



Técnicas de inmunohistoquímica

APROXIMACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA A LOS TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

A. Ariza

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Germans Trias i Pujol,
Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona.*

INTRODUCCIÓN

El método inmunohistoquímico desempeña un papel crucial en la evaluación diagnóstica y pronóstica de los tumores del sistema nervioso central. Tras una etapa inicial en que su uso se limitó a la identificación de proteínas en tejidos neurales normales, la técnica inmunohistoquímica se ha aplicado en la detección de las diversas proteínas producidas por las diferentes neoplasias del sistema nervioso central, en un intento de definir paneles característicos de marcadores tumorales.

Las proteínas de las células neurales pueden dividirse en dos grupos: proteínas estructurales, que forman el citoesqueleto, y proteínas no estructurales, que actúan como enzimas, neurotransmisores, etc. Entre las proteínas estructurales los filamentos intermedios ocupan una posición central, así denominados porque su diámetro (alrededor de 10 nm) es intermedio entre el de los microtúbulos (de 22 a 25 nm) y el de los microfilamentos (de 5 a 7 nm) (1). Generalizando, se puede decir que cada filamento intermedio es característico de un tipo celular. De esta forma, la citoqueratina es propia de las células epiteliales, la vimentina de las células mesenquimales, los neurofilamentos de las neuronas, la proteína glial fibrilar ácida (PGFA) de las células gliales, y la desmina de las células musculares. Ello no obstante, debe tenerse en cuenta que, aunque en general un tumor expresa el filamento intermedio correspondiente al tejido del cual se deriva, a menudo las células neoplásicas desarrollan la capacidad de sintetizar filamentos intermedios adicionales que son impropios del tejido de origen. Así se explica, por ejemplo, la coexpresión de PGFA y vimentina observada en algunos astrocitomas (2-5).

PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

Entre los filamentos intermedios, la PGFA es el de más utilidad diagnóstica, debido a que es un buen marcador de la diferenciación glial (6). Se ha comprobado inmunorreactividad para la PGFA en los astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas y papilomas del plexo coroideo (2, 4). Sin embargo, también se ha detectado expresión de PGFA en algunas neoplasias no gliales tales como el hemangioblastoma, el schwannoma y el neurofibroma.

La presencia de neurofilamentos delata diferenciación neuronal en los tumores mixtos con un componente de células ganglionares, meduloblastoma, neuroblastoma, retinoblastoma, etc. La vimentina puede ser positiva en una gran variedad de tumores (meningioma, hemangioblastoma, melanoma, linfoma, sarcoma), hecho que disminuye su utilidad de forma significativa. Se ha identificado citoqueratina en el meningioma, cordoma, neoplasias de células germinales y focos epiteloides de células de neoplasias gliales. Entre las proteínas estructurales distintas de los filamentos intermedios cabe destacar la sinaptofisina, ya que esta glucoproteína de las vesículas presinápticas posee gran valor como marcador de diferenciación neuronal (2, 4).

PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES

Por lo que se refiere a las proteínas no estructurales, la enolasa neuronoespecífica y la proteína S-100 son las más importantes desde el punto de vista diagnóstico. La enolasa neuronoespecífica es una enzima glucolítica que, en condiciones normales, se encuentra de forma casi exclusiva en las neuronas y células neuroendocrinas. Sin embargo, las células no neuronales pueden adquirir la capacidad de sintetizar enolasa neuronoespecífica cuando se vuelven reactivas o neoplásicas (7). En consecuencia, la enolasa neuronoespecífica puede hallarse no sólo en los meduloblastomas, neuroblastomas, retinoblastomas, tumores de la pineal y otras neoplasias relacionadas con las neuronas, sino también en tumores de estirpe no neuronal tales como los gliomas, meningiomas, hemangioblastomas y schwannomas. Esta distribución tan amplia disminuye de forma considerable el valor de la enolasa neuronoespecífica como marcador de diferenciación neuronal en las neoplasias (8). La proteína S-100 es una proteína ligadora de calcio que se halla en las neuronas, células gliales, células de Schwann y células de muchos otros tipos, incluyendo a los melanocitos. Su identificación tiene un papel importante en el diagnóstico de neoplasias derivadas de las células de Schwann o de los melanocitos (9).

PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO DE LOS PRINCIPALES TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Puesto que los diversos tipos de células neurales comparten determinantes antigénicos entre ellas y también con otros tejidos, con frecuencia hay que recurrir a un panel de marcadores para identificar el tipo celular. Por consiguiente, cada tipo tumoral tiende a asociarse con un patrón relativamente característico de expresión de varios marcadores, y no con la presencia de un marcador único y específico. Seguidamente se comentan algunos de los aspectos de tales perfiles.

Astrocitoma

Como ya se ha mencionado, la PGFA es el principal marcador de los astrocitomas, pero la expresión de vimentina es tan frecuente que Herpers y cols. (5) han llegado a demostrarla en la práctica totalidad de los astrocitomas de su serie, independientemente del grado. Vinores y Rubinstein (7) han constatado que muchas de las células neoplásicas de astrocitomas y glioblastomas producen PGFA o enolasa neuronoespecífica, pero no ambas. El componente glial del gliosarcoma (glioblastoma con áreas sarcomatosas) manifiesta inmunorreactividad difusa para la PGFA, la proteína S-100 y la vimentina, mientras que el componente sarcomatoso es positivo tan sólo para la vimentina (10).

Oligodendroglioma

Algunos oligodendrogliomas contienen células que expresan PGFA, filamento intermedio que no se encuentra en los oligodendrocitos normales. Burger y cols. (11) han observado que la presencia de un gran número de células productoras de PGFA en los oligodendrogliomas tiende a asociarse a rasgos histológicos ominosos, tales como elevada celularidad, necrosis y proliferación de endotelios vasculares. Estas células positivas para la PGFA corresponderían al componente astrocitario que está presente en muchos oligodendrogliomas o, de forma alternativa, podrían ser oligodendrocitos con expresión oncofetal de PGFA debida a un código aberrante de diferenciación.

Ependimoma

Los ependimomas son inmunorreactivos para la PGFA, la proteína S-100 y la vimentina, siendo la inmunotinción para estos tres antígenos más fuerte en los casos malignos que en los benignos (12). El antígeno epitelial de membrana (EMA), presente en condiciones normales en la cara luminal del epitelio glandular y la superficie del epitelio estratificado, se ha detectado en los ependimomas bien diferenciados pero está ausente en los ependimomas malignos. Este hallazgo, probablemente, refleja el predominio de la diferenciación glial sobre la epitelial en los casos pobremente diferenciados.

Papiloma de los plexos coroideos

La proteína S-100 y la vimentina son inmunorreactivas de forma difusa en las células epiteliales de los papilomas de los plexos coroideos. En la mayoría de los casos se comprueba una inmunorreactividad moderada para la queratina, mientras que la positividad para el EMA es una propiedad limitada a los casos malignos (13). Tanto en los niños como en los adultos, las células epiteliales de los papilomas del plexo coroideo a menudo ponen de manifiesto cierta diferenciación glial, tal como indica la positividad de las mismas para la PGFA (13, 14).

Tumor primitivo neuroectodérmico

Bajo la designación de tumor primitivo neuroectodérmico se incluyen, entre otros, el meduloblastoma, el neuroblastoma, el ganglioneuroblastoma, el ependimoblastoma, el pinealoblastoma y el retinoblastoma. El más importante de todos ellos es el meduloblastoma, que se caracteriza por un componente básico de células pequeñas indiferenciadas y por ser capaz de producir diferenciación glial y neuronal (7, 15). En cambio, los pinealoblastomas y retinoblastomas tan sólo tienen capacidad de diferenciación neuronal. Tal como indica su positividad ocasional para la mioglobina, el meduloblastoma también puede poner de manifiesto cierta diferenciación rabiomioblástica (medulomioblastoma). Los meduloblastomas, retinoblastomas y pinealoblastomas se asocian a la producción de antígeno S retiniano, presente en los fotorreceptores de la retina y en los pinealocitos (16).

Meningioma

Los hallazgos inmunohistoquímicos apoyan la doble stirpe mesenquimal y epitelial de los meningiomas, pues son inmunorreactivos para la vimentina, el EMA y, con menos frecuencia, la citoqueratina (17). También es preciso destacar la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en un buen número de meningiomas (18), así como la positividad para el antígeno carcinoembrionario en las inclusiones hialinas (cuerpos pseudopsamomatosos) del meningioma secretor.

Hemangioblastoma

En cuanto al hemangioblastoma, los numerosos estudios inmunohistoquímicos que se han llevado a cabo no han logrado descifrar el enigma de su histogénesis. A pesar de ello, la demostración de su negatividad para el EMA es una contribución importante, puesto que este dato ayuda a distinguirlo de su principal imitador, el carcinoma metastásico de células renales, que es positivo para el EMA (19).

OTRAS CONSIDERACIONES

La inmunohistoquímica es, asimismo, un instrumento muy adecuado para evaluar los infiltrados de las células mononucleares que acompañan a muchos tumores del sistema nervioso central. Así, se ha comprobado que los macrófagos y, en menor medida, los linfocitos CD8+ son las células predominantes en los infiltrados de los astrocitomas de bajo grado, oligodendrogliomas y meningiomas.

Por otra parte, la valoración inmunohistoquímica de la expresión de moléculas de adhesión puede proporcionar información muy relevante para la comprensión de los mecanismos de la invasividad y metástasis tumorales. Por ejemplo, los patrones de crecimiento del meningioma y del glioblastoma parecen reflejar, al menos en parte, su patrón de expresión de CD44. La escasez de CD44 en las células del meningioma las hace incapaces de infiltrar la matriz extracelular del cerebro, en tanto que la capacidad de migrar con éxito a través de la misma que poseen las células de los gliomas se debe a su mayor riqueza en CD44 (20).

Por último, la utilidad de la inmunohistoquímica no se limita al diagnóstico, sino que también se extiende a los aspectos pronósticos y terapéuticos. Ejemplos al respecto los proporcionan los estudios de los antígenos nucleares de proliferación (Ki-67, PCNA) para la determinación de la capacidad proliferativa de las células neoplásicas, el estudio del valor pronóstico de la expresión de oncoproteínas o la determinación de marcadores que predicen la quimiorresistencia de las neoplasias.

BIBLIOGRAFÍA

- Steinert PM, Jones JCR, Goldman RD. *Intermediate filaments*. J Cell Biol 1984; 99: 22s.
- Bonnin JM, Rubinstein LJ. *Immunohistochemistry of central nervous system tumors. Its contribution to neurosurgical diagnosis*. J Neurosurg 1984; 60: 1121-1133.
- Rubinstein LJ. *Immunohistochemical signposts - not markers - in neural tumour differentiation*. Neuropathol Appl Neurobiol 1986; 12: 523-537.
- Perentes E, Rubinstein LJ. *Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in human neurooncology. An update*. Arch Pathol Lab Med 1987; III: 796.
- Herpers MJHM, Ramaekers FCS, Aldeweireldt J, Moesker O, Slooff J. *Co-expression of glial fibrillary acidic protein- and vimentin-type intermediate filaments in human astrocytomas*. Acta Neuropathol (Berl) 1986; 70: 333-339.
- Velasco ME, Roessmann U, Gametti PG. *Immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein in human glial neoplasms*. Cancer 1980; 45: 484-494.
- Vinore SA, Rubinstein LJ. *Simultaneous expression of glial fibrillary acidic (GFAP) protein and neuron-specific enolase (NSE) by the same reactive and neoplastic astrocytes*. Neuropathol Appl Neurobiol 1985; 11: 349-359.
- Vinore SA, Bonnin JM, Rubinstein LJ, Marangos PJ. *Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in neoplasms of the CNS and other tissues*. Arch Pathol Lab Med 1984; 108: 536.
- Mirsky R. *The use of antibodies to define and study major cell types in the central and peripheral nervous system*. En: Brockes J (Ed.). Neuroimmunology. Plenum Press, Nueva York 1982; 141-182.
- Meis JM, Ho KL, Nelson JS. *Gliosarcoma: A histologic and immunohistochemical reaffirmation*. Mod Pathol 1990; 3(1): 19-24.
- Burger P, Rawlings CE, Cox EB, McLendon RE, Schold SC, Bullard DE. *Clinicopathologic correlation in the oligodendroglioma*. Cancer 1987; 59: 1345-1352.
- Cruz-Sánchez FF, Rossi ML, Hughes JT, Cervós-Navarro J. *An immunohistochemical study of 66 ependymomas*. Histopathology 1988; 13: 443-454.
- Cruz-Sánchez FF, Rossi ML, Hughes JT, Coakham HB, Figols J, Eynaud PM. *Choroid plexus papillomas: An immunological study of 16 cases*. Histopathology 1989; 15: 61-69.
- Taratuto AL, Molina H, Monges J. *Choroid plexus tumors in infancy and childhood. Focal ependymal differentiation*. Acta Neuropathol (Berl) 1983; 59: 304-308.
- Burger PC, Graham FC, Blietle A, Kleihues P. