

Importancia de la Nueva Clasificación OMS para la Caracterización Molecular de Oligodendrogliomas: A Propósito de un Caso Clínico

Importance of the New WHO Classification for the Molecular Characterization of Oligodendrogliomas: About a Clinical Case

Sara Giraldo Acevedo^{1a}, Valentina Ospina Murcia^{2a}, André Emilio Viñan Garces^{3a}, Daniela Franco^{4a}, Carolina Ciro Ossa^{5a}, Juan Camilo Hernández Acevedo^{6b}, Luis Gustavo Celis^{7a}

RESUMEN

En 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió la nueva clasificación de tumores del sistema nervioso central destacando el diagnóstico molecular, histológico e inmunohistoquímico. Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 22 años quien durante 5 años tuvo movimientos anormales e involuntarios y un único episodio de alteración del estado de consciencia. Mediante estudios imagenológicos, histopatológicos e hibridación fluorescente in situ (FISH) se diagnostica oligodendroglioma con mutación de isocitrato deshidrogenasa (IDH) y co-delección 1p19q. Se realizó craneotomía parcial y radioterapia adyuvante. La

nueva clasificación de la OMS permite una terapia orientada y resultados clínicos favorables.

Palabras clave: *Tumores cerebrales, oligodendroglioma, co-delección 1p19q, hibridación fluorescente in situ (FISH), reporte de caso.*

SUMMARY

In 2021, the World Health Organization (WHO) issued a new classification of central nervous system tumors, emphasizing molecular, histological, and immunohistochemical diagnosis. We present the clinical case of a 22-year-old female patient who experienced abnormal and involuntary movements for 5 years, along with a single episode of altered consciousness. Through imaging studies, histopathology, and fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis, she was diagnosed with oligodendroglioma with isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation and 1p19q codeletion.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2023.131.4.20>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0915-8544>¹

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9432-8785>²

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9234-0664>³

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5979-9289>⁴

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9593-2788>⁵

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3374-8911>⁶

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0338-6258>⁷

^aSemillero de Terapia Celular y Metabolismo – Facultad de Medicina
Universidad de La Sabana, Colombia.

^bClínica Sagrada Familia de Barcelona, España.

Autor de correspondencia: Valentina Ospina Murcia. E-mail:
valentinaosmu@unisabana.edu.co

Recibido: 20 de julio 2023

Aceptado: 11 de septiembre 2023

A partial craniotomy and adjuvant radiotherapy were performed. The new WHO classification allows for targeted therapy and favorable clinical outcomes.

Keywords: *Brain tumors, oligodendroglioma, 1p19q codeletion, fluorescence in situ hybridization (FISH), case report.*

INTRODUCCIÓN

Los oligodendrogliomas, también llamados tumores oligodendrogliales, forman parte del grupo de los gliomas, descritos como neoplasias poco frecuentes y de crecimiento lento que se originan a partir de células gliales ubicadas exclusivamente en el sistema nervioso central (1).

Dentro de los tumores intracraneales, los oligodendrogliomas representan el 2-5 % de todas las neoplasias intracraneales primarias. El 85 % de estos se localizan en los hemisferios cerebrales, especialmente en los lóbulos frontales, por lo que se pueden caracterizar clínicamente por convulsiones. En cuanto a su incidencia, se observan entre la cuarta y quinta década de la vida, siendo menos frecuentes en la niñez y la adolescencia. El tratamiento consiste principalmente en la resección quirúrgica con radioterapia y quimioterapia adyuvante (2).

Recientemente, en 2021 se emitió la quinta edición de la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (WHO CNS5) en la cual se presenta la importancia del diagnóstico molecular para la caracterización de tumores, incluida la histología y la inmunohistoquímica. Dentro de esta clasificación se encuentran los oligodendrogliomas con mutación de la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH) y co-delección de 1p/19q. La mutación de la enzima IDH se ha vuelto clave en la definición de oligodendrogliomas infiltrantes en adultos, así como la co-delección 1p19q la cual determina aún más este tipo de tumor y lo diferencia de otros gliomas como el astrocitoma, en el cual la mutación de esta enzima está presente en ausencia de la co-delección cromosómica (3).

