

NEUROPATHOLOGIE CHIRURGICALĂ

NEUROPATHOLOGIE CHIRURGICALĂ

Tumorile sistemului nervos
și ale structurilor asociate

DOREL EUGEN ARSENE

Medic primar, doctor în științe medicale,
cercetător științific gr 2



Redactare: dr. Cristina Irimia

Tehnoredactare: Liviu Stoica

Design copertă: Oana Bădică

**NEUROATOLOGIE CIRURGICALĂ. TUMORILE SISTEMULUI NERVOS
ȘI ALE STRUCTURILOR ASOCIATE**

Dr. Dorel Eugen Arsene

Copyright © 2020 Editura ALL

Toate drepturile rezervate.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

ARSENE, DOREL

Neuropatologie chirurgicală : tumorile sistemului nervos și ale structurilor asociate / dr. Dorel Eugen Arsene. - București : Editura ALL, 2020

Conține bibliografie

ISBN 978-606-587-563-0

616

Grupul Editorial **ALL**:

Bd. Constructorilor nr. 20A, et. 3,

sector 6, cod 060512 – București

Tel.: 021 402 26 00

Fax: 021 402 26 10

www.all.ro

Editura **ALL** face parte din **Grupul Editorial ALL**.

editura.all

allcafe.ro

CUPRINS

Cuvânt înainte	ix
Clasificarea modernă a proceselor tumorale.....	1
Aportul imunohistochemiei în caracterizarea tumorilor sistemului nervos.....	2
Dificultăți în diagnosticul IHC	2
Tumorile gliale.....	4
Glioza.....	6
Tumorile de origine astrocitară	7
Astrocitoamele difuze IDH-mutante	7
Astrocitomul difuz nativ (wild-type).....	12
Astrocitomul difuz pediatric	13
Astrocitomul anaplastic IDH-mutant (AA).....	13
Astrocitomul anaplastic IDH-nativ (wild-type)	14
Gliomatosi Cerebri (GC).....	14
Glioblastomul IDH nativ (wild-type) (G) (glioblastomul primar)	15
Glioblastomul IDH-mutant.....	21
Forme deosebite de glioblastom.....	21
Gliosarcomul	22
Glioblastomul epitelioid	25
Subclasificarea moleculară a glioblastoamelor	26
Gliomul difuz de linie mediană, H3 K27M-mutant	27
Alte tumori astrocitare	27
Astrocitomul pilocitic	27
Astrocitomul pilomixoid	31

Tumori astrocitare rare.....	32
Xantastrocitomul pleomorf.....	32
Astrocitomul cu celule gigante subependimar	33
Tumorile oligodendrogliale.....	35
Oligodendrogliomul	35
Oligodendrogliomul fără mutație IDH și fără monosomie 1p/19q (de tip pediatric)	39
Oligodendrogliomul anaplastic IDH-mutant și cu monosomie 1p/19q.....	40
Oligodendrogliomul anaplastic fără mutație IDH și fără monosomie 1p/19q	42
Asocierile tumorale de origine glială.....	43
Oligoastrocitomul	43
Oligoastrocitomul anaplastic	44
Tumorile ependimare.....	44
Ependimomul.....	44
Ependimomul anaplastic	47
Subependimomul	48
Alte tipuri de glioame.....	50
Gliomul cordoid de ventricul III.....	50
Astroblastomul.....	51
Gliomul angiocentric	52
Tumorile de plex coroid.....	53
Papilomul atipic de plex coroid.....	55
Carcinomul de plex coroid	55
Chistul de plex coroid.....	56
Tumori de origine neuronală și mixte, neuronogliale	57
Gangliocitomul	57
Gangliogliomul.....	58
Gangliogliomul anaplastic.....	60
Tumorile desmoplastice infantile – gangliogliomul și astrocitomul	60
Tumora neuroepitelială disembrionoplazică.....	62
Neurocitomul central	64
Neurocitoamele extraventriculare (NEXV).....	66
Liponeurocitomul cerebelos	67
Paraganglioamele	68
Tumora leptomeningeală glioneuronală difuză	69

Tumorile de origine meningeală	70
Meningioamele	70
Subtipuri cu malignitate joasă (GRAD I OMS).....	72
Subtipuri de meningioame cu malignitate intermediară (GRAD II OMS).....	75
Meningioame maligne (GRADUL III OMS).....	76
Meningioamele multiple	79
Meningioangiomatoza	81
Tumori melanice meningeale	82
Metastazele cerebrale	84
Tumorile nervilor periferici	88
Neurinomul (Schwannomul)	88
Neurofibromul	91
Tumora malignă a tecilor nervilor periferici (MPNST)	93
Tumori rare de nervi periferici	95
Perinevromul (PN).....	95
Tumorile embrionare ale sistemului nervos	95
Meduloblastomul	96
Tumori embrionare cu rozete multistratificate, cu alterare C19MC (TERM)...	100
Alte tumori embrionare ale SNC	101
Neuroblastomul cerebral.....	101
Tumora atipică rabdoidă/teratoidă (ATRT).....	102
Tumorile pinealei	103
Pineocitomul.....	103
Pineoblastomul	104
Tumora parenchimului pineal cu diferențiere intermediară	105
Tumora papilară de regiune pineală	105
Tumorile cu celule germinale	106
Germinomul	106
Tumori disembrioplazice	107
Chistul epidermoid.....	107
Chistul dermoid.....	109
Chistul enterogen	109
Chistul coloid.....	110
Chistul arahnoidian	110
Teratoamele	112
Tumori ale bazei craniului	113
Cordomul	113

Carcinoamele invazive	116
Granuloamele de corp străin.....	117
Tumorile neuroblastice	118
Neuroblastomul olfactiv	118
Tumorile neuroblastice suprarenale și ale sistemului nervos simpatic.....	121
Tumori mezenchimale non-meningoteliale	122
Tumori de origine vasculară ale sistemului nervos.....	124
Hemangiopericitomul/tumora fibroasă solitară.....	124
Hemangioblastomul.....	126
Limfoamele primitive ale creierului.....	127
Tumorile histiocitare.....	130
Histiocitoza cu celule langerhans (HCL)	131
Histiocitozele non-Langerhans	132
Boala Erdheim-Chester	132
Boala Rosai-Dorfman	133
Xantogranulomul juvenil.....	133
Bibliografie	135

CUVÂNT ÎNAINTE

Textul prezent se dorește a fi un ghid util mai ales neuropatologilor și, în general, celor care au drept obiect al activității curente diagnosticul microscopic al pieselor de rezecție neurochirurgicală. Datele actuale – și sumare – de biologie tumorală sunt utile atât neurologilor, cât și neurochirurgilor. Prin micul breviar referitor la prognosticul și opțiunile terapeutice moderne, specifice fiecărei entități discutate, oncologii și neuro-oncologii pot avea un punct suplimentar de orientare în practica curentă. Rezidenții în specialitățile de anatomie patologică, neurologie sau neurochirurgie, precum și persoanele fără legătură profesională cu aceste domenii, însă interesate de anumite patologii, pot beneficia de informațiile cuprinse în prezentul volum.

Trebuie menționat faptul că materialul prezent înfățișează situația la zi din neuropatologia chirurgicală, putând fi modificat, îmbunătățit sau complet schimbat prin datele noi, care se acumulează cu o celeritate tot mai mare. De asemenea, este de notat faptul că lucrarea reflectă integral punctul de vedere și experiența personală a autorului, rezultate din zeci de ani de practică exclusivă în acest domeniu. Ilustrațiile, la rândul lor, sunt integral originale și provin din cazuistica proprie.

Clasificarea modernă a proceselor tumorale

Majoritatea tumorilor primare întâlnite la nivelul sistemului nervos și a țesuturilor adiacente acestuia se dezvoltă atât la adulți, cât și la copii și sunt reprezentate de meningioame, care apar în aproximativ 37% dintre cazurile de probe biopsice diagnosticate la nivelul laboratorului de patologie sau dintre rezecțiile practicate în serviciile de neurochirurgie. Pe locul al doilea se află tumorile pituitară și apoi gliomurile, cu glioblastomul reprezentând aproximativ 14% dintre cazuri (Ostrom QT et al, 2018). Deși metastazele ocupă, de asemenea, un loc deosebit de însemnat în practică, prezenta lucrare le abordează doar pe scurt, din cauza domeniului, practic, separat, în care este descris fiecare tip de tumoră metastazantă de la nivelul SNC-ului și care este studiat în detaliu în tratatele de patologie ale respectivelor organe. Un număr relativ mic de tumori neuroepiteliale sunt de origine neuronală, au o componentă celulară mixtă (glio-neuronală) sau apar din elemente celulare precursoare care nu au fost încă identificate. De asemenea, tumorile de nervi periferici sau cranieni ocupă un loc deosebit în practica neurochirurgicală, motiv pentru care sunt incluse în prezentul volum.

Clasificările tumorilor SNC au avut la bază, încă de la debut, criteriul histologic, respectiv asemănarea celulelor tumorale cu cele normale. Ulterior, s-au adăugat criteriile de malignitate, respectiv *grading* tumoral. În prezent, clasificarea OMS din 2016 este cea mai utilizată. Aceasta este rezultatul direct al filiației de la variantele clasice ale lui Bayley și Cushing (1925, 1926), trecând prin cea a lui Kernohan (Kernohan JW et al, 1949) și mai vechile clasificări ale OMS. Pe parcurs s-au adăugat o serie întregă de elemente de biologie moleculară în majoritatea grupelor tumorale, care permit diagnostice mai precise. Cu toate acestea, noile tehnici moleculare, care sunt incluse în clasificarea actuală, necesită abordări conjugate, suplimentare ale experților pe plan mondial.

Pe de altă parte, datele moderne de biologie moleculară tumorală au câteva minusuri. Astfel, majoritatea sunt interpretabile, din punct de vedere predictiv și prognostic, și complică munca patologilor, motiv pentru care a fost păstrată noțiunea de *nespecificat* (NOS – *not otherwise specified*) ca diagnostic valabil în cazurile în care nu este posibilă determinarea caracteristicilor genetice ale tipului tumoral sau unde acestea sunt ambigue. În același timp, disponibilitatea examinărilor moleculare ca mijloc diagnostic curent este actualmente limitată atât în țările în curs de dezvoltare, cât și în cele mai avansate. Astfel, în Japonia, **examinările elementare de tipul FISH pentru monosomia 1p/19q sau chiar tehnicile de imunohistochimie nu sunt disponibile pentru diagnosticul curent**, din cauze financiare combinate cu reglementări legale (Komori T, 2017)!

Aspectul histologic este păstrat în clasificare, deoarece există cazuri în care determinările genetice sau surogatele lor imunohistochimice nu sunt disponibile. De asemenea, gradarea tumorilor este posibilă mai ales pe baza histologiei. Astfel, atipia, anaplazia, mitozele, necroza sau proliferările microvasculare își păstrează valoarea prognostică în majoritatea tipurilor tumorale.

Au fost adăugate noi abordări diagnostice care pot clasifica tumorile (unele grupe histologice) prin proceduri de scurtă durată, intraoperatorii, precum spectroscopia Raman, și care pot avea, pe viitor, o contribuție esențială la încadrarea patologică a pieselor de rezecție (Livermore LJ et al, 2019).

Aportul imunohistochimiei în caracterizarea tumorilor sistemului nervos

Dificultăți în diagnosticul IHC

Diverse structuri ale creierului sau ale sistemului nervos periferic sunt insuficient caracterizate antigenic, fiind dificil de identificat prin tehnicile de IHC. De exemplu: se cunoaște faptul că oligodendrocitele normale sunt reactive pentru o serie întreagă de antigene, de tipul proteinei proteolipidice (PLP – *proteolipid protein*), al proteinei asociate mielinei (MAP – *myelin associated protein*), al proteinei mielinice bazice (MBP – *myelin basic protein*), glicoproteinei asociate mielinei (MAG – *myelin-associated glycoprotein*) etc. Toate aceste proteine sunt caracteristice oligodendrocitelor normale, fiind exprimate constant de către celulele prezente în parenchimul sănătos. Odată proliferate tumoral, oligodendrocitele nu mai exprimă niciunul dintre aceste antigene (sau doar inconstant și local, pe arii mici), iar detectarea lor imunohistochimică este imposibilă; caracterizarea celulelor drept oligodendrocite este, pentru moment, neadecvată prin această metodă. De aceea, în oligodendrogliome, diagnosticul se rezumă la identificarea pattern-ului histologic și al caracterelor morfologice oferite de histologia clasică privitor la celulele tumorale, mai curând decât la identificarea lor prin IHC. În ultimul timp, au apărut o serie de sonde moleculare care identifică mai precis diverse structuri oligogliale prin metoda hibridizării *in situ* – pentru 1p/19q.

O altă problemă existentă în cazul folosirii tehnicilor IHC în studiul, diagnosticul sau diferențierea tumorilor sistemului nervos este legată de pleomorfismul antigenic al acestora, care apare în cursul evoluției. Este cunoscut faptul că odată cu progresia spre anaplazie, o serie întreagă de tumori ale SNC își schimbă profilul imunohistochimic, exprimând o serie de noi antigene și nemaieexprimând altele. Un

astfel de comportament se observă în tumorile de origine astrocitară privitor la detecția prin IHC a expresiei GFAP (proteina glială fibrilară acidă). Prezența GFAP ajută – practic – la identificarea astrocitelor în țesutul cerebral normal, iar astrocitele proliferate tumoral pot exprima markerul, care este de ajutor în identificarea tumorilor cu această origine. Totuși, trebuie menționat faptul că astrocitele normale, reactive au o pozitivitate deosebită pentru GFAP, iar cele tumorale au, de multe ori, o reacție mai slabă. De altfel, odată cu trecerea spre forme mai anaplastice, mai maligne, dispare caracteristica tuturor tumorilor de origine glială, respectiv expresia proteinei GFAP în astrocitele neoplazice.

Astfel, în stadiile precoce, expresia GFAP este asociată cu a altui filament intermediar, *vimentina*, iar în stadiile tardive, evoluat spre malignitate, expresia vimentinei se menține, iar cea a GFAP dispare progresiv, pe arii tot mai mari, rămânând pozitive doar câteva celule izolate. Există situații – întâlnite inclusiv în experiența noastră – în care tumora astrocitară, odată ajunsă la stadiul de glioblastom (un tip particular, deosebit de anaplastic, cu celule mici), nu mai exprima absolut deloc GFAP, punând mari probleme de diagnostic diferențial; în aceste cazuri, stabilirea diagnosticului este o problemă, deoarece metoda de elecție (IHC), folosită pentru diferențierea tumorilor cu celule mici, nediferențiate, de origine autohtonă, neurală de metastaze sau alte tipuri tumorale (cu origine mezenchimală, de exemplu), dovedește nespecificitate.

Astfel, o serie de tumori cu origine astrocitară, precum glioblastomul, pot fi diagnosticate în mod eronat drept sarcoame sau histiocitoame fibroase maligne, prin simpla prezență în tabloul lor antigenic a vimentinei, dar nu și a GFAP. Trebuie menționat faptul că, în aceste situații, morfologia clasică nu este de ajutor. De asemenea, nici în cazurile deosebite, de glioblastoame cu celule gigante sau de xantastrocitoame pleomorfe, stabilirea diagnosticului nu este ușurată prin IHC, deoarece expresia GFAP poate fi focală sau chiar insuficient exprimată. Numeroase surse bibliografice menționează faptul că, în unele cazuri, expresia GFAP din glioblastoame poate fi nulă sau (se acceptă) prezentă în puține celule. În acest context, trebuie avută în vedere și extinderea rezecției tumorale: cu cât fragmentul de țesut analizat în laboratorul de neuropatologie este mai mic, cu atât cresc șansele ca posibilitatea stabilirii unui diagnostic precis să fie cel puțin nesatisfăcătoare. Acesta este și unul dintre motivele pentru care puncția-biopsie stereotaxică – deși este ghidată imagistic, tridimensional – este relativ puțin utilă, practică rarori și generatoare atât de erori diagnostice, cât și terapeutice, precum și de complicații locale (hemoragii, infecții).

În contextul capitolului de dificultăți aparținând de examinarea imunohistochimică, trebuie menționate progresele din literatură și – consecutiv – din practică, care au fost realizate prin evaluarea tot mai multor tipuri tumorale și a unor serii din ce în ce mai largi de anticorpi pentru diverși epitopi. Astfel, tumorile cu celule granulare cerebrale, care reprezintă o categorie specială de astrocitoame – cu prognostic

astrocitom-ependimoame, care sunt rar descrise, însă prezente în practica neuropatologică, ori triple proliferări de tipul astrocitom-oligodendrogliom-ependimom.

Marca histologică a unei tumori cu profil astrocitar este prezența unui număr foarte mare de celule cu aspect glial, care sunt aglomerate într-o anumită zonă a creierului/sistemului nervos. La aceasta se adaugă și morfologia schimbată a elementelor gliale (**inegalitate de formă și dimensiuni, tinctorialitate = atipie**) (Louis DN, von Deimling A, et al, 2016). În plus, se pot adăuga: calcificări, proliferări ale vaselor din zonă, anomalii de formă și volum ale neuronilor locali etc. Dintre toate aceste elemente este util de reliefat prezența calcificărilor. Acestea apar, cel mai adesea, în oligodendroglioame, la periferia proliferării tumorale, în parenchimul indemn, dar și în unele cazuri de astrocitoame. În lipsa metodelor imunohistochemice, prezența unor calcificări înclină balanța diagnosticului spre o tumoră – gliom – mai curând decât spre o glioză reactivă, secundară unui proces patologic din vecinătate (spină iritativă), care nu a fost rezecat chirurgical. Pe de altă parte, diferențierea unei proliferări cerebrale, care pune probleme de diagnostic diferențial cu o metastază, se face atât pe baza particularităților deja cunoscute (caracter progresiv de la țesutul normal în cazul gliomului și delimitare netă a metastazei, care pot fi relative în unele cazuri), cât și pe baza imunohistochemiei pentru Olig2 (*oligodendrocyte transcription factor 2*). Olig2 este exprimat de glioame și lipsește în metastaze. Trebuie menționat faptul că procentajul de celule pozitive crește odată cu anaplasia tumorală, de la 51% la glioamele de grad II, la 75% în cazul glioblastoamelor (Popova SN et al, 2014). Acesta mai este extrem de util în diferențierea unor cazuri rare de oligodendroglioame situate intraventricular, de neurocitomul central (Matsumoto H, Yoshida Y, 2015).

Clasificarea actuală a glioamelor aduce câteva modificări esențiale. Astfel, glioamele sunt împărțite în difuze și circumscrise, eliminând pattern-urile histologice clasice: astrocitomul fibrilar sau protoplasmatic. Singura categorie histologic distinctă de astrocitom difuz rămasă în uz este cel gemistocitic (von Deimling A et al, 2016). În aceeași categorie de glioame difuze apar și oligodendroglioamele (Reifenberger G, et al, 2016). La acestea se adaugă formele lor anaplastice și glioblastoamele, care sunt, la rândul lor, de mai multe subtipuri. O nouă entitate introdusă în prezenta clasificare este gliomul difuz de linie mediană, cu mutația H3-K27M (Solomon DA et al, 2016).

Gradarea tumorilor gliale respectă cele patru categorii din clasificările OMS precedente, respectiv gradele II, III și IV pentru glioamele difuze, iar gradul I este caracteristic celor bine delimitate (Louis DN, von Deimling A, Cavenee WK, 2016). Această clasificare se bazează pe prezența atipiei, anaplasiei, mitozelor, proliferărilor vasculare și necrozei, care, în evoluția unei tumori, apar chiar în această ordine. **Atipia** înseamnă variație de formă și mărime nucleară, însoțită de hiperchromazie. **Anaplasia** implică, se pare, densitate celulară crescută și apariția mitozelor. O mitoză izolată într-un gliom de gradul al II-lea, însă, nu îl încadrează în unul anaplastic.

Glioza reprezintă o proliferare netumorală a celulelor gliale ca răspuns la o agresiune a parenchimului nervos. Termenul este sinonim cu glioza reactivă. Conform dicționarului Hopes, și a altor surse, ar fi vorba doar despre proliferarea astrocitelor (și nu a altor tipuri de macroglie, ori microglie) ca răspuns la o agresiune asupra creierului și/sau a maduvei spinale, motiv pentru care putem vorbi despre o glioză astrocitară reactivă, astrocitoză reactivă sau astroglioză (Sofroniew MV, 2014). Acest tip de proliferare glială poate fi întâlnit în afecțiuni degenerative – de exemplu, Boala Pick sau alte tipuri de demență (Schofield E et al, 2003), în boli demielinizante, inflamatorii – precum scleroza multiplă (Bitsch și col 1999), în tumori, traumatisme sau, frecvent, asociată cu modificările țesutului nervos apărute în urma unui accident vascular hemoragic, ori ischemic – *stroke* (Pekny M, Nilsson M, 2005). Este descrisă inclusiv o afecțiune demențiativă rară, denumită glioză progresivă subcorticală, care este încadrată în grupul demențelor corticale și a fost descrisă de Neumann (1967). În general, glioza este caracteristică bolilor cronice (Hirano A, 1997). În afecțiunile de lungă durată, prin proliferarea glială se ajunge la stadiul de „cicatrice glială“. Aceasta este o structură complexă, descrisă uneori drept compartimentată între un miez, compus din celule inflamatorii și fibroblaști stromali, și o zonă marginală, sau penumbră, la nivelul căreia se găsesc, în realitate, astrocite reactive, hipertrofiate (Busch SA, et al, 2010; Cregg JM et al, 2014). În afară de celulele proliferate, mai ales în cazul unor leziuni distructive masive, precum infarctele cerebrale, există spații chistice interstițiale. Dacă imaginea generală a țesutului pre-lezional se păstrează și după apariția cicatricii, așa cum se întâmplă în demielinizarea din scleroza multiplă, atunci este vorba de o glioză izomorfă; dacă, însă, cicatricea dezorganizează complet arhitectura locală, cum este cazul abceselor, atunci tabloul este cunoscut ca glioză anizomorfă (Hirano A, 1997).

În același timp, însă, glioza poate apărea sub forma unei reacții de vecinătate și în unele procese tumorale, care sunt fie extrinseci țesutului nevus (meningi-oame), fie intrinseci acestuia (glioame). Situația din urmă pune cele mai dificile probleme de diagnostic diferențial, între un gliom de grad jos și o glioză. Conform McKeever et al (1997), termenul de glioză poate fi folosit atunci când există o „hipercelularitate glială minimă în substanța cenușie sau albă, cu aspect insuficient pentru stabilirea diagnosticului de gliom“. Deși în unele instituții sunt disponibile metode moderne pentru separarea celor două entități patologice, precum hibridizarea *in situ* sau genotiparea post-microdisecție tumorală, acestea sunt încă în stadiul de evaluare (Wessels PH et al, 2001; Finkelstein SD et al, 2004), iar problema rămâne la fel de actuală. La dezvoltarea gliozei contribuie o serie întreagă de factori, precum factorul neurotrofic ciliar (Winter CG et al, 1995), moleculele

DAMP, ischemia – prin hipoxie, neuronii locali prin neurotransmițători de tipul glutamatului, hormonii (estrogeni, glucocorticoizi), peptidele patologice de tipul beta-amiloidului, proteinele coagulării (fibrina, trombina) sau diverse citokine eliberate de către celulele inflamatorii locale, ori circulante (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-10, SHH, endotelina) (Sofroniew MV, 2014) etc.

Caracteristica histologică a astrocitelor proliferate reactiv este citoplasma bogată, vizibilă și prin colorațiile uzuale, datorată abundenței de filamente intermediare intracelulare. De asemenea, se asociază și o componentă fibroblastică a matricei intercelulare, care diferențiază cicatricea fibrotică de cea glială propriu-zisă (O'Shea TM, et al, 2017).

Deseori, pe fragmentele mici de țesut avute la dispoziție spre examinare, diferența dintre un gliom și o periferie lezională, cu prezența de astrocite reactive, este imposibil de făcut histologic și, uneori, chiar imunohistochemic. Astrocitele reactive apar hipertrofice și au cantități mult mai mari de filamente de tip GFAP, vimentină sau nestină decât cele tumorale (Zamanian JL, et al, 2012; Chen M et al, 2018). Expresia IDH-1 ca reflectare a mutației, prezentă în gliome dar absentă în glioză, nu pare suficient de sensibilă ca metodă de diferențiere, dat fiind că există gliome IDH-1 negative. De asemenea, o periferie de glioblastom primar este, prin definiție, negativă, fapt valabil și în cazul tumorilor astrocitare așa-zis bine delimitate (astrocitomul pilocitic, xantastrocitomul pleomorf) sau tumorilor glioneuronale, toate fără expresie a IDH-1 mutant, dar, care pot fi asemănătoare histologic, cel puțin zonal, cu glioză.

Tumorile de origine astrocitară

Astrocitoamele difuze IDH-mutante

Acestea sunt astrocitoame cu caracter infiltrativ care prezintă mutații ale genelor IDH-1 sau IDH-2. Sunt tumori relativ bine diferențiate, care apar, de obicei, la adulți, au o evoluție recidivantă spre anaplazie și, în final, spre forma cea mai malignă, de glioblastom (secundar, în această variantă). Diagnosticul este susținut de prezența mutațiilor TP53 și ATRX (von Deimling A et al, 2016). Acestea determină imunohistochemic o reacție pozitivă, nucleară pentru proteina p53 și respectiv dispariția reactivității nucleare a ATRX. Tumorile apar mai ales în emisferele cerebrale, deși, teoretic, pot avea orice localizare de-a lungul nevraxului (cerebel, măduvă). Din punct de vedere clinic, acestea pot determina fie fenomene minore (tulburări

de memorie, cefalee), fie convulsii sau tulburări motorii. Uneori sunt descoperite întâmplător la examinarea imagistică (Soffietti R et al, 2010).

Macroscopic, tumora este difuză, slab delimitată, infiltrativă. Se observă o ștergere a detaliilor tisulare locale (limita dintre substanța albă și cea cenușie). Tumora are culoare ușor gălbuie și poate prezenta zone chistice, rareori calcificări. Apare mai frecvent în lobiile frontali.

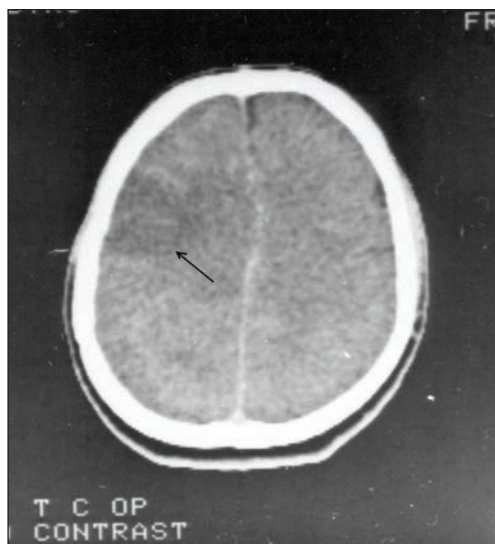


FIGURA 1. Astrocitom difuz – imagine CT. Tumora este relativ slab delimitată, hipodensă, fără priză de contrast.

Microscopic, sunt descrise câteva tipuri histologice:

Astrocitomul fibrilar este forma cea mai frecventă și nu mai reprezintă o entitate aparte în clasificarea OMS. Celulele au nucleei alungiți, relativ monomorfi; celularitatea este medie, iar uneori apar microchisturi, optice goale sau cu aspect mucinos. Extrem de rar formează cartilaj.

Astrocitomul protoplasmatic a fost, de asemenea, exclus din clasificarea OMS. Astrocitele au citoplasmă vizibilă, iar chisturile sunt caracteristice și domină aspectul histologic. În prezent, se consideră că astrocitomul protoplasmatic este doar un aspect din tipul difuz și nu o tumoră aparte.

În diagnosticul diferențial al astrocitomului difuz este esențială separarea acestuia de glioză reactivă, mai ales atunci când sunt examinate fragmente de mici dimensiuni (prelevate prin biopsii stereotaxice, etc). Prezența mutației IDH-1, asociată

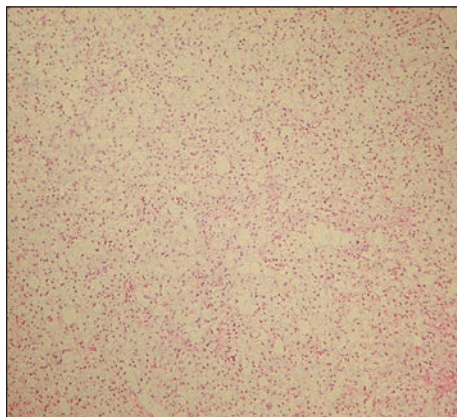


FIGURA 2. Astrocitom fibrilar, văzut la un obiectiv mare. Se observă atât detaliile celulare, cât și chisturile de dimensiuni diferite.

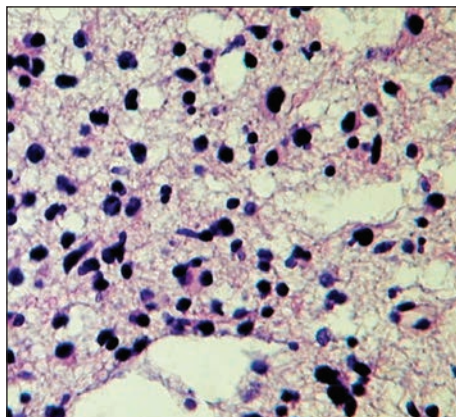


FIGURA 3. Astrocitom fibrilar – detalii celulare

cu cea a TP53, confirmă, practic, diagnosticul de astrocitom (Camelo-Piragua S et al, 2011).

Astrocitomul gemistocitic. Este un subtip de astrocitom difuz păstrat în clasificarea OMS din 2016, sub denumirea de astrocitom gemistocitic IDH-mutant. Tumora este formată din astrocite ovoide sau angulate care au citoplasmă bogată, eozinofilă, sticloasă și nucleu excentric. Uneori, aceste celule apar în anumite zone ale astrocitoamelor difuze cu aspect fibrilar, iar proporția necesară pentru clasificarea tumorii drept astrocitom gemistocitic este stabilită la peste 20% din totalul celulelor tumorale (Krowver HG, Davis RL et al, 1991, citat în Kleihues P, Davis RL et al, 2000; von Deimling A et al, 2016).

Deseori apare un infiltrat inflamator mononuclear perivascular. Deși gemistocitele sunt celule non-proliferative, oprite în faza G0 (de diferențiere terminală), acest tip de astrocitom are o evoluție rapidă spre anaplazie. Totuși, aceste date sunt colectate înainte de includerea mutației IDH în clasificare și necesită reevaluare (Burger PC, Scheithauer BW. 2008). S-a constatat faptul că gemistocitele exprimă în grad mult mai mare **mutații ale genei TP53** (prezente în peste 80% dintre cazuri), modalitate prin care scapă fenomenului de apoptoză. Componenta gemistocitică are un indice de proliferare net inferior celorlalte astrocite tumorale coexistente (Watanabe T et al, 1997).

Sunt descrise și alte tipuri deosebite, ciudate de astrocitom, precum **astrocitomul angiomas** (Shintaku M, Itoh M, 2000), dar acestea necesită confirmări ulterioare.

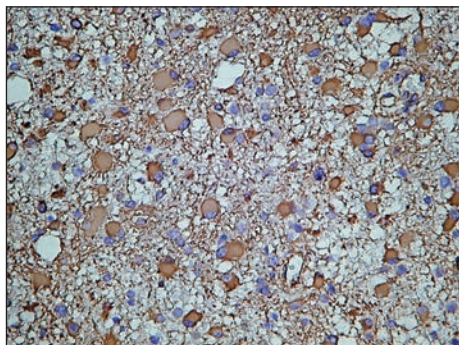


FIGURA 4. Astrocitom gemistocitic. Celulele tumorale sunt evidențiate prin colorație imunohistocimică pentru vimentină.

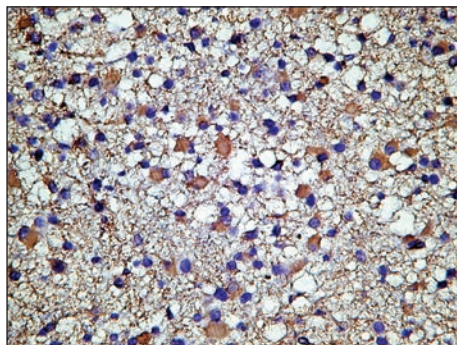


FIGURA 5. Astrocitom gemistocitic. Celulele exprimă intens GFAP.

De asemenea, *astrocitoamele cu degenerare granulară* a citoplasmei (precum și glioblastoamele cu aceleși pattern) au o evoluție rapidă spre anaplazie și deces (Chorny A, Evans LC et al., 2000, Brat DJ, Scheithauer BW et al., 2002). În aceste cazuri, relativ recent individualizate ca entitate separată, cu toate că indicii de marcarea pentru MIB-1 sau bcl-2 au valori scăzute, expresia telomerazei este crescută, atestând un potențial de agresivitate mare.

Imunohistochimic, astrocitoamele difuze exprimă mai ales *GFAP*, deseori sub forma unui inel perinuclear, dar și în prelungirile celulare. Aceasta este cel mai intens exprimată în tipul gemistocitic. Celulele mici pot fi puțin sau chiar deloc reactive la GFAP. Se asociază obligatoriu *vimentina*, care are aproximativ aceeași localizare. De asemenea, *proteina S-100* este pozitivă. Caracteristică este pozitivitatea pentru IDH-1, respectiv mutația R132H, care reprezintă aproximativ 90% dintre mutațiile IDH-1 și pentru care există anticorpi comerciali. Reacția este mai intensă citoplasmatic și mai slabă nuclear (Capper D et al, 2009; 2010). Evidențierea p53 nu este în totalitate sensibilă și specifică pentru astrocitomul difuz (von Deimling et al, 2016). În schimb, deosebit de semnificativă este pierderea reacției (nucleare) pentru ATRX, care ajută la diferențierea de oligodendroglioame, la nivelul cărora este păstrată. ATRX este puternic pozitivă în structurile normale, așa că există și control intern, neuronii, microglia și structurile vasculare fiind în continuare pozitive, față de componenta tumorală astrocitară, areactivă (Kannan K et al, 2012).

Există discuții privitoare la expresia *citokeratinei* în glioame, care este clasic negativă, dar atestată de unele studii ca prezentă și cu efecte perturbatoare în stabilirea diagnosticului. Fenomenul apare din cauza unei reactivități încrucișate a GFAP cu unii anticorpi pentru citokeratine.