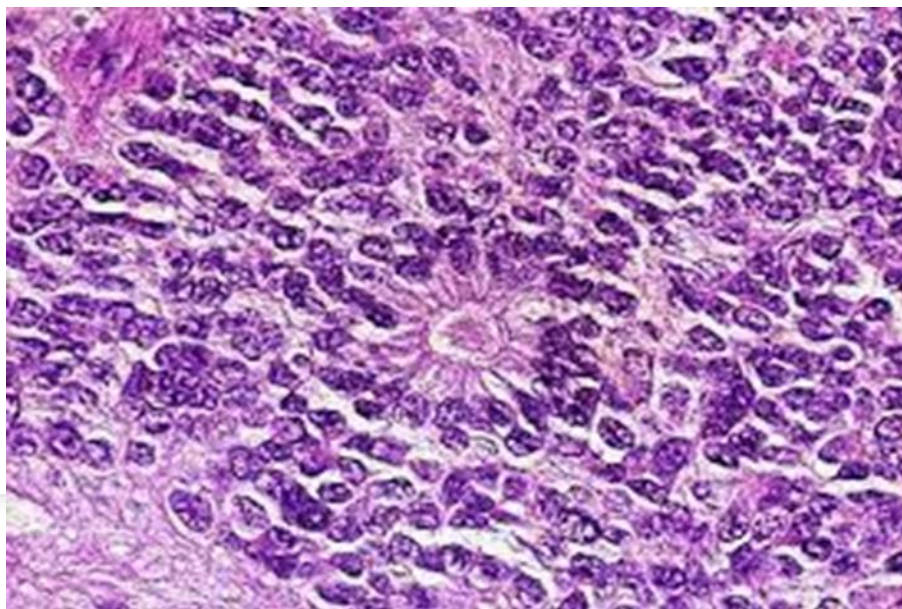
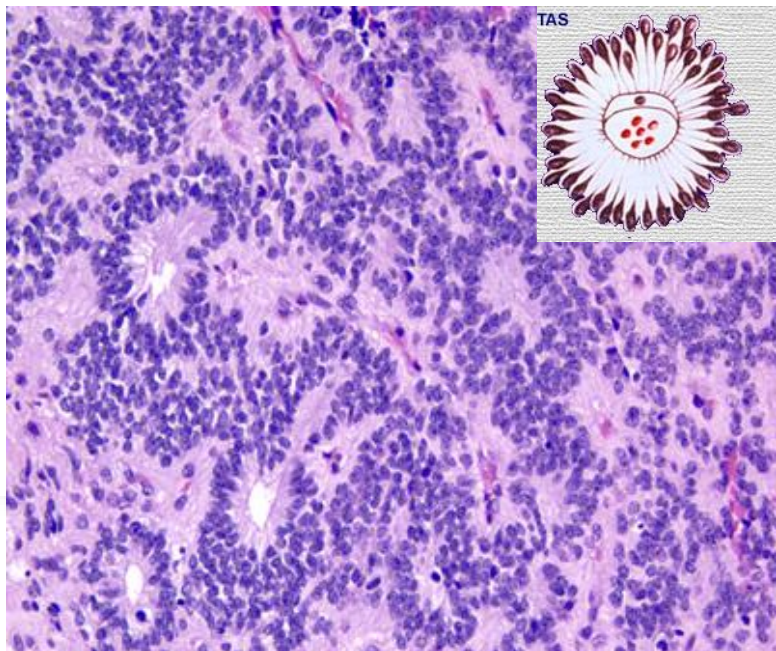
HISTOLOGIA: rosetas, pseudorosetas, hialinización vascular, células claras, Indicios de alto grado: pleomorfismo, aumento celularidad, mitosis, proliferación microvascular. Ependimoma 2 y 3

MOLECULAR: fusión ZFTA y YAP 1 negativas: EPENDIMOMAS NOS

fusión ZFTA positiva : EPENDIMOMAS SUPRATENTORIALES ZFTA FUSION POSITIVA.

ES EL DE PEOR PRONOSTICO

fusión YAP 1 positiva : mejor pronóstico comparado con otros.



Ependimomas infratentoriales

LOCALIZACION: infratentorial – 4to ventrículo, ángulo cerebro pontino

CLINICA: cefaleas, vómitos

IMÁGENES: lesión homogénea en 4to ventrículo, calcificaciones, quistes con nódulos murales con o sin refuerzo.

HISTOLOGÍA: similar al anterior. Grado 2/3

PERFIL MOLECULAR: no

VARIANTES: grupo A (PFA). Debe tener pérdida de K27me3 (negativo o escasas células) Grado 2 o 3. Peor pronostico que el B

Grupo B. Tiene retención de K27me3. Se da como valor de corte 80%.

Ependimomas espinales

LOCALIZACIÓN : medulares

Tres tipos

Ependimoma: similar a ependimoma cerebral. Son grado 2 o 3. Amplificación de MYCN ausente. Pronóstico relativamente favorable, depende del grado

Ependimoma MYCN amplificado. Son de alto grado: 3. Necrosis, proliferación microvascular....Pobre pronostico

Ependimoma mixopapilar: ependimoma on cambios mixoides, Grado 2. Buen pronóstico

		Age	Sex	CNS WHO grade	Molecular features	Outcome
Supratentorial	ST-SE		♂ ♂ ♂ ♀	1	Balanced genome	
	ST-ZFTA		♂ ♂ ♀	2 / 3	ZFTA fusions Chromothripsis CDKN2A and/or CDKN2B loss	
	ST-YAP1		♂ ♀ ♀ ♀	2 / 3	YAP1 fusions	
Infratentorial	PF-SE		♂ ♂ ♂ ♀	1	Balanced genome	
	PFA		♂ ♂ ♀	2 / 3	EZH2 mutations H3 p.K27M (K27M) mutations Chr. 1q gain	
	PFB		♂ ♀	2 / 3	Chromosomal instability	
Spinal	SP-SE		♂ ♀	1	Chr. 6q deletion	
	SP-EP		♂ ♂ ♀	2 / 3	NF2 mutations	
	SP-MP		♂ ♀	2	Chromosomal instability	
	SP-MYCN		♂ ♀		MYCN amplification (Chr. 2p)	

Meduloblastoma(embrionario)

LOCALIZACION: infratentorial.

CLINICA: niños, adolescentes. Raro en adultos.

IMÁGENES

HISTOLOGÍA (en general tumores de células azules, con atipia y alto índice mitótico) . Grado 4. Clásico, desmoplásico/nodular, con extensiva nodularidad, grandes células/ anaplásico. 4 TIPOS:

WNT ACTIVADO, SHH ACTIVADO (TP53 WT), SHH ACTIVADO (TP53 M), NO WNT NO SHH

PERFIL MOLECULAR: SHH activado : 4 grupos

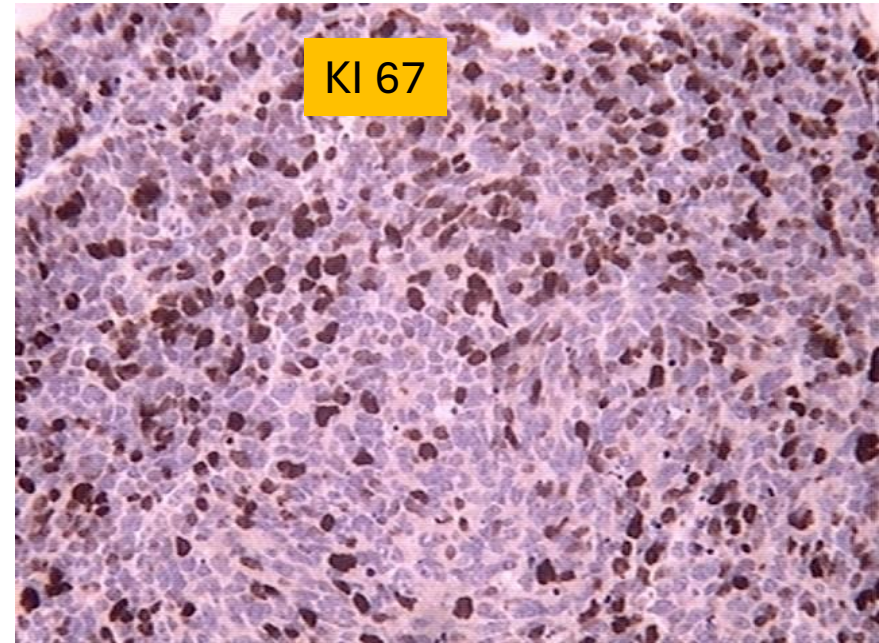
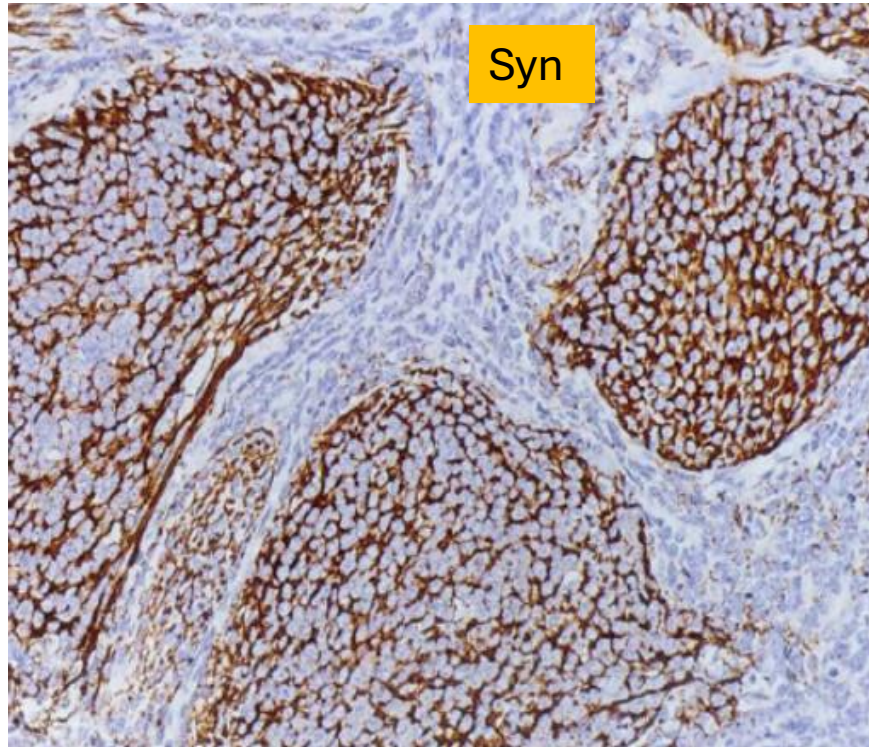
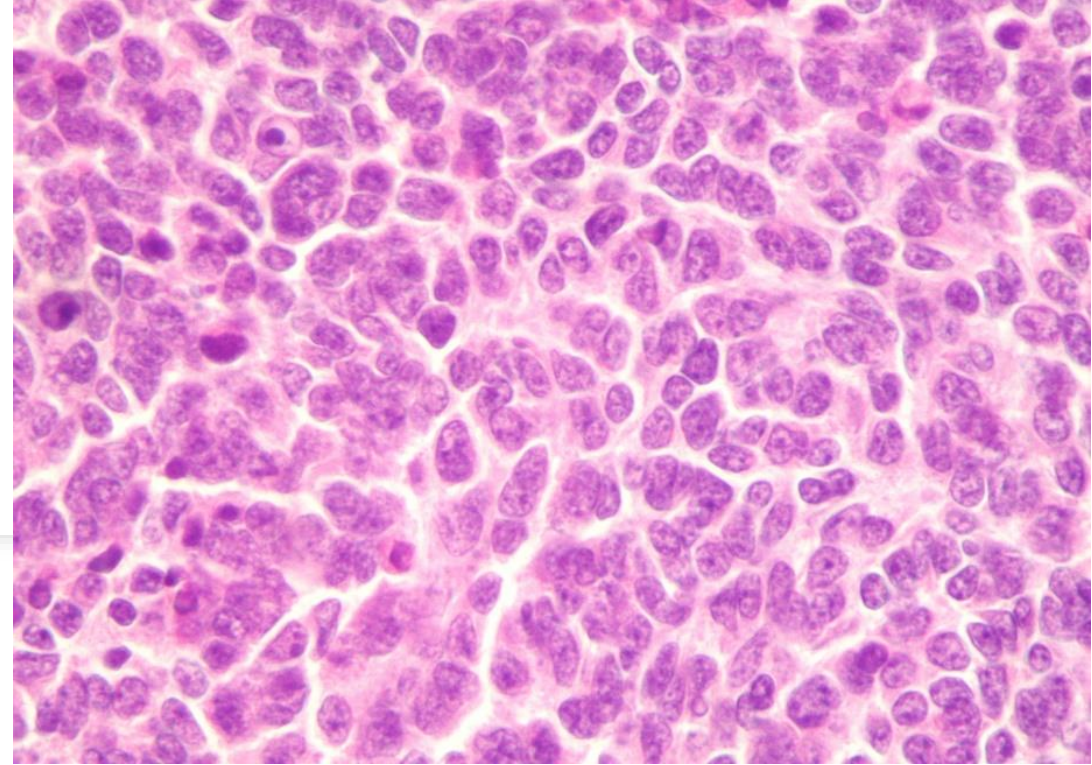
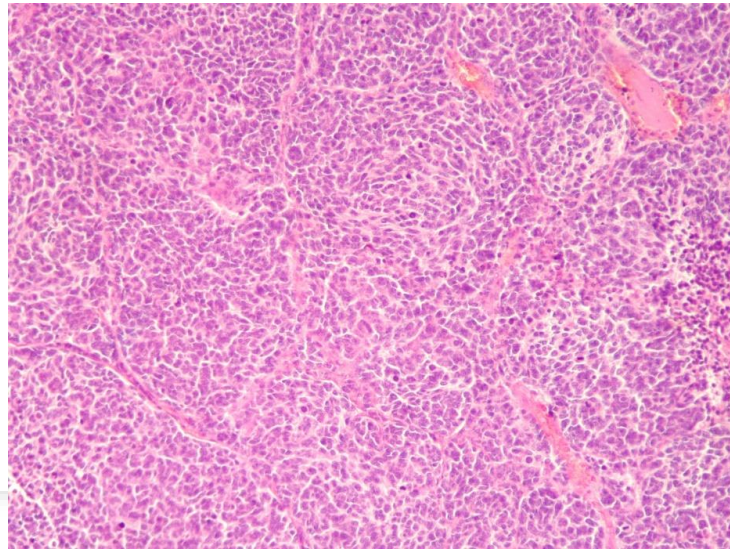
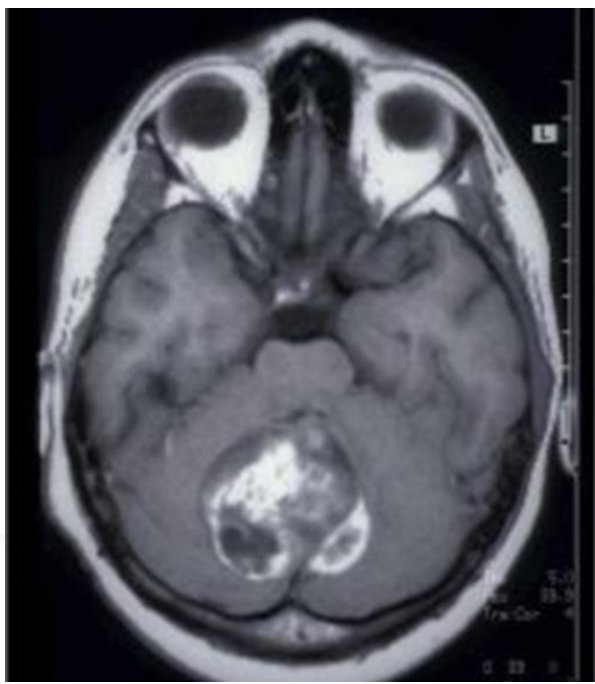
WNT activado: 8 grupos

WNT/non SHH: 8 grupos

Morfología y perfil molecular: factores pronósticos y predictivos.

- SHH Sonic hedgehog (erizo Sonic) proteína relacionada con la organogénesis de muchas vísceras
- En adultos: controla división de células madres. Implicada en el desarrollo de tumores

- **WNT (wingless: sin alas)** proteínas : participan en el desarrollo humano y animal (mosca fruta)
- **WNT activado** :protooncogen que estimula la oncogénesis. Beta catenina no se degrada por lo que se expresa en citoplasma y núcleo
- **WNT inactivado**: no estimula oncogénesis. La degradación de la β catenina se realiza ante la presencia de WNT inactivada.



GLIOMAS

- Supra e infratentoriales
- Adultos y pediátricos

ADULTOS:

Astrocitomas: IDH1 y ATRX y grado de OMS 2,3 y 4 y GBM wild type.
Determina agresividad y respuesta a tto.

Oligodendroglioma: IDH1 y ATRX. Coledcción 1p19q.
Grado OMS.

PEDIATRICOS:

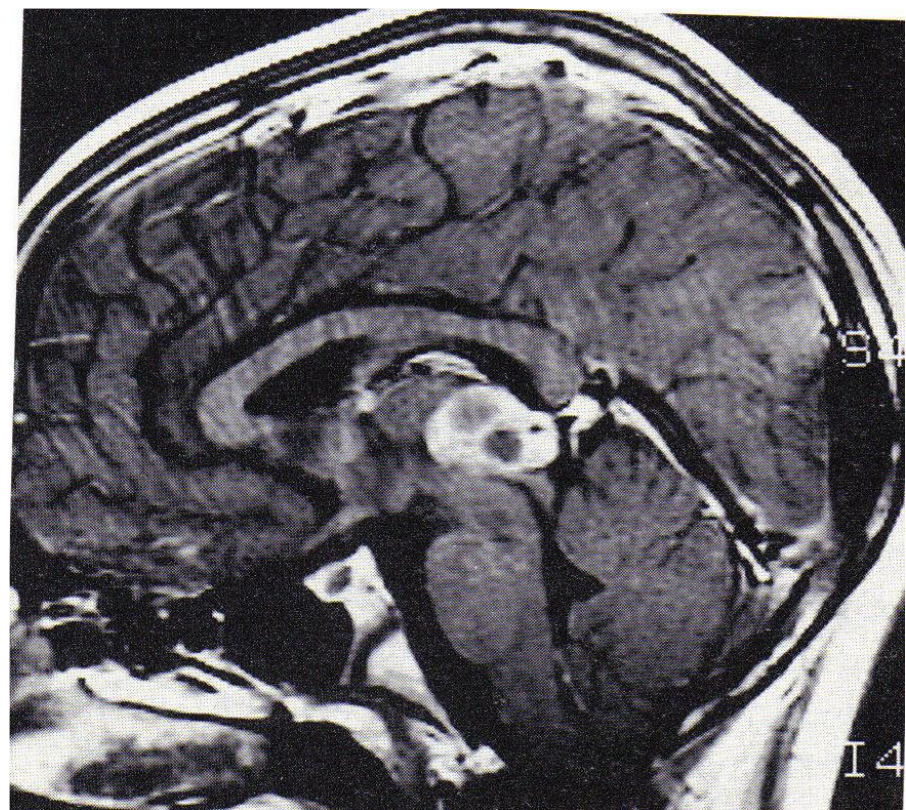
Pilocítico (circunscripto) : jóvenes. Grado 2. IDH1 fundamental.
Fosa Post.

EPENDIMOMAS: supra infratentoriales y medulares. Importante estatus molecular y grado porque establecen pronóstico

MEDULOBLASTOMA

- Embrionario
- Niños Jóvenes
- Infratentorial
- Tipo histológico y estatus molecular determinan pronóstico. Clásico y desmoplásico nodular mejor pronóstico que las otras
- Estudio de LCR

Niña con hipertensión endocraneana, hidrocefalia



TUMORES GERMINALES

TERATOMAS

GERMINOMA

CARCINOMA EMBRIONARIO

SACO VITELINO

CORIONCARCINOMA

TUMORES MIXTOS

CARACTERÍSTICAS

ASIENTAN EN LINEA MEDIA
PINEAL ELECCION

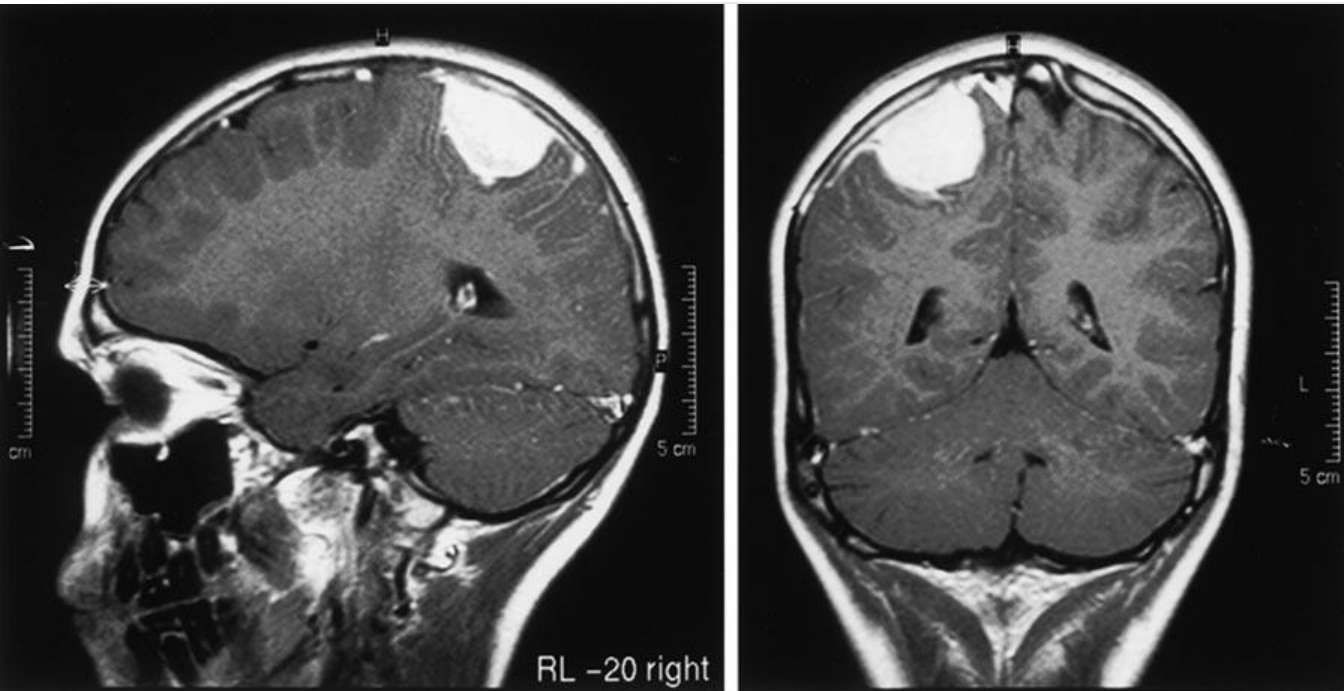
CUADRO HISTOLÓGICO SUGIERE
DIAGNÓSTICO

DEFINE IHQ

PRONÓSTICO:
TERATOMA EXCELENTE
GERMINOMA: RAD QT CURABLE

SIEMPRE SE SOLICITA MARCADORES TUMORALES !!!!

EXTRADURAL POR EXCELENCIA: MENINGIOMA



INTRACRANEAL, INTRAESPINAL, ORBITARIO

FRECUENCIA ALTA grado 1

ADULTOS

COMPRIME, DESPLAZA

GRADOS 1, 2 y 3: INVASION DEL PARENQUIMA,
MORFOLOGIA CELULAR, NECROSIS, MITOSIS

PRONOSTICO: EXCELENTE GRADO 1

OTROS EXTRADURALES:
HEMANGIOPERICITOMA, T DE PARTES
BLANDAS

PAPILOMA-CARCINOMA PLEXOS COROIDEOS

NIÑOS Y ADULTOS JOVENES

VENTRICULOS LATERALES, 3RO Y 4TO

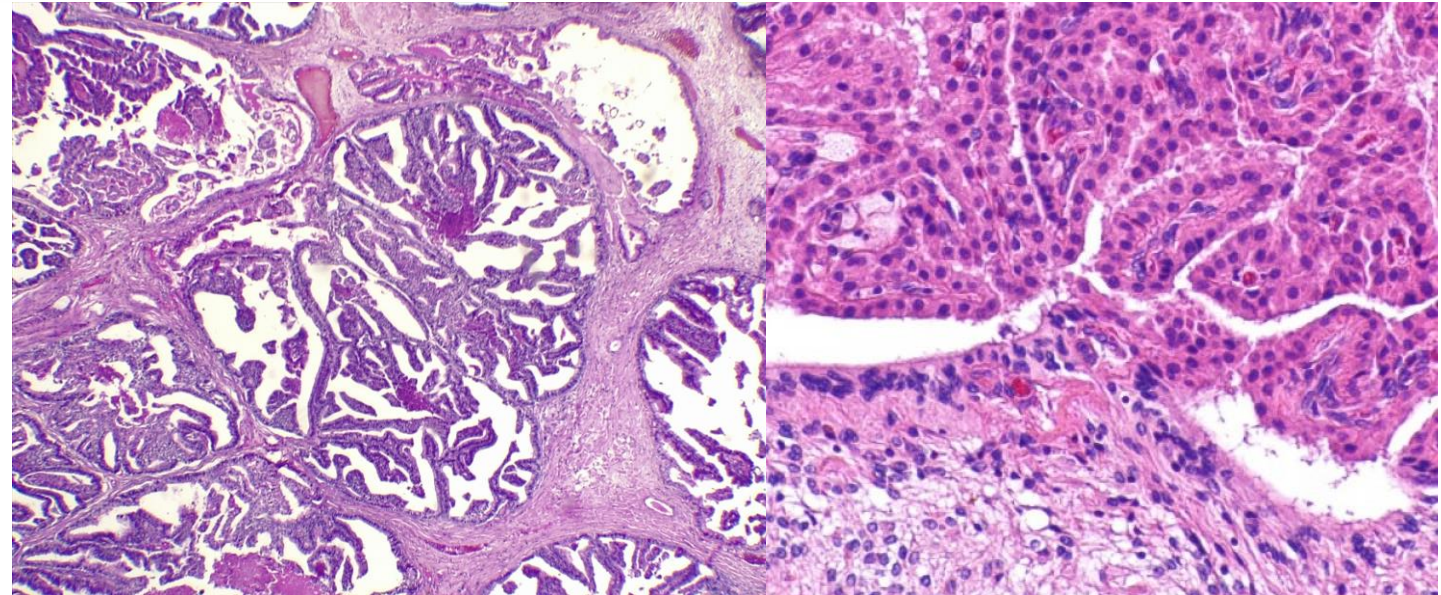
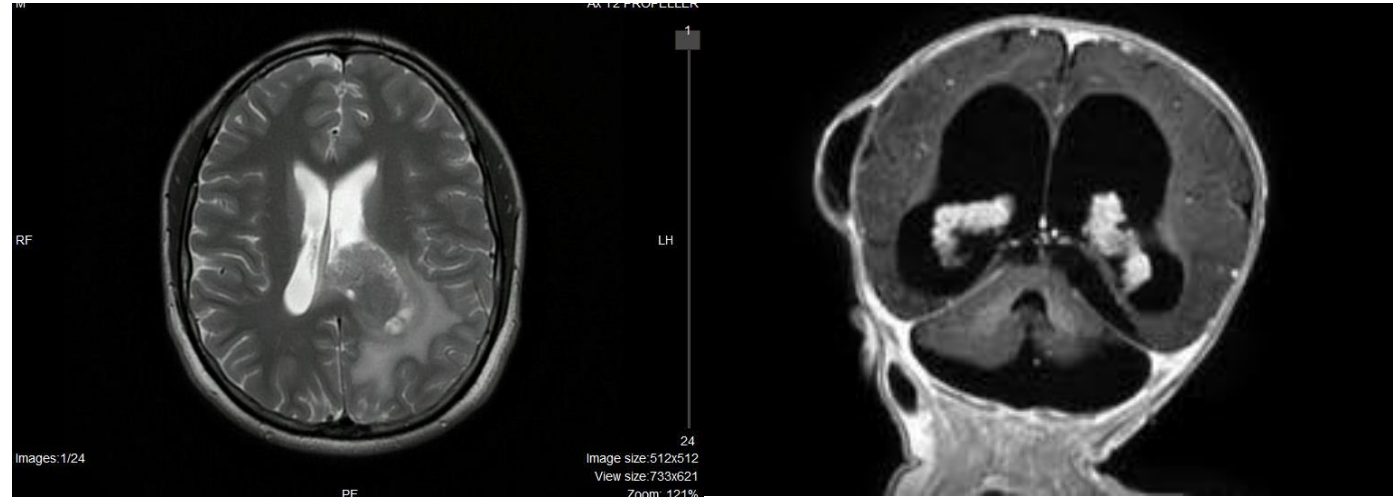
CLINICA: HIDROCEFALIA Y AUMENTO DE
PRESION INTRACRANEA

