

Introducción

El conocimiento de los tumores del SNC está revelando que las variables clínicas pierden su valor pronóstico si se confrontan con la biología tumoral. Reportamos un paciente con diagnóstico histológico de astrocitoma de alto grado en el que la conducta terapéutica se basó en la biología molecular.

Caso Clínico

Lactante de 21 meses de edad que consultó por tortícolis persistente y retraso en la adquisición de los hitos neurológicos. La resonancia magnética (RM) cerebral evidencia tumor intraxial de cerebelo izquierdo (Figura 1-A), imagen sugestiva de astrocitoma de bajo grado. La RM espinal fue normal. Se realiza resección total del tumor sin incidencias (Figura 1-B). El diagnóstico histológico fue de astrocitoma grado III de la OMS (Figura 2). La histología de alto grado indica un pronóstico más grave y requiere tratamiento adyuvante tras la cirugía. Sorprendentemente, el tumor expresa transcritos del gen de fusión BRAF-KIAA1549, variante 16-9 (Figura 3), cuya expresión se halla en el 80% de los astrocitomas pilocíticos, sugiriendo por lo tanto un comportamiento biológico más benigno y un pronóstico favorable. La discrepancia entre la histología de alto grado y hallazgos moleculares favorables planteó un debate sobre la necesidad de la terapia adyuvante. Por último, se tomó la decisión de favorecer el perfil molecular y por consiguiente el paciente no recibió ningún tipo de tratamiento adyuvante. El paciente, tras dos años del diagnóstico ha tenido una evolución clínica favorable, sin evidencias de recurrencia de la enfermedad y con un desarrollo psicomotor normalizado.

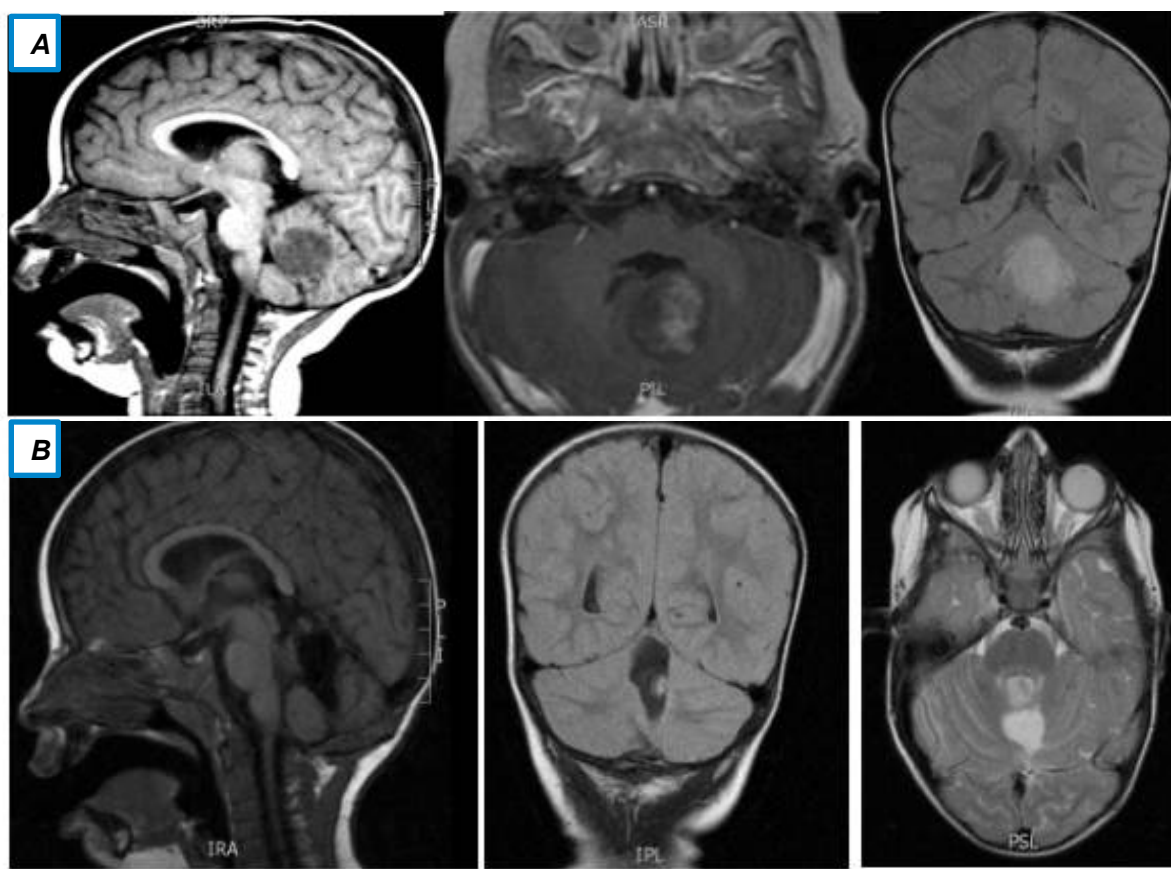


Figura 1: A- RM Cerebral diagnóstica. Lesión expansiva intraxial de fosa posterior, centrada en hemisferio cerebeloso izquierdo, nodular, hipercaptante de contraste paramagnético. B- RM cerebral postoperatoria: Cambios posquirúrgicos, con restos hemáticos, sin imágenes de restos de tumor

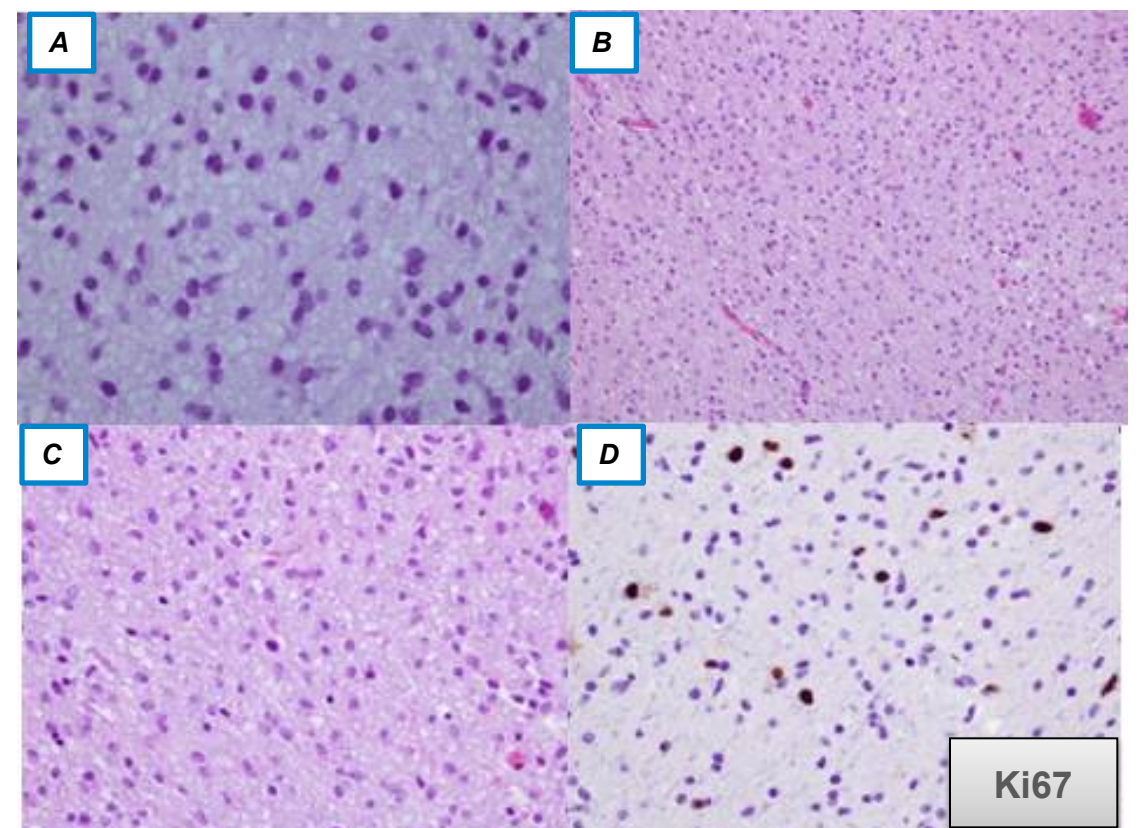


Figura 2. Histología. Tumor compuesto de células estirpe astrocitaria con moderada hiper celularidad, ocasional atipia citológica. A. células tumorales de cromatina granular y pequeño nucleolo, con presencia de mitosis. B. infiltración tumoral con moderada celularidad. C. fondo microquístico y células tumorales con presencia de mitosis. D: Ki67 del 15-20% en algunas áreas

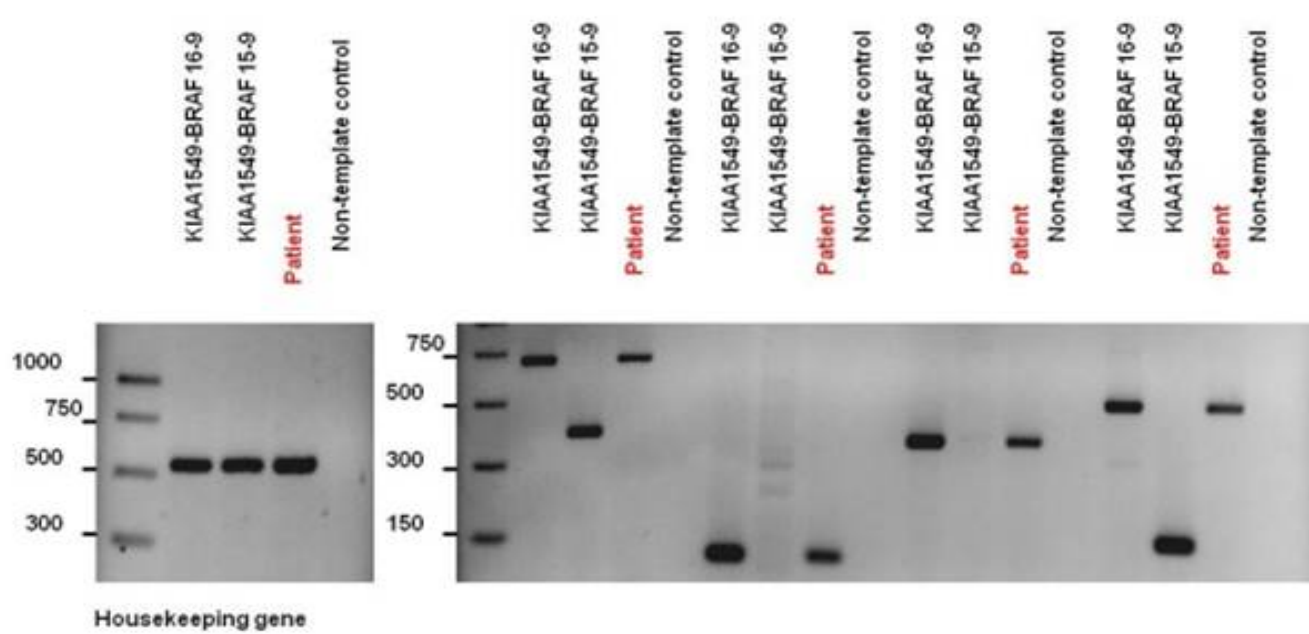


Figura 3: Estudio molecular. El estudio del tumor mediante RT-PCR detectó la expresión de la fusión KIAA1549-BRAF, variante 16-9, característico del astrocitoma pilocítico.

Conclusiones

La caracterización genética molecular de los tumores cerebrales pediátricos ha mejorado el conocimiento de estas enfermedades. Las fusiones que involucran al gen BRAF son características de los astrocitomas pilocíticos. Esta especificidad tiene utilidad diagnóstica y puede guiar las decisiones terapéuticas en los casos controvertidos.

Referencias

- Siefert AJ, Jackson EM, Gai X, Hakonarson H et al. Duplication of 7q34 in pediatric low-grade astrocytomas detected by high-density single-nucleotide polymorphism-based genotype arrays results in a novel BRAF fusion gene. Brain Pathol 2008; :449–458.
- Jones DT, Kocalkowski S, Liu L, Pearson DM, Backlund LM, Ichimura K, Collins VP. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. Cancer Res 2008; 8:8673–8677.
- Joon-Hyung Kim, Jason T Huse, Yujie Huang, David Lyden, Jeff rey P Greenfi el. Molecular diagnostics in paediatric glial tumours. Lancet Oncology 2013; 14 :e19-27.

Principales genes alterados en gliomas pediátricos						
Alteración genética	Gen de Fusión KIAA1549-BRAF	Mutación BRAF-V600E	Mutación NF1	Mutación NCT 1/2	Mutación H3.3 k27M	Mutación H3.3 G34R/V
Entidad	Gliomas de bajo grado					
Astrocitoma Pilocítico	X	X				
PXA*		X				
Ganglioglioma		X				
Astrocitoma Pilocítico en NF1			X			
SEGA**				X		
	Astrocitoma Maligno					
DIPG*** y HGG/GMB de línea media		X			X	
HGG/GMB supratentorial		X				X

(*)PXA: Xantoxastrocitoma Pleomórfico, (**)SEGA: Astrocitoma subependimal de células gigantes

(***)DIPG: Glioma Pontino intrínseco difuso, HGG: Glioma de alto grado, GMB: Glioblastoma multiforme