El objetivo del presente artículo es exponer el caso clínico de un oligodendroglioma por delección 1p/19q con estudios imagenológicos, histológicos, inmunohistoquímicos y cromosómicos para

así destacar la utilidad de la clasificación del 2021 de la OMS dado que hasta el momento no se han documentado reportes de caso de oligodendrogliomas en Colombia haciendo uso de esta caracterización molecular.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

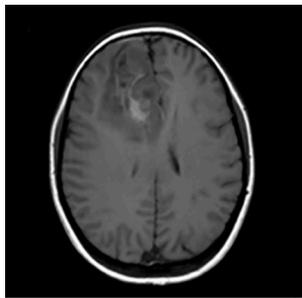
Paciente femenina de 22 años originaria de Popayán, Colombia, sin antecedentes patológicos de interés quien presenta cuadro clínico de 5 años evolución consistente en ligera bradipsiquia asociado a episodios ocasionales (mensuales) de movimientos anormales e involuntarios de la cabeza, mandíbula, y ojos. Adicionalmente, episodios de desviación de la mirada a la izquierda y visión borrosa de pocos segundos de duración sin alteración del estado de conciencia. Presentó un único episodio de mayor severidad; asociado a vómito, pérdida de la conciencia y caída desde su propia altura sin relajación de esfínteres, no presentó postura tónica ni movimientos clónicos, motivo por el cual consulta al servicio de urgencias.

Se realiza una resonancia magnética cerebral (RMC) contrastada con gadolinio cuyos hallazgos sugieren neoplasia cerebral primaria de origen glial de bajo grado, la cual infiltra el lóbulo frontal derecho, cuerpo calloso y núcleo caudado; así mismo, genera efecto de masa sobre el ventrículo derecho (Figura 1). No se realizan imágenes adicionales.

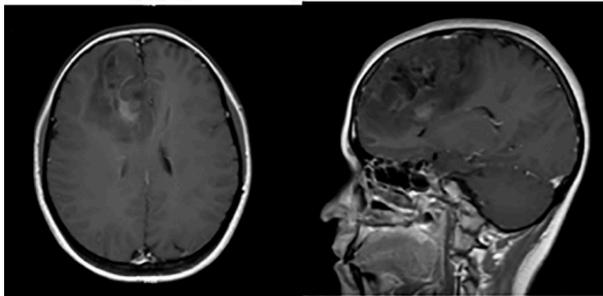
Dados los hallazgos imagenológicos, se decide manejo quirúrgico realizándose craneotomía frontoparietotemporal derecha, con amplia resección tumoral microquirúrgica, sin resección de las zonas más profundas como cuerpo calloso y núcleo caudado para evitar secuelas neurológicas permanentes. Procedimiento sin complicaciones. Durante el postoperatorio evoluciona de manera favorable con ligera hemiparesia de predominio crural con mejoría progresiva y recuperación completa al recibir fisioterapia.

Al ser una resección incompleta, se realiza terapia adyuvante con 27 sesiones de radioterapia. Se administra un total de 54 Gy con un fraccionamiento convencional de 2 Gy por sesión.

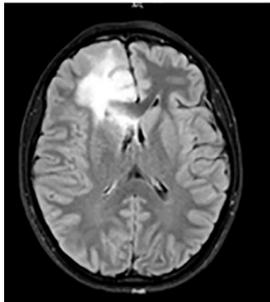
En el estudio histopatológico del bloque extraído se documentan células redondas con



A. T1 sin contraste



B, C. T1 con contraste corte transversal y sagital



D. FLAIR

Figura 1. **A.** Lesión infiltrativa de un volumen mayor de 80 mm x 48 mm x 51 mm de características heterogéneas con pequeñas calcificaciones que compromete la primera y segunda circunvolución frontal derecha, giro del cíngulo, porción anterior del cuerpo calloso con infiltración del esplenio y se observa compresión del cuerno frontal derecho y del caudado. **B y C.** Tras administración de gadolinio no se observa realce importante de la lesión. **D.** En el Flair, se observa lesión hiperintensa difusa rodeada de edema. Hallazgos sugestivos de oligodendroglioma.

citoplasma claro y núcleos redondos con pequeño nucléolo y con muy esporádicas mitosis; las cuales tienen apariencia de “huevo frito” (Figura 2). El estroma se visualiza fibroso, vascularizado, sin áreas de necrosis. Inmunohistoquímica

OLIG2 (71X) e IDH1(71X) evidencia intensa reactividad de las células neoplásicas (Figura 3). Neurofilamento con positividad focal. Reactividad nuclear para P53 en el 1 % de las células neoplásicas. Ki67, positivo nuclear del 12 % de las células tumorales. CD56, intensamente positivas. Reactividad negativa para CK20 y, por último, vimentina positiva, compatible con diagnóstico de oligodendroglioma tipo 2 según la anterior clasificación de la WHO 2016 según patología. En comparación con la clasificación de la WHO 2016, según la actual clasificación, el diagnóstico corresponde a un oligodendroglioma IDH- mutante y 1p/19q codificado, CNS WHO grado 2, dados los hallazgos a nivel imagenológico, puesto que este infiltra de forma difusa el parénquima cerebral, con calcificaciones sin áreas de necrosis, se encuentra la predilección por la ubicación en lóbulos frontales, no se observa realce en la resonancia T1 con la administración del medio de contraste, asimismo, a nivel histopatológico, las características de las células son núcleos redondos con aumento en densidad de la cromatina y citoplasma claro, compatible con apariencia de huevo frito sin otros fenotipos celulares y actividad mitótica baja, y por último, a nivel molecular, presencia de la mutación en la enzima IDH y co-delección de los brazos cromosómicos 1p y 19q (3).

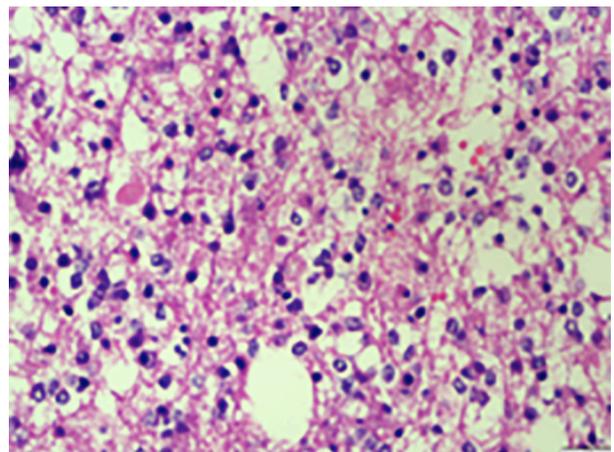


Figura 2. H/E (100X) Células redondas con citoplasma claro con aspecto de huevo frito, mitosis esporádicas.

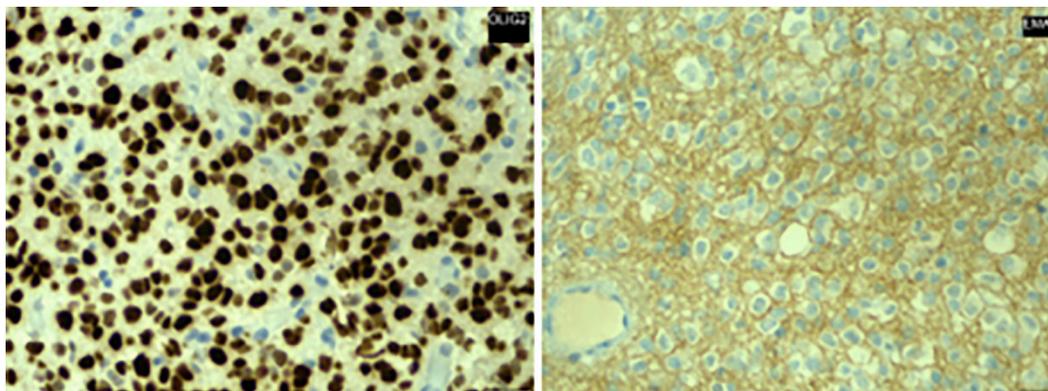


Figura 3. A. OLIG2 (71X) Positivo nuclear en células neoplásicas B. IDH (71X) Positivo nuclear en células neoplásicas

Teniendo en cuenta las características de esta neoplasia y la alta probabilidad de una mutación cromosómica responsable de la formación tumoral, se efectuó el protocolo de hibridación *in situ* con fluoresceína (FISH) para la determinación de la co-delección cromosómica. Se reporta el FISH positivo para la co-delección del 1p36 y del 19q13.

Se realiza control y seguimiento de la paciente mediante realización periódica de neuroimágenes (resonancia nuclear magnética contrastada cerebral) en las cuales se observan cambios postquirúrgicos en la región frontal derecha (área de encefalomalacia tabicada, restos hemáticos en diferentes estadios, realce dural y edema perilesional), sin hallazgos sugestivos de recidiva ni tumor residual basados en las secuencias de perfusión, difusión y contraste.

Consentimiento: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación de este informe de caso y las imágenes que lo acompañan.

DISCUSIÓN

La actualización para las neoplasias del SNC OMS en 2021 incorporó la utilidad clinicopatológica de los parámetros histológicos y cambios moleculares para realizar una clasificación más precisa, que, además, aporta

información pronóstica. De esta forma, se ha adoptado un nuevo enfoque para clasificar los gliomas, los tumores glioneurales y los tumores neuronales dividiéndolos en 6 familias: gliomas difusos de tipo adulto, gliomas difusos de bajo y alto grado de tipo pediátrico, gliomas astrocíticos circunscritos, tumores glioneuronales y neuronales y ependimomas. Entre los gliomas difusos de tipo adulto, se encuentran los oligodendrogliomas, IDH- mutado, y con co-delección de 1p/19q (3).

Desde el punto de vista histopatológico, los oligodendrogliomas se caracterizan por presentar cromatina delicada, nucleolos pequeños con núcleos generalmente redondos y uniformes recubiertos por membranas nucleares. La imagen típica de esta neoplasia es la presencia de un halo claro y perinuclear que da la apariencia de un “huevo frito” (4).

Para realizar el diagnóstico, es esencial tener características histológicas, así como pruebas genéticas y moleculares, que evidencien la mutación de la enzima IDH junto con la co-delección 1p/19q la cual corresponde a la translocación balanceada del brazo corto del cromosoma 1 y el brazo largo del cromosoma 19 (3). La detección de esta anomalía cromosómica se realiza por técnica de hibridación *in situ* (FISH), que detecta secuencias específicas de ácidos nucleicos a través de marcación con fluorescencia permitiendo visualizar el cromosoma. La pérdida de los alelos en los

cromosomas 1p y 19q representan un factor pronóstico marcador y predictor de supervivencia prolongada (5).

Por otro lado, los signos y síntomas que los pacientes pueden presentar están íntimamente relacionados con la ubicación, velocidad de crecimiento y tamaño de la lesión. La manifestación clínica más común son las convulsiones (3,6). Otros síntomas encontrados son cefalea y manifestaciones asociadas a déficit neurológico. Las lesiones con compromiso de lóbulos frontales están asociadas con movimientos involuntarios en extremidades, alteraciones cognitivas, en la personalidad, el lenguaje y cambios comportamentales (3,7).

Cuando la lesión compromete áreas como el cuerpo calloso y regiones interhemisféricas se produce una alteración en la transmisión de un hemisferio a otro, lo que conduce a un procesamiento de la información inadecuado, generando en el paciente dificultad en el aprendizaje y alteraciones en la percepción de estímulos somáticos (8).