COPIA IMÁGENES DE LOS PLEXOS
COROIDEOS

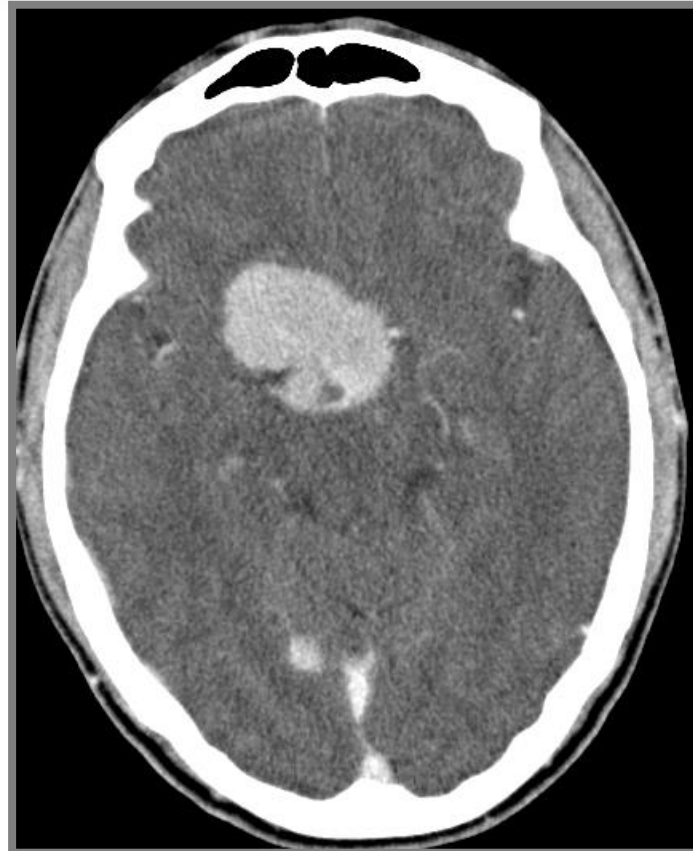
GRADOS 1, 2 y 3. DEPENDE DE ATIPIA,
NECROSIS, MITOSIS

