

Madrid, 9 de mayo de 2012

USCAP
& AACR
HIGHLIGHTS

Avances en neuropatología

Marta Couce Matovelle
Hospital Universitari Son Espases

Dr. Aurelio Ariza
Dra. Dolores Bautista



Sobre Gliomas de alto grado

[1779] SOX2 Immunoexpression in High-Grade Gliomas: Potential Marker for Targeted Therapy.

Gitika Aggarwal et al Georgia Health Sciences University, Augusta, GA

- Los genes SOX (SRY-like HMG box) representan una familia de cofactores de transcripción implicados en el control del desarrollo embrionario del SNC.
- Los autores revisaron 44 gliomas (grados 3 y 4 de la OMS)
- Este estudio demuestra la expresión de Sox2 en gliomas de alto grado (GBM), siendo indetectable en el cortex cerebral normal..
- **1618] SOX2 Expression and EGFR Amplification Are Present in the Invasive Border of Glioblastoma and Could Be Used as Good Markers To Differentiate Tumor Cells from Reactive Glia. (Miguel A Idoate et al USCAP, San Antonio 2011)**
La expresión de Sox2 en los márgenes de GBM así como la expresión EGFR se pueden usar como marcadores para diferenciar periferia tumoral de glia reactiva.

1780] Molecular Genetic and Clinical Characteristics of Glioblastoma with Oligodendroglial Component (GBM-O).
Christina L Appin, et al Emory University Atlanta, GA

- El GBM con componente oligodendroglial, grado IV de la OMS (GBM-O) es un subtipo de GBM de reciente incorporación (OMS 2007) del que se sabe poco de sus características clínicas y moleculares.
- Los autores seleccionaron 252 GBM entre los años 2008 y 2011. 31 (12%) se clasificaron como GBM-O. GBM-O afecta a pacientes más jóvenes, generalmente varones, en relación a los GBM clásicos.
- Tienen con menos frecuencia amplificación de EGFR y deleciones del PTEN, y con mayor frecuencia de 1p/19q co-del y de mutación de *IDH1*.

[1814] Impact of Oncogenic Alterations on *MGMT* Promoter Methylation Status in Glioblastoma (GBM).

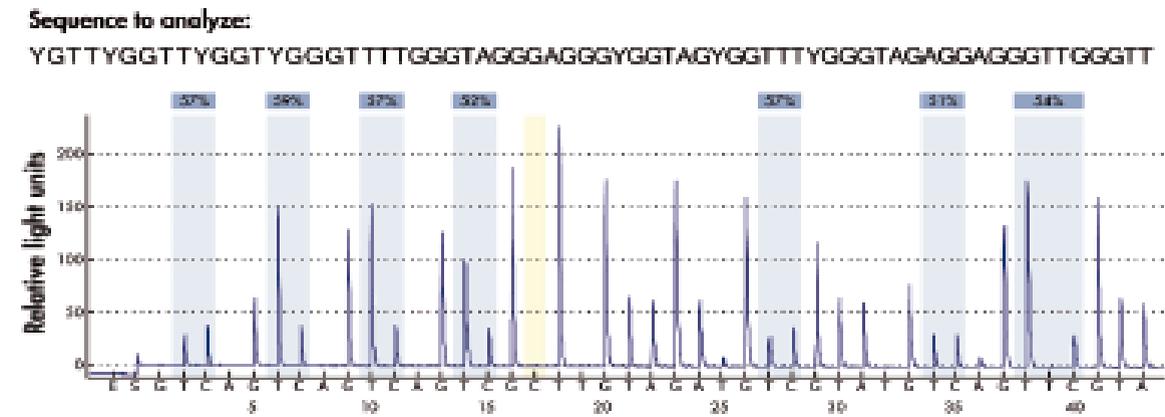
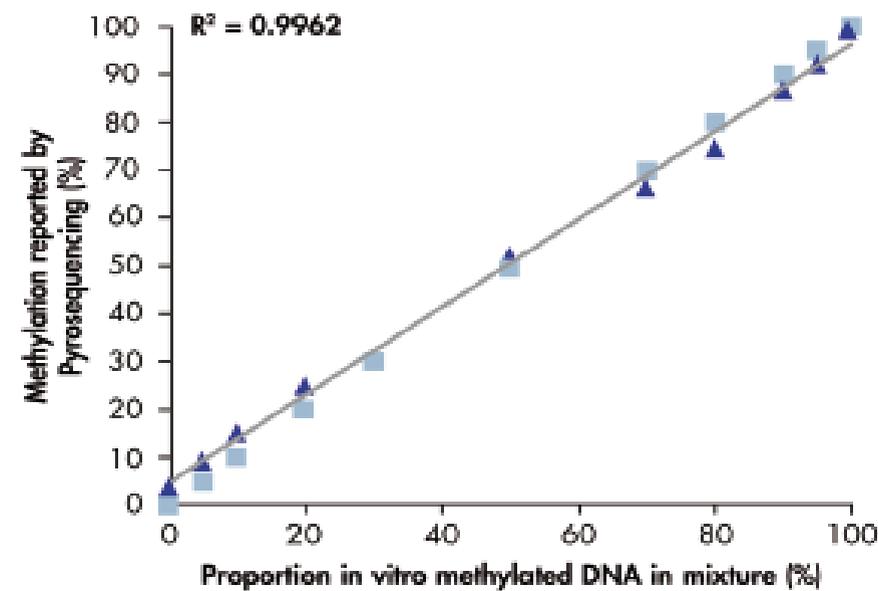
Yuan Rong, et al Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

- La transferasa de grupos metilo del ADN (*MGMT*) es un enzima reparador que antagoniza los efectos “crosslinking” de la quimioterapia en la posición O6 de la guanina.
- *La metilación del promotor de MGMT* aparece en ~ 40% GBMs, y se asocia con una mayor respuesta a la temozolomide
- En este estudio, se detectó metilación del promotor del *MGMT* en 55 de 120 (46%).
- metilación del promotor del *MGMT* en 25 de 45 (56%) casos con *EGFR* amp.
- metilación del promotor del *MGMT* en 9 de 13 (69%) casos con mutación de *IDH1* y en 44 de 96 (46%) sin mutación de *IDH1*

[1825] Quantitative Analysis of MGMT Promoter Methylation in Glioblastoma Multiforme.

Bin Yang, et al Cleveland Clinic, Cleveland, OH

- La metilación de MGMT en GBM induce mejor respuesta a temozolomida y la supervivencia media casi dobla a aquellos sin metilación.
- En este estudio, analizaron de forma cuantitativa el grado de metilación del promotor de MGMT en 43 casos de GBM y 10 casos control no neoplásicos. Utilizaron la plataforma Pyro Q96 en biopsias parafinadas.
- El punto de corte se situó en 10%, Se identificó metilación del MGMT en 33% (11/33) de los GBM y en ninguno de los no neoplásicos. El rango de metilación de las islas CpG se situó entre 33-95% con una media de 65%.
- La cantidad mínima de AND genómico necesario para detectar la metilación del promotor del MGMT mediante pirosecuenciación es de 100 ng (aprox. 3,000 células). Comparando este método con MSP, la pirosecuenciación es comparable en cuanto a sensibilidad con menos falsos positivos y permite la cuantificación de cada isla CpG.



[1805] Morphologic Correlates of the Alternative Lengthening of Telomeres (ALT) Phenotype in High Grade Astrocytomas

Doreen N Nguyen et Johns Hopkins Medical, Baltimore, MD

- Hay subtipos de cáncer que demuestran métodos alternativos de mantenimiento de telómeros independientes de la telomerasa (ALT) dando lugar a telómeros anormales.
- Se ha visto una frecuencia elevada de ALT en gliomas, particularmente asociados a mutaciones de los genes de ATRX y DAXX que participan en la remodelación de la cromatina.
- Se evaluaron 117 astrocitomas de alto grado .
- Los estudios moleculares e inmunohistoquímicos se realizaron mediante tissue microarrays:
 - ALT se identificó en 40 casos
 - El fenotipo ALT se correlacionó con la presencia de IDH1 mutado.

Sobre Gliomas de bajo grado

1787] The Troubling Differential Diagnosis of Extracerebellar Pilocytic Astrocytoma with Atypical Features and High-Grade Pediatric Glioma: Clinical, Histopathologic and Molecular Analyses of 16 Cases

Matthew Cykowski, et al University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK

- 10 AP (9 atípicos 1 anaplásico , 8 extracerebellar, 4 recurrentes) y 6 pGBMs (1999-2011).
- No se detectaron mutaciones de *IDH1* o *IDH2* y sólo una mutación. *BRAF V600E* en un AP extracerebellar.
- AP con apariencia atípica/anaplásica y pGBMs se diferencian en: presencia de mitosis atípicas y en el índice de proliferación Ki67 . La presencia de necrosis con pseudoempalizada nuclear es específica de los pGBM .
- Sin embargo, existen muchos rasgos histológicos y moleculares comunes..

[1797] Pilocytic Astrocytomas with Infiltrating Patterns of Growth Carry a High Rate of BRAF V600E Mutation.

Gokul Kandala et al Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA

- Los astrocitomas pilocíticos muestran dos frecuentes alteraciones del oncogen BRAF:
 - la mutación V600E
 - y un mecanismo alternativo de activación del gen BRAF : la presencia del gen de fusión BRAF-KIAA1549 con duplicación de 7q34.
- El grupo estudió 19 casos de AP con patrón de infiltración y encontraron:
 - La mutación del gen BRAF V600E se correlacionó con un patrón de infiltración en los AP no asociados a NF1
 - La mutación V600E y la duplicación del gen fueron mutuamente excluyentes excepto en un caso.
 - La duplicación del gen BRAF se demuestra en AP con patrón infiltrante y localizado.
 - Las anomalías del gen BRAF son raras en NF1

[1794] Pleomorphic Xanthoastrocytoma: A Single Institution Experience

Cristiane M Ida, Kiernan Mayo Clinic, Rochester, MN;

- Los PXA son raros y de pronóstico excelente.
- Actualmente no está claro si los PXA con rasgos anaplásicos “PXA with anaplastic features” (PXA-AF), deben equipararse a los AA (grado III de la OMS).
- Se revisaron 49 pacientes (66 tumores de 46 pacientes) y evaluaron criterios de anaplasia, incluyendo índice mitótico (MI) $\geq 5/10$ HPF, necrosis (N) y proliferación endotelial (EP).
- Supervivencia media libre de enfermedad a 5 años fueron de 95% y 82% (p=0.05) para PXA y PXA-AF respectivamente.
- Los autores sugieren que los PXA-AF pueden corresponder a un grado III de la OMS

[1815] *BRAF V600E* Mutation Is Seen in 50% of Adult Pleomorphic Xanthoastrocytoma with Anaplastic Features but Does Not Predict Prognosis for Individual Patients

Yao X Schmidt, University of Colorado Denver SOM, CO

- PXAs son otro tipo de glioma con frecuente mutación de *BRAF V600E*
 - Dias-Santagata *et al.* encontró un 60% de PXAs grado II y un 17% de PXA-As con la mutación
 - Schindler *et al.* identificó la mutación en 63-69% of PXAs grado II y 38% de PXA-As en adultos y en un 100% de los PXA-As pediátricos.
 - Se desconoce si la mutación tiene un valor pronóstico.
- Se revisaron 11 casos de PXA-A en adultos (18-68).
- Se estudió la presencia de la mutación de *BRAF V600E* por PCR y la IDH-1 mediante IHC
 - Se identificó la mutación *V600E BRAF* en 50% de los PXA-As
 - La mutación parece no tener un valor predictivo de supervivencia.
 - La mutación se ve en adultos y en pacientes jóvenes.
 - La IHC para IDH-1 se identificó en adultos con PXA-As.

Sobre otras áreas de la neuropatología

[1791] The Diagnostic Utility of Brain Biopsy in Patients with Clinical Suspicion of Encephalitis and Non-Enhancing CNS Lesions

Gillian L Genrich University of California at San Francisco

- Las manifestaciones clínicas de encefalitis son diversas y el diagnóstico diferencial, extenso.
- La biopsia cerebral es la última alternativa tras análisis de LCR y de neuroimagen poco fructíferos.
- Los autores, revisaron los archivos de patología con “sospecha clínica de encefalitis” entre 1989-2010 (130 casos **.El rendimiento diagnóstico en pacientes con anomalía radiológica difusa fue del 39%.**):
 - **Encefalitis no específica (NOS) en 79 casos**
 - **Encefalitis vírica específica en 28 casos,**
 - **Toxoplasma en 11 casos**
 - **Encefalitis paraneoplásica en 3 casos,**
 - **Encefalitis fúngica en 2 casos,**
 - **Encefalitis de Rasmussen's en 2 casos**
 - ***Balamuthia sp.*, *Pseudallescheria boydii*, larva migrans, tuberculosis ,encefalitis granulomatosa (NOS) (1 caso cada uno).**

[1818] Cavernous Angiomas in Chronic Epilepsy Associated with Focal Cortical Dysplasia

Elizabeth R Severson Cleveland Clinic, Cleveland, OH

- **En algunos pacientes con epilepsia, coexisten múltiples patologías, (eg: Displasia cortical Focal (DCF) adyacente a ganglioglioma o DNET).**
- **Ocasionalmente se ha descrito DCF, adyacente a un angioma cavernoso (AC).**
- **Se revisaron 146 biopsias de AC entre 1989, y 2011 (189 casos cualificaron para estudio) .**
- **DCF se clasificó según los criterios de Palmiini et al (Neurology 2004;62(Suppl 3)S2-8).**
- **DCF se identificó en 13 de 18 casos (72.2%).**
 - **La asociación de DCF y AC es frecuente en pacientes con epilepsia crónica**
 - **El tipo de DCF varía pero es generalmente Palmiini type I.**

[1807] Efficacy of Transplant Media for Muscle Biopsy Sample Preservation

Kunle O Ojemakinde, Jon D Wilson. Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, LA

- Una de las limitaciones del estudio de una biopsia muscular es el intervalo de tiempo entre la toma de la biopsia y la congelación de la muestra en isopentano en baño de nitrógeno líquido (preserva la bioquímica y los ácidos nucleicos del tejido).
- Se obtuvieron biopsias de músculo esquelético procedentes de amputaciones. Las biopsias se dividieron en 5 porciones en diferentes medios de transporte utilizados para preservar los órganos explantados de donantes (“Belzer UW Cold Storage Solution” and “Lifor ACF perfusion media”), y fijador Carnoy's fixative .
 - El medio de transporte para preservar órganos para trasplante puede representar una solución fácil y viable para preservar las biopsias musculares y trasladarlas a centros de referencia para su estudio.

