



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

REVISIÓN DE LA ACTUALIZACIÓN EN LA CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA Y
MOLECULAR DE LOS MEDULOBLASTOMAS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
Y SU DIAGNÓSTICO INTEGRADO SEGÚN LA NUEVA CLASIFICACIÓN DE LA
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la comisión del programa de estudios
de posgrado en especialidades médicas para optar al grado y título de especialista en
Anatomía patológica

DANIEL ALBERTO GUTIÉRREZ ARAYA

CIUDAD UNIVERSITARIA RODRIGO FACIO, COSTA RICA

2024

Dedicatoria

A Dios, porque sin ÉL no estaría donde estoy.

A mis padres, que siempre me han apoyado y guiado a lo largo de mi vida para tomar las mejores decisiones.

A mi hermano por siempre ayudarme a llegar seguro a mi destino.

A Wen por su paciencia y darme ánimos en todo momento.

Y a Mei por su incondicional amor y compañía.

Agradecimientos

Agradezco a todo el personal del servicio de patología del Hospital San Juan e Dios, ya que durante más de cuatro años han sido mis mentores y me han permitido formarme adecuadamente.

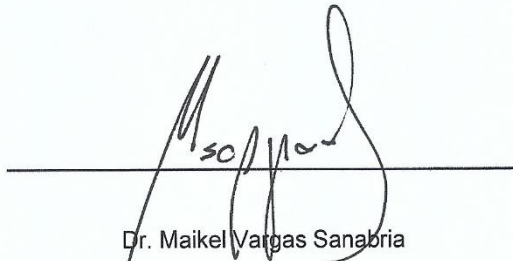
Gracias al doctor Ernesto Jiménez y a la doctora Adriana Murillo por sus enseñanzas e impulsarnos a todos los residentes a ser mejores profesionales.

Agradezco al doctor Maikel Vargas y la doctora Mónica Núñez por darme las bases en neuropatología durante mi formación.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al doctor Juan Pablo Camacho por su orientación experta y apoyo constante durante el desarrollo de este trabajo final de graduación.

Sus valiosas contribuciones y conocimientos han sido fundamentales para el éxito de este proyecto.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Anatomía Patológica del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Anatomía Patológica



Dr. Maikel Vargas Sanabria
Coordinador de la Especialidad en Anatomía Patológica



Dr. Juan Pablo Camacho Chacón
Tutor de la investigación

Mónica Núñez

Dra. Mónica Núñez Delgado
Lectora



Daniel Gutiérrez Araya
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Daniel Alberto Gutiérrez Araya, con cédula de identidad 304850389, en mi condición de autor del TFG titulado Revisión de la actualización en la clasificación morfológica y molecular de los meduloblastomas de Sistema Nervioso Central y su diagnóstico integrado según la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Daniel Albero Gutiérrez Araya

Número de Carné: C09586 Número de cédula: 304850389

Correo Electrónico: danielgutierrez@gmail.com

Fecha: 10 de abril del 2024 Número de teléfono: 88836480

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Juan Pablo Camacho Chacón

Daniel Gutierrez A.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Tabla de contenido	
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Resumen	viii
Abstract	ix
Índice de figuras	x
Índice de tablas	xii
Lista de acrónimos y abreviaturas	xiii
Objetivo general	1
Objetivos específicos	1
Marco teórico	2
Fundamentos de embriología y anatomía del sistema nervioso central	2
Regulación molecular del desarrollo del sistema nervioso central	8
Generalidades de la histología del Sistema Nervioso Central	10
Histología del cerebelo	14
Histología de la médula espinal	15
Clasificación actual de los tumores de sistema nervioso central (SNC)	17
Graduación dentro de los tipos	18
Clasificación histológica y molecular combinada	19
Nuevas tecnologías en el diagnóstico de los tumores de sistema nervioso central	20
Modificaciones en la clasificación del meduloblastoma en el nuevo libro de la OMS	21
Historia del meduloblastoma	24
Epidemiología de los meduloblastomas	27
Factores de riesgo asociados con el meduloblastoma	28
Manifestaciones clínicas del meduloblastoma	31
Características imagenológicas de los meduloblastomas	33
Diseminación del meduloblastoma a lo largo del eje craneoespinal	35
Análisis del líquido cefalorraquídeo en pacientes con meduloblastoma	37
Biopsia líquida en el meduloblastoma	42
Características macroscópicas de los meduloblastomas	45
Meduloblastoma, definido histológicamente	46
Características histopatológicas del meduloblastoma clásico	46

Meduloblastoma desmoplásico/nodular (D/N).....	48
Meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN)	52
Meduloblastoma de células grandes/anaplásico (LC/A)	53
Variantes histológicas no descritas en la clasificación de la OMS	55
Meduloblastoma con diferenciación divergente.....	55
Meduloblastoma bifásico.....	56
Meduloblastoma tipo ganglioneuroblastoma	56
Meduloblastoma paucinodular	57
Meduloblastomas, definidos molecularmente	57
Meduloblastoma activado por WNT	57
Meduloblastoma SHH activo y TP53 tipo silvestre (no mutado).....	61
Meduloblastomas no WNT/SHH.....	65
Marcadores inmunohistoquímicos para clasificar meduloblastomas	69
Diagnósticos diferenciales.....	72
Conclusiones.....	75
Bibliografía.....	78

Resumen

Desde la primera clasificación de tumores de sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud en el año 1979, se ha venido actualizando sucesivamente hasta la última vigente correspondiente con la quinta edición considerada la sexta versión desde la primera.

En las últimas ediciones los biomarcadores moleculares han tomado importancia y en ocasiones son esenciales para el ejercicio diagnóstico. Un gran avance en el campo de la neuropatología es la elaboración de perfiles de metilación (matrices que determinan patrones de metilación del ADN en todo el genoma) y esto se ha convertido en una herramienta de mucha utilidad para la clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central.

El meduloblastoma representa aproximadamente el 20% de los tumores cerebrales infantiles y el 63% de los tumores embrionarios intracraneales, ocupando el primer puesto como tumor maligno intracerebral maligno en la infancia. La clasificación histopatológica del meduloblastoma, que también se incluye desde 2016, abarca cuatro tipos morfológicos: clásico, desmoplásico/nodular, meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN) y de células grandes/anaplásico. También se deben clasificar molecularmente en meduloblastomas SHH activado (TP53 mutado o tipo salvaje), WNT activado o no SHH / no WNT (grupo 3 y 4). Cada uno de estos grupos se asocia más a un tipo morfológico y un comportamiento biológico.

Las manifestaciones clínicas son las típicas de una lesión espacio ocupante con signos y síntomas de hipertensión intracraneal. La diseminación del meduloblastoma a lo largo del eje craneoespinal es uno de los predictores de resultado más importantes, por lo que los estudios de imagen y líquido cefalorraquídeo son fundamentales en estos pacientes. Además, también se cuenta con análisis de ADN proveniente de células tumorales en biopsias líquidas obtenidas de líquido cefalorraquídeo o sangre.

En este trabajo se caracterizan detalladamente las manifestaciones clínicas, hallazgos imagenológicos, los mecanismos moleculares asociados a cada grupo de meduloblastoma y sus características morfológicas tanto macroscópicas como microscópicas y citológicas. También se describirá una clasificación molecular basada en un panel de inmunohistoquímica que podría ser de ayuda en países donde no se cuenta con la tecnología necesaria para realizar perfiles de metilación.

Abstract

Since the first classification of central nervous system tumors by the World Health Organization in 1979, it has been continuously updated up to the latest version corresponding to the fifth edition, considered the sixth version since the first. In recent editions, molecular biomarkers have become important and are sometimes essential for diagnostic purposes. A significant advancement in neuropathology is the development of methylation profiles (matrices that determine DNA methylation patterns across the genome), which has become a highly useful tool for classifying central nervous system tumors.

Medulloblastoma represents approximately 20% of childhood brain tumors and 63% of intracranial embryonal tumors, ranking as the most common malignant intracerebral tumor in childhood. The histopathological classification of medulloblastoma, also included since 2016, encompasses four morphological types: classic, desmoplastic/nodular, medulloblastoma with extensive nodularity (MBEN), and large cell/anaplastic. They should also be molecularly classified into activated Sonic Hedgehog (SHH) medulloblastomas (TP53 mutated or wild type), activated WNT, or non-SHH/non-WNT (groups 3 and 4). Each of these groups is associated with a specific morphological type and biological behavior.

The clinical manifestations are typical of a space-occupying lesion with signs and symptoms of intracranial hypertension. The dissemination of medulloblastoma along the craniospinal axis is one of the most important outcome predictors, so imaging studies and cerebrospinal fluid analysis are crucial in these patients. Additionally, DNA analysis from tumor cells in liquid biopsies obtained from cerebrospinal fluid or blood is also available.

This work thoroughly characterizes the clinical manifestations, imaging findings, molecular mechanisms associated with each medulloblastoma group, and their macroscopic, microscopic, and cytological characteristics. It will also describe a molecular classification based on an immunohistochemistry panel that could be helpful in countries where the necessary technology for methylation profiling is not yet available.

Índice de figuras

Figura 1. Esquema que muestra el proceso de neurulación. _____	4
Figura 2. Diagrama de la histogénesis del neuroepitelio. _____	5
Figura 3. Derivados adultos de las vesículas encefálicas definitivas y de la región caudal del tubo neural. _____	6
Figura 4. Vesículas secundarias (Etapa de cinco vesículas). _____	7
Figura 5. Regulación molecular del tubo neural, patrón dorso ventral. _____	9
Figura 6. Regulación molecular del tubo neural, patrón cefalocaudal. _____	10
Figura 7. Capas de la corteza cerebral. _____	12
Figura 8. Tipos de neuronas de acuerdo con la forma del pericarion. _____	13
Figura 9. Tipos de neuronas según el número de prolongaciones. _____	14
Figura 10. Organización histológica del cerebelo. _____	15
Figura 11. Médula y ganglio espinales. _____	16
Figura 12. Clasificación actual de los meduloblastomas. _____	23
Figura 13. Clasificación molecular de los meduloblastomas. _____	24
Figura 14. Línea de tiempo de los descubrimientos claves en el meduloblastoma. _____	26
Figura 15. Mutaciones más comúnmente asociadas al meduloblastoma. _____	29
Figura 16. Recomendaciones sobre las pruebas genéticas en meduloblastoma, teniendo en cuenta las características clínicas y moleculares del tumor. _____	31

Figura 17. Imágenes de resonancia magnética sagital y axial de un meduloblastoma.	34
Figura 18. Ejemplos de células atípicas y células individuales y agrupadas en el meduloblastoma.	40
Figura 19. Aplicaciones clínicas y de investigación del ctADN en LCR.	44
Figura 20. Meduloblastoma en fosa posterior.	46
Figura 21. Características histopatológicas del meduloblastoma clásico, con rosetas de Homer Wright.	47
Figura. 22 Red de reticulina que rodea los nódulos pálidos.	49
Figura 23. Nódulos pálidos y células densamente empaquetadas e indiferenciadas con núcleos hipercromáticos y pleomórficos.	50
Figura 24. Meduloblastoma desmoplásico/nodular, Inmunohistoquímica MIB1 con alta actividad proliferativa en las áreas internodulares.	50
Figura 25. Arquitectura lobulillar expandida con zonas nodulares libres de reticulina agrandadas y enriquecidas con un fondo similar a neurópilo.	52
Figura 26. Zonas alargadas y libres de reticulina con pequeñas células neurocíticas redondas sobre un fondo fibrilar.	53
Figura 27. Aumento del tamaño nuclear, pleomorfismo y nucléolos prominentes y canibalismo celular.	54
Figura 28. Inmunorreactividad nuclear heterogénea para β -catenina en un meduloblastoma WNT activado.	60
Figura 29. Resumen del subgrupo de meduloblastomas Grp3/4.	67
Figura 30. Panel inmunohistoquímico para la subclasificación de meduloblastomas.	71

Figura 31. MYC amplificado por FISH. _____72

Índice de tablas

Tabla 1. Estadificación del líquido cefalorraquídeo. _____38

Lista de acrónimos y abreviaturas

ADC: Coeficiente de difusión aparente.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

cfADN: Ácido desoxirribonucleico libre derivado de células tumorales.

AT: Ataxia telangiectasia.

ATOH1: Gen de la proteína Atonal homólogo 1.

BCORE: Coexpresor del gen del linfoma de células B 6.

BMP-4: Proteína morfogénica ósea 4.

BMP-7: Proteína morfogénica ósea 7.

CBTRUS: Registro Central de Tumores Cerebrales de Estados Unidos.

CCe: Células en cesta.

CE: Contraste endovenoso.

cGry: Centigray (unidad de medida utilizada antiguamente para la radiación).

Chr: Cromosomas.

D: Dendritas.

ddPCR: Digital Droplet Polymerase Chain Reaction.

D/N: Desmoplásico / Nodular.

DWI: Difusión por resonancia magnética.

EE. UU: Estados Unidos.

EMA: Antígeno de membrana epitelial.

FAP: Síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

FFPE: Tejido fijado con formalina e incluido en parafina.

FISH: Hibridación in situ fluorescente.

FLAIR: Secuencia de recuperación de inversión atenuada fluida.

FOXR2: Forkhead Box R2.

G: Células tipo Golgi.

Gbx-2: Gastrulation Brain Homeobox 2.

GFAP: Proteína ácida fibrilar glial.

Gr: Capa granulosa.

IHC: Inmunohistoquímica.

LC/A: Células grandes/anaplásicos.

LEO: Lesión espacio ocupante.

M: Extensión de la metástasis.

MB: Meduloblastoma.

MBEN: Meduloblastoma con nodularidad extensa.

MIR: Imagen por resonancia magnética.

Msx1: msh homeobox 1.

Msx2: msh homeobox 2.

MRD: Enfermedad residual o recurrente mínima.

Mol: Capa molecular.

NEC/NOS: No clasificado en otra parte/ No especificado de otra manera.

NSE: Enolasa neuronal específica.

NeuN: Antígeno nuclear neuronal.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Otx-2: Orthodenticle homeobox 2.

Pax-3: Paired box gene-3.

Pax-7: Paired box gene-7.

Pia: Piamadre.

Pkj: Células de Purkinje.

SB: Sustancia blanca.

SHH: Sonic hedgehog.

SNC: Sistema nervioso central.

T: Dimensión del tumor.

T1CE: Resonancia magnética ponderada en T1 con contraste.

TP53: Gen de la proteína tumoral P53.

VS: Vasos sanguíneos.

Wnt-8: Wingless-related integration site – 8.

Objetivo general

Elaborar una búsqueda de la literatura actual dirigida a la caracterización, clasificación y abordaje diagnóstico de los meduloblastomas de sistema nervioso central, basada en la quinta edición del libro de la clasificación de tumores de sistema nervioso central publicada en febrero del año 2022.

Objetivos específicos

- 1) Realizar una descripción detallada y actualizada de las características epidemiológicas, clínicas, imagenológicas y etiopatogénicas de los meduloblastomas del sistema nervioso central.
- 2) Describir los hallazgos morfológicos de los meduloblastomas histológicamente definidos y su correlación con sus características moleculares.
- 3) Detallar los diferentes marcadores de inmunohistoquímica utilizados como métodos auxiliares para realizar la clasificación y abordaje diagnóstico de los meduloblastomas.
- 4) Definir el impacto en la diferenciación de los meduloblastomas molecularmente definidos con respecto al pronóstico en los pacientes.

Marco teórico

Fundamentos de embriología y anatomía del sistema nervioso central

Para poder comprender mejor el origen de los tumores de sistema nervioso central puede ser necesario un breve repaso de su desarrollo embriológico y las vías implicadas en mecanismos de mucha complejidad.

El sistema nervioso es uno de los primeros sistemas que inician a desarrollarse en el embrión y las alteraciones en su desarrollo suelen generar alta morbilidad en la vida posnatal. En la tercera semana ya se puede observar la placa neural, la cual se irá modificando para posteriormente formar el encéfalo y médula espinal (Arteaga y García, 2013).

El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y médula espinal, los cuales están protegidos en el interior de un esqueleto protector constituido por la cavidad craneal y la columna vertebral.

Según Arteaga y García (2013) el primer proceso ocurre entre la tercera y cuarta semana y corresponde con la neurulación, el cual inicia con la formación de la placa neural y termina con el cierre del tubo neural. El ectodermo localizado por arriba y rodeando la notocorda en el dorso del embrión se engrosa para convertirse en el neuroectodermo y formar la placa neural. La notocorda durante el proceso libera dos moléculas de señalización llamadas nogina y cordina, las cuales bloquean a la proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4) a nivel de ectodermo, lo que permite su diferenciación a tejido neural. Es por esta razón que a la notocorda se le conoce como el inductor primario del SNC.

Conforme el embrión va creciendo lo hace también la placa neural, hasta que la línea primitiva experimenta involución ya la placa se extiende desde la región cefálica hasta caudal, siendo más ancha hacia cefálico. Durante el desarrollo la placa neural se hunde en la línea media para formar el surco neural, el cual está limitado por los bordes elevados que ahora se denominan cresta neural (Ver figura 1) (Arteaga y García, 2013).

Aproximadamente en el día 22 se fusionan los pliegues neurales a nivel de la cuarta somita occipital y primera cervical, lo que permite formar el tubo neural recubierto por neuroepitelio y una cavidad que corresponde al conducto neural que posteriormente formará el sistema ventricular. Desde la región cervical, el cierre del tubo neural progresa de craneal a caudal, lo que permite alargar su longitud y alejar los neuróporos. En los días 24 a 26 ocurre el cierre final del neuróporo craneal y entre los días 26 y 28 se cierra el neuróporo caudal, por lo que después de la semana el tubo neural y la cavidad amniótica pierden conexión (Arteaga y García, 2013).

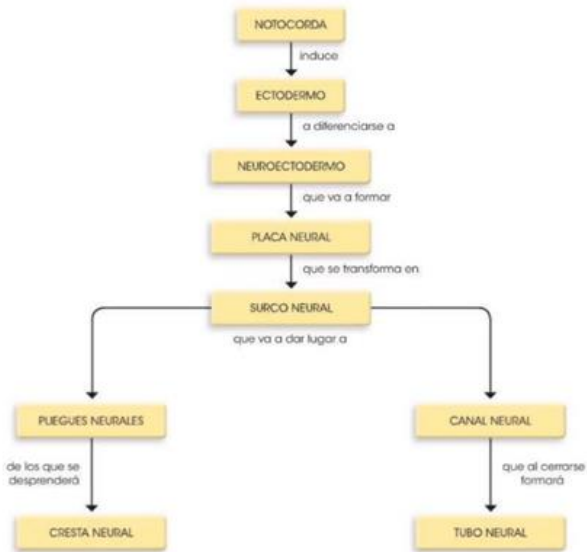


Figura 1. Esquema que muestra el proceso de neurulación.

Tomado y modificado de: Arteaga Martínez M., García Peláez I. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. Ed. Méd Panamericana. 1ª. Ed.2013.

Para abordar la histogénesis del sistema nervioso central hay que recordar el recubrimiento del tubo neural, llamado neuroepitelio el cual es pseudoestratificado. Este epitelio está contenido entre la membrana limitante externa e interna, esta última rodeando la luz del tubo neural. El neuroepitelio contiene células madre pluripotenciales que darán origen a las células del SNC a excepción de la microglía, la cual tiene origen mesodérmico (Arteaga y García, 2013).

Las primeras células en formarse son los neuroblastos, los cuales abandonan el neuroepitelio y forman una capa llamada zona intermedia para posteriormente formar la sustancia gris. Los

neuroblastos emiten prolongaciones dendríticas y axónicas para formar la futura sustancia blanca, ya para esta fase del desarrollo al neuroepitelio original se le conoce como la zona ventricular y es una distribución que se conserva a lo largo del tubo neural (Arteaga y García, 2013).

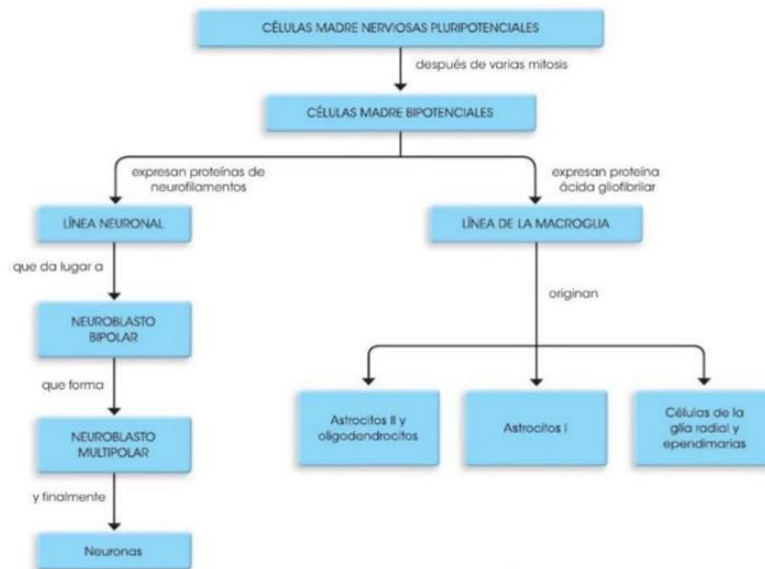


Figura 2. Diagrama de la histogénesis del neuroepitelio. Tomado y modificado de: Arteaga Martínez M., García Peláez I. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. Ed. Méd Panamericana. 1ª. Ed.2013.

Volviendo a la organización estructural del encéfalo, en la cuarta semana se forman las vesículas cerebrales primarias: prosencéfalo (cerebro anterior), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (cerebro posterior). En la quinta semana estas vesículas se dividen y forman las vesículas cerebrales secundarias: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo. Estas cinco vesículas cerebrales secundarias son fundamentales en el

desarrollo embrionario del sistema nervioso central y eventualmente se diferencian para formar las diferentes estructuras del cerebro y el tronco cerebral (Felten et al., 2016).