DESCARTAR SIEMPRE METASTASIS

OTROS VENTRICULARES: NEUROCITOMA

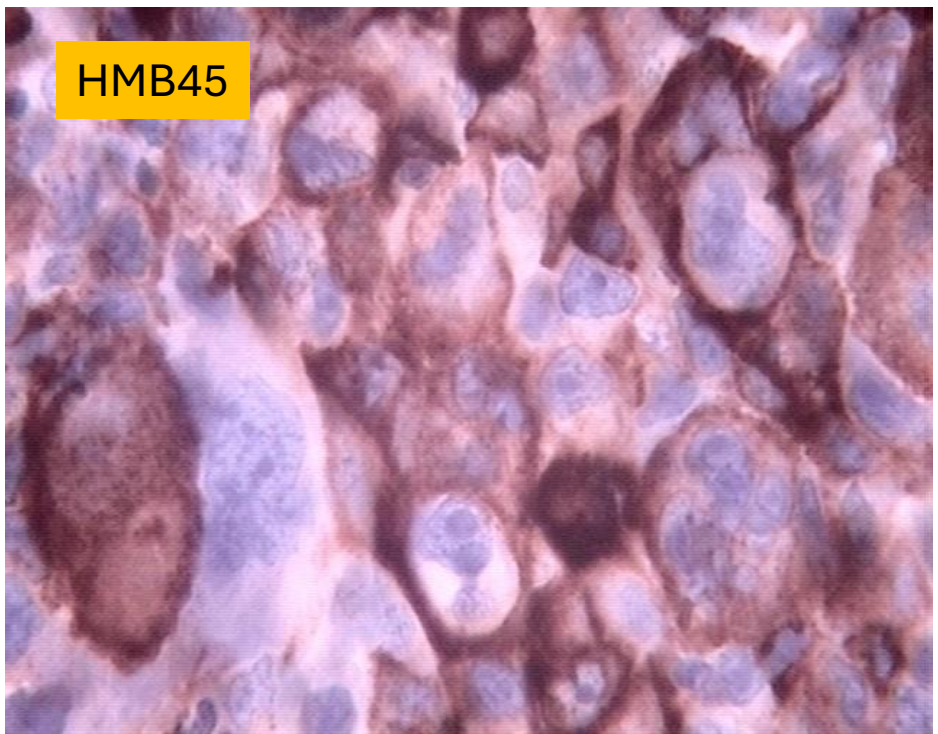
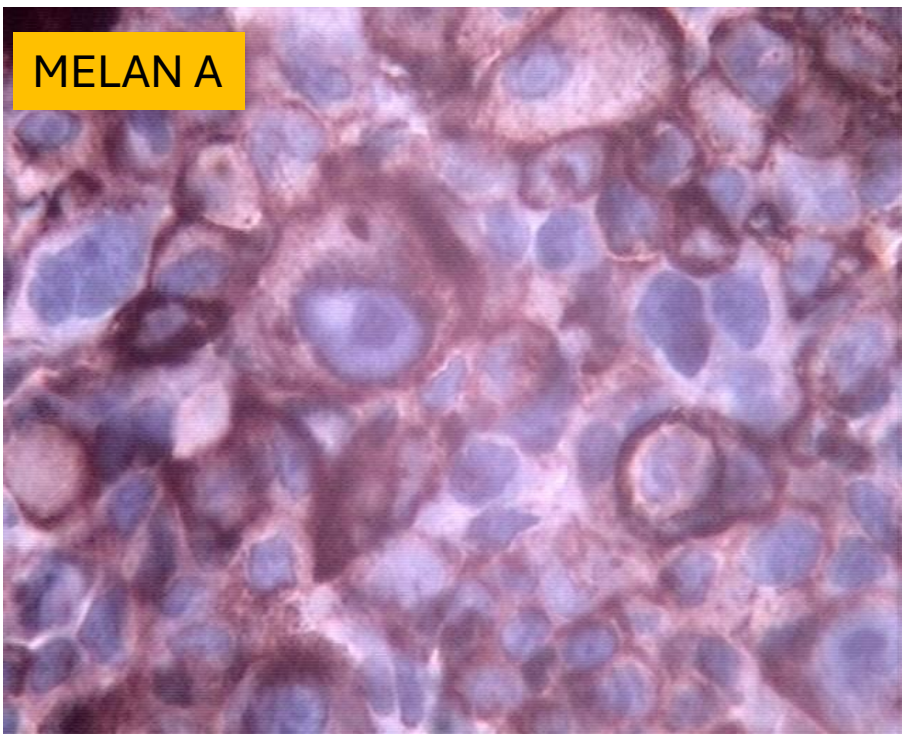
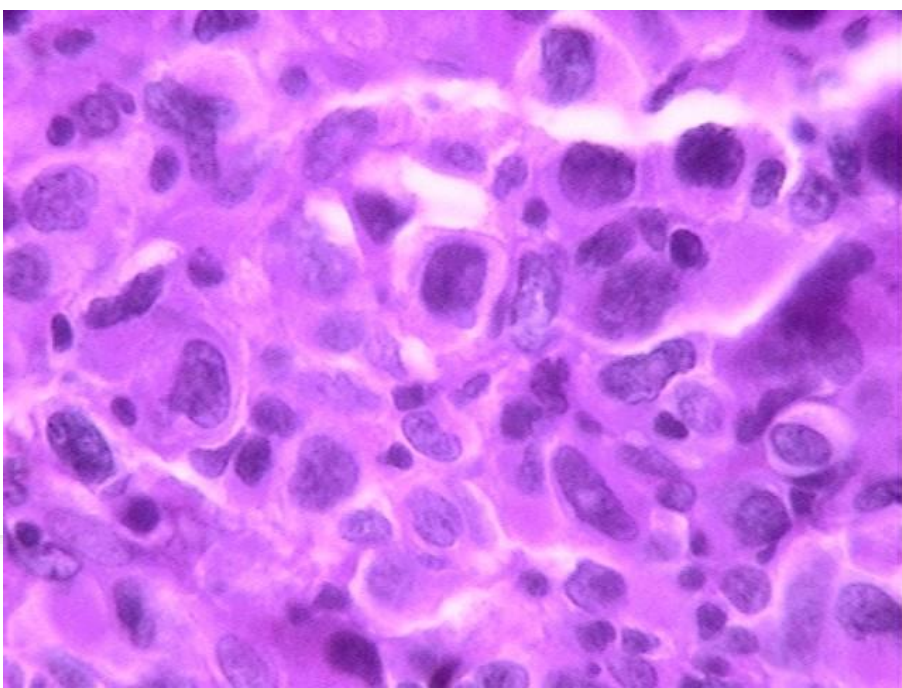


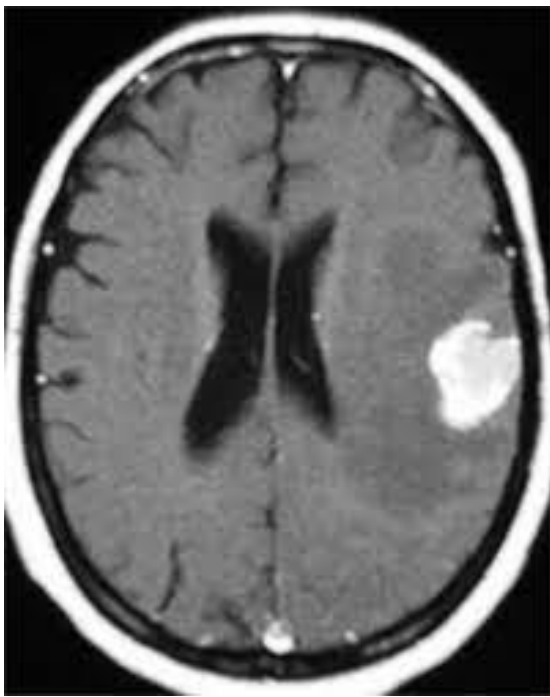
Paciente 70 años con cefalea, proptosis y pérdida de visión de ojo derecho. Inyección conjuntival ojo izquierdo



QUÉ OPINAN???????

QUE DIAGNÓSTICOS
DIFERENCIALES PLANTERÍAN?





METASTASIS MAS FRECUENTES

PULMON

MAMA

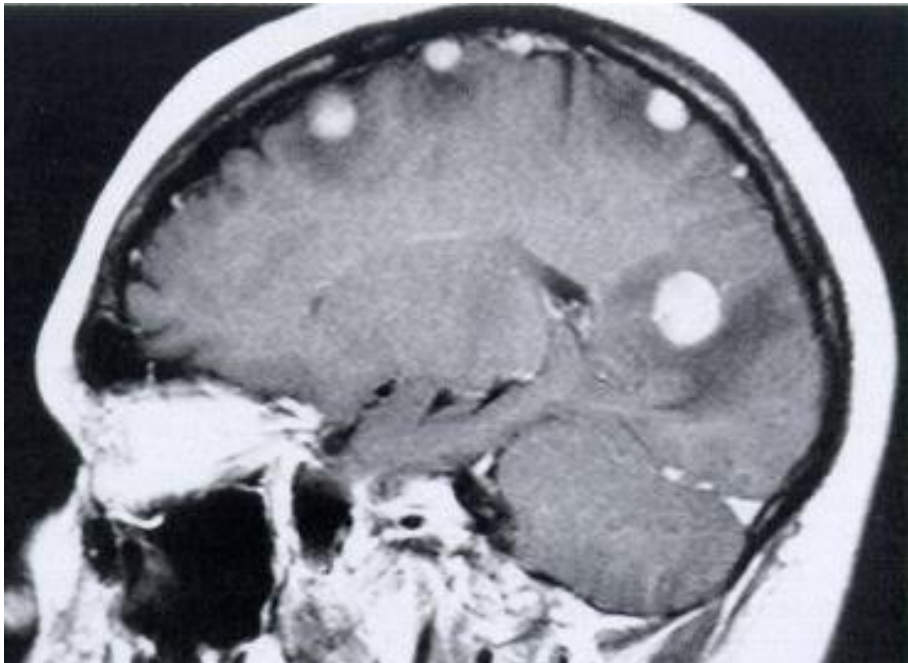
RIÑON

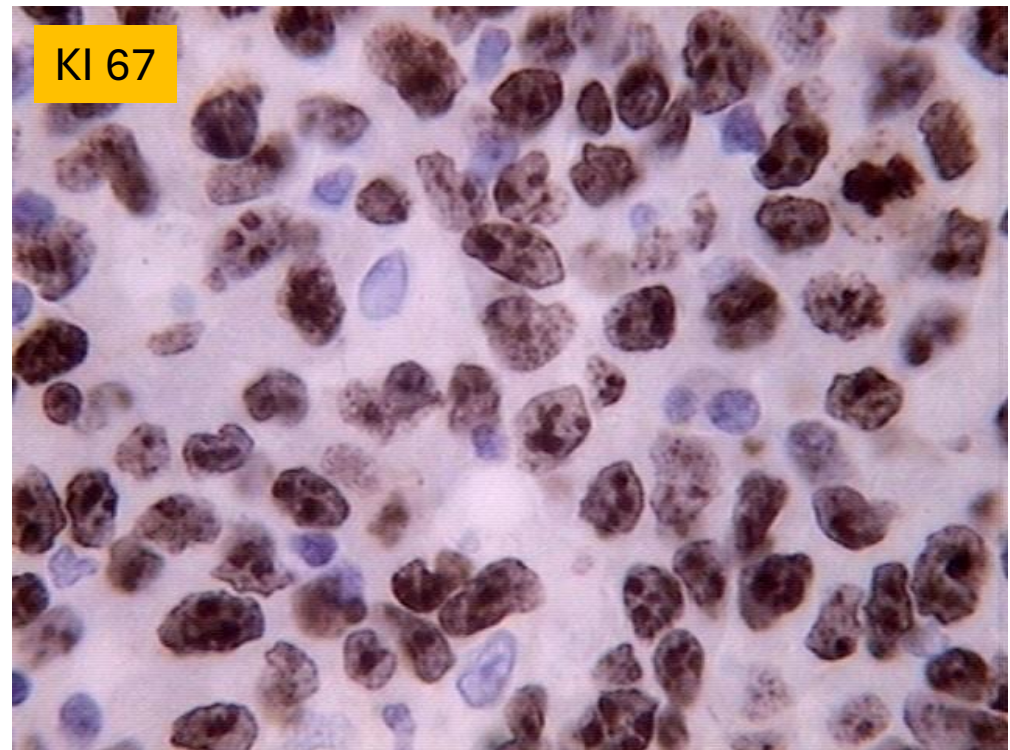
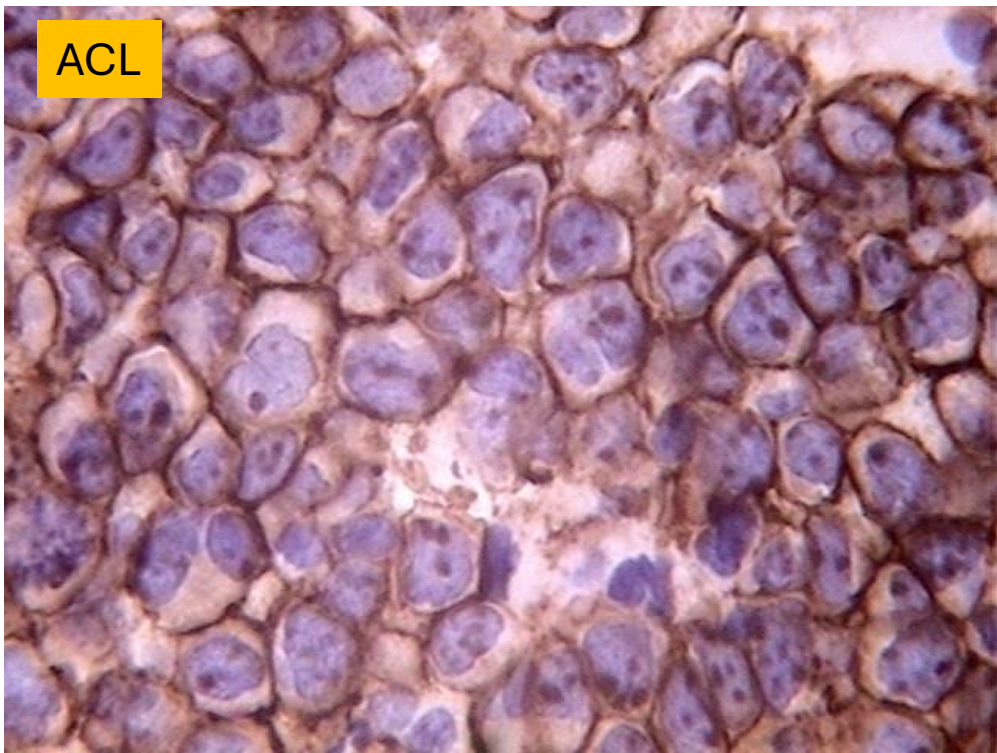
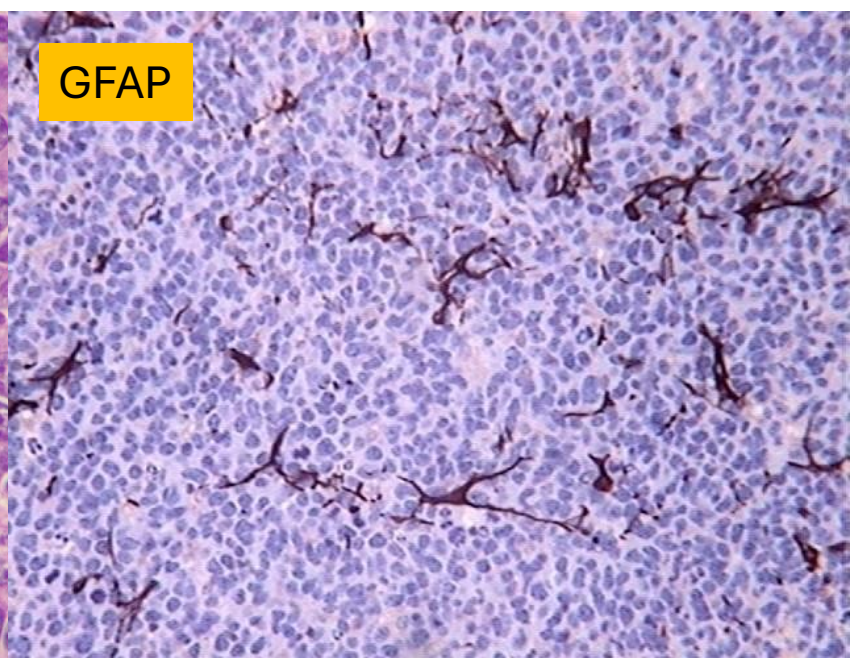
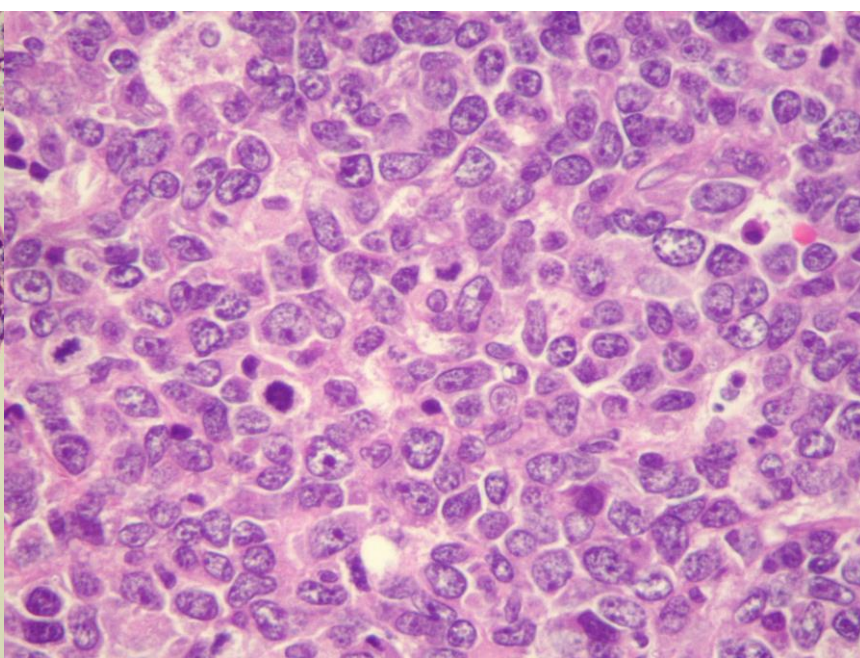
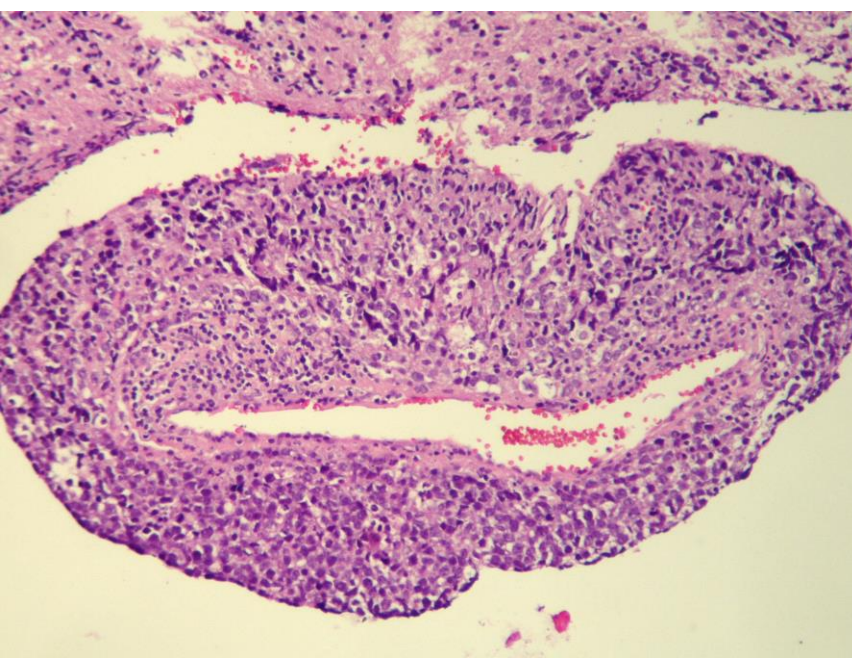
MELANOMA

TRACTO GASTROINTESTINAL

LINFOMAS

OVARIO





LINFOMA SNC: primario-mtt

- ❑ ADULTOS
- ❑ PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS (NO EXCLUYENTE)
- ❑ SUPRATENTORIALES
- ❑ CLINICA: SINTOMAS DEPENDIENTES DE LOCALIZACION
- ❑ BIOPSIA GOLD STANDART DEL DIAGNOSTICO. **SUSPENDER CORTICOIDES 20 DIAS ANTES !!!**
- ❑ GENERALMENTE TIPO B
- ❑ DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES: DEPENDE DE LAS IMÁGENES: MTT, PROCESOS INFLAMATORIOS, PATOLOGIA DESMIELINIZANTE, LEUCOENCEFALOPIAS (QUE SE ASOCIAN AL SIDA)

SABÉS LO QUE ES UN PATÓLOGO? SEAP

Es un médico especialista en Anatomía Patológica

Qué hacemos? Y cómo lo hacemos?

Hacemos diagnósticos para que nuestros colegas puedan instaurar el tratamiento más adecuado al paciente.

Le ponemos nombre y apellido a las enfermedades estudiando células y tejidos

Estudiamos permanentemente, nuevas clasificaciones y entidades y todos los avances tecnológicos

Qué utilizamos?

El microscopio y técnicas más sofisticadas: inmunohistoquímica, inmunofluorescencia, biología molecular

Quien nos ayuda?

El personal técnico que prepara el material para que podamos observarlo y nuestros colegas ofreciéndonos los datos clínicos que requerimos. No somos magos, sólo patólogos.

**PRIMUM
NON
NOCERE**

**Hipócrates?
Galeno?
Chomet?**

SCHWANOMA Y NEUROFIBROMA LO VEN DEL
ROBBINS



NO REVISTEN NINGUNA DIFICULTAD



SI ALGUIEN TIENE DUDAS ME PREGUNTA



2023nocito@gmail.com