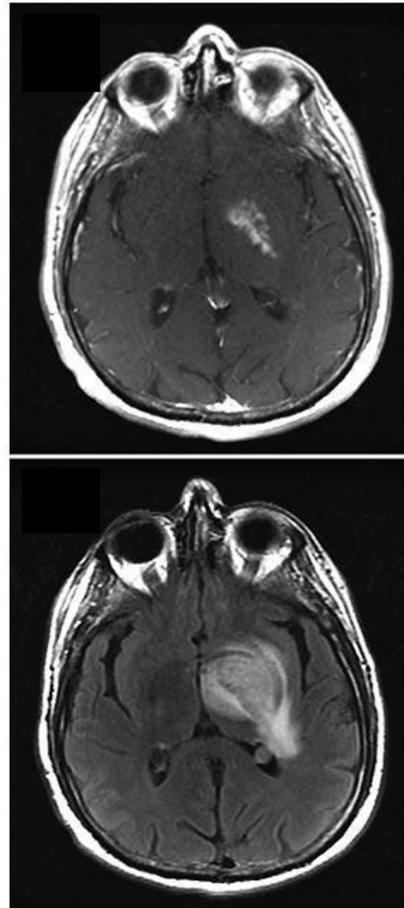
Sobre la conferencia de casos de neuropatología



Specialty Conference- Case 2

Rebecca D. Folkerth - Brigham & Women's Hosp, Boston, MA

- Axial T1 with gadolinium
 - 3cm lesion with nodular signal heterogeneity
- Axial FLAIR
 - Increased relative cerebral blood volume, moderate vasogenic edema, and 7mm midline shift



- Resumen Clínico:

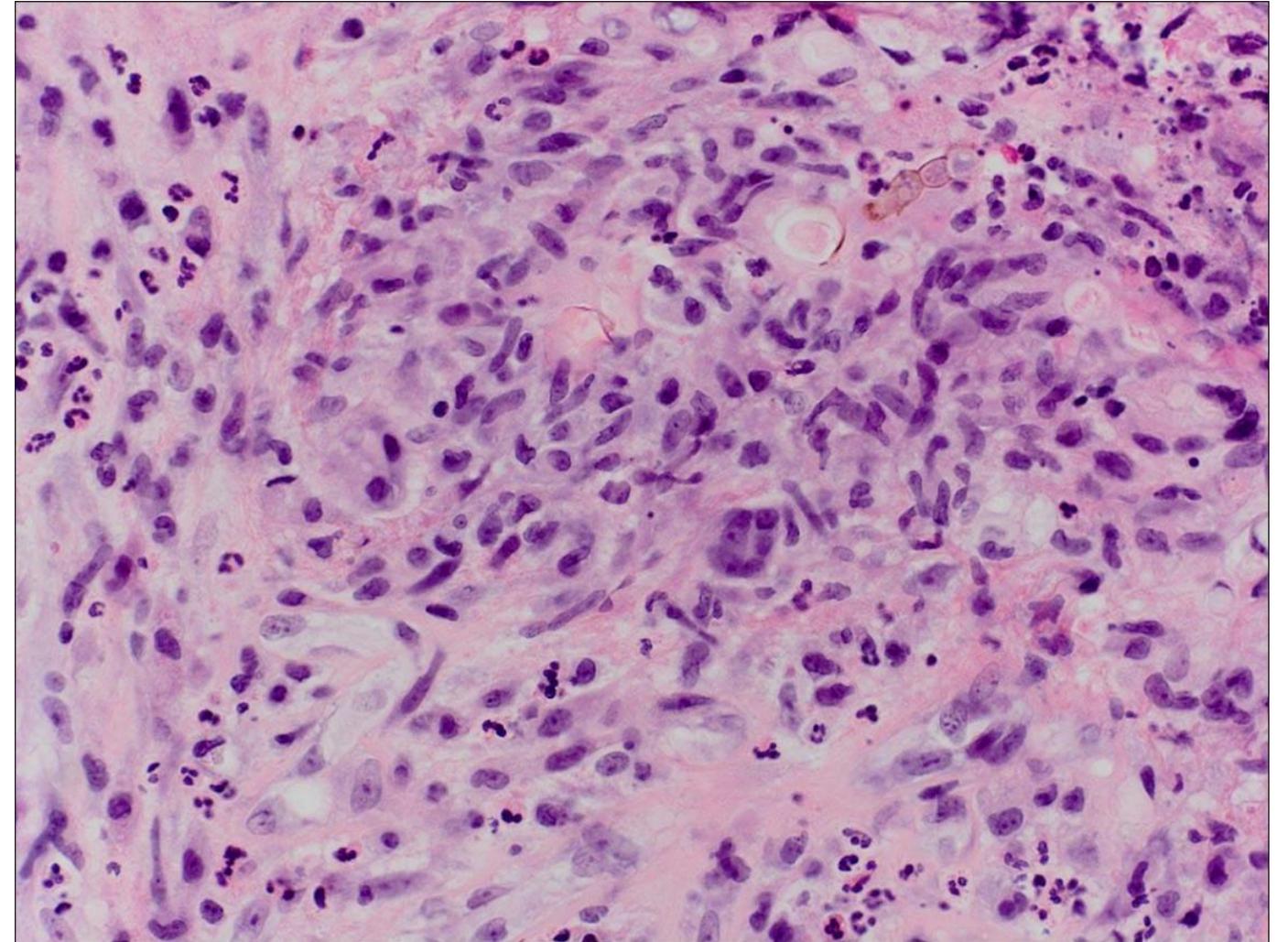
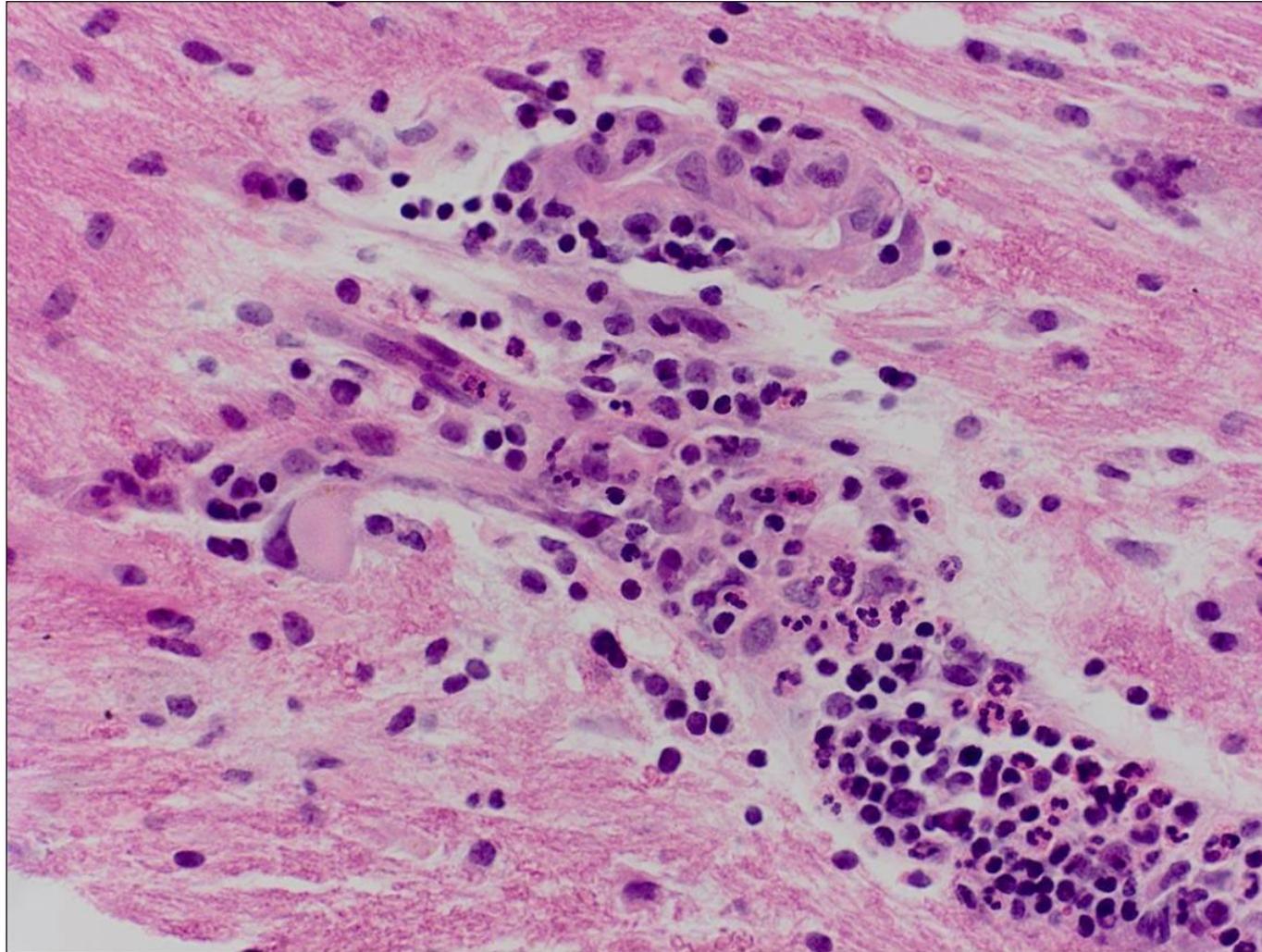
55yo M con cardiomiopatía hipertrófica, post transplante cardíaco hace 6 semanas.

Trabajaba en un colegio como profesor de carpintería.

A tratamiento con: mycophenylate mofetil, prednisone, y cyclosporine

Presenta dolor de cabeza frontal de 2 dias y letargia.

Specialty Conference- Case 2

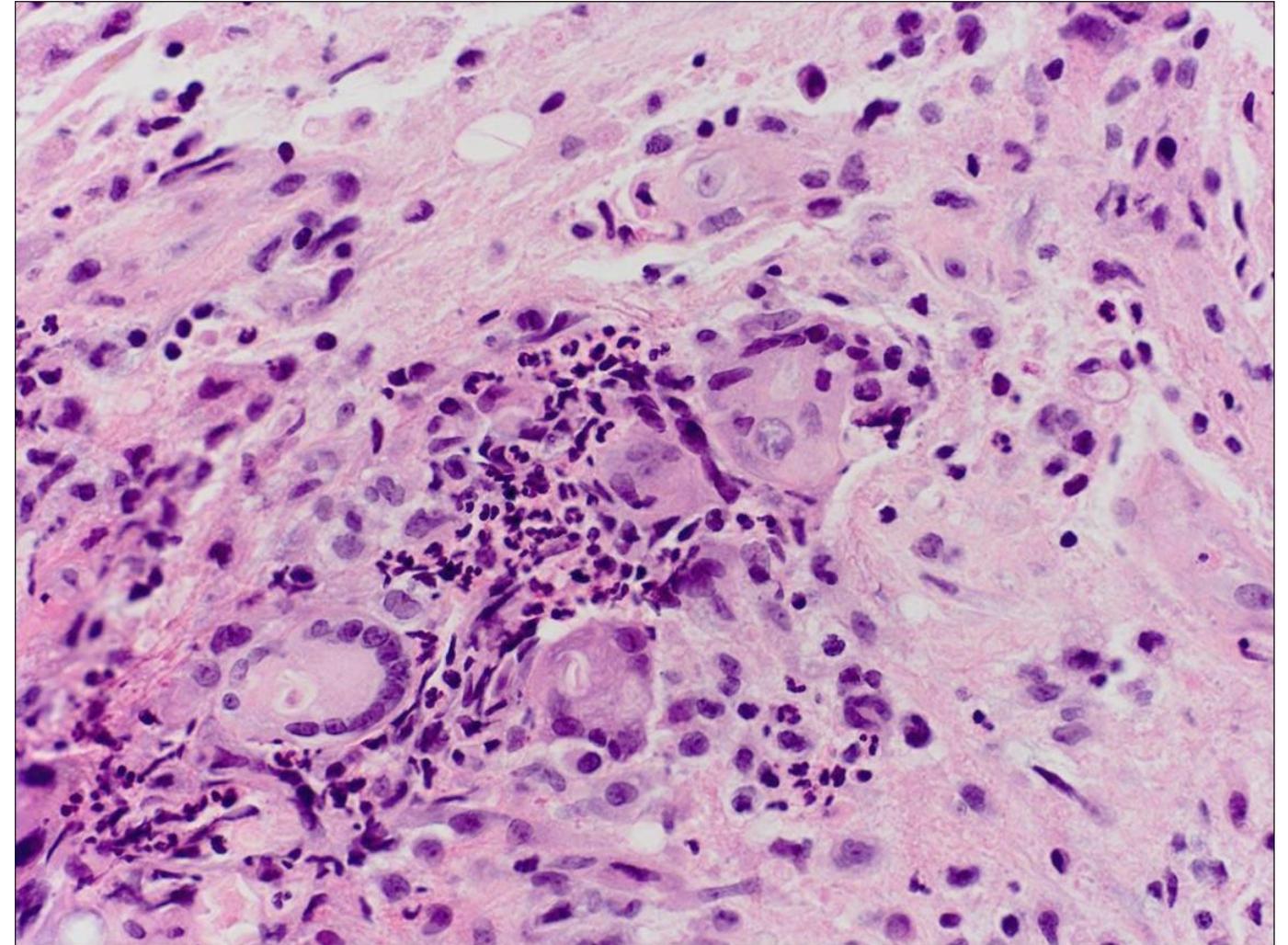


Specialty Conference- Case 2

Diagnóstico:

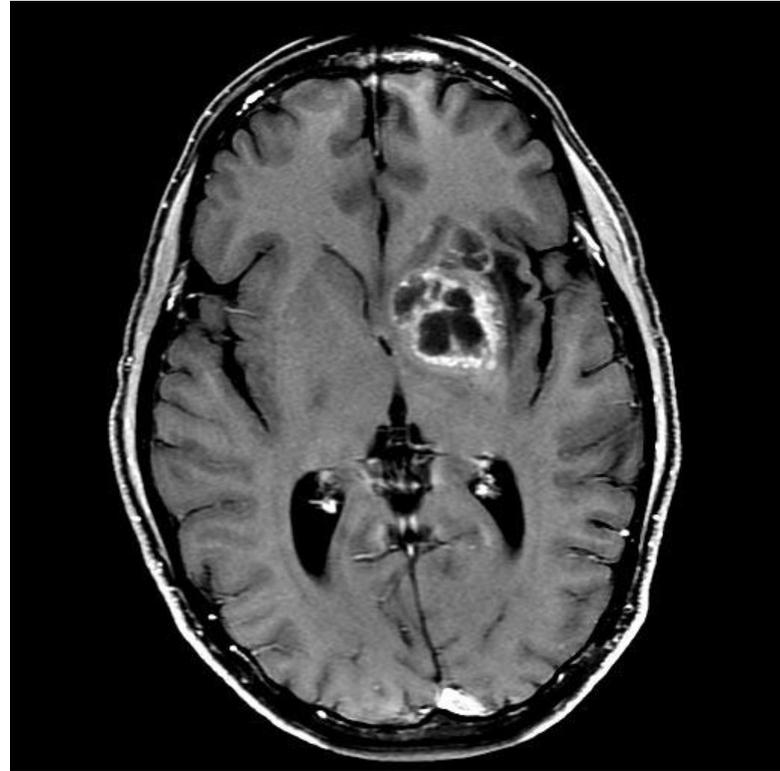
Phaeohyphomycosis cerebral debida a *Bipolaris Spicifera*

- Phaeohyphomycosis es una infección causada por un hongo pigmentado ("dematiaceous").
- Estos organismos contienen melanina y dan lugar a una lesión pigmentada en la piel.
- El agente infeccioso se encuentra en la tierra y en madera y afecta frecuentemente a granjeros.
- La vía de contagio es por inhalación-
- Es neurotrófico y afecta cualquier región cerebral, formando abscesos
- Phaeohyphomycosis no es una infección oportunista .
- En TAC y RNM aparece como una lesión captante de contraste en anillo que trae el DD con glioma o metástasis.
- La biopsia y cultivo es el único método para el diagnóstico definitivo.