Para el abordaje de este tumor y la intervención quirúrgica que requiere, es indispensable la realización de neuroimágenes. La resonancia magnética se considera el método imagenológico de elección ya que aporta información morfológica detallada sobre metabolismo y perfusión de la lesión. Los oligodendrogliomas se presentan como lesiones isointensas o hipointensas en la secuencia de T1 e hiperintensas en T2 (9).

El tratamiento quirúrgico se realiza comúnmente con fines diagnósticos y terapéuticos, idealmente se extirpa tanto tejido tumoral como sea posible para realizar estudios moleculares y a la vez reducir los síntomas generados por el efecto de masa del tumor sobre estructuras adyacentes sin comprometer la función neurológica (10). Sin embargo, es importante tener en cuenta que los cambios postquirúrgicos pueden generar una zona epileptógena por lo que se recomienda el uso de manejo antiepiléptico (4).

Se requiere, además, de terapias coadyuvantes, en estudios retrospectivos realizados sugieren beneficios de la radioterapia independiente frente a la quimioterapia agregada en este tipo de tumores (2). El objetivo de la radioterapia es mejorar el control local sin inducir neurotoxicidad,

así como retrasar el deterioro neurológico y aumentar la supervivencia. La radioterapia debe comenzar dentro de las 3 a 5 semanas posteriores a la cirugía y comúnmente se administra a 50 a 60 Gy en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy (10).

Finalmente, en estos tipos de tumores tienen una adecuada respuesta al manejo con un tiempo de supervivencia mayor a 10 años (3). Este caso en particular se acompaña de factores clínicos de buen pronóstico como lo son la edad joven de la paciente, las convulsiones como la clínica inicial sin embargo debido a la localización la resección no fue completa lo cual podría afectar en el desenlace general (3).

Por todo lo anterior, se destaca la importancia del diagnóstico molecular, incluida la histología y la inmunohistoquímica de los tumores del sistema nervioso central para orientar de manera temprana el tratamiento y así lograr desenlaces clínicos favorables. De igual manera, se recomienda un estudio prospectivo para realizar un análisis comparativo de la radioterapia y/o quimioterapia en este tipo de tumores y su impacto en el pronóstico del paciente.

Agradecimientos

A la Dra. Laura Isabel Varela Restrepo, Oncóloga de la Clínica El Rosario en Medellín, Colombia por sus aportes clínicos y al Dr. Mario Melo del Instituto Nacional de Cancerología, Colombia por su colaboración en la visualización e interpretación del estudio histopatológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

REFERENCIAS

1. Aiman W, Gasalberti DP, Rayi A. Low-Grade Gliomas. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560668/>
2. Cao L, Rong P, Zhu G, Xu A, Chen S. Clinical Characteristics and Overall Survival Prognostic Nomogram for Oligodendroglioma: A Surveillance,

IMPORTANCIA DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN OMS

- Epidemiology, and End Results Population-Based Analysis. *World Neurosurg.* 2021;151:e810-20.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Central Nervous System Tumours*. 5th edition. 2021;6.
 4. Winn HR. *Youmans and Winn Neurological Surgery*. 8^a edition. Elsevier Health; 2022;4.
 5. Bhattacharya D, Sinha N, Saini J. Determining chromosomal arms 1p/19q co-deletion status in low graded glioma by cross correlation-periodogram pattern analysis. *Sci Rep.* 2021;(23866).
 6. Englot DJ, Chang EF, Vecht CJ. Epilepsy and brain tumors. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. 2016:267-285.
 7. Rees JH. Diagnosis and treatment in neuro-oncology: an oncological perspective. *Br J Radiol.* 2011;84(Spec Iss 2): S082-9.
 8. Zarranz JJ. Trastornos de las funciones cerebrales superiores. En: *Neurología*. 6^a edición. Elsevier; 2018;181-217.
 9. Diaz AI, Gallardo F, Orellana M, Chiarullo M, Caicedo D CA, Nuñez M. Guía para la resección de gliomas de bajo grado en relación a áreas elocuentes en el paciente despierto con mapeo cortical y subcortical. *Rev Argent Neurocir.* 2022;36(02).
 10. Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021;18(3):170-186.