El prosencéfalo se divide en telencéfalo y el diencefalo, el mesencéfalo permanece sin dividirse y el rombencéfalo da origen al metencéfalo y mielencéfalo. Del telencéfalo surgirán los hemisferios encefálicos, del diencefalo surgirá el tálamo, hipotálamo, epítalamo e infundíbulo, el metencéfalo dará origen al puente y al cerebelo, y del mielencéfalo se formará el bulbo raquídeo (Ver figura 3 y 4) (Rodríguez et al., 2016).

De la porción más estrecha se origina la médula espinal (del cuarto par de somitas hacia abajo), esta tiene forma cilíndrica y está ubicada en el conducto vertebral. Tiene una pared y el conducto ependimario central, en esta pared hay una zona intermedia formada por neuroepitelio que dará origen a una zona oscura con forma de "H" conocidas posteriormente como astas ventrales originadas en la placa basal y astas dorsales, originadas en la capa alar. Las astas ventrales tendrán una función predominante motora mientras que las dorsales contendrán vías sensitivas (Rodríguez et al., 2016).

Vesículas encefálicas primitivas	Vesículas encefálicas definitivas	Derivados adultos	Derivados del neurocele
Prosencéfalo	Telencéfalo	Hemisferios cerebrales: Corteza, núcleos basales, lóbulo olfatorio.	Ventrículos laterales, plexos coroideos
	Diencefalo	Tálamo, hipotálamo, epítalamo, subtálamo, Neurohipófisis, cuerpo pineal.	Tercer ventrículo, plexos coroideos
Mesencéfalo	Mesencéfalo	Mesencéfalo: colículos, tegmento, pedúnculos cerebrales.	Acueducto cerebral
Rombencéfalo	Metencéfalo	Protuberancia: puente, tegmento; Cerebelo.	Cuarto ventrículo
	Mielencefalo	Médula oblonga (Bulbo raquídeo).	Cuarto ventrículo, plexos coroideos
Región caudal del tubo neural	Médula espinal	Médula espinal.	Canal central (del epéndimo)

Figura 3: Derivados adultos de las vesículas encefálicas definitivas y de la región caudal del tubo neural. Tomado y modificado de: Rodríguez, AR, Domínguez, S., Cantín, M., & Rojas, M. (2015). Embriología del sistema nervioso. En t. J. Med. Cirugía. Ciencia, 2 (1), 385-400.

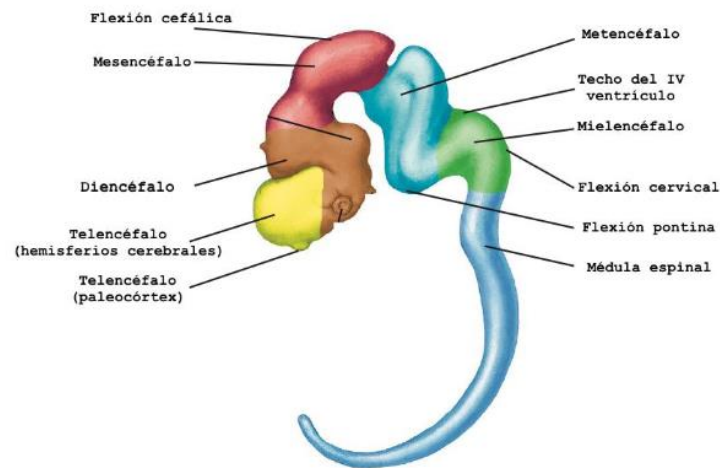


Figura 4. Vesículas secundarias (Etapa de cinco vesículas). Tomada y modificada de: Felten, D. et al. Netter's Atlas of Neuroscience. 2016. Section I: Overview of the Nervous System. Chapter 8. Developmental Neuroscience. Elsevier.

A nivel central hay otra zona más interna que se llama zona ventricular o capa endodimial, las células ubicadas acá se dividen por mitosis y migran hacia la zona intermedia donde se diferenciarán en neuronas, astrocitos u oligodendrocitos. La sustancia blanca se originará de la zona marginal y contendrá axones de las neuronas que entran o salen de la sustancia gris (Rodríguez et al., 2016).

Regulación molecular del desarrollo del sistema nervioso central

Todo el proceso embriológico descrito previamente está regulado por vías moleculares muy complejas en el que participan diferentes genes que pueden variar en sentido cefalocaudal y dorsoventral (Arteaga y García, 2013).

En el patrón craneocaudal se ha documentado la expresión del ya mencionado BMP-4, el cual tiene efecto sobre el ectodermo suprayacente impidiéndole tomar características neurales, sin embargo, gracias a la cordina, nogina y folistatina producidas en la notocorda se inhibe la BMP-4 y así el ectodermo se diferencia a neuroectodermo y permite la organización de la placa neural (Ver figura 5). Cranealmente la presencia de Wnt-8 y Otx-2 intervienen en la formación del prosencéfalo /mesencéfalo. El Wnt-8 y Gbx-2 participan en la formación del rombencéfalo y médula espinal. Posteriormente en la cresta neural anterior con la intervención de FGF-8 y Shh se forma el telencéfalo y por acción del Foxg-1 los hemisferios cerebrales. En la determinación del rombencéfalo también interviene el ácido retinoico y la folistatina. Una región muy importante por su función como centro señalizador es el organizador ístmico, localizado entre el mesencéfalo y el rombencéfalo (Arteaga y García, 2013).

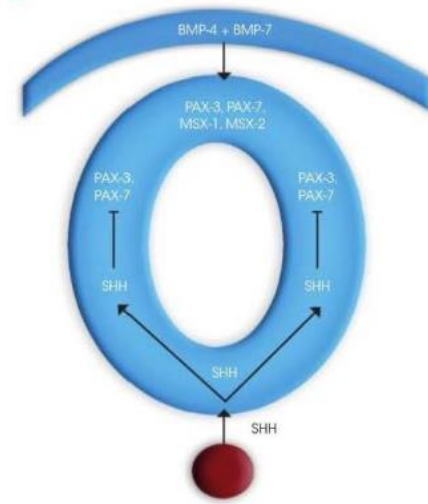


Figura 5. Regulación molecular del tubo neural, patrón dorso ventral. Tomado y modificado de: Arteaga Martínez M., García Peláez I. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. Ed. Méd Panamericana. 1ª. Ed.2013.

El otro patrón de regulación molecular que se reconoce es dorsoventral, en este es muy importante la molécula Shh liberada en la notocorda, que actúa sobre el ectodermo y disminuye la expresión de Pax-3, Pax-7, Msx-1 y Msx-2. Esta inhibición permite que se forme la placa del suelo, a su vez esta misma también libera Shh lo que permite aún más inhibición de Pax-3 y Pax-7, esto hace que el tubo neural se ventralice en toda la región donde llega la señal inhibitoria y así se organiza la región motora (Ver figura 6). La región sensitiva se establece gracias al ectodermo no neural adyacente que aún libera BMP-4 y BMP-7 que escapan de la acción inhibitoria de Shh, el Msx1 y Msx-2 también tiene un efecto dorsalizante y el trabajo conjunto de estas moléculas permite que se forme la región sensitiva (Arteaga y García, 2013).

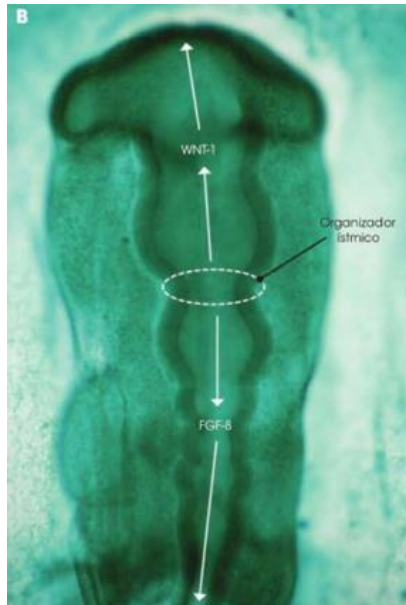


Figura 6. Regulación molecular del tubo neural, patrón cefalocaudal. Tomado y modificado de: Arteaga Martínez M., García Peláez I. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. Ed. Méd Panamericana. 1ª. Ed.2013.

Generalidades de la histología del Sistema Nervioso Central

Uno de los primeros temas que se estudian durante la formación del médico patólogo es la histología, ya que es fundamental para el abordaje de cualquier biopsia conocer la histología básica de cada órgano. Esto permite tener una orientación adecuada sobre qué hallazgos son esperados en determinado tejido y qué se sale de la normalidad. Aunque no es el objetivo principal de este trabajo realizar una descripción histológica detallada del sistema nervioso central (SNC), es necesario retomar, al menos, los hallazgos histológicos esperables al valorar el tejido nervioso.

Como en todo tejido siempre se busca identificar una unidad funcional, y este caso le corresponde a la neurona. La distribución de neuronas y sus diferentes partes permite dividir morfológicamente en sustancia gris y sustancia blanca, como se había mencionado previamente en la sección de embriología. En el caso de la sustancia gris se van a observar una red de fibras nerviosas (neurópilo) rodeando a los cuerpos neuronales y la sustancia blanca básicamente está formada por axones rodeados de mielina acompañados por abundantes células de la glía (Fortoul, 2013).

En el cerebro se puede observar la sustancia gris localizada superficialmente y recibirá el nombre de corteza cerebral e inferior a esta se localiza la sustancia blanca. Hay zonas de mayor profundidad donde también se agrupan los cuerpos neuronales llamados núcleos de la base. La corteza cerebral ocupa todo el espesor de la sustancia gris y está dividida en seis capas que de superficial a profundo se corresponden con la: molecular o plexiforme, granular externa, piramidal externa, granular interna, piramidal interna y multiforme o polimorfa (Ver figura 7) (Mills, 2019).

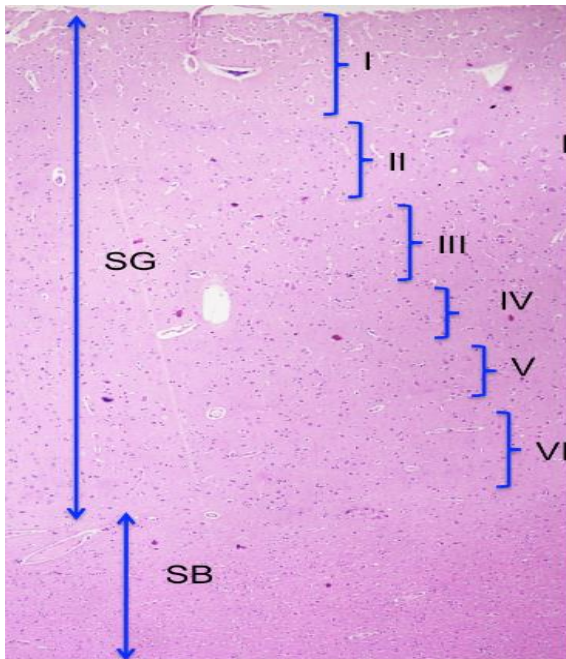


Figura 7. Capas de la corteza cerebral.
Tomado y modificado de: Mills, S. (2019).
Histology for pathologists. Wolters Kluwer.
517-601

A una mayor magnificación se puede observar las diferentes características de las neuronas, las cuales varían en tamaño; desde 4 μm , en las neuronas granulosas del cerebelo, hasta 150 μm como las motoneuronas. Su morfología también es variable y se toma en cuenta la forma del pericarion, las más comúnmente descritas son: Piramidales, de Purkinje, Estrellada, Granular, Neurona en Cesto y Talámica (Ver figura 8). (Fortoul, 2013).

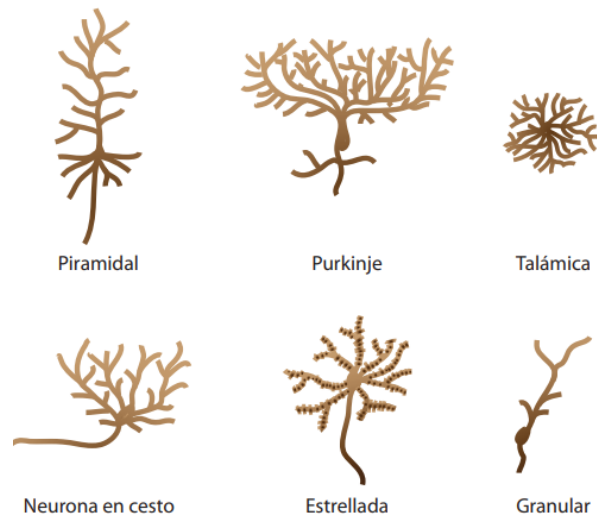


Figura 8. Tipos de neuronas de acuerdo con la forma del pericarion. Tomada y modificada de Fortoul van der Goes, T. I. (2013). *Histología y biología celular* (2a. ed.). México D. F.: Mc Graw Hill.

Las neuronas también se pueden clasificar de acuerdo con el número de las prolongaciones dendríticas en neuronas unipolares si poseen una sola proyección que sale del cuerpo neuronal, neuronas pseudounipolares con sólo una prolongación en forma de "T" que sale del cuerpo, neuronas bipolares que poseen dos proyecciones, una sola dendrita y un solo axón que se localizan en polos opuestos de la célula y por último las neuronas multipolares, estas son las más abundantes en el sistema nervioso y poseen más de dos ramas dendríticas primarias que se ramifican en secundarias, terciarias, etc., esta última característica les permite recibir aferencias de múltiples neuronas (Ver figura 9) (Fortoul, 2013).

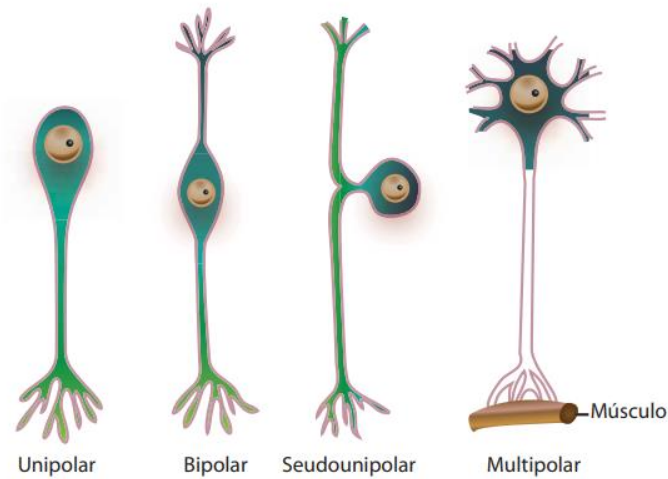


Figura 9. Tipos de neuronas según el número de prolongaciones. Tomada y modificada de Fortoul van der Goes, T. I. (2013). *Histología y biología celular* (2a. ed.). México D. F.: Mc Graw Hill.

Histología del cerebelo

La corteza cerebelosa al igual que el cerebro en su parte externa está formada por la sustancia gris e internamente por la sustancia blanca, en ella se pueden observar tres capas bien definidas (Fortoul, 2013).

La más superficial es la capa molecular, está formada en su mayoría por las dendritas de las células de Purkinje, también pueden observarse células en canasta y escasas células estrelladas grandes. La capa intermedia contiene a las células de Purkinje de aspecto piriformes con dendritas que proyectan a la capa molecular. La más interna de la sustancia gris se llama granulosa y lleva ese nombre debido a la gran cantidad de células granulosas pequeñas (Ver figura 10) (Fortoul, 2013).

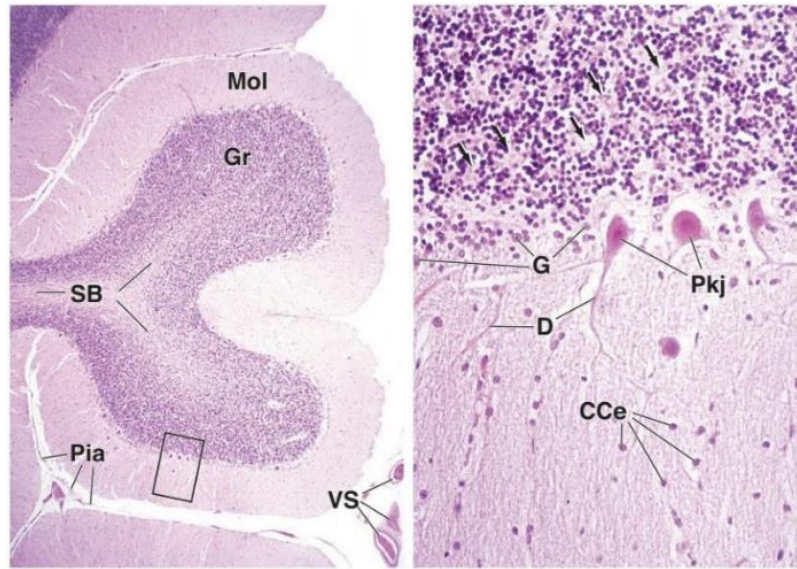


Figura 10. Organización histológica del cerebelo.

Abreviaturas: **CCe**, células en cesta, **D**, dendritas, **G**, células tipo Golgi, **Gr**, capa granulosa, **Mol**, capa molecular, **Pia**, piamadre, **Pkj**, células de Purkinje, **SB**, sustancia blanca, **VS**, vasos sanguíneos. Tomado y modificado de: Ross, M., Pawlina, W. (2020). *Histología Texto y Atlas: Correlación con biología molecular y celular*. 8 ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer 2020. 429 p.

Histología de la médula espinal

Esta se encuentra rodeada por las meninges y protegida por la columna vertebral. En promedio tiene una longitud de 45 cm de largo y esta dividida en 31 segmentos. Como se había mencionado previamente se caracteriza por presentar la sustancia gris en forma de H mientras que la sustancia blanca se localiza en la periferia (Ver figura 11) (Ross y Pawlina, 2020).

Al realizar cortes se puede observar un septo medio anterior y posterior que dividen a la médula en derecha e izquierda. En la parte central las dos astas anteriores se unen con las posteriores a través de la banda intermedia. En el centro se ubica el canal central revestido por células ependimarias. En las astas dorsales se observan cuerpos celulares de las interneuronas, donde van a formar redes de comunicación para la integración entre neuronas sensoriales y motoras (Ross y Pawlina, 2020).

En las astas ventrales, se encuentran los cuerpos celulares grandes que pertenecen a neuronas motoras, multipolares eferentes cuyos axones salen de la médula espinal a través de las raíces ventrales (Fortoul, 2013).

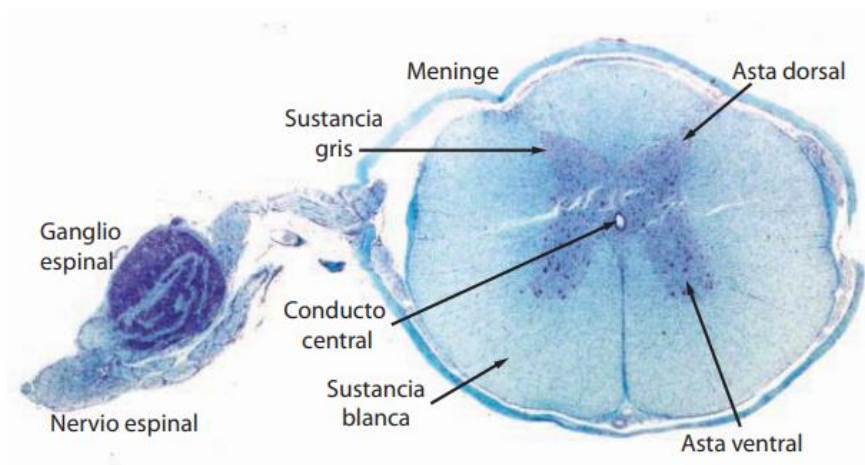


Figura 11. Médula y ganglio espinales. Sustancia gris en forma de H con las astas dorsales y ventrales rodeadas por sustancia blanca. Las raíces dorsales proyectan al ganglio espinal. Escala = 1.5 mm. Tomada y modificada de Fortoul van der Goes, T. I. (2013). *Histología y biología celular* (2a. ed.). México D. F.: Mc Graw Hill.

Clasificación actual de los tumores de sistema nervioso central (SNC)

Después de la breve revisión de la histología del sistema nervioso central es más fácil comprender la gran cantidad de patologías que se pueden presentar, dentro de ellas las enfermedades neoplásicas.

Gracias a la invención del microscopio y los avances tecnológicos en medicina se ha podido mejorar el estudio de las enfermedades oncológicas, y ha brindado una perspectiva morfológica y molecular de cada una de las patologías lo que ha permitido el auge de la medicina de precisión.

Por lo comentado anteriormente se han venido desarrollando sistemas de clasificación de las neoplasias, agrupándolas por sistemas, comportamiento biológico (maligno, benigno y limítrofe) o por sus características histopatológicas (Louis et al, 2021).

La primera clasificación de tumores de sistema nervioso central de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se publicó en el año 1979, después de esta se ha venido actualizando sucesivamente (1993, 2000, 2007, y 2016) hasta la última vigente correspondiente con la quinta edición de la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS considerada la sexta versión desde la primera. Esta última versión está basada en la cuarta edición del 2016 pero actualizada con numerosos avances en el campo molecular y algunos cambios prácticos de la taxonomía (Louis et al, 2021).

La clasificación de los tumores del SNC se basaba en un gran porcentaje de las veces en hallazgos histológicos que estaban respaldados por estudios auxiliares como la inmunohistoquímica. Sin embargo, en las últimas ediciones los biomarcadores moleculares

han tomado importancia y en numerosas ocasiones son esenciales para el ejercicio diagnóstico tanto auxiliar como definitorio. Es por eso por lo que uno de los principales cambios de la nueva edición del libro de la OMS sobre clasificación de los tumores del SNC es la incorporación de numerosos estudios moleculares con utilidad clínico-patológica (Louis et al, 2021).

La gran heterogeneidad entre los tumores de sistema nervioso central hace que sea difícil homogenizar la manera de clasificarlos y organizarlos ya que algunos se caracterizan fácil y consistentemente mediante características moleculares definitorias; para otros, los parámetros moleculares no son necesarios, pero respaldan su clasificación; y otros casos rara vez se utilizarán métodos moleculares para su diagnóstico. Por tanto, la organización nosológica resultante es mixta y solo algunos grupos de tumores se agrupan según los cambios genéticos que permiten un diagnóstico completo (Louis et al, 2021).