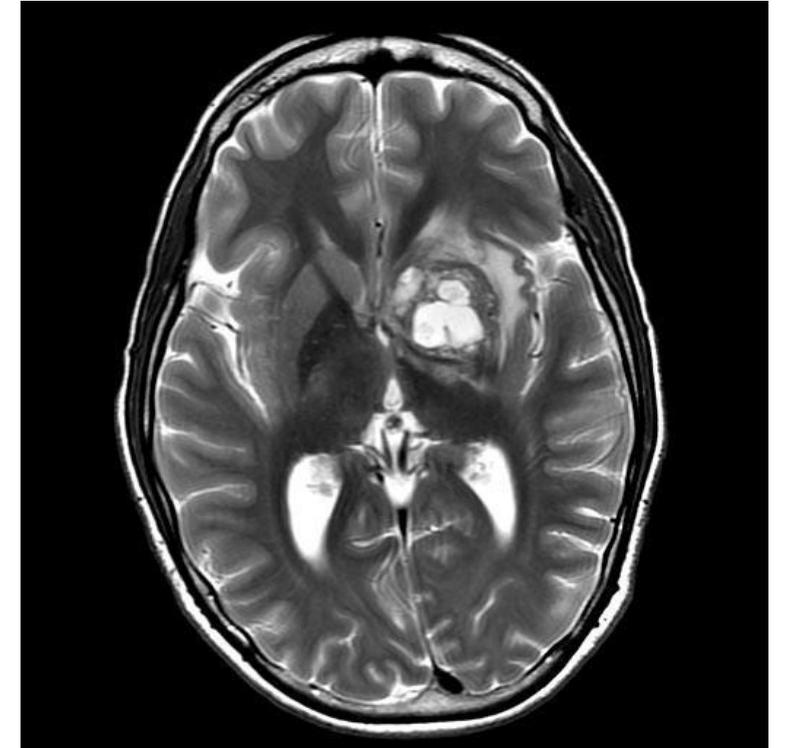


Specialty Conference- Case 3

Gregory N. Fuller, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

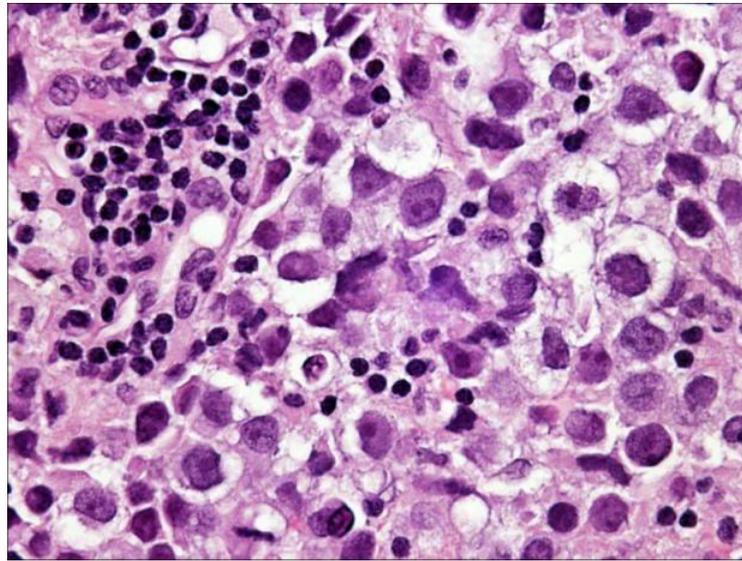


Varón de 20 años con historia de dos días de dificultad con la articulación de palabras.

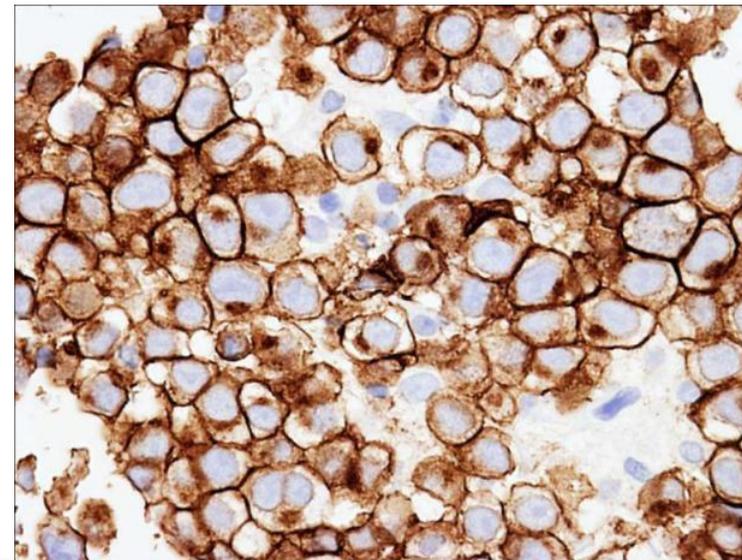


- **RMN. Axial T1-weighted image (T1WI) con contraste. Una masa multiquística, captante de contraste en ganglio basal izquierdo.**
- **RMN. Axial T2-weighted image (T2WI). Poco edema (hiperintensidad en T2WI)**

Specialty Conference- Case 3

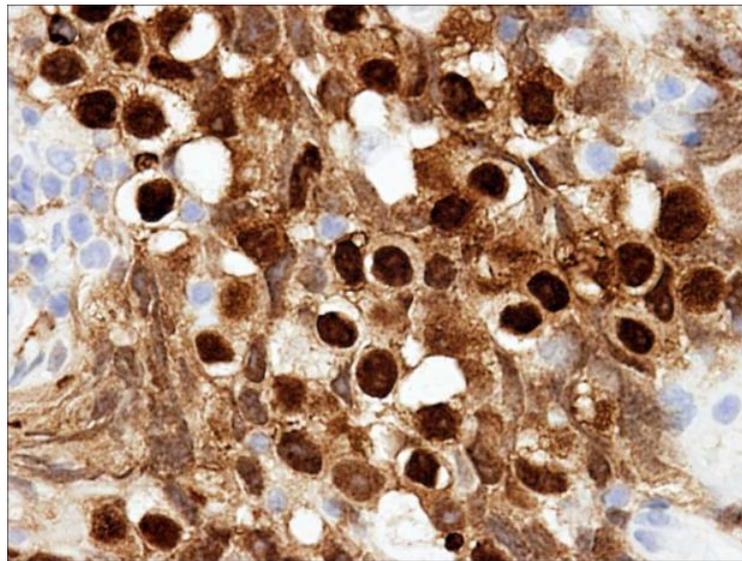
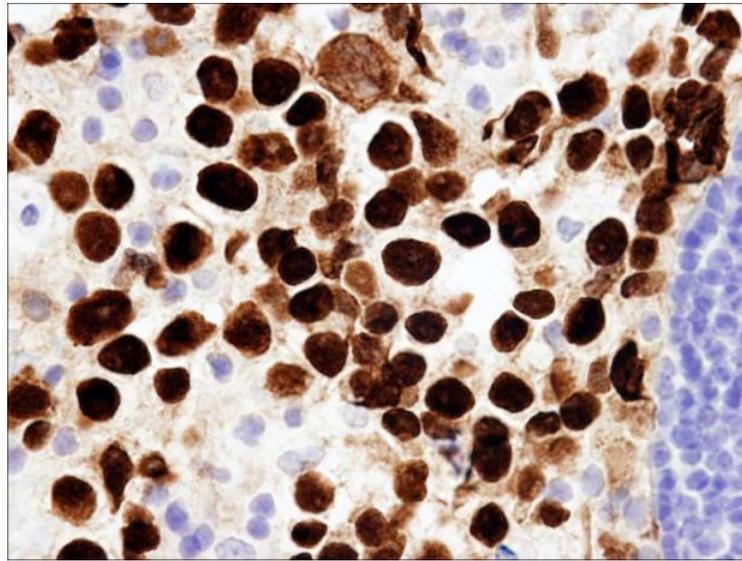


- **H&E.**



- **CD117 (c-KIT) en un patrón membranoso prominente con positividad citoplasmática asociada.**

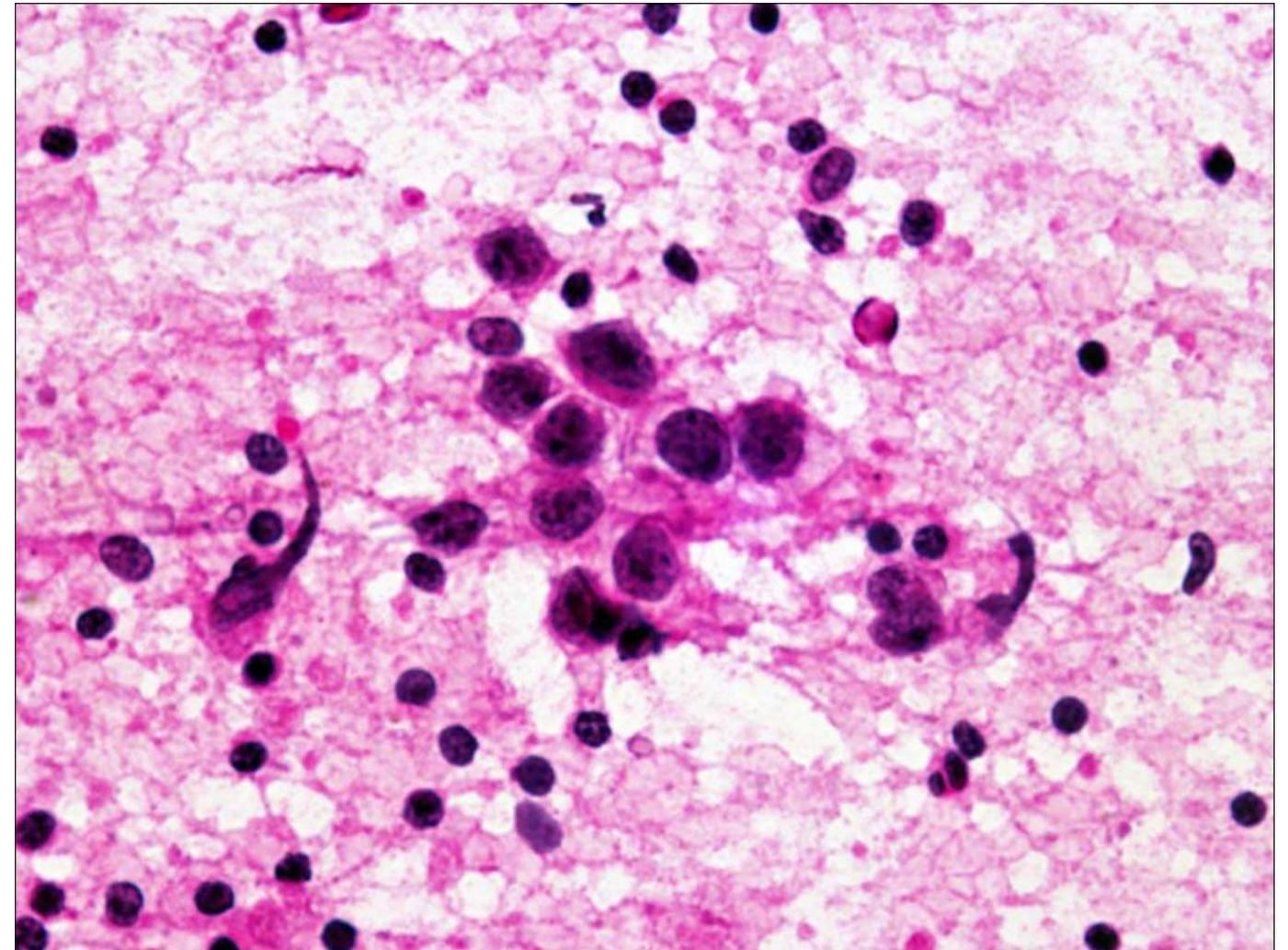
Specialty Conference- Case 3



- **Expresión intensa del factor de transcripción SALL4 en los nucleos.**
- **Expresión intensa del factor de transcripción OCT en los nucleos.**

Specialty Conference- Case 3

- **Diagnóstico:**
 - **Germinoma de los núcleos de la base:**
 - Población neoplásica bifásica típica:
 - Células germinales atípicas y linfocitos reactivos.
 - Confirmación del diagnóstico mediante inmunohistoquímica.
- **La localización más típica dentro del SNC es la glándula pineal, seguida por la región supraselar. La región de los ganglios de la base/tálamo es la tercera más frecuente (15%)**



Specialty Conference- Case 3

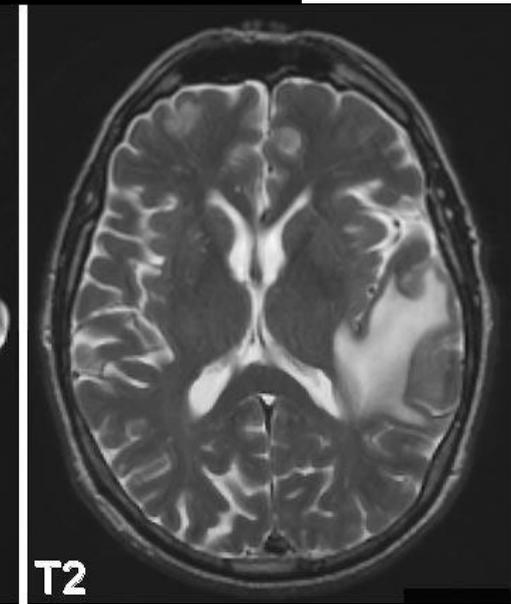
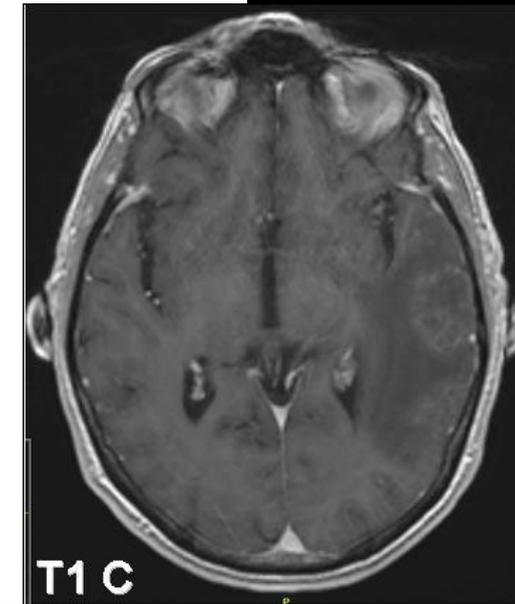
	SALL4	OCT4	CD117	CD30	a-FP	b-hCG
Germinoma	++++	++++	++++	-	-	+/- syncyt
Carcinoma Embrionario	++++	++++	-	++++	-	+/- syncyt
Tumor del saco vitelino	++++	-	-	-	+++	+/- syncyt
Coriocarcinoma	++	-	-	-	-	++++

Specialty Conference- Case 5

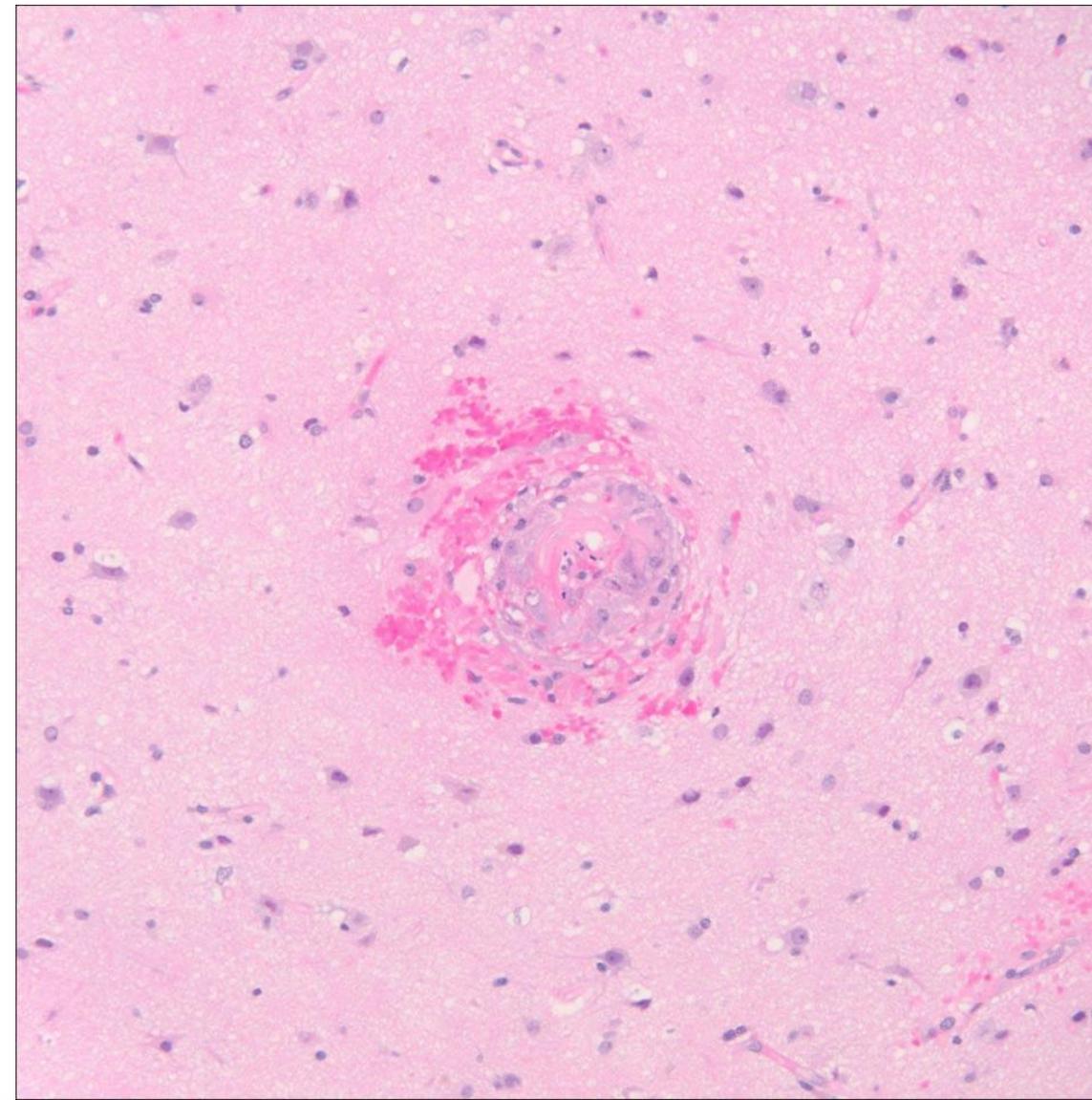
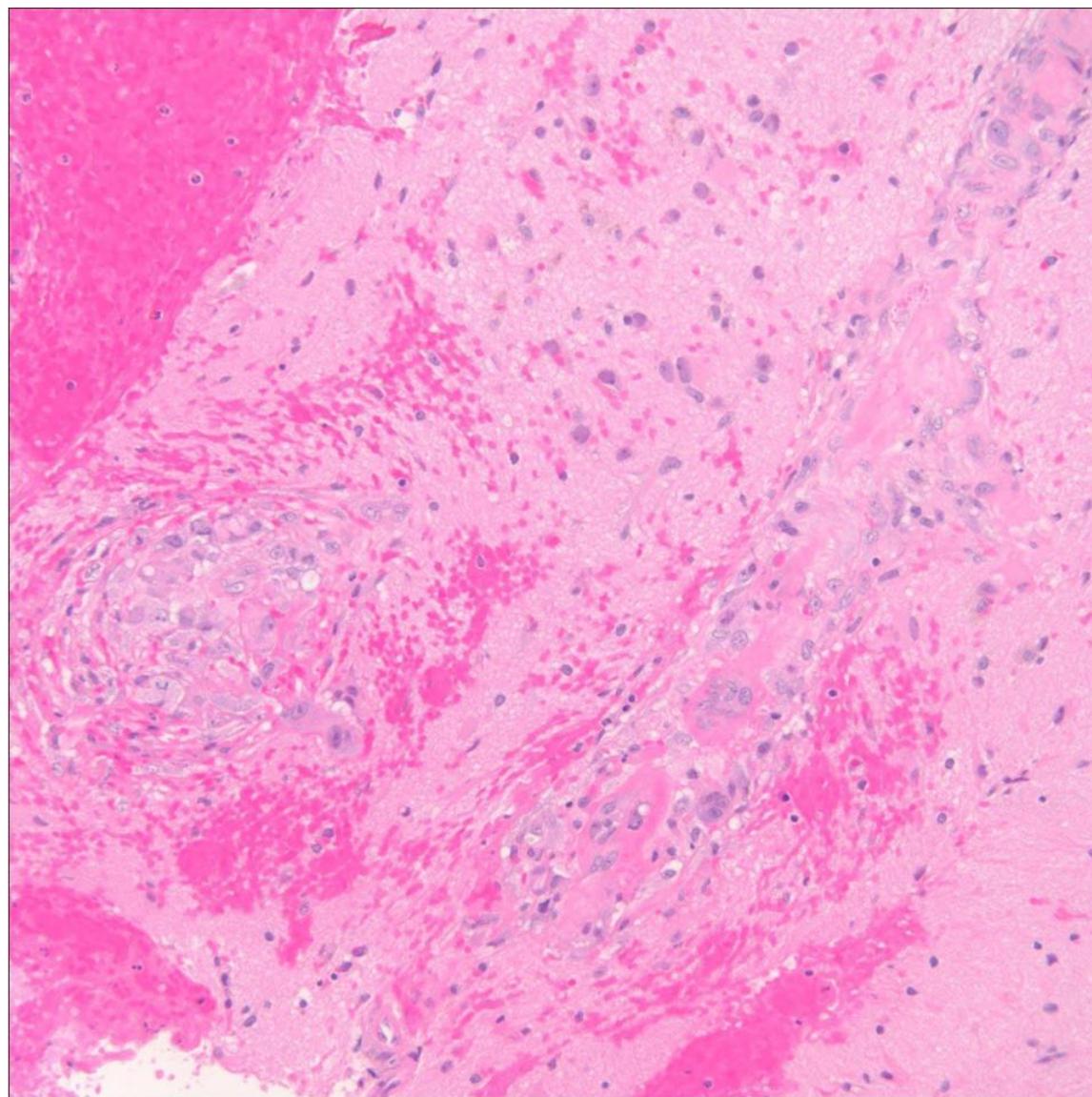
Caterina Giannini, Mayo Clinic, Rochester, MN

Resumen Clínico:

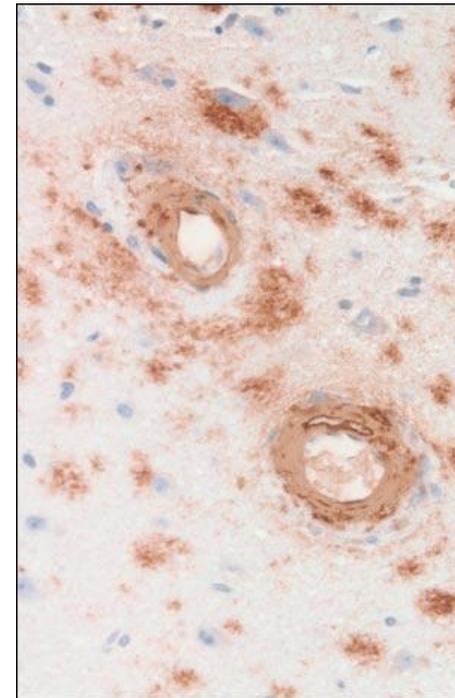
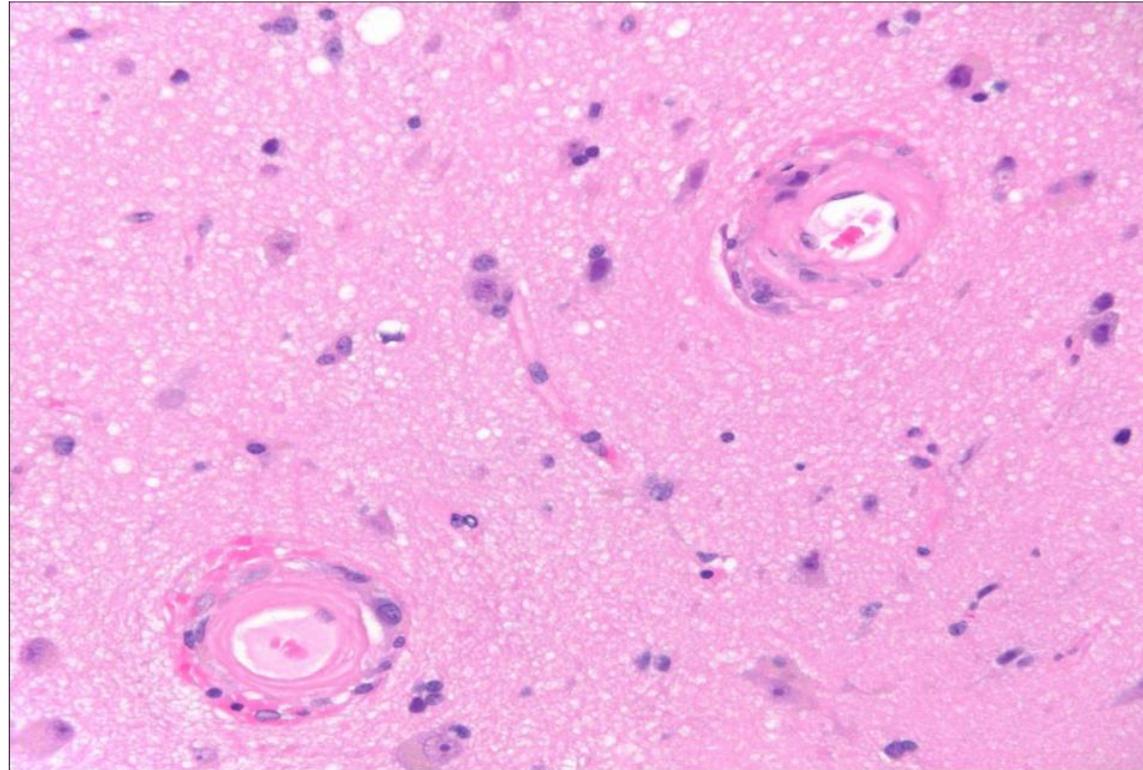
- **Hombre de 74- años con dificultad para expresarse verbalmente.**
- **Un TAC cerebral mostró un área de baja atenuación en el lóbulo temporal izquierdo.**
- **RMN mostró una lesión que captaba contraste de forma discreta con efecto masa así como otras áreas de señal anormal en T2.**
- **Se realizó una biopsia estereotáctica con la sospecha de glioma.**



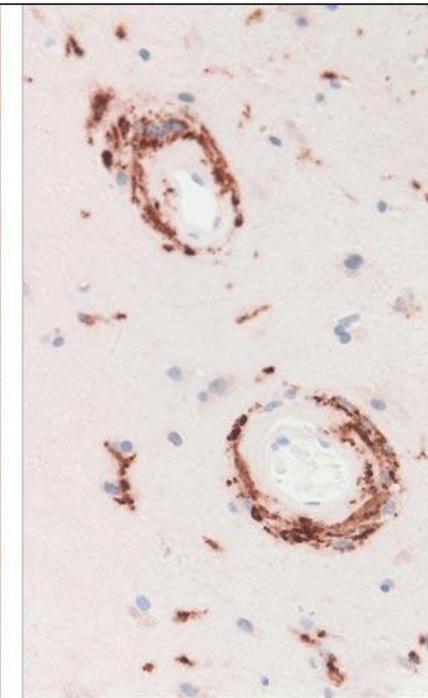
Specialty Conference- Case 5



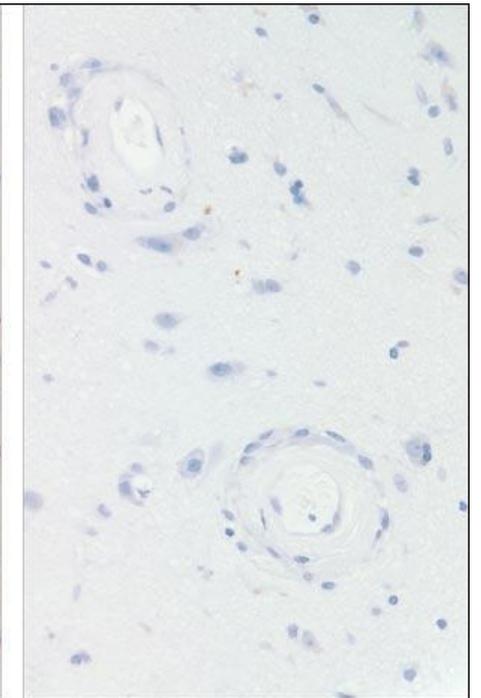
Specialty Conference- Case 5



A-Beta Amyloid



KP1



Tau protein

Inmunotinción para A-beta amyloid demostró depósitos en paredes vasculares, así como un número moderado de placas amiloides alrededor de los vasos. Macrófagos en pared vascular. Proteína Tau negativa. No se aprecian placas neuríticas ni ovillos neurofibrilares.

Specialty Conference- Case 5

- **Diagnóstico diferencial:**

- Hallazgo accidental de angiopatía amiloide cerebral relacionada con la edad (CAA) en biopsia no diagnóstica. Sugerir nueva biopsia.
- CAA dando lugar a un efecto masa
- Abeta related angiitis (ABRA) / angiitis primaria del SNC asociada a angiopatía amiloide causando lesión tumoral.
- Amyloidoma

- **Diagnóstico Final:**

- ABRA

Specialty Conference- Case 5

- Se han de considerar lesiones no neoplásicas en DD de biopsias cerebrales con sospecha clínica de tumor.
- CAA es una patología muy común en pacientes de edad. Se caracteriza por depósitos extracelulares de fibrillas de amiloide en paredes vasculares.
- La causa más común de CAA es esporádica y asociada a depósitos de A- beta, derivado de la proteína precursora amyloid-beta (APP), expresada normalmente en células endoteliales, pericitos y células de músculo liso de los vasos del SNC.
- Prevalencia de la CAA esporádica se incrementa en los mayores de 60 años y es muy elevada en la enfermedad de Alzheimer.
- La hemorragia intracerebral representa la manifestación más común de CAA.
- Los infiltrados inflamatorios angiocéntricos se han descrito en un subtipo de CAA y se han asociado con un síndrome clínico que puede responder a tratamiento inmunosupresor.
- La angiitis primaria del SNC (PACNS), predominantemente granulomatosa, también ocurre en asociación con la CAA.

Specialty Conference- Case 5

- **Scolding et al describieron un grupo de pacientes con esta sintomatología, radiología y hallazgos patológicos bajo el título de:**
 - **A-beta-related angiitis (ABRA).**
 - **Se desconoce el mecanismo por el cual estos depósitos amiloides inducen inflamación/vasculitis o si los depósitos de amiloide A-beta representan una consecuencia de la vasculitis**