Otro cambio significativo con respecto a las versiones anteriores es el uso de números arábigos versus romanos en el grado de los tumores, buscando un enfoque más uniforme con el resto de las clasificaciones en otros órganos. Además, se describe que con los números romanos hay una mayor posibilidad de confusión entre los números y errores tipográficos, que podrían tener consecuencias en las decisiones clínicas que se toman sobre los pacientes. Por lo que ahora todos los grados se deben anotar con números arábigos (Louis et al., 2021).

Graduación dentro de los tipos

En las clasificaciones anteriores a cada entidad tumoral del SNC tradicionalmente se les ha asignado un grado. Por ejemplo, al previamente conocido como astrocitoma anaplásico se

asignaba automáticamente grado III de la OMS, por lo que era imposible clasificar un astrocitoma anaplásico como grado I, II o IV de la OMS. Otro caso que ilustra muy bien este sistema es el del meningioma anaplásico, quien también era considerado grado III de la OMS. Ambos tumores mencionados previamente no tenían relación biológica y aunque estaban asignados en el mismo grado su curso clínico difería considerablemente (Louis et al., 2021).

Este enfoque lo que intentaba era correlacionar el grado con un comportamiento clínico-biológico idealizado que muchas veces no consideraba otras variables dentro de cada entidad.

En la nueva clasificación, se busca una forma de graduar similar a la de otros sistemas de órganos. Esto proporcionaría más flexibilidad en el uso del grado en relación con el tipo de tumor, destacaría las similitudes biológicas dentro de los tipos de tumores en lugar del comportamiento clínico aproximado y cumpliría con la clasificación de la OMS en tipos de tumores no pertenecientes al SNC (Louis et al, 2021).

Clasificación histológica y molecular combinada

En la búsqueda de ofrecer información más detallada, la clasificación ahora incluye marcadores moleculares que permiten una estimación más precisa del pronóstico en diversos tipos de tumores. Esto posibilita asignar la categoría de grado 4 de la OMS incluso en casos que, desde el punto de vista histológico, podrían parecer de un grado inferior. Estos parámetros moleculares añaden valor al proceso de asignación de grados, eliminando así el

estigma previo asociado, ya que el grado es ahora considerado más que un simple criterio histológico (Louis et al, 2021).

Nuevas tecnologías en el diagnóstico de los tumores de sistema nervioso central

A lo largo del tiempo han surgido tecnologías novedosas que impactan en la clasificación de los tumores. Inicialmente los hicieron la microscopía óptica, microscopía electrónica, inmunohistoquímica, genética molecular y actualmente se están empleando los perfiles moleculares (Louis et al, 2021).

En la última década se están elaborando perfiles de metilación (matrices que determinan patrones de metilación del ADN en todo el genoma) y esto se ha convertido en una herramienta de mucha utilidad para la clasificación de tumores del SNC (Capper et al, 2018).

También es posible perfilar el número de copias con datos obtenidos del metiloma, por ejemplo, la codeleción 1p/19q. El perfilado del metiloma es un método auxiliar para la clasificación de tumores de SNC y siempre se utiliza junto con la información obtenida del análisis histológico u otras pruebas auxiliares. Sin embargo, cuando las características morfológicas son inusuales el perfilado de metilación podría ser la única forma fiable de identificar tipos y subtipos de tumores raros (Jaunmuktane et al., 2018).

Cuando un patólogo analiza los resultados del perfil de metilación debe prestar atención al umbral de puntuación calibrado común, se pueden establecer umbrales de tasa de error calibrada en 0,84 o 0,90, y debe tener cuidado con respaldar diagnósticos sugeridos con

puntuaciones inferiores a 0,84 y se sugiere descartar si las puntuaciones son inferiores a 0,50 (Capper et al, 2018).

La mayoría de los tipos de tumores del SNC pueden identificarse de manera confiable por su perfil de metiloma, lo que ha permitido incluir, en varios grupos de tumores, un perfil de metilación compatible en los criterios diagnósticos esenciales y deseables. No obstante, esta tecnología no está disponible en todos los centros de salud. Cuando se cuente con información resultante del análisis genómico o del metiloma, se debe generar un informe que relacione los hallazgos moleculares disponibles con el análisis histopatológico; este tipo de informe se conoce como diagnóstico integrado (Capper et al, 2018) (Jaunmuktane et al, 2018).

Modificaciones en la clasificación del meduloblastoma en el nuevo libro de la OMS

Los meduloblastomas forman parte de los tumores embrionarios, junto con el tumor teratoide/rabdoide atípico, tumor neuroepitelial cribiforme, tumor embrionario con rosetas multicapa, neuroblastoma del SNC, activado por FOXR2, tumor del SNC con duplicación interna en tándem de BCOR y el tumor embrionario del SNC NEC/NOS. En esta última publicación hubo cambios que reflejan la adquisición de nuevos conocimientos con respecto a las clasificaciones anteriores y además de eso resalta su heterogeneidad clínica y biológica (Capper et al, 2018).

La clasificación histopatológica del meduloblastoma, que también se incluye desde 2016, abarca cuatro tipos morfológicos: clásico, desmoplásico/nodular, meduloblastoma con

nodularidad extensa (MBEN) y de células grandes/anaplásico. Estos serán descritos con detalle más adelante en este trabajo. Cuando solo se dispone de información morfológica y esta es compatible con alguno de los tipos descritos anteriormente, es posible hablar de un meduloblastoma definido histológicamente. La evidencia demuestra que las diferencias morfológicas tienen sus propias asociaciones clínicas específicas (Massimino et al, 2013).

Se establecieron inicialmente cuatro grupos moleculares definidos por sus perfiles transcriptómicos característicos de todo el genoma y metilómicos del ADN (Schwalbe,2017).

Estos grupos principales son: activado por WNT, activado por Sonic hedgehog (SHH), grupo 3 y grupo 4 (Ver figura 12). Los tumores SHH se clasificaron en dos grupos: aquellos con mutación en TP53 y aquellos con TP53 de tipo silvestre o no mutado. Aunque ambos compartían la activación de SHH, el estado de TP53 les confería características clínico-patológicas muy diferentes (Capper,2018). Todos los meduloblastomas que no presentaban alteraciones en las vías WNT o SHH formaban parte de los tumores del grupo 3 y 4 (Schwalbe,2017).

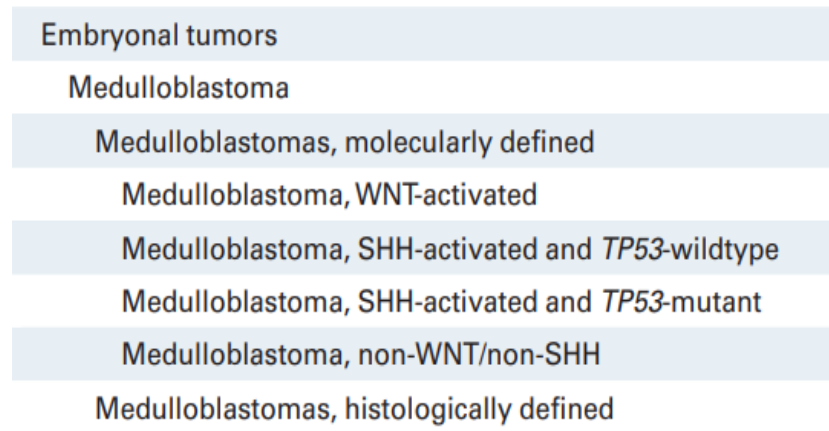


Figura 12. Clasificación actual de los meduloblastomas. Tomado y modificado de: David N Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling, Daniel J Brat, Ian A Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, HK Ng, Stefan M Pfister, Guido Reifenberger, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling, David W Ellison, La OMS 2021 Clasificación de tumores del sistema nervioso central: resumen, *Neurooncología* , volumen 23, número 8, agosto de 2021, páginas 1231–1251, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>

Sin embargo, gracias a la metilación a gran escala y los perfiles de transcriptomas, se han descrito nuevos subgrupos integrados a los cuatro grupos moleculares principales descritos previamente. Estos son SHH (α , β , γ , δ) y grupo 3/4 (I–VIII), algunos de estos subgrupos poseen características clínico-patológicas y genéticas con importancia clínica por su valor pronóstico o predictivo (Ver figura 13) (Kumar et al,2020).

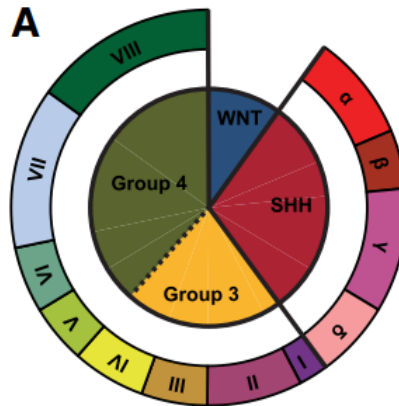


Figura 13. Clasificación molecular de los meduloblastomas. Tomado y modificado de: Kumar, R., Liu, A. P. Y., & Northcott, P. A. (2020). Medulloblastoma genomics in the modern molecular era. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland), 30(3), 679–690. <https://doi.org/10.1111/bpa.12804>

Historia del meduloblastoma

Esta entidad fue descrita inicialmente por los cirujanos Cushing y Bailey en 1925 para referirse a un grupo de tumores localizados en la fosa posterior que se observaban en preadolescentes; fue nombrado 'espongioblastoma del cerebelo' (Bailey y Cushing, 1925). Sin embargo, paralelamente se estaba describiendo otra entidad tumoral llamada espongioblastoma multiforme por médicos Globus y Strauss, el cual consistía en células de aspecto embrionario que se disponían en patrones rudimentarios tipo alveolar, rosetoide o palizada (Globus y Strauss, 1926).

Esta coincidencia en la nomenclatura obligo al doctor Cushing a cambiar el nombre a meduloblastoma. La nueva nomenclatura refleja la percepción de un tumor derivado de una de las cinco células madre pluripotentes que se creía formaban el tubo neural primitivo (Millard y De Braganca, 2016). Aunque en realidad el término meduloblastoma es debido a su ubicación central intracerebelosa, de la palabra en latín medullo para "médula" o "parte central" y no por la célula de origen (Wooley y Penas, 2021).

Fue en el Hospital Peter Bent Brigham donde Cushing describió por primera vez las características definitorias del meduloblastoma: su tendencia a surgir en el vermis cerebeloso, la mayor incidencia en pacientes masculinos jóvenes, la capacidad de hacer metástasis a sitios distantes y la escasa sobrevida asociada a signos y síntomas previos al diagnóstico (Millard y De Braganca, 2016).

El doctor Cushing también realizó grandes aportes al tratamiento quirúrgico de pacientes con meduloblastoma mediante novedosas técnicas quirúrgicas. Durante su trabajo, observó que los pacientes sometidos a resecciones extensas tuvieron una mayor sobrevida en comparación con los pacientes cuyos tumores solo fueron biopsiados. Sin embargo, sus intervenciones tenían una mortalidad posoperatoria inmediata superior al 30%. El cambio en el pronóstico mejoro drásticamente con la llegada de la irradiación craneoespinal. Esta nueva forma de tratar al meduloblastoma fue descrita por primera vez por Paterson y Farr (Paterson y Farr, 1953).

En las primeras series, a los pacientes se les administraba una dosis de 5000 cGy en la fosa posterior y 3500 cGy en el resto del neuroeje, logrando una supervivencia del 65% a los 3

años. Aunque los resultados fueron buenos, también se pudo observar importantes impactos negativos en los pacientes más jóvenes, tales como deterioro neurocognitivo, neoplasias malignas asociadas a la radiación y disfunción endocrina (Paterson y Farr, 1953). En los años 70 se agregó a los protocolos de tratamiento quimioterapia adyuvante buscando mejorar los resultados de supervivencia. Actualmente, siguen siendo estándar en el tratamiento del meduloblastoma (Ver figura 14). (Millard y De Braganca, 2016).

Otro dato importante en la historia de los meduloblastomas es el intento de clasificarlos dentro del grupo de tumores de células redondas pequeñas y azules, específicamente bajo el grupo general de tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET), hecho que ocurrió a principios de la década de 1980 debido a su gran similitud histológica (Rorke, 1983), sin embargo, esto fue descartado más adelante gracias a los avances moleculares.

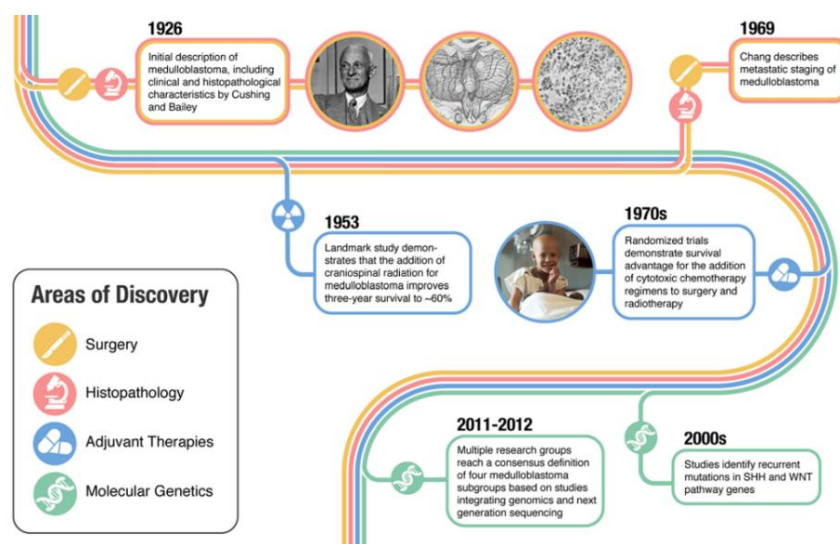


Figura 14. Línea de tiempo de los descubrimientos claves en el meduloblastoma. Tomado y modificado de: Juraschka, K., & Taylor, M. D. (2019). Medulloblastoma in the age of

molecular subgroups: a review: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* PED, 24(4), 353-363. <https://doi.org/10.3171/2019.5.PEDS18381>

Epidemiología de los meduloblastomas

Según Wooley y Penas (2021) en los EE. UU el meduloblastoma tiene una incidencia de 1,50 a 1,67 casos por millón de personas basado en una población total de alrededor de 330 millones, aproximadamente se diagnostican 500 casos nuevos cada año.

Aunque se han reportado casos en un rango amplio de edades, la edad máxima de incidencia es de alrededor de los cinco años, siendo los niños los más afectados con una tasa diez veces mayor que la de los adultos. La incidencia máxima es de 5,96 por millón entre 1 y 9 años, disminuyendo hasta 0,58 por millón en personas mayores de 19 años (Wooley y Penas, 2021).

Wooley y Penas (2021) publicaron datos del Registro Central de Tumores Cerebrales de Estados Unidos (CBTRUS), en donde registran que del año 2013 al 2017 hubo un promedio anual de 293 casos nuevos entre niños de 0 a 14 años, 126 casos entre adolescentes y jóvenes adultos de 15 a 39 años y 31 casos en adultos mayores de 40 años (Ostrom et al, 2020).

Otras publicaciones más centradas en tumores infantiles indican que el meduloblastoma representa aproximadamente el 20% de los tumores cerebrales infantiles y el 63% de los tumores embrionarios intracraneales. La incidencia máxima se observa entre 1 y 9 años, siendo notable que hasta el 70% de los meduloblastomas ocurren en niños menores de 10 años (Juraschka y Taylor, 2019).

Esta entidad tumoral, sin importar el subgrupo, es más común en hombres, afectando aproximadamente 1.7 veces más a hombres que a mujeres. Sin embargo, estos datos podrían variar dependiendo del subgrupo molecular al que pertenezcan (Juraschka y Taylor, 2019).

Los reportes de casos en la población pediátrica han demostrado una incidencia variable de cada subgrupo según la edad. En general, los tumores del grupo 4 son los más comunes, representando aproximadamente el 35–40%, seguidos por los activados por SHH con alrededor del 30%, el grupo 3 con un 20–25%, y los activados por WNT con aproximadamente el 10%. En los adultos, se observa un comportamiento diferente con un aumento en la presencia de SHH y una baja presencia de variantes del Grupo 3. En adultos, aproximadamente el 60% de los tumores están activados por SHH, seguido por un 25% del Grupo 4 y un 15% activados por WNT. (Juraschka y Taylor, 2019).

Factores de riesgo asociados con el meduloblastoma

Actualmente, no hay suficiente evidencia que respalde la existencia de factores ambientales asociados con el meduloblastoma. Lo que sí se ha reportado es la asociación de múltiples mutaciones de línea germinal que aumentan el riesgo de MB, afectando genes involucrados en las vías de señalización implicadas en la patogénesis del MB (Northcott et al, 2019).

Las condiciones descritas en la literatura incluyen síndromes con afectación de la señalización en la vía SHH como el síndrome de Gorlin, síndrome de Curry-Jones y otros más raros como el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig. Hay otras condiciones en donde se ve alterada la vía de señalización WNT, como el síndrome de poliposis adenomatosa

familiar (FAP). Otras condiciones están ligadas a defectos en la respuesta y reparación del daño del ADN, como en la ataxia telangiectasia (AT), síndrome de Bloom, anemia de Fanconi, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de rotura de Nijmegen y xeroderma pigmentosa. También se han asociado condiciones poco comunes asociadas con defectos en remodelación de la cromatina y/o reconocimiento de factores de transcripción, como el síndrome de Rubinstein-Taybi (Northcott et al., 2019).

En un estudio realizado por Waszak et al. (2018) en 1022 pacientes con meduloblastoma, se identificaron APC, BRCA2, PALB2, PTCH1, SUFU y TP53 como genes con predisposición al meduloblastoma. Se identificaron mutaciones de línea germinal hasta en el 5% de los meduloblastomas (Ver figura 15).

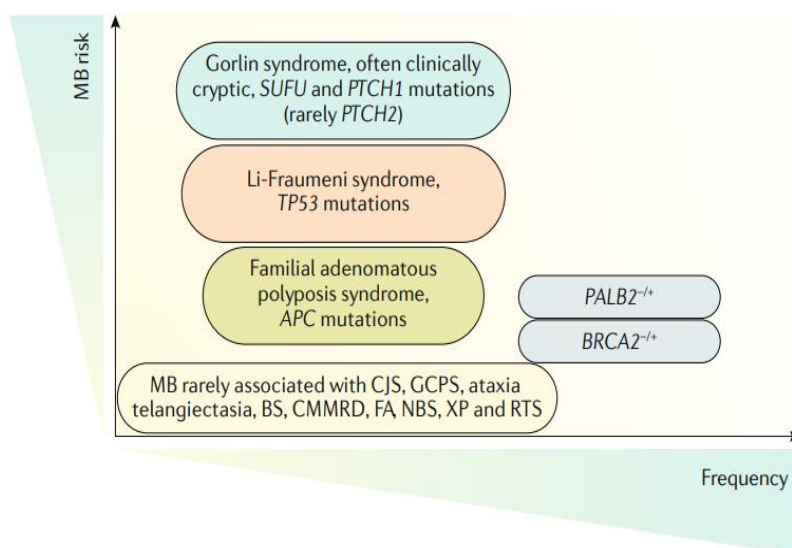


Figura 15. Mutaciones de línea germinal más comúnmente asociadas al meduloblastoma. Tomada y modificada de: Northcott, PA, Robinson, GW, Kratz, CP, Mabbott, DJ, Pomeroy, SL, Clifford, SC, Pfister, SM (2019). Meduloblastoma. Nature Reviews Cebadores de enfermedades, 5 (1). doi:10.1038/s41572-019-0063-6

Sin embargo, los autores también encontraron que la prevalencia difería entre los subgrupos moleculares, siendo más alta en el subgrupo MB SHH (hasta un 20 % de los casos). Los pacientes con mutaciones de la línea germinal en APC desarrollaron más frecuentemente el MB WNT, mientras que aquellos con mutaciones en SUFU y PTCH1 desarrollaron principalmente el meduloblastoma SHH infantil. Las mutaciones de la línea germinal *TP53* solo se documentaron en pacientes pediátricos en el subgrupo MB SHH. Las mutaciones de la línea germinal en *PALB2* y *BRCA2* estaban mayoritariamente asociadas con los subgrupos MB SHH, MB Grupo 3 y MB Grupo 4 (Waszak et al., 2018).

Debido a la importante frecuencia de mutaciones de línea germinal y el riesgo de meduloblastoma subtipo molecular SHH, los autores recomiendan realizar pruebas a los pacientes menores de 3 años en busca de mutaciones de la línea germinal en SUFU y PTCH1 y en pacientes mayores de 3 años para mutaciones de la línea germinal TP53 (Waszak et al., 2018).

En la figura 16, se esquematizan de manera clara y concisa más recomendaciones sobre las pruebas genéticas en meduloblastoma, teniendo en cuenta las características clínicas y moleculares del tumor.

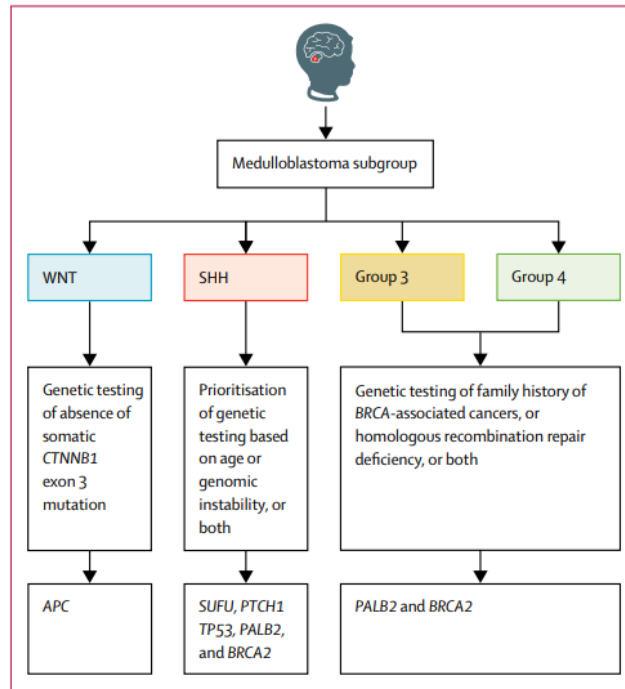


Figura 16. Recomendaciones sobre las pruebas genéticas en meduloblastoma, teniendo en cuenta las características clínicas y moleculares del tumor. Tomada y modificada de: Waszak, S. M., Northcott, P. A., Buchhalter, I., Robinson, G. W., Sutter, C., Groebner, S., Grund, K. B., Brugières, L., Jones, D. T. W., Pajtler, K. W., Morrissy, A. S., Kool, M., Sturm, D., Chavez, L., Ernst, A., Brabetz, S., Hain, M., Zichner, T., Segura-Wang, M., Weischenfeldt, J., ... Pfister, S. M. (2018). Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *The Lancet. Oncology*, 19(6), 785–798. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30242-0)

Manifestaciones clínicas del meduloblastoma

En la literatura actual no están descritos signos y síntomas que sean patognomónicos del meduloblastoma. Las manifestaciones clínicas son las típicas de una lesión espacio ocupante

(LEO) con signos y síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, vómitos en proyectil y convulsiones) secundaria a hidrocefalia no comunicante. La mayoría de las veces hay oclusión del cuarto ventrículo por el tumor primario. El meduloblastoma se suele localizar en el cerebelo, ya sea en el vermis (histología clásica) o en hemisferios (desmoplásico /nodular). Hay manifestaciones estrechamente relacionadas con la localización y las estructuras afectadas, por lo que también es frecuente la disfunción cerebelosa, ataxia y afectación de pares craneales) (Wang et al., 2016).

La parálisis del nervio abducens es frecuente y resulta de la compresión del núcleo del VI par expuesto a lo largo del margen anterior del IV ventrículo, o también puede ser secundario a la tracción o presión producida al nervio a lo largo de su trayecto en la base del cráneo (Martínez, 2011).

Cuando hay metástasis a la médula espinal se pueden presentar dolor en cuello posterior cuando se realiza hiperextensión, debilidad en las extremidades (dependiente del nivel de la lesión) y disfunción intestinal o vesical (Jiang et al., 2021).

Cuando el efecto compresivo de la hipertensión intracraneal compromete el troncoencéfalo dorsal puede producir un síndrome de Parinaud, caracterizado por parálisis de la mirada vertical y pupilas no reactivas con la luz (Martínez,2011).

También se han documentado descripciones de síntomas altamente atípicos en pacientes con meduloblastomas primarios leptomenígeos, de los cuales se han informado pocos casos, la mayoría en pacientes pediátricos. Estos síntomas incluyen cefaleas, disminución del estado

de conciencia, ambliopía y espasmos generalizados tónicos (Morgacheva et al., 2022). La poca especificidad de las manifestaciones clínicas puede retrasar el diagnóstico.

Características imagenológicas de los meduloblastomas

Un estudio reciente realizado por Duc y Huy buscaba caracterizar los hallazgos imagenológicos mediante resonancia magnética en tumores cerebrales comunes de la fosa posterior en pacientes pediátricos. Los autores encontraron que los meduloblastomas al igual que el ependimoma son principalmente sólidos, lo que puede ayudar a distinguirlos de otros tumores comunes en la edad pediátrica, como el astrocitoma pilocítico, que es predominantemente quístico. Durante el estudio, se observó que los meduloblastomas mostraban principalmente isointensidad en las imágenes T2W y FLAIR, muy probablemente debido a la alta celularidad tumoral, mientras que los ependimomas eran predominantemente hiperintensos en T2W y FLAIR. Los meduloblastomas suelen presentar alta intensidad en DWI y baja intensidad en ADC. Además, también se observó que, posterior a la inyección de contraste (CE), los meduloblastomas aumentaban su señal en T1CE (Ver figura 17) (Duc y Huy, 2019).

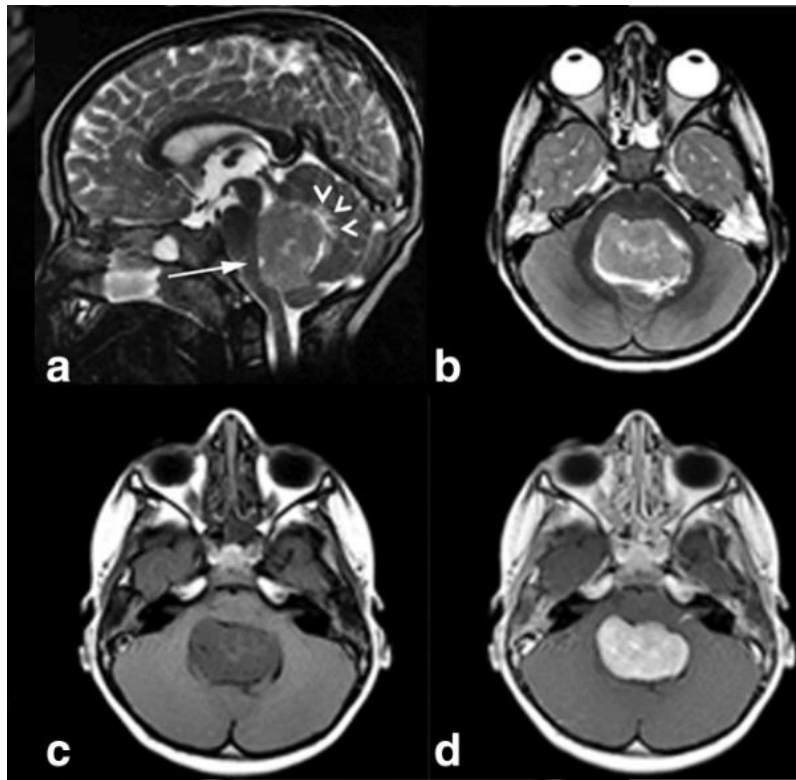


Figura 17. Imágenes de resonancia magnética sagital y axial ponderada en T2 (a, b) y axial pre y poscontraste ponderada en T1 (c, d) El tumor es moderadamente hiperintenso en T2 en la sustancia gris del cerebelo y del tronco del encéfalo y muestra un fuerte realce del contraste. Se observa edema perifocal leve hiperintenso en T2 dentro del vermis, dorsalmente al tumor (puntas de flecha blancas en a). Tomada y modificada de: Poretti, A., Meoded, A., & Huisman, T. A. (2012). Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 35(1), 32–47. <https://doi.org/10.1002/jmri.22722>

Phuttharak et al., en otro estudio, llevaron a cabo una revisión retrospectiva de la resonancia magnética en 90 pacientes con una edad media de 7,5 años, todos diagnosticados con tumores

de la fosa posterior mediante biopsia. Del total de casos, 24 correspondieron a meduloblastoma. Los autores evaluaron las características de la resonancia magnética convencional. Para ello, dos lectores revisaron la escala visual de DWI y midieron los valores de ADC. La medición de ADC se llevó a cabo en el componente sólido de los tumores, y se calculó la relación ADC entre la lesión y la sustancia blanca cerebelosa (Phuttharak et al., 2021).

Después del análisis se encontró que la proporción de ADC del meduloblastoma era significativamente menor que la de otros tumores típicos de fosa posterior. El índice de corte de ADC de $\leq 1,115$ permitió discriminar el meduloblastoma de otros tumores de la fosa posterior con una alta sensibilidad y especificidad. Por lo que es varia la bibliografía que respalda la resonancia magnética de difusión como un buen instrumento diagnóstico en tumores de fosa posterior pediátricos (Phuttharak et al., 2021). Se puede observar edema vasogénico peritumoral en hasta el 95% de los casos, siendo generalmente leve a moderado (Poretti et al., 2012).

Diseminación del meduloblastoma a lo largo del eje craneoespinal

Se encuentra entre el 11% y el 43% de los casos y es uno de los predictores de resultado más importantes. Se ha documentado extensión neoplásica a través de los agujeros de Luschka y Magendie; sin embargo, este hallazgo es poco frecuente para esta entidad en comparación con el endimoma (Poretti et al., 2012).

Un hallazgo que puede causar confusión es el realce de los plexos coroideos con medio de contraste, lo cual es completamente normal y debe diferenciarse de la verdadera extensión foraminal y de la siembra en el LCR de un meduloblastoma primario. La presencia de otros focos adicionales de siembra en el LCR y la falta de continuidad directa entre las zonas de realce a nivel foraminal e intraventricular puede ayudar a distinguirlos de los plexos coroideos. La distinción de una verdadera diseminación tumoral tendrá un gran impacto en los planes de tratamiento y los resultados (Poretti et al., 2012).

La diseminación al líquido cefalorraquídeo (LCR) es común, y se recomienda evaluarla mediante resonancia magnética con secuencias potenciadas en T1 después de la inyección de contraste paramagnético. Los sitios más comunes donde aparecen metástasis intracraneales son, por orden de frecuencia, el vermis, las cisternas basales, la región subependimaria de los ventrículos laterales, el piso del tercer ventrículo y las regiones subfrontales (Poretti et al., 2012).

El patrón en 'capa de azúcar' en la médula espinal se presenta en las denominadas metástasis en forma de gota y se debe al fuerte realce del contraste en pequeños focos de metástasis a lo largo del canal espinal. La superficie posterior de la médula a nivel torácico y la cauda equina son los sitios más comúnmente afectados por metástasis medulares. Se describe que en los primeros días después de la craniectomía de la fosa posterior, los desechos tumorales, el paso de sangre al líquido cefalorraquídeo, los derrames subdurales y las hemorragias extradurales pueden ser difíciles de distinguir de las metástasis en gotas. Por lo tanto, se recomienda realizar la resonancia magnética de la columna antes de la intervención quirúrgica para

diagnosticar correctamente la diseminación leptomenígea espinal y evitar falsos positivos (Poretti et al., 2012).

Análisis del líquido cefalorraquídeo en pacientes con meduloblastoma

Como se ha mencionado anteriormente el estudio del neuroeje en los pacientes con meduloblastoma es fundamental debido al alto porcentaje de diseminación por el líquido cefalorraquídeo (mayor al 30% al momento del diagnóstico). Es recomendable realizar la RM raquimedular antes de la cirugía, pero si se realiza postquirúrgica se debe esperar al menos 2 semanas luego de la intervención para evitar falsos positivos provocados por sangre subaracnoidea e irritación posquirúrgica (Hagel et al.,2022) (Martínez,2011).

A finales de los años sesenta Chang et al. crearon un método de estadificación para adaptar el régimen terapéutico a la extensión de la enfermedad, este método se basaba en la dimensión del tumor (T) y la extensión metastásica (M). Los grados de propagación metastásica están definidos actualmente de la siguiente manera: M0 no hay evidencia de metástasis subaracnoidea o hematógena, M1 células tumorales microscópicas encontradas en el líquido cefalorraquídeo, M2 siembra nodular macroscópica demostrada en el espacio subaracnoideo cerebeloso/cerebral o en el tercer ventrículo o ventrículo lateral, M3 siembra nodular macroscópica en el espacio subaracnoideo espinal, M4 metástasis fuera del eje cerebroespinal (Hagel et al.,2022).

Un grupo de estudio sobre tumores cerebrales, perteneciente a la Sociedad Alemana de Oncología y Hematología Pediátrica, estableció centros de referencia en neurorradiología, neuropatología y diagnóstico del LCR. Su objetivo fue llevar a cabo un ensayo multicéntrico prospectivo llamado HIT-2000. El estudio se centró en desarrollar criterios preanalíticos y analíticos para la evaluación del LCR, con el propósito de analizar su valor diagnóstico y pronóstico. Estos criterios estaban relacionados con los datos de supervivencia de los pacientes con un tiempo igual o superior a 4 años (Hagel et al.,2022).

Los parámetros que se evaluaban en cada espécimen fueron: contenido de leucocitos, número de células nucleadas, número de células tumorales, número de grupos de células tumorales, presencia de células atípicas (sí/no), presencia de células líticas, conteo de células o grupos celulares positivos para NSE (Ver tabla 1).

Sampling, workup and evaluation of CSF for medulloblastoma staging as per the HIT-2000 protocol (HirnTumor-2000).

Task	Procedure	Staff involved
CSF sampling	Lumbar tap of ≥ 2.5 ml CSF 14 days or later after surgery but before the start of adjuvant therapy. Early positive lumbar taps to be repeated 14 days after surgery as stated previously.	Paediatrician, Neurologist, Neurosurgeon
Transportation to laboratory	Transportation and processing <2 h, 2–5	Internal transport
Cell count, cyto-centrifugation	cytospin preparations for reference centre	Technician
Shipping to reference centre	Send by express	Express service
Staining of cytospin preparations	Pappenheim or other cyto-stain	Technician
Quality criteria for cytospin preparations	≥ 10 intact nucleated cells (sum in all specimens) and <50% lytic cells	Technician
CSF staging as per HIT-2000 protocol	M0: Not more than 1 unequivocal tumour cell M1: ≥ 2 individual tumour cells and/or ≥ 1 tumour cell cluster of ≥ 2 cells and/or ≥ 1 cell or cell cluster positive for neuron-specific enolase in immunocytochemistry	Technician <u>and</u> Physician

CSF, cerebrospinal fluid.

Tabla 1. Muestreo, procesamiento y evaluación del líquido cefalorraquídeo para la estadificación del meduloblastoma según el protocolo HIT-2000."Tomada y modificada de:

Hagel, C., Sloman, V., Mynarek, M., Petrasch, K., Obrecht, D., Kühl, J., Deinlein, F., Schmid, R., von Bueren, A. O., Friedrich, C., Juhnke, B. O., Gerber, N. U., Kwiecien, R., Girschick, H., Höller, A., Zapf, A., von Hoff, K., & Rutkowski, S. (2022). Refining M1 stage in medulloblastoma: criteria for cerebrospinal fluid cytology and implications for improved risk stratification from the HIT-2000 trial. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 164, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.032>

Se hablaba de células atípicas cuando se observa bultos citoplasmáticos, núcleos con muescas o cromatina irregular (Ver figura 18). Los casos en los que no era posible identificar claramente las células atípicas como células tumorales fueron evaluados mediante inmunohistoquímica para NSE. Los requisitos mínimos para definir la etapa M1 se establecieron como dos o más células con morfología maligna, o una célula/grupo de células con expresión de NSE en inmunocitoquímica, o un grupo de células tumorales compuesto por al menos dos células. Para garantizar criterio de calidad se estableció un porcentaje de menos del 50% de células líticas y un recuento mínimo de 10 células nucleadas íntegras en el conjunto de las láminas. Se realizaron tomas repetidas de líquido cefalorraquídeo por motivos que incluyeron muestreos ventriculares postoperatorios con resultados negativos, muestras de calidad insuficiente o muestreos positivos tempranos postoperatorios de LCR, ya fueran ventriculares o lumbares. El control se llevaba a cabo dos semanas después de la operación, de acuerdo con el protocolo HIT-2000 (Hagel et al.,2022).

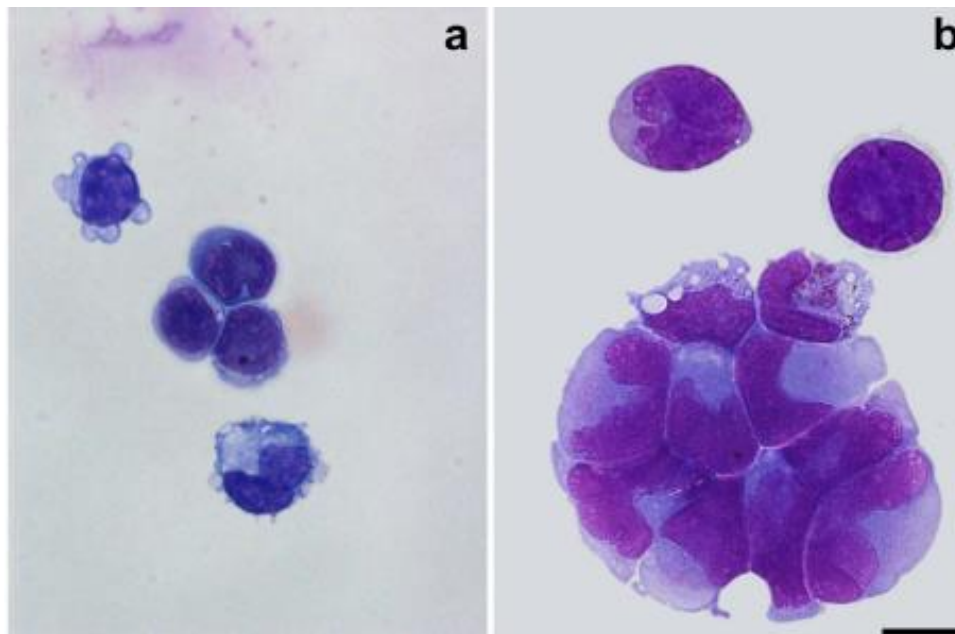


Figura 18. (a) Ejemplos de células atípicas (b) Células individuales y agrupadas de meduloblastoma. Tomada y modificada de: Hagel, C., Sloman, V., Mynarek, M., Petrasch, K., Obrecht, D., Kühl, J., Deinlein, F., Schmid, R., von Bueren, A. O., Friedrich, C., Juhnke, B. O., Gerber, N. U., Kwiecien, R., Girschick, H., Höller, A., Zapf, A., von Hoff, K., & Rutkowski, S. (2022). Refining M1 stage in medulloblastoma: criteria for cerebrospinal fluid cytology and implications for improved risk stratification from the HIT-2000 trial. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 164, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.032>

Los autores también compararon la calidad de las muestras según el lugar de la toma de muestras. Las muestras lumbares mostraron menos citólisis y un mayor número de células nucleadas que las muestras ventriculares, además de un aumento en el número de células tumorales. Para evaluar esto, se estableció un recuento mínimo de 10 células nucleadas como criterio para considerar las muestras como evaluables. Ninguno de los casos con menos de

10 células nucleadas mostró contener células tumorales. También se ha descrito que existen factores que pueden influir en el recuento de células íntegras, tales como la celularidad del líquido cefalorraquídeo (LCR), el volumen de la muestra, la correcta centrifugación de la muestra sobre la lámina y un volumen mínimo de 2.5 ml. (Hagel et al.,2022).

Después del estudio, se formularon las siguientes recomendaciones: realizar la punción lumbar 14 días después de la intervención quirúrgica y obtener un mínimo de 2.5 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR); el procesamiento y la citocentrifugación son más efectivos si se llevan a cabo dentro de las primeras 2 horas de la toma de la muestra. Para considerar una muestra apta para su evaluación, se requiere un mínimo de 10 células nucleadas. La estadificación de M0 exige no más de una célula tumoral inequívoca, mientras que para M1 se necesitan al menos 2 células tumorales individuales y/o un grupo de células tumorales con un mínimo de 2 células (Hagel et al.,2022).

En relación con los subtipos histológicos, algunos de ellos pueden ser reconocidos citológicamente. La presencia de células pequeñas con núcleos redondos sugiere diferenciación neurocítica, lo que hace más probable un meduloblastoma D/N. Por otro lado, la observación de grupos de células poco diferenciadas, con núcleos grandes, atípicos, escaso citoplasma, nucleolos prominentes, así como la presencia de canibalismo y moldeamiento, sugieren la posibilidad de un meduloblastoma LC/A (Takei et al., 2007).

Después de la investigación, se confirmó que la estadificación M1 es una herramienta valiosa para la clasificación del meduloblastoma, con relevancia significativa en la estratificación del riesgo, independientemente de la diseminación neurorradiológicamente documentada.

Tanto la detección de células tumorales individuales como los grupos de células tumorales contribuyeron al valor predictivo de la estadificación del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Hagel et al.,2022).

Biopsia líquida en el meduloblastoma

Para realizar un diagnóstico preciso de un tumor del sistema nervioso central, es necesario evaluar parámetros histológicos y moleculares, lo que implica tener acceso al tejido tumoral. En algunas circunstancias clínicas, llevar a cabo una intervención quirúrgica para obtener una muestra de calidad conlleva un alto riesgo para el paciente, y dependiendo de la localización, puede tener una alta morbilidad (Miller et al., 2022).

En cualquier área de la medicina la tendencia es realizar procedimientos cada vez menos invasivos, dentro de ellos la biopsia líquida. Esta última puede realizarse en cualquier líquido corporal, sin embargo, en el contexto de tumores de SNC hay un especial interés por el líquido cefalorraquídeo. El principio de esta prueba se basa en la detección de ADN de células tumorales circulantes (cfADN) mediante métodos de secuenciación. Con esto, se busca mejorar el establecimiento de un diagnóstico y/o la identificación de alteraciones genómicas en pacientes con tumores quirúrgicamente inaccesibles o con biopsias de tumor no diagnósticas. Además, la prueba permite evaluar la respuesta a la terapia y realizar un seguimiento de la evolución del tumor (Miller et al., 2022).

La enfermedad leptomeníngea en el momento de la prueba aumenta la probabilidad de tener cfDNA detectable en el LCR y aumenta mucho más cuando la citopatología es positiva. No

en todos los estudios se logró identificar resultados significativos en los que el sitio anatómico per se aumente la cantidad de cfDNA detectable.

La secuenciación del genoma del ctDNA en el LCR a lo largo de la evolución de la enfermedad ha permitido, en muchos estudios, comprender los mecanismos moleculares responsables del crecimiento infiltrativo difuso, la diseminación tumoral y la diseminación leptomeníngea que predominan en varios tumores del SNC, incluido el meduloblastoma de alto riesgo. Se ha demostrado que las alteraciones moleculares en las metástasis del meduloblastoma pueden rastrearse hasta eventos subclonales que rara vez se encuentran el tumor primario. Además, se han identificado alteraciones oncogénicas recién adquiridas que eran indetectables en el tumor primario, pero que están presentes al analizar el ctADN del LCR. Estas alteraciones representan potenciales mutaciones de interés clínico, candidatas a terapia molecular dirigida (Miller et al., 2022).

En los estudios, también se observó que al aumentar el intervalo entre la aparición del tumor y la recolección del LCR, se manifestaba una mayor heterogeneidad, especialmente en las vías de señalización de los factores de crecimiento. Dado que se trata de una prueba poco invasiva, brinda la oportunidad de obtener múltiples muestras y realizar un seguimiento a lo largo del curso de la enfermedad. Esto permite investigar los patrones de evolución clonal subyacentes a la progresión tumoral y la resistencia terapéutica (Ver figura 19) (Miller et al., 2022).

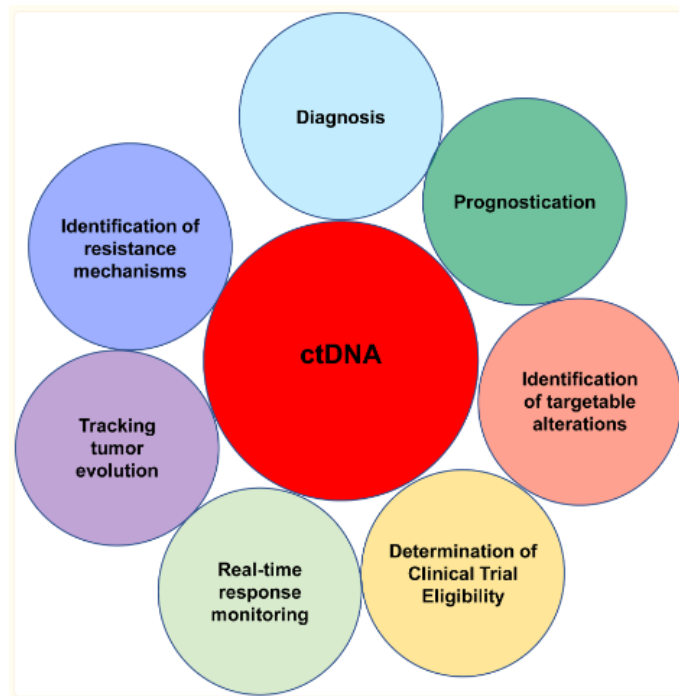


Figura 19. Aplicaciones clínicas y de investigación del ctADN en LCR. Tomada y modificada de: Miller, A. M., Szalontay, L., Bouvier, N., Hill, K., Ahmad, H., Rafailov, J., Lee, A. J., Rodriguez-Sanchez, M. I., Yildirim, O., Patel, A., Bale, T. A., Benhamida, J. K., Benayed, R., Arcila, M. E., Donzelli, M., Dunkel, I. J., Gilheeny, S. W., Khakoo, Y., Kramer, K., Sait, S. F., ... Karajannis, M. A. (2022). Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for clinical molecular diagnostics in pediatric, adolescent and young adult brain tumor patients. *Neuro-oncology*, 24(10), 1763–1772. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac035>

La biopsia líquida, al igual que cualquier otro procedimiento, presenta desafíos, y uno de los más destacados en la literatura es la baja cantidad de ctADN detectable, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad o cuando la barrera hematoencefálica está intacta. Sin

embargo, nuevas tecnologías como la ddPCR permiten detectar alteraciones en los puntos críticos con tan solo 2,5 pg de ADN genómico, cantidades mucho más bajas que las requeridas para la secuenciación de próxima generación. En el estudio de Miller et al., se ha demostrado que la secuenciación de próxima generación del ctADN del LCR es posible incluso con 0,088 ng de ctADN. El muestreo de ctADN en LCR es factible con cantidades bajas debido a la naturaleza relativamente acelular del LCR, lo que crea poco ruido de fondo (Miller et al., 2022).

Características macroscópicas de los meduloblastomas

Aunque no existen características macroscópicas distintivas que permitan clasificar un meduloblastoma, se han descrito algunos hallazgos que son más frecuentes dependiendo del tipo histológico. Los meduloblastomas clásicos suelen presentar una coloración rosada, son friables y pueden contener focos macroscópicos de necrosis. En los meduloblastomas desmoplásicos/nodulares, el tejido es más firme y circunscrito debido a la desmoplasia intratumoral. Los meduloblastomas con extensa nodularidad (MBEN) también son firmes, bien delimitados y parecidos a uvas. En el caso de los meduloblastomas de células grandes/anaplásicos (LC/A), se caracterizan por una coloración rosa grisácea, textura friable y la presencia de focos de necrosis (Ver figura 20) (Perreault et al., 2014).

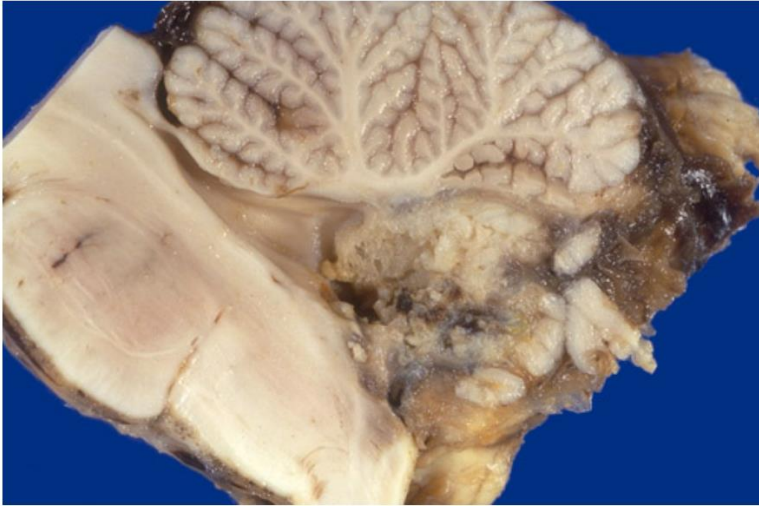


Figura 20. Medulloblastoma en fosa posterior. Recuperada de: Cerebelo, medulloblastoma, macroscópico [Fotografía] WEB PATH.

<https://webpath.med.utah.edu/CNSHTML/CNS123.html>

Medulloblastoma, definido histológicamente

Está definido por criterios morfológicos, donde se identifica una neoplasia neuroepitelial embrionaria que suele originarse en la fosa posterior. Histológicamente, se caracteriza por células pequeñas, poco diferenciadas, con una alta relación núcleo: citoplasma y niveles elevados de actividad mitótica y apoptosis. Se reconocen cuatro categorías histológicas: medulloblastoma clásico, medulloblastoma desmoplásico/nodular, medulloblastoma con extensa nodularidad y medulloblastoma anaplásico/células grandes (Cotter y Hawkins, 2022).

Características histopatológicas del medulloblastoma clásico

Están formados por células embrionarias poco diferenciadas y densamente empaquetadas, los núcleos son hipercromáticos y con variabilidad en forma. La actividad mitótica es alta

con presencia de cuerpos apoptóticos. Se pueden observar algunas rosetas de Homer Wright, las cuales consisten en agrupaciones esféricas de células tumorales alrededor de un área central pálida eosinófila que contiene neurofibrillas, pero es un hallazgo poco frecuente en los de morfología clásica. No suele observarse desmoplasia intratumoral (Ver figura 21). Otros hallazgos que generalmente se presentan de forma focal es la presencia de nódulos de diferenciación neurocítica y proliferación celular reducida están presentes localmente en los tumores clásicos, pero no está asociado con desmoplasia internodular o colágeno perinodular cuando se examinan con tinción de reticulina. Cuando molecularmente está definido como WNT activado se suele observar intensa vascularización y alteración de la barrera hematoencefálica (Cotter y Hawkins, 2022).

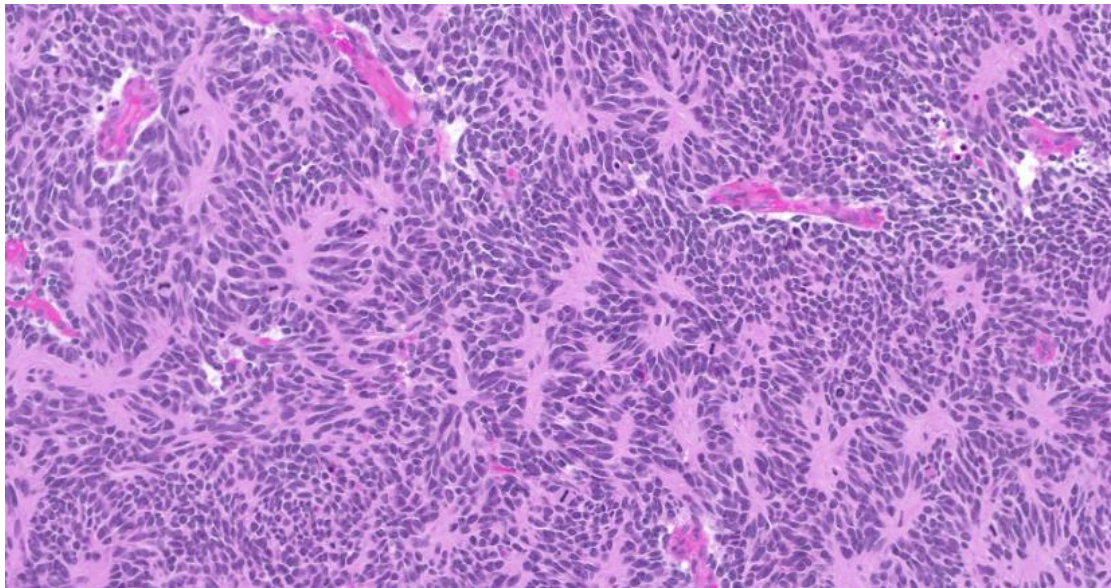


Figura 21. Características histopatológicas del meduloblastoma clásico, con rosetas de Homer Wright (neuroblásticas). Recuperada de: Contribución de Arnault Tauziede-Espariat, M.D. Pathology outlines.

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormedulloblastoma.html>

En algunos casos de meduloblastomas con morfología clásica, se puede observar anaplasia focal. Aunque se mantiene en el diagnóstico como variante clásica, es crucial describir este hallazgo en el informe. Esto alerta a los médicos tratantes sobre la posibilidad de un componente tumoral más agresivo, especialmente en situaciones de resecciones subtotales, muestreo inadecuado o lesiones metastásicas. Es importante destacar que la anaplasia focal per se no se asocia con un peor pronóstico (Eberhart et al., 2002).

Meduloblastoma desmoplásico/nodular (D/N)

Este se caracteriza por una disposición con zonas nodulares libres de reticulina, rodeadas por células poco diferenciadas densamente empaquetadas, con núcleos hipercromáticos, pleomorfismo y una alta actividad proliferativa. Con la tinción de retículo se observa la formación de una extensa red de reticulina entre cada célula (Ver figura 22). Puede ocurrir que no se observe esta organización en toda la muestra, con zonas más sincitiales y sin desmoplasia. Los nódulos están compuestos por células tumorales con maduración neurocítica variable con una matriz fibrilar de fondo que recuerda al neurópilo (Ver figura 23) (Massimino et al., 2013).

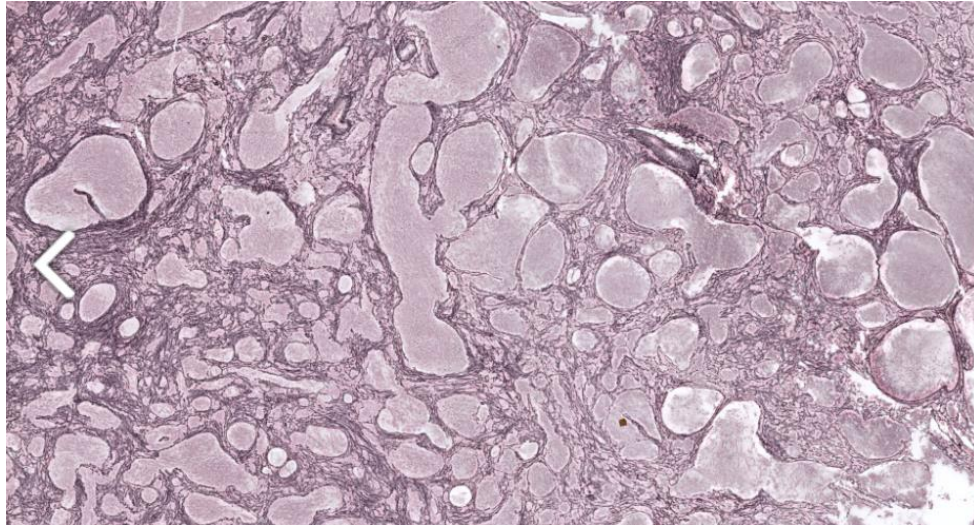


Figura. 22 Red de reticulina que rodea los nódulos pálidos, marcada con tinción argéntica. Tomada y modificada de: Contribución de Arnault Tauziede-Espariat, MD Pathology outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormedulloblastoma.html>

Cuando el tamaño de los nódulos es pequeño, pueden pasar inadvertidos si no se utiliza la tinción de reticulina. En las zonas internodales, es esperable observar una mayor actividad mitótica y un índice de proliferación Ki-67 más alto que dentro de los nódulos (Ver figura 24). Las rosetas de Homer Wright no son comunes (Massimino et al., 2013).

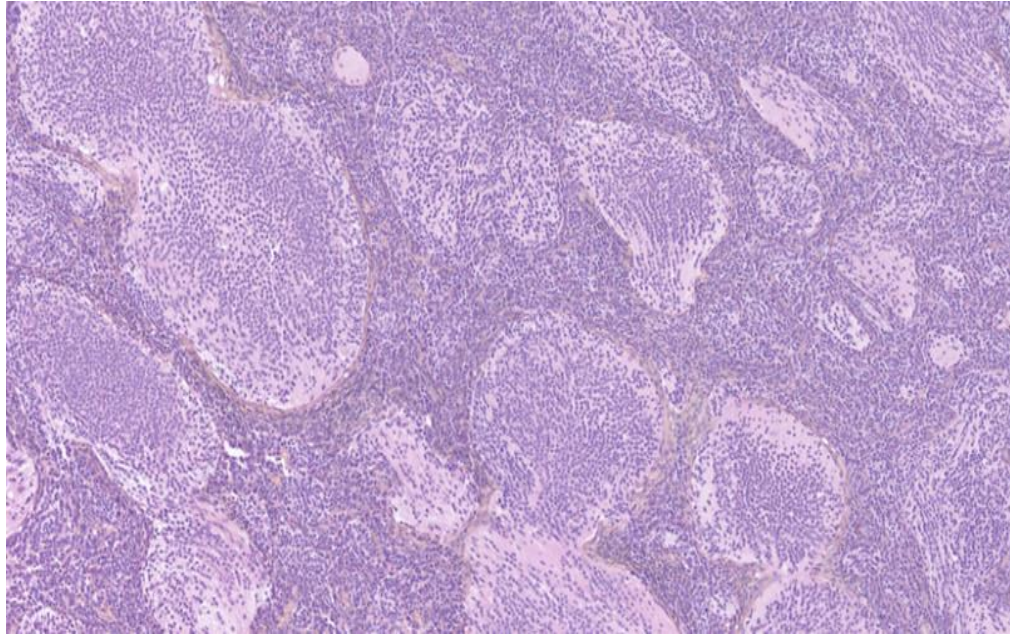


Figura 23. Nódulos pálidos y células densamente empaquetadas e indiferenciadas con núcleos hipercromáticos y pleomórficos. Tomada y modificada de: Contribución de Arnault Tauziede-Espariat, MD Pathology outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormedulloblastoma.html>

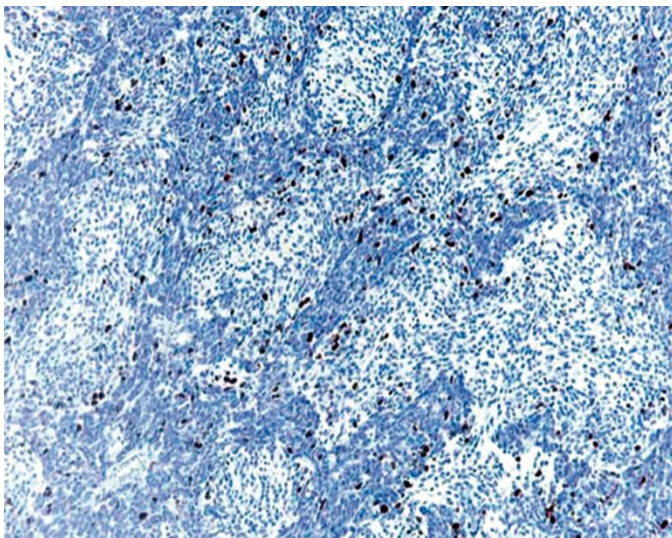


Figura 24. Medulloblastoma desmoplásico/nodular, Inmunohistoquímica MIB1 con alta actividad proliferativa en las áreas internodulares.

Tomada y modificada de: WHO Classification of Tumours online, Central Nervous System Tumours (5th ed.) // Embryonal tumors //Medulloblastoma //Medulloblastoma, histologically defined. MIB1 monoclonal antibody staining shows that proliferative activity predominates in the highly cellular, internodular areas.

<https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/67>

Si, con la tinción de reticulina, se observa una cantidad aumentada de fibras reticulares, pero no se identifica un patrón nodular, o este es muy focal y posee un círculo perinodular incompleto, no debe clasificarse como desmoplásico/nodular; en este caso, se inclinaría más hacia el tipo clásico. Se debe tener en cuenta que en general, los tumores cerebrales provocan una reacción desmoplásica al invadir las leptomeninges, lo cual puede confundirse con el depósito de reticulina pericelular en el tumor localizado dentro del parénquima cerebeloso. Por esta razón, se recomienda evaluar la presencia o ausencia de depósito de reticulina únicamente en el componente intraparenquimatoso para reducir la probabilidad de confusiones. Otra clave importante es la identificación de vasos con paredes gruesas, característicos de las leptomeninges, los cuales pueden utilizarse como guía en las secciones histológicas (Orr,2020).

En tumores con activación de SHH y TP53 mutado la anaplasia puede ser un hallazgo ocasional, esta tiende a observarse en el espacio internodal. Un meduloblastoma D/N posterior al tratamiento puede progresar y adquirir un aspecto anaplásico perdiendo todas las características morfológicas que permitían identificarlo, especialmente en pacientes con aberraciones de la línea germinal *PTCH* (Massimino et al., 2013).

La identificación de la variante desmoplásica/nodular es crucial, ya que generalmente se asocia con un riesgo clínico intermedio y están asociados al grupo molecular SHH, para el cual pueden existir terapias dirigidas (Orr,2020).

Meduloblastoma con nodularidad extensa (MBEN)

Este tipo presenta zonas libres de reticulina más amplias en comparación con las observadas en el D/N, lo que le confiere una configuración lobulillar expandida con una matriz abundante similar al neurópilo. Las zonas lobulares también albergan una población de células pequeñas con núcleos redondos, mostrando diferenciación neurocítica en diferentes grados. El componente internodular puede presentar una variación significativa de una zona a otra, llegando a estar muy reducido (Ver figura 25 y 26). La actividad mitótica y el índice de proliferación Ki-67 son bajos o ausentes en las áreas neurocíticas y mucho mayores en las áreas internodulares, característica que comparte con el D/N. Después del tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia, estos tumores pueden experimentar maduración hasta convertirse en tumores dominados por células ganglionares (Orr,2020).

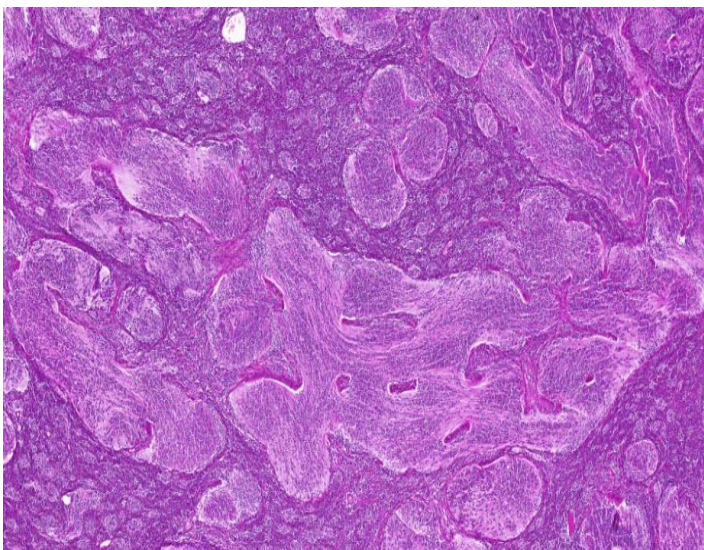


Figura 25. Arquitectura lobulillar expandida con zonas nodulares libres de reticulina agrandadas y enriquecidas con un fondo similar a neurópilo. Tomada y modificada de: Contribución de Arnault Tauziède-Espariat, MD Pathology outlines.

<https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormedulloblastoma.html>

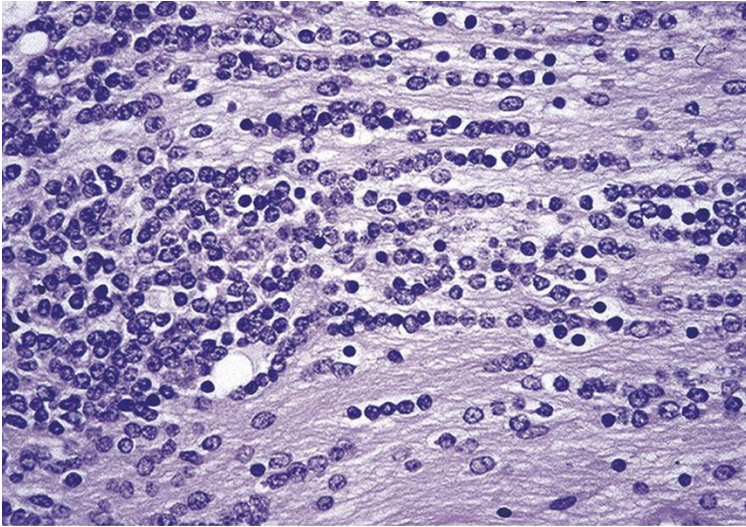


Figura 26. Zonas alargadas y libres de reticulina con pequeñas células neurocíticas redondas sobre un fondo fibrilar.

Tomada y modificada de: WHO Classification of Tumours online, Central Nervous System Tumours (5th ed.) // Embryonal tumors //Medulloblastoma //Medulloblastoma, Medulloblastoma with extensive nodularity, Elongated, reticulin-free zones containing streams of small round neurocytic cells on a fibrillary background. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/67>

Medulloblastoma de células grandes/anaplásico (LC/A)

Anteriormente, se representan dos variantes histológicas distintas. Giangaspero et al. en 1992 definieron el subtipo MB de células grandes, y posteriormente, Eberhart et al. describieron las características anaplásicas. Ambas entidades fueron combinadas en la última clasificación histológica de la OMS. La anaplasia se define por un aumento del tamaño celular, un aumento del pleomorfismo citológico, sobreposición, canibalismo y moldeamiento nuclear, aumento de mitosis y cuerpos apoptóticos frecuentes (Ver figura 27). Aún no hay consenso sobre la

actividad mitótica o apoptosis para designarla como frecuente. Sin embargo, múltiples autores sugieren >10 mitosis por 10 campos de alto poder (Orr,2020).

La variante de células grandes muestra células redondas de mayor tamaño homogéneas con nucléolos prominentes, las cuales carecen de pleomorfismo, proporcionándole un aspecto muy diferente al de la anaplasia. Sin embargo, ambas variantes comparten un aumento en las mitosis y células apoptóticas. La razón para agrupar estas dos entidades en 2016 radica en que la mayoría de los meduloblastomas de células grandes también contienen al menos de manera focal un elemento de la variante anaplásica (Orr,2020).

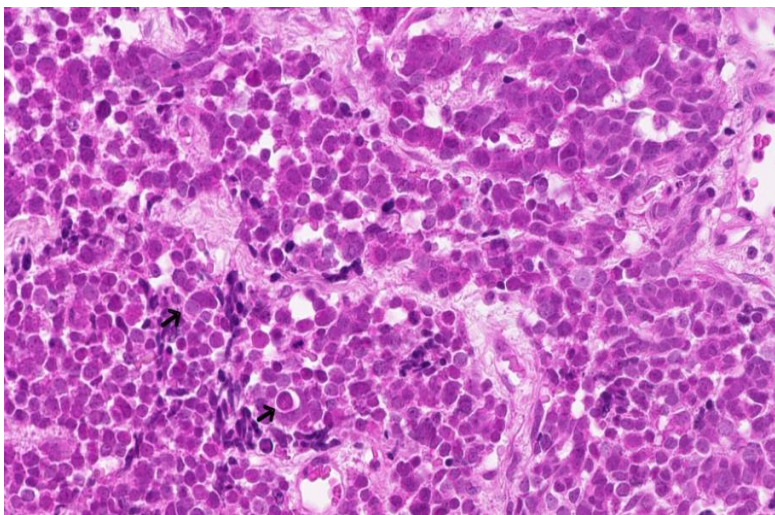


Figura 27. Aumento del tamaño nuclear, pleomorfismo y nucléolos prominentes y canibalismo celular.

Tomada y modificada de: Contribución de Arnault Tauziede-Espariat, MD Pathology outlines. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormedulloblastoma.html>

Variantes histológicas no descritas en la clasificación de la OMS

En la práctica clínica, se han reconocido patrones que no están oficialmente descritos en la última clasificación de la OMS. Varios de ellos muestran una asociación especial con características moleculares específicas. Estos incluyen meduloblastomas con diferenciación divergente, patrón bifásico clásico, patrón de ganglioneuroblastoma y patrones paucinodulares. (Orr,2020).

Meduloblastoma con diferenciación divergente

La diferenciación divergente se presenta frecuentemente como diferenciación miogénica melanocítica, glial o neuronal. La diferenciación miogénica puede dar lugar a la formación de células con un aspecto de 'tira', que corresponden a verdaderas estrías musculares visibles; mientras que el componente menos diferenciado puede manifestarse como rabiomioblastos. La diferenciación melanocítica puede variar desde células epitelioideas con nucléolos prominentes hasta células tumorales productoras de pigmento. Hay reportes de casos de diferenciación epitelial y cartilaginosa, óseos y formación de rosetas ependimoblásticas (Majumdar et al., 2013).

Algunas veces la morfología no es clara y solo se puede identificar la diferenciación divergente mediante estudios de inmunohistoquímica, para este fin los más utilizados son la desmina y el HMB45, para la detección de diferenciación miogénica y melanocítica, respectivamente. Existen estudios en los cuales parece demostrarse que la diferenciación divergente podría tener importancia pronóstica y estar asociada con anaplasia focal o extensa;

sin embargo, no se ha demostrado una asociación con grupos moleculares distintivos (Orr,2020).

Meduloblastoma bifásico

Existe otra variante conocida como meduloblastoma bifásico, caracterizado por láminas de células tumorales que se alternan con nódulos de diferenciación neurocítica. El contorno de los nódulos es más irregular que el observado en el MD desmoplásico/nodular y no se encuentra rodeado por fibras de reticulina. Reconocer el patrón bifásico es importante porque está relacionado con anomalías citogenéticas en el isocromosoma 17q (cromosoma compuesto por dos brazos largos del cromosoma 17), amplificación *de MYC* o *MYCN*, que no se describen en la variante histológica nodular desmoplásica verdadera (McManamy et al., 2007).

Otra razón de importancia para reconocer esta entidad es que el meduloblastoma bifásico puede imitar clínica y morfológicamente al meduloblastoma desmoplásico/nodular (MB D/N), y cada uno de ellos está asociado a un grupo molecular específico. En el caso del MB D/N, se relaciona con el subgrupo molecular SHH, mientras que los tumores bifásicos clásicos típicamente caen en el subgrupo molecular no WNT/no SHH. Por lo tanto, la distinción puede tener implicaciones terapéuticas (Orr,2020).

Meduloblastoma tipo ganglioneuroblastoma

Los meduloblastomas no desmoplásicos que contienen grupos de células ganglionares y células neurocíticas se han denominado variante de ganglioneuroblastoma (GNB). Esta variante se presenta con mayor frecuencia en niños menores de 12 años y representa menos

del 1% de las variantes histológicas. Debido a su baja frecuencia, no se ha establecido una asociación específica con el riesgo clínico o el subtipo molecular (McManamy et al., 2007) (Orr,2020).

Meduloblastoma paucinodular

Existe otra variante morfológica que se encuentra dentro del meduloblastoma desmoplásico (MB N/D), denominada meduloblastoma paucinodular. En esta variante, se observan células primitivas en un estroma desmoplásico, con muy pocos nódulos de diferenciación. En la mayoría de los casos, se requiere el uso de tinciones como la reticulina para su reconocimiento. La importancia radica en distinguir los tumores paucinodulares de los MD clásicos que han invadido las leptomeninges, ya que estos últimos típicamente representan tumores no WNT/no SHH (McManamy et al., 2007) (Orr,2020).

Meduloblastomas, definidos molecularmente

Meduloblastoma activado por WNT

Está definido por la activación de la vía de señalización WNT. Representan aproximadamente el 10% de todos los meduloblastomas en general y el 20% en adultos. Suele presentarse en la edad pediátrica entre los 7 y los 14 años, siendo muy raro antes de los 3 años. A diferencia de otros meduloblastomas, este tipo tiende a predominar ligeramente en mujeres (Pietsch et al., 2014) (Wong et al., 2020)

Los meduloblastomas activados por WNT suelen localizarse principalmente alrededor del agujero de Luschka, pudiendo originarse tanto en el tronco encefálico como en el cerebelo, o en la línea media del cerebelo, contigua al tronco encefálico. Es común que se extiendan hacia el ángulo pontocerebeloso o el pedúnculo cerebeloso, lo que provoca hidrocefalia no comunicante en los pacientes. Esta extensión conduce a la obstrucción del cuarto ventrículo y, por consiguiente, a un aumento de la presión intracraneal (Teo et al., 2013).

La patogénesis de este subtipo está asociada en la mayoría de las veces por activación esporádica de WNT, pero también se ha visto alteraciones de la vía APC e inestabilidad microsatelital en pacientes con predisposición a cáncer de colon (Surun et al., 2020).

Se han realizado múltiples estudios en donde a través de secuenciación de próxima generación se han confirmado que hasta el 89% de los meduloblastomas activados por WNT albergan mutaciones somáticas en el exón 3 de CTNNB1, y en los que no estaba presente la mayoría presentaban mutaciones de línea germinal APC (Waszak et al., 2018). Otros autores han registrado mutaciones menos comunes en genes que codifican subunidades del complejo de remodelación del nucleosoma SWI/SNF, como SMARCA4, ARID1A y ARID2 (presentes en el 33% de los casos), DDX3X (36%), CSNK2B (14%), TP53 (14%), KMT2D (14%) y PIK3CA (11%). En los análisis citogenéticos, se ha observado monosomía del cromosoma 6 en un 83% de los casos de meduloblastomas activados por WNT, dentro del contexto de un genoma diploide. (Northcott et al., 2017).

Si bien las alteraciones mencionadas anteriormente se han empleado para identificar meduloblastomas activados por WNT, en la práctica clínica cotidiana, el perfil de metilación

del ADN se considera el método estándar para determinar el grupo o subgrupo al que pertenece el meduloblastoma (Schwalbe et al., 2013).

En investigaciones recientes, se han identificado dos subgrupos moleculares de WNT: el subgrupo WNT- α , más frecuente en niños y asociado con monosomía del cromosoma 6, y los tumores WNT- β , que suelen ser diploides para el cromosoma 6 y se presentan en niños mayores y adultos jóvenes. Ambos subgrupos muestran una supervivencia similar (Cavalli et al., 2018).

Macroscópicamente, los meduloblastomas con activación WNT se presentan como masas rosadas y friables, con áreas de hemorragia intratumoral (Phoenix et al., 2016).

La histopatología de la mayoría de los meduloblastomas que molecularmente se incluyen en este grupo corresponde a la morfología clásica y, más raramente, a la anaplásica, sin encontrarse la morfología desmoplásica nodular (Ellison et al., 2011).

Además de estos dos grupos morfológicos asociado a la activación de WNT, existen otras vías mediante las cuales se puede evaluar el estado de la vía WNT, siendo una de ellas la inmunohistoquímica, específicamente mediante la β -catenina. Esta muestra una inmunorreactividad universal heterogénea en los núcleos de las células tumorales (Ver figura 28), mientras que, en otros meduloblastomas, la expresión es citoplasmática/membranosa o nula. La β -catenina, también ha adquirido un valor pronóstico, observando que los meduloblastomas que mostraron un inmunofenotipo nuclear positivo tuvieron una mejor supervivencia general que aquellos con inmunorreactividad membranosa/citoplasmática o sin inmunorreactividad. En un estudio realizado en pacientes pediátricos, se encontró que

aquellos con meduloblastomas anaplásicos/de células grandes y beta-catenina nuclear positiva, así como los meduloblastomas con beta-catenina nuclear positiva que presentan enfermedad metastásica, tienen una supervivencia de al menos 5 años después del diagnóstico (Ellison et al., 2005).

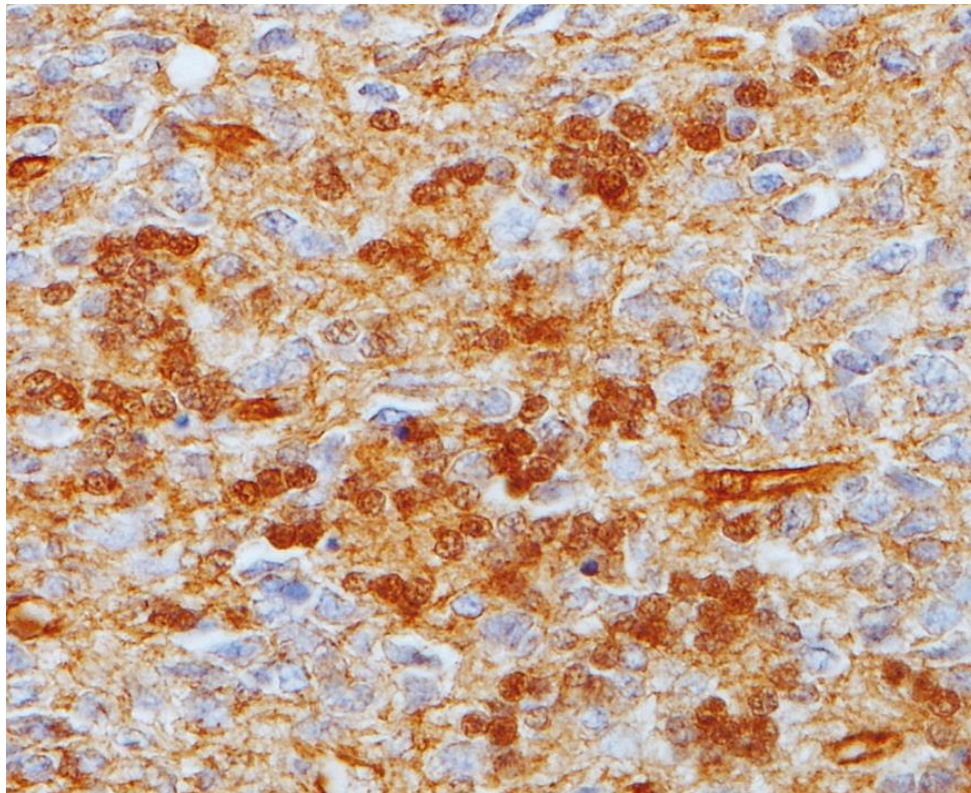


Figura 28. Inmunorreactividad nuclear heterogénea para β -catenina en un meduloblastoma WNT activado. Tomada y modificada de: WHO Classification of Tumours online, Central Nervous System Tumours (5th ed.) // Embryonal tumors //Medulloblastoma //Medulloblastoma, molecularly defined// Medulloblastoma, WNT-activated. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/45/62>

Otra anotación importante se refiere al estado de TP53, que difiere del grupo de meduloblastomas SHH activado. En los WNT activados, las mutaciones en p53 suelen ser somáticas y heterocigotas, sin conferir por sí mismas un peor pronóstico (Zhukova et al., 2013).

Uno de los motivos por los cuales es crucial identificar el estado de la vía WNT en el meduloblastoma radica en su impacto pronóstico en comparación con otros subgrupos de meduloblastomas. Aunque se clasifica como una neoplasia de grado 4 según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los enfoques quirúrgicos actuales y la terapia adyuvante han llevado a una tasa de supervivencia general cercana al 100% en pacientes en edad pediátrica. La literatura reporta resultados clínicos excelentes en pacientes con mutaciones de línea germinal en APC o con mutaciones a nivel de CTNNB1. Sin embargo, en la población adulta, la activación de WNT no arroja resultados tan favorables como en la edad pediátrica (Surun et al., 2020).

Meduloblastoma SHH activo y TP53 tipo silvestre (no mutado)

Este es un tumor embrionario grado 4 de la OMS que como su nombre lo indica está definido por la activación de la vía de señalización Sonic hedgehog (SHH) en combinación con un gen *TP53* de tipo silvestre. Tiene una distribución bimodal, siendo más comunes en bebés y adultos, con predominio en hombres. Anatómicamente es frecuente que aparezcan en cerebelo, ya sea en vermis o hemisferios cerebelosos, sin embargo, se ha visto que la edad de

presentación influye en la localización, cuando se presentaban en lactantes predominaban en el vermis, mientras que, en pacientes de mayor edad, surge principalmente en los hemisferios cerebelosos (Zhao et al., 2017).

Más del 40 % de los meduloblastomas SHH activado están asociados con mutaciones de línea germinal como síndrome del carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin), las personas con este padecimiento tienen un riesgo incrementado de desarrollar meduloblastomas con la vía de señalización de Sonic Hedgehog (SHH) activada y el gen p53 de tipo silvestre, principalmente debido a la inactivación de la línea germinal del gen PTCH1, encargado de codificar el receptor de la proteína SHH. Se han documentado otras mutaciones en genes cercanos al PTCH1 en el cromosoma 9q, como el gen ELP1, y otras menos frecuentes, como las mutaciones en SUFU, que se observan en bebés con anomalías en el desarrollo (Waszak et al., 2020).

También se han encontrado amplificaciones de GLI1 o GLI2 y genes diana SHH (MYCN, MYCL y YAP1). Otros genes comúnmente mutados en el meduloblastoma activado por SHH, pero no relacionados con SHH, incluyen DDX3X, KMT2D y CREBBP. Las alteraciones del promotor TERT somático son frecuentes entre los meduloblastomas SHH de adultos. La hipermetilación del promotor TERT se observa en la mayoría de los meduloblastomas infantiles activados por SHH sin mutación del promotor TERT, y tanto los meduloblastomas activados por SHH con TERT mutante como con TERT de tipo silvestre se asocian con una expresión elevada de TERT (Northcott et al., 2017) (Lindsey et al., 2014).

Además de sus mecanismos moleculares también se ha descrito una célula de origen llamada célula con expresión del gen ATOH1, (gen de la proteína Atonal Homólogo 1). El ATOH1 desempeña un papel importante como factor de transcripción en el desarrollo y la diferenciación de las células del sistema nervioso, ya que les permite seguir dividiéndose incluso después de la etapa embrionaria. Estas células se encuentran en su mayoría en la capa granular externa del cerebelo de los recién nacidos. Por otro lado, la sobreexpresión de la proteína SHH está relacionada con eventos mutacionales mitógenos que producen la expansión de la capa granular externa, y por lo tanto está asociada con muchos eventos mutacionales que culminan en la aparición del meduloblastoma SHH activado (Schülle et al., 2008).

En las últimas clasificaciones, se ha logrado dividir en cuatro subgrupos moleculares, los cuales solo pueden ser identificados mediante estudios de metilación o transcriptoma. Estos cuatro subgrupos son conocidos como SHH-1, SHH-2, SHH-3 y SHH-4 (Menyhárt y Gyórfy, 2019).

Los grupos SHH-1 y SHH-2 se presentan en pacientes pediátricos a edades muy tempranas. En el caso del primero, representa cerca del 15 al 20% de los casos, y se caracteriza por ganancias en el cromosoma 2, asociadas con deleciones en PTCH1 y SUFU. La proporción entre hombres y mujeres es muy similar, e histológicamente predomina el patrón desmoplásico/nodular sobre el clásico, con un pronóstico variable. En cuanto al SHH-2, se observa una incidencia y mutaciones conductoras muy similares al primero, pero en este caso está asociado con pérdidas en 9q y 10q. Se observa un predominio en mujeres, con histología

desmoplásica/nodular y con nodularidad extensa sobre el patrón clásico, se considera de buen pronóstico (Menyhárt y Gyórfy, 2019).

En el caso de los grupos SHH-3 y SHH-4 se presentan en pacientes de mayor edad. El SHH-3 puede clasificarse de acuerdo con el estado de TP53, el cual va a producir cambios muy significativos en el patrón histológico y pronóstico. Es más frecuente la no mutación de TP53 con una incidencia del 25% versus el 15% (TP 53 mutado). En los SHH-3 es frecuente encontrar ganancias en 9p o pérdidas en 9q, con mutaciones de PTCH1, ELP1, DDX3X, KMT2D y amplificación de PPM1D. En los SHH-3 TP 53 mutado, además de la mutación que la define también se encuentra mutaciones en TERT y amplificaciones MYCN y GLI2. Morfológicamente predomina el patrón clásico cuando el TP 53 es no mutado, y el de célula grande y anaplásico cuando está presente la mutación TP53, la presencia de esta mutación cambia el pronóstico a desfavorable (Menyhárt y Gyórfy, 2019).

El subgrupo 4 representa hasta el 35% de los MD SHH activado, con un ligero predominio en hombres, en este pueden estar presentes ganancias en el cromosoma 3q y pérdidas en 9q, 10q y 14q con mutaciones muy similares a los grupos anteriores. Histológicamente predomina el patrón desmoplásico sobre el clásico y el pronóstico es intermedio (Menyhárt y Gyórfy, 2019).

El pronóstico de los meduloblastomas activados por la vía de señalización de Sonic Hedgehog (SHH) depende del subgrupo al que pertenezcan, debido a la variabilidad de las características clínico-patológicas y moleculares entre ellos. Sin embargo, en general se considera de pronóstico intermedio. En pacientes de temprana edad con morfología

desmoplásica/nodular (D/N) o con nodularidad extensa (MBEN) y ausencia de mutación en TP53, los resultados clínicos y la respuesta al tratamiento son muy favorables. En pacientes pediátricos y jóvenes con meduloblastomas activados por SHH, la presencia de mutación en TP53 y amplificación de MYCN, con características de célula grande/anaplásica, se asocian con un pobre pronóstico (Zhukova et al., 2013).

Meduloblastomas no WNT/SHH

Se define como un tumor embrionario del cerebelo que no activa la vía de señalización WNT o Sonic hedgehog (SHH). Estos tumores se clasifican como del grupo 3 o del grupo 4, y mediante perfiles de metilación se pueden reconocer ocho subgrupos moleculares (Cotter y Hawkins, 2022). Aparecen exclusivamente en el cerebelo, principalmente en la línea media y la porción inferior. Muestran mayor invasión a tronco encefálico que otros grupos de meduloblastomas.

Epidemiológicamente los meduloblastomas del grupo 3 representan hasta el 40% de los casos en lactantes y son poco frecuentes en adultos, mientras que el grupo 4 constituye la mayoría de los casos entre los 5 y los 15 años (Cavalli et al. 2017).

Pese a su alta frecuencia entre los meduloblastomas no está muy clara su etiología. A diferencia de otros grupos estos rara vez están asociados con síndromes tumorales hereditarios. Existen escasos reportes de meduloblastomas no WNT/SHH con mutación CREBBP de la línea germinal (Boot et al., 2018) (Bourdeaut et al., 2014).

Además, existen múltiples características moleculares que se pueden documentar, algunas con valor pronóstico, como por ejemplo la sobreexpresión de *MYC* es un hallazgo común de importancia en los meduloblastomas del grupo 3 (ocurre en aproximadamente 15 a 20 %) y están asociadas a mal pronóstico (Sharma et al 2019). Otros genes mutados o amplificados parcialmente que se identifican con menor frecuencia como: *SMARCA4*, *CTDNEP1*, *KMT2D*, *MYCN* y *OTX2* (Northcott et al., 2017).

Los reordenamientos de *GFI1* y *GFI1B*, se sobreexpresan de manera aberrante en el 15 % y el 12 % de los tumores del grupo 3 y 4, respectivamente. Otras aberraciones genéticas comunes involucran alteraciones en el número de copias del cromosoma 17 ya sea por delección de 17p, o ganancia de 17q (que ocurren en el 55-58% de los tumores del grupo 3 y en el 80-85% de los tumores del grupo 4) (Northcott et al., 2014).

Las mutaciones de línea germinal identificadas en este grupo de meduloblastomas se identifican en 1 a 2% de los casos y se identifican de forma heterocigota en *BRCA2* y *PALB2* (Waszak et al., 2018). Las modificaciones postraduccionales en las histonas se han identificado en el 24% de todos los subgrupos, sin embargo, las de H3 p.K28 (K27) y H3 p.K5 (K4) se han encontrado como eventos somáticos recurrentes en los meduloblastomas del grupo 3 y del grupo 4 (Dubuc et al., 2013).

Un caso específico para el meduloblastoma del grupo 4 es el secuestro del potenciador del locus del gen *SNCAIP* que produce una sobreexpresión de *PRDM6* y se observa en el 17% de los tumores de este grupo (Northcott et al., 2017).

Como se mencionó anteriormente gracias a los perfiles de metilación del ADN se ha realizado una subclasificación de ocho subgrupos dentro del grupo 3 y del grupo 4. Los subgrupos II, III y IV pertenecen al grupo 3, mientras que los subgrupos VI, y VIII comprenden predominantemente meduloblastomas del grupo 4. Los subgrupos I, V y VII son subgrupos intermedios que exhiben características moleculares y celulares de ambos grupos (Sharma et al., 2019) (Ver figura 29).

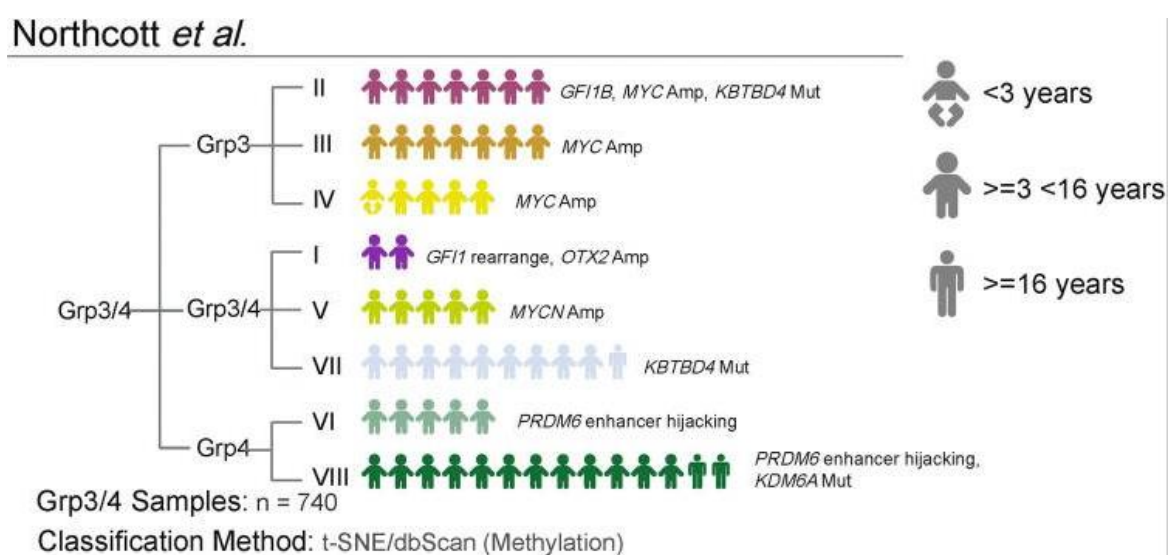


Figura 29. Resumen del subgrupo de meduloblastomas Grp3/4, con la incidencia, la edad y los principales hallazgos moleculares. Tomada y modificada de: Sharma, T., Schwalbe, E. C., Williamson, D., Sill, M., Hovestadt, V., Mynarek, M., Rutkowski, S., Robinson, G. W., Gajjar, A., Cavalli, F., Ramaswamy, V., Taylor, M. D., Lindsey, J. C., Hill, R. M., Jäger, N., Korshunov, A., Hicks, D., Bailey, S., Kool, M., Chavez, L., ... Clifford, S. C. (2019). Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta neuropathologica*, 138(2), 309–326. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02020-0>

Dentro de estos grupos se ha visto una citogenética muy heterogénea. El subtipo I se muestra un genoma bastante equilibrado, con rearrreglos en GF11 y amplificación de OTX2. En el subtipo II se observa ganancia del cromosoma 8, 13q y 1q junto con amplificación en GF11 y MYC, y mutación de KBTBD4. El subtipo III presenta pérdidas en cromosoma 8p, 10q y amplificación de MYC. El subtipo IV se caracteriza por pérdidas del cromosoma 8, 10, 11 y 13, además de amplificación de MYC, la pérdida del cromosoma 13 se considera un marcador de buen pronóstico en grupo 3 y 4 (Sharma et al., 2019).

El subtipo V posee patrones mixtos de aberraciones con un cromosoma 17q isodicéntrico, pérdida de Chr16q y secuestro del potenciador que producen amplificación de PRDM6. Los subtipos VI y VII han demostrado ganancias significativas en cromosoma 7 y pérdida del Chr8, con amplificación de PRDM6 para el grupo VI y mutación de KBTBD4 en el grupo VII. El subtipo VIII presenta inserciones en el cromosoma 17q, amplificación de PRDM6 y mutación de KDM6A. La pérdida de chrX se observó con frecuencia en los subtipos IV, V, VI, VII y VIII; sin embargo, es predominante en el subtipo VIII (Sharma et al., 2019).

El aspecto macroscópico es el de una lesión friable con focos de necrosis. Los meduloblastomas del grupo 3 suelen formar macroquistes (Zhao et al., 2017). Histológicamente predomina el patrón usual, se puede observar en ocasiones un patrón nodular sin reacción desmoplásica llamado patrón bifásico clásico, también se puede observar rosetas de Homer Wright. Son pocos los casos de meduloblastomas no WNT/ no SHH que muestren una morfología desmoplásica/nodular verdadera (McManamy et al.,

2007). En el subgrupo II de los meduloblastomas 3 y 4 se puede observar morfología anaplásica con mayor frecuencia que en otros grupos (Ellison et al., 2011).

La identificación de las características moleculares es de importancia para la toma de decisiones clínicas. Para los tumores del grupo 3 la amplificación *de MYC*, el 17q isodiccéntrico y la enfermedad metastásica tienen importancia pronóstica. En el grupo la enfermedad metastásica al momento del diagnóstico es un indicador muy sólido de mal pronóstico mientras que la ganancia de los cromosomas 7, 17 y la pérdida de los cromosomas 8 y 11 se consideran marcadores de pronóstico favorable (Shih et al., 2013).

Se han realizado estudios en donde se clasifican los ocho subtipos moleculares de meduloblastomas grupo 3 y grupo 4, basados en la supervivencia general. Se dividieron en tres grupos de riesgo, un grupo de riesgo muy alto, al que pertenecen los subtipos II, III y V. La enfermedad metastásica está presente al momento del diagnóstico en > 50 % de los pacientes con subgrupos II a V (grupo 3/4). El segundo grupo se asocia con muerte tardía/recaída y está formado por el subtipo VIII, con un 35% muertes después de 5 años del diagnóstico. Y el último grupo es de riesgo estándar formado por los subtipos I, IV, VI y VII, con una supervivencia libre de enfermedad mayor al 70% a los 5 años. (Sharma et al., 2019).

Marcadores inmunohistoquímicos para clasificar meduloblastomas

Los perfiles de metilación son considerados el estándar de oro para clasificar los meduloblastomas según el Grupo de Trabajo Internacional sobre Meduloblastoma en 2014,

en el cual se sugiere un algoritmo de clasificación molecular de los MB en subgrupos: meduloblastomas activados por WNT, activados por SHH y no WNT/no SHH. Sin embargo, estas técnicas requieren una alta capacitación del personal, son costosas y no están disponibles en todos los laboratorios de patología (Kaur et al., 2016).

Por lo tanto, se han buscado técnicas confiables que proporcionen resultados reproducibles utilizando tejido fijado con formalina e incluido en parafina (FFPE). En base a esta premisa, algunos estudios recientes han intentado clasificar los MB en tres subgrupos moleculares utilizando técnicas accesibles para los patólogos, como la inmunohistoquímica (IHC) y la hibridación fluorescente in situ (FISH), las cuales ofrecen resultados rápidos y reproducibles en tejido FFPE (Kaur et al., 2016).

Para lograrlo, se han llevado a cabo estudios de inmunohistoquímica con paneles amplios que incluyen anticuerpos como β -catenina, DKK1, GAB1, GLI1, SFRP1, YAP1, NPR3, KCNA1, GRM8 (utilizados para el grupo 4), y Notch1 (positivamente regulados en tumores de los subgrupos WNT y SHH no activados). También se han incluido marcadores de IHC como H3K4me3, H3K27me3 y p53, con utilidad pronóstica (Kaur et al., 2016).

Los resultados revelaron que solo tres anticuerpos (β -catenina, GAB1 y YAP1) son útiles para la categorización de MB en subgrupos moleculares, según la expresión inmunohistoquímica. Cuando se observaba positividad para β -catenina y YAP1 con negatividad para GAB1, se clasificaban como WNT; si GAB1 y YAP1 eran positivos y β -catenina negativo, correspondía a un subgrupo SHH; y si todos eran negativos, se interpretaba como un WNT/SHH no activado (Ver figura 30). Los otros anticuerpos mostraron

inmunorreactividad no específica y reactividad cruzada, por lo que no se utilizaron debido a su baja sensibilidad y especificidad (Kaur et al., 2016).

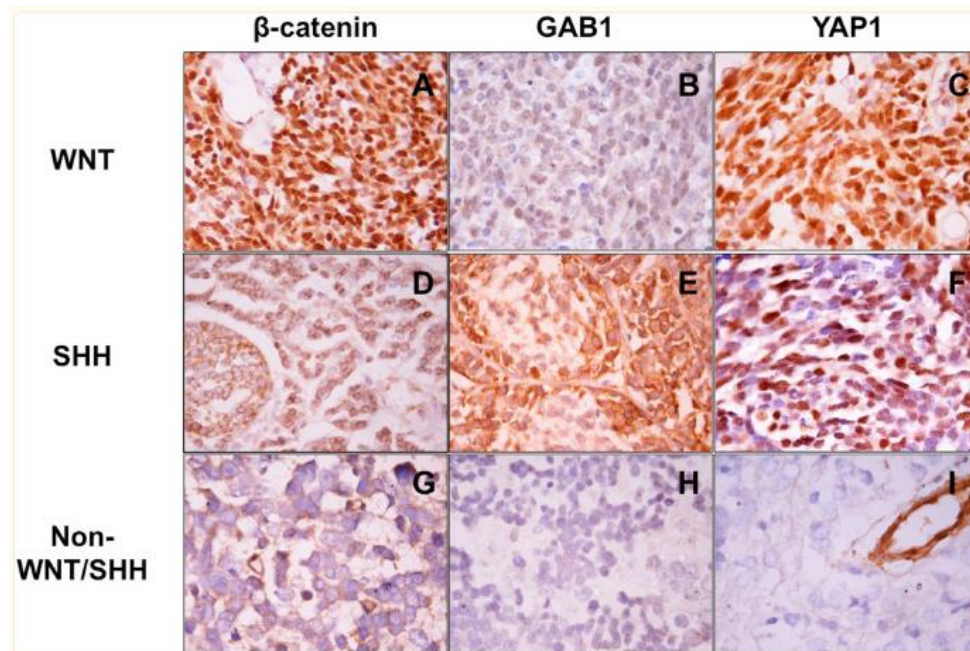


Figura 30. Panel inmunohistoquímico para la subclasificación de meduloblastomas.

Tomada y modificada de: Kaur, K., Kakkar, A., Kumar, A., Mallick, S., Julka, P. K., Gupta, D., Suri, A., Suri, V., Sharma, M. C., & Sarkar, C. (2016). Integrating Molecular Subclassification of Medulloblastomas into Routine Clinical Practice: A Simplified Approach. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland), 26(3), 334–343. <https://doi.org/10.1111/bpa.12293>

Se llevó a cabo FISH para detectar la amplificación de MYC, y esta se asoció con un peor resultado entre los meduloblastomas no WNT/SHH (Ver figura 31). La expresión de p53 mediante IHC se intentó utilizar como un marcador sustituto de la mutación TP53, pero no se observó una verdadera asociación con la supervivencia. Sin embargo, esto podría

atribuirse a la falta de concordancia completa entre el estado de la mutación de p53 detectada por IHC y el TP53. Con respecto a las histonas H3K4me3/H3K27me3 se ha identificado pérdida aislada o combinada por IHQ sin conferir ningún valor pronóstico, sin embargo, aún se requieren más estudios (Kaur et al.,2016).

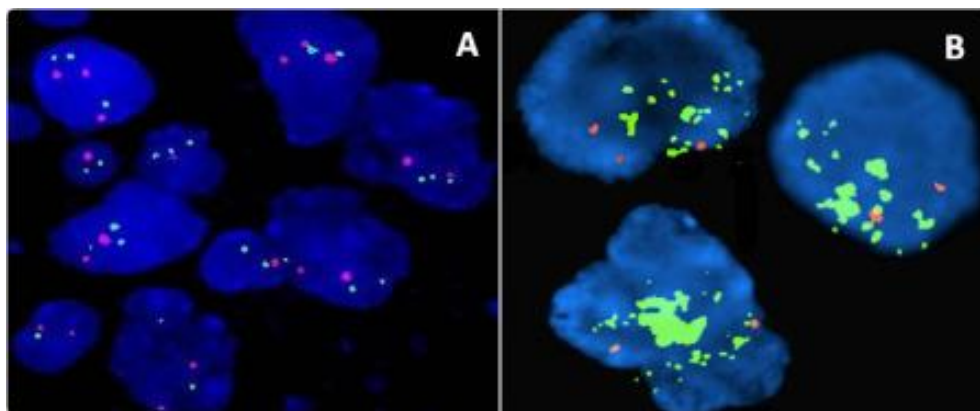


Figura 31. MYC amplificado por FISH. (A) Control que muestra dos señales rojas y dos verdes (B); MYC amplificado que muestra numerosas señales verdes de forma individual o en grupos compactos en una muestra de meduloblastoma. Tomada y modificada de: Kaur, K., Kakkar, A., Kumar, A., Mallick, S., Julka, P. K., Gupta, D., Suri, A., Suri, V., Sharma, M. C., & Sarkar, C. (2016). Integrating Molecular Subclassification of Medulloblastomas into Routine Clinical Practice: A Simplified Approach. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland), 26(3), 334–343. <https://doi.org/10.1111/bpa.12293>

Diagnósticos diferenciales

Un panel de inmunohistoquímica que resulta muy útil en el enfoque diagnóstico consiste en: sinaptofisina, NeuN y SMARCB1/INI1, con los cuales se puede realizar un diagnóstico diferencial de otras entidades neoplásicas con una morfología similar.

El tumor teratoideo/rabdoide atípico es común en la fosa posterior y, desde el punto de vista histopatológico, puede presentar hallazgos similares; sin embargo, a menudo se observa un mayor pleomorfismo nuclear y más citoplasma en las células. Su inmunofenotipo se caracteriza por ser positivo para EMA, GFAP, citoqueratinas y actina, con pérdida de inmunotinción nuclear para INI1 (Broggi et al., 2022).

Los gliomas de alto grado o glioblastomas pueden ser considerados en el diagnóstico diferencial debido a su alta frecuencia. En estos casos, es común observar proliferación microvascular y necrosis con pseudoempalizada, así como alto pleomorfismo. En la inmunohistoquímica, se puede notar positividad variable para GFAP y negatividad para sinaptofisina. Además, pueden surgir como neoplasias inducidas por radiación (Gianno et al., 2022).

También se debe considerar la posibilidad de un ependimoma, especialmente el ependimoma de fosa posterior. Este tipo de glioma se caracteriza por la presencia de pseudorosetas o rosetas ependimarias focales, así como células pequeñas uniformes con núcleos redondos inmersas en un fondo fibrilar. Las células se disponen radialmente alrededor de los vasos sanguíneos, creando una zona anucleada intermedia. La mayoría de los ependimomas de la fosa posterior muestran positividad para S100 o GFAP, particularmente alrededor de los vasos sanguíneos en pseudorosetas perivasculares. La expresión de EMA generalmente se observa en un patrón paranuclear, aunque este no es un hallazgo específico. La sinaptofisina suele ser negativa, pero puede ser focalmente positiva (Vege et al., 2000).

Existen tumores embrionarios de alta complejidad diagnóstica, como el tumor embrionario con rosetas multicapa. Este tipo de tumor, en la mayoría de los casos, se encuentra en

ubicaciones hemisféricas y, morfológicamente, se caracteriza por la presencia de estructuras multicapa de células embrionarias en un neuroepitelio pseudoestratificado con una luz central en forma de hendidura. En las rosetas, los núcleos suelen estar ubicados lejos de la luz y la membrana exterior de la roseta no está bien definida. Este tipo de tumor presenta tres patrones histológicos distintos: tumor embrionario con abundante neurópilo y rosetas verdaderas, ependimoblastoma y meduloepitelioma. Estos tres patrones representan un espectro morfológico de diferenciación dentro de una única entidad tumoral. Además, se caracteriza por la alteración en C19MC o la mutación de DICER1. (Korshunov et al., 2014).

Es importante tener en cuenta que en los meduloblastomas se pueden encontrar áreas de diferenciación miogénica y melanocítica de manera focal, entre otras. Por lo tanto, es posible observar positividad para marcadores miogénicos como desmina y miogenina, o marcadores melanocíticos como HMB45 y Melan A (Majumdar et al., 2013). (Orr,2020).

Conclusiones

1. Con el avance en la tecnología en el análisis molecular, se prevé que las futuras actualizaciones en la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS incorporen cada vez más los resultados de estos estudios para mejorar la precisión en los diagnósticos, así como para proporcionar información relevante sobre factores pronósticos y predictivos.
2. El meduloblastoma es el segundo tumor maligno de sistema nervioso central más frecuente en la edad pediátrica, por lo que podría representar un reto diagnóstico frecuente para los patólogos enfocados en la neuropatología.
3. Existen mutaciones de línea germinal que conllevan un riesgo elevado de desarrollar meduloblastoma, tales como los defectos en la respuesta y reparación del daño del ADN, en la remodelación de la cromatina y/o el reconocimiento de factores de transcripción, así como las mutaciones en PALB2, BRCA2, APC y PT53, se han asociado a diferentes grupos moleculares de meduloblastoma. Estos hallazgos sugieren la importancia de considerar estudios adicionales y ofrecer asesoramiento genético a estos pacientes para una intervención temprana y personalizada.
4. Pese a que el nombre meduloblastoma orienta a que se trata de una sola entidad tumoral, en realidad es un grupo heterogéneo de tumores embrionarios, con morfología primitiva que pueden tener diferentes vías moleculares alteradas, y que pueden diferir en su inmunofenotipo y comportamiento biológico.

5. La identificación de subgrupos moleculares también ha mejorado la capacidad de predecir el pronóstico de los pacientes y personalizar el tratamiento para mejorar los resultados.
6. Se han definido claramente cuatro subtipos histológicos de meduloblastoma, cada uno asociado con un perfil molecular específico. Se espera que en los tumores con la vía de señalización WNT activada predomine la morfología clásica, mientras que en aquellos con la vía de señalización SHH activada y con el gen TP53 no mutado se observe principalmente la morfología desmoplásica nodular. Por otro lado, en los casos de SHH activado con mutación en TP53, se observa un patrón de células grandes anaplásicas, y en los tumores no asociados ni a la vía WNT ni a la vía SHH, prevalece la morfología clásica. Sin embargo, a pesar de lograr una clasificación morfológica adecuada, es imperativo realizar un análisis molecular para definir de manera específica el grupo y subgrupo molecular, lo que permite una mejor comprensión del tumor y orienta el tratamiento adecuado.
7. Los marcadores de inmunohistoquímica β -catenina, YAP1 y GAB1 ofrecen una herramienta valiosa para realizar una clasificación sencilla de los grupos moleculares de meduloblastoma. Esto es especialmente relevante en centros de salud donde no es factible realizar perfiles detallados de metilación. Estos marcadores permiten una identificación rápida y eficiente de los subgrupos moleculares, lo que facilita la selección de opciones terapéuticas más adecuadas para los pacientes, incluso en entornos con recursos limitados.

8. La citología de líquido cefalorraquídeo es una herramienta valiosa para la estadificación M1, con relevancia significativa en la estratificación del riesgo.
9. La biopsia líquida ofrece la posibilidad de obtener múltiples muestras y realizar un seguimiento en caso de progresión tumoral y resistencia terapéutica.

Bibliografía

1. Arteaga Martínez S.M., & García Peláez M.I. (2013). Embriología Humana y Biología del desarrollo (1st ed.). Editorial Medica Panamericana.
2. Bailey, P. y Cushing, HW (1925). MEDULLOBLASTOMA CEREBELO: UN TIPO COMÚN DE GLIOMA MEDIOCEREBELO DE LA INFANCIA. *Revista de enfermedades nerviosas y mentales*, 14, 192-224.
3. Boot, M. V., van Belzen, M. J., Overbeek, L. I., Hijmering, N., Mendeville, M., Waisfisz, Q., Wesseling, P., Hennekam, R. C., & de Jong, D. (2018). Benign and malignant tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 176(3), 597–608. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38603>
4. Bourdeaut, F., Miquel, C., Richer, W., Grill, J., Zerah, M., Grison, C., Pierron, G., Amiel, J., Krucker, C., Radvanyi, F., Brugieres, L., & Delattre, O. (2014). Rubinstein-Taybi syndrome predisposing to non-WNT, non-SHH, group 3 medulloblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 61(2), 383–386. <https://doi.org/10.1002/pbc.24765>
5. Broggi, G., Gianno, F., Shemy, D. T., Massimino, M., Milanaccio, C., Mastronuzzi, A., Rossi, S., Arcella, A., Giangaspero, F., & Antonelli, M. (2022). Atypical teratoid/rhabdoid tumor in adults: a systematic review of the literature with meta-analysis and additional reports of 4 cases. *Journal of neuro-oncology*, 157(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11060-022-03959-z>
6. Capper, D., Jones, D. T. W., Sill, M., Hovestadt, V., Schrimpf, D., Sturm, D., Koelsche, C., Sahm, F., Chavez, L., Reuss, D. E., Kratz, A., Wefers, A. K., Huang,

- K., Pajtler, K. W., Schweizer, L., Stichel, D., Olar, A., Engel, N. W., Lindenberg, K., Harter, P. N., ... Pfister, S. M. (2018). DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*, 555(7697), 469–474.
<https://doi.org/10.1038/nature26000>
7. Capper, D., Stichel, D., Sahm, F., Jones, D. T. W., Schrimpf, D., Sill, M., Schmid, S., Hovestadt, V., Reuss, D. E., Koelsche, C., Reinhardt, A., Wefers, A. K., Huang, K., Sievers, P., Ebrahimi, A., Schöler, A., Teichmann, D., Koch, A., Hänggi, D., Unterberg, A., ... von Deimling, A. (2018). Practical implementation of DNA methylation and copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta neuropathologica*, 136(2), 181–210.
<https://doi.org/10.1007/s00401-018-1879-y>
8. Cavalli, F. M. G., Remke, M., Rampasek, L., Peacock, J., Shih, D. J. H., Luu, B., Garzia, L., Torchia, J., Nor, C., Morrissy, A. S., Agnihotri, S., Thompson, Y. Y., Kuzan-Fischer, C. M., Farooq, H., Isaev, K., Daniels, C., Cho, B. K., Kim, S. K., Wang, K. C., Lee, J. Y., ... Taylor, M. D. (2017). Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer cell*, 31(6), 737–754.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.005>
9. Cotter, J. A., & Hawkins, C. (2022). Medulloblastoma: WHO 2021 and Beyond. *Pediatric and developmental pathology: the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, 25(1), 23–33.
<https://doi.org/10.1177/10935266211018931>

10. Dubuc, A. M., Remke, M., Korshunov, A., Northcott, P. A., Zhan, S. H., Mendez-Lago, M., Kool, M., Jones, D. T., Unterberger, A., Morrissy, A. S., Shih, D., Peacock, J., Ramaswamy, V., Rolider, A., Wang, X., Witt, H., Hielscher, T., Hawkins, C., Vibhakkar, R., Croul, S., ... Taylor, M. D. (2013). Aberrant patterns of H3K4 and H3K27 histone lysine methylation occur across subgroups in medulloblastoma. *Acta neuropathologica*, 125(3), 373–384. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1070-9>
11. Duc, N. M., & Huy, H. Q. (2019). Magnetic Resonance Imaging Features of Common Posterior Fossa Brain Tumors in Children: A Preliminary Vietnamese Study. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 7(15), 2413–2418. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.635>
12. Eberhart, C. G., Kepner, J. L., Goldthwaite, P. T., Kun, L. E., Duffner, P. K., Friedman, H. S., Strother, D. R., & Burger, P. C. (2002). Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer*, 94(2), 552–560. <https://doi.org/10.1002/cncr.10189>
13. Eibl, R. H., & Schneemann, M. (2023). Medulloblastoma: From TP53 Mutations to Molecular Classification and Liquid Biopsy. *Biology*, 12(2), 267. <https://doi.org/10.3390/biology12020267>
14. Ellison, D. W., Dalton, J., Kocak, M., Nicholson, S. L., Fraga, C., Neale, G., Kenney, A. M., Brat, D. J., Perry, A., Yong, W. H., Taylor, R. E., Bailey, S., Clifford, S. C., & Gilbertson, R. J. (2011). Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta neuropathologica*, 121(3), 381–396. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0800-8>

15. Ellison, D. W., Onilude, O. E., Lindsey, J. C., Lusher, M. E., Weston, C. L., Taylor, R. E., Pearson, A. D., Clifford, S. C., & United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee (2005). beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(31), 7951–7957. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.5479>
16. Felten, D. et al. *Netter's Atlas of Neuroscience*. 2016. Section I: Overview of the Nervous System. Chapter 8. Developmental Neuroscience. Elsevier.
17. Fleming, G.W. (1926). Espongioblastoma multiforme. (*Arch. of Neur. and Psychiat.*, agosto de 1925.) Globus, JH y Strauss, I. *Journal of Mental Science*, 72 (296), 113-113. doi:10.1192/bjp.72.296.113
18. Fortoul van der Goes, T. I. (2013). *Histología y biología celular* (2a. ed. --.). México D. F.: Mc Graw Hill.
19. Gianno, F., Giovannoni, I., Cafferata, B., Diomedi-Camassei, F., Minasi, S., Barresi, S., Buttarelli, F. R., Alesi, V., Cardoni, A., Antonelli, M., Puggioni, C., Colafati, G. S., Carai, A., Vinci, M., Mastronuzzi, A., Miele, E., Alaggio, R., Giangaspero, F., & Rossi, S. (2022). Paediatric-type diffuse high-grade gliomas in the 5th CNS WHO Classification. *Pathologica*, 114(6), 422–435. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-830>
20. Hagel, C., Sloman, V., Mynarek, M., Petrasch, K., Obrecht, D., Kühl, J., Deinlein, F., Schmid, R., von Bueren, A. O., Friedrich, C., Juhnke, B. O., Gerber, N. U., Kwicien,

- R., Girschick, H., Höller, A., Zapf, A., von Hoff, K., & Rutkowski, S. (2022). Refining M1 stage in medulloblastoma: criteria for cerebrospinal fluid cytology and implications for improved risk stratification from the HIT-2000 trial. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 164, 30–38. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.12.032>
21. Jaunmuktane, Z., Capper, D., Jones, D. T. W., Schrimpf, D., Sill, M., Dutt, M., Suraweera, N., Pfister, S. M., von Deimling, A., & Brandner, S. (2019). Methylation array profiling of adult brain tumours: diagnostic outcomes in a large, single centre. *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0668-8>
22. Jiang, H., Luo, T., Tao, B., & Shang, A. (2021). Intramedullary metastasis in medulloblastoma: a case report and literature review. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 37(6), 2091–2095. <https://doi.org/10.1007/s00381-021-05086-y>
23. Juraschka, K., & Taylor, M. D. (2019). Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 24(4), 353-363. <https://doi.org/10.3171/2019.5.PEDS18381>
24. Kaur, K., Kakkar, A., Kumar, A., Mallick, S., Julka, P. K., Gupta, D., Suri, A., Suri, V., Sharma, M. C., & Sarkar, C. (2016). Integrating Molecular Subclassification of Medulloblastomas into Routine Clinical Practice: A Simplified Approach. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland), 26(3), 334–343. <https://doi.org/10.1111/bpa.12293>

25. Korshunov, A., Sturm, D., Ryzhova, M., Hovestadt, V., Gessi, M., Jones, D. T., Remke, M., Northcott, P., Perry, A., Picard, D., Rosenblum, M., Antonelli, M., Aronica, E., Schüller, U., Hasselblatt, M., Woehrer, A., Zheludkova, O., Kumirova, E., Puget, S., Taylor, M. D., ... Kool, M. (2014). Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. *Acta neuropathologica*, 128(2), 279–289. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1228-0>
26. Kumar, R., Liu, A. P. Y., & Northcott, P. A. (2020). Medulloblastoma genomics in the modern molecular era. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 30(3), 679–690. <https://doi.org/10.1111/bpa.12804>
27. Lindsey, J. C., Schwalbe, E. C., Potluri, S., Bailey, S., Williamson, D., & Clifford, S. C. (2014). TERT promoter mutation and aberrant hypermethylation are associated with elevated expression in medulloblastoma and characterise the majority of non-infant SHH subgroup tumours. *Acta neuropathologica*, 127(2), 307–309. <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1225-3>
28. Louis, D. N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D. J., Cree, I. A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H. K., Pfister, S. M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., & Ellison, D. W. (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-oncology*, 23(8), 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>
29. McManamy, C. S., Pears, J., Weston, C. L., Hanzely, Z., Ironside, J. W., Taylor, R. E., Grundy, R. G., Clifford, S. C., Ellison, D. W., & Clinical Brain Tumour Group

- (2007). Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 17(2), 151–164. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00058.x>
30. Majumdar, K., Tyagi, I., Saran, R. K., Sakhuja, P., & Sharma, A. (2013). Medulloblastoma with focal divergent/teratoid differentiation. *Brain tumor pathology*, 30(1), 50–56. <https://doi.org/10.1007/s10014-012-0102-4>
31. Martínez León MI. Medulloblastoma pediátrico, revisión y puesta al día. *Radiología*. Elsevier. 2011;53:134-45.
32. Massimino, M., Antonelli, M., Gandola, L., Miceli, R., Pollo, B., Biassoni, V., Schiavello, E., Buttarelli, F. R., Spreafico, F., Collini, P., & Giangaspero, F. (2013). Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators. *Pediatric blood & cancer*, 60(2), 210–216. <https://doi.org/10.1002/pbc.24225>
33. McManamy, C. S., Pears, J., Weston, C. L., Hanzely, Z., Ironside, J. W., Taylor, R. E., Grundy, R. G., Clifford, S. C., Ellison, D. W., & Clinical Brain Tumour Group (2007). Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 17(2), 151–164. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00058.x>
34. Menyhárt, O., & Györffy, B. (2019). Principles of tumorigenesis and emerging molecular drivers of SHH-activated medulloblastomas. *Annals of clinical and translational neurology*, 6(5), 990–1005. <https://doi.org/10.1002/acn3.762>

35. Millard, N. E., & De Braganca, K. C. (2016). Medulloblastoma. *Journal of Child Neurology*, 31(12), 1341–1353. doi:10.1177/0883073815600866
36. Miller, A. M., Szalontay, L., Bouvier, N., Hill, K., Ahmad, H., Rafailov, J., Lee, A. J., Rodriguez-Sanchez, M. I., Yildirim, O., Patel, A., Bale, T. A., Benhamida, J. K., Benayed, R., Arcila, M. E., Donzelli, M., Dunkel, I. J., Gilheaney, S. W., Khakoo, Y., Kramer, K., Sait, S. F., ... Karajannis, M. A. (2022). Next-generation sequencing of cerebrospinal fluid for clinical molecular diagnostics in pediatric, adolescent and young adult brain tumor patients. *Neuro-oncology*, 24(10), 1763–1772. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac035>
37. Morgacheva, D., Daks, A., Smirnova, A., Kim, A., Ryzhkova, D., Mitrofanova, L., Staliarova, A., Omelina, E., Pindyurin, A., Fedorova, O., Shuvalov, O., Petukhov, A., & Dinikina, Y. (2022). Case Report: Primary Leptomeningeal Medulloblastoma in a Child: Clinical Case Report and Literature Review. *Frontiers in pediatrics*, 10, 925340. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.925340>
38. Northcott, P. A., Buchhalter, I., Morrissy, A. S., Hovestadt, V., Weischenfeldt, J., Ehrenberger, T., Gröbner, S., Segura-Wang, M., Zichner, T., Rudneva, V. A., Warnatz, H. J., Sidiropoulos, N., Phillips, A. H., Schumacher, S., Kleinheinz, K., Waszak, S. M., Erkek, S., Jones, D. T. W., Worst, B. C., Kool, M., ... Lichter, P. (2017). The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*, 547(7663), 311–317. <https://doi.org/10.1038/nature22973>
39. Northcott, P. A., Lee, C., Zichner, T., Stütz, A. M., Erkek, S., Kawauchi, D., Shih, D. J., Hovestadt, V., Zapatka, M., Sturm, D., Jones, D. T., Kool, M., Remke, M., Cavalli,

- F. M., Zuyderduyn, S., Bader, G. D., VandenBerg, S., Esparza, L. A., Ryzhova, M., Wang, W., ... Pfister, S. M. (2014). Enhancer hijacking activates GFII family oncogenes in medulloblastoma. *Nature*, 511(7510), 428–434.
<https://doi.org/10.1038/nature13379>
40. Northcott, P. A., Robinson, G. W., Kratz, C. P., Mabbott, D. J., Pomeroy, S. L., Clifford, S. C., Rutkowski, S., Ellison, D. W., Malkin, D., Taylor, M. D., Gajjar, A., & Pfister, S. M. (2019). Medulloblastoma. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 11.
<https://doi.org/10.1038/s41572-019-0063-6>
41. Orr B. A. (2020). Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 30(3), 664–678.
<https://doi.org/10.1111/bpa.12837>
42. Ostrom, QT, Patil, N., Cioffi, G., Waite, K., Kruchko, C. y Barnholtz-Sloan, JS (2020). Informe estadístico CBTRUS: tumores cerebrales primarios y otros tumores del sistema nervioso central diagnosticados en los Estados Unidos en 2013-2017. *Neurooncología*, 22 (Suplemento_1), iv1-iv96.
43. Paterson, E., & Farr, R. F. (1953). Cerebellar medulloblastoma: treatment by irradiation of the whole central nervous system. *Acta radiologica*, 39(4), 323–336.
<https://doi.org/10.3109/00016925309136718>
44. Perreault, S., Ramaswamy, V., Achrol, A. S., Chao, K., Liu, T. T., Shih, D., Remke, M., Schubert, S., Bouffet, E., Fisher, P. G., Partap, S., Vogel, H., Taylor, M. D., Cho, Y. J., & Yeom, K. W. (2014). MRI surrogates for molecular subgroups of

- medulloblastoma. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 35(7), 1263–1269.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A3990>
45. Phoenix, T. N., Patmore, D. M., Boop, S., Boulos, N., Jacus, M. O., Patel, Y. T., Roussel, M. F., Finkelstein, D., Goumnerova, L., Perreault, S., Wadhwa, E., Cho, Y. J., Stewart, C. F., & Gilbertson, R. J. (2016). Medulloblastoma Genotype Dictates Blood Brain Barrier Phenotype. *Cancer cell*, 29(4), 508–522.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.002>
46. Phuttharak, W., Wannasarnmetha, M., Wara-Asawapati, S., & Yuthawong, S. (2021). Diffusion MRI in Evaluation of Pediatric Posterior Fossa Tumors. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 22(4), 1129–1136.
<https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.4.1129>
47. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DT, Felsberg J, Kaulich K, Goschzik T, Kool M, Northcott PA, von Hoff K, von Bueren AO, Friedrich C, Mynarek M, Skladny H, Fleischhack G, Taylor MD, Cremer F, Lichter P, Faldum A, Reifenberger G, Rutkowski S, Pfister SM. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol*. 2014 Jul;128(1):137-49. doi: 10.1007/s00401-014-1276-0. Epub 2014 May 4. PMID: 24791927; PMCID: PMC4059991.
48. Poretti, A., Meoded, A., & Huisman, T. A. (2012). Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 35(1), 32–47. <https://doi.org/10.1002/jmri.22722>

49. Rodríguez, AR, Domínguez, S., Cantín, M., & Rojas, M. (2015). Embriología del sistema nervioso. En t. J. Med. Cirugía. Ciencia, 2 (1), 385-400.
50. Rorke L. B. (1983). The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. Journal of neuropathology and experimental neurology, 42(1), 1–15.
51. Ross, M., Pawlina, W. (2020). Histología Texto y Atlas: Correlación con biología molecular y celular. 8 ed. Barcelona, España: Wolters Kluwer 2020. 429 p.
52. Schwalbe, E. C., Lindsey, J. C., Nakjang, S., Crosier, S., Smith, A. J., Hicks, D., Rafiee, G., Hill, R. M., Iliasova, A., Stone, T., Pizer, B., Michalski, A., Joshi, A., Wharton, S. B., Jacques, T. S., Bailey, S., Williamson, D., & Clifford, S. C. (2017). Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. The Lancet. Oncology, 18(7), 958–971. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30243-7)
53. Schwalbe, E. C., Williamson, D., Lindsey, J. C., Hamilton, D., Ryan, S. L., Megahed, H., Garami, M., Hauser, P., Dembowska-Baginska, B., Perek, D., Northcott, P. A., Taylor, M. D., Taylor, R. E., Ellison, D. W., Bailey, S., & Clifford, S. C. (2013). DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust subclassification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies. Acta neuropathologica, 125(3), 359–371. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-1077-2>
54. Schüller, U., Heine, V. M., Mao, J., Kho, A. T., Dillon, A. K., Han, Y. G., Huillard, E., Sun, T., Ligon, A. H., Qian, Y., Ma, Q., Alvarez-Buylla, A., McMahon, A. P., Rowitch, D. H., & Ligon, K. L. (2008). Acquisition of granule neuron precursor

identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. *Cancer cell*, 14(2), 123–134.

<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.07.005>

55. Sharma, T., Schwalbe, E. C., Williamson, D., Sill, M., Hovestadt, V., Mynarek, M., Rutkowski, S., Robinson, G. W., Gajjar, A., Cavalli, F., Ramaswamy, V., Taylor, M. D., Lindsey, J. C., Hill, R. M., Jäger, N., Korshunov, A., Hicks, D., Bailey, S., Kool, M., Chavez, L., ... Clifford, S. C. (2019). Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes. *Acta neuropathologica*, 138(2), 309–326. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02020-0>
56. Shih, D. J., Northcott, P. A., Remke, M., Korshunov, A., Ramaswamy, V., Kool, M., Luu, B., Yao, Y., Wang, X., Dubuc, A. M., Garzia, L., Peacock, J., Mack, S. C., Wu, X., Rolider, A., Morrissy, A. S., Cavalli, F. M., Jones, D. T., Zitterbart, K., Faria, C. C., ... Taylor, M. D. (2014). Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 32(9), 886–896. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9539>
57. Surun, A., Varlet, P., Brugières, L., Lacour, B., Faure-Contier, C., Leblond, P., Bertozzi-Salomon, A. I., Berger, C., André, N., Sariban, E., Raimbault, S., Prieur, F., Desseigne, F., Zattara, H., Guimbaud, R., Polivka, M., Delisle, M. B., Vasiljevic, A., Maurage, C. A., Figarella-Branger, D., ... Bourdeaut, F. (2020). Medulloblastomas associated with an APC germline pathogenic variant share the good prognosis of

- CTNNB1-mutated medulloblastomas. *Neuro-oncology*, 22(1), 128–138.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noz154>
58. Takei, H., Dauser, R. C., & Adesina, A. M. (2007). Cytomorphologic characteristics, differential diagnosis and utility during intraoperative consultation for medulloblastoma. *Acta cytologica*, 51(2), 183–192.
<https://doi.org/10.1159/000325713>
59. Teo, W. Y., Shen, J., Su, J. M., Yu, A., Wang, J., Chow, W. Y., Li, X., Jones, J., Dauser, R., Whitehead, W., Adesina, A. M., Chintagumpala, M., Man, T. K., & Lau, C. C. (2013). Implications of tumor location on subtypes of medulloblastoma. *Pediatric blood & cancer*, 60(9), 1408–1410.
<https://doi.org/10.1002/pbc.24511>
60. Vege, K. D., Giannini, C., & Scheithauer, B. W. (2000). The immunophenotype of ependymomas. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM*, 8(1), 25–31. <https://doi.org/10.1097/00129039-200003000-00004>
61. Wang, C., Yuan, X. J., Jiang, M. W., & Wang, L. F. (2016). Clinical characteristics and abandonment and outcome of treatment in 67 Chinese children with medulloblastoma. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 17(1), 49–56.
<https://doi.org/10.3171/2015.5.PEDS1573>
62. Waszak, S. M., Northcott, P. A., Buchhalter, I., Robinson, G. W., Sutter, C., Groebner, S., Grund, K. B., Brugières, L., Jones, D. T. W., Pajtler, K. W., Morrissy, A. S., Kool, M., Sturm, D., Chavez, L., Ernst, A., Brabetz, S., Hain, M., Zichner, T., Segura-Wang, M., Weischenfeldt, J., ... Pfister, S. M. (2018). Spectrum and

- prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *The Lancet Oncology*, 19(6), 785–798. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30242-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30242-0)
63. Waszak, S. M., Robinson, G. W., Gudenas, B. L., Smith, K. S., Forget, A., Kojic, M., Garcia-Lopez, J., Hadley, J., Hamilton, K. V., Indersie, E., Buchhalter, I., Kerssemakers, J., Jäger, N., Sharma, T., Rausch, T., Kool, M., Sturm, D., Jones, D. T. W., Vasilyeva, A., Tatevossian, R. G., ... Pfister, S. M. (2020). Germline Elongator mutations in Sonic Hedgehog medulloblastoma. *Nature*, 580(7803), 396–401. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2164-5>
64. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6). <https://publications.iarc.fr/601>.
65. Wong, G. C., Li, K. K., Wang, W. W., Liu, A. P., Huang, Q. J., Chan, A. K., Poon, M. F., Chung, N. Y., Wong, Q. H., Chen, H., Chan, D. T. M., Liu, X. Z., Mao, Y., Zhang, Z. Y., Shi, Z. F., & Ng, H. K. (2020). Clinical and mutational profiles of adult medulloblastoma groups. *Acta neuropathologica communications*, 8(1), 191. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-01066-6>
66. Wooley JR, Penas-Prado M. (2021) Pediatric versus Adult Medulloblastoma: Towards a Definition That Goes beyond Age. *Cancers*.13(24):6313. <https://doi.org/10.3390/cancers13246313>
67. Zhao, F., Li, C., Zhou, Q., Qu, P., Wang, B., Wang, X., Zhang, S., Wang, X., Zhao, C., Zhang, J., Luo, L., Ai, L., Xu, L., & Liu, P. (2017). Distinctive localization and

MRI features correlate of molecular subgroups in adult medulloblastoma. *Journal of neuro-oncology*, 135(2), 353–360. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2581-y>

68. Zhukova, N., Ramaswamy, V., Remke, M., Pfaff, E., Shih, D. J., Martin, D. C., Castelo-Branco, P., Baskin, B., Ray, P. N., Bouffet, E., von Bueren, A. O., Jones, D. T., Northcott, P. A., Kool, M., Sturm, D., Pugh, T. J., Pomeroy, S. L., Cho, Y. J., Pietsch, T., Gessi, M., ... Tabori, U. (2013). Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(23), 2927–2935. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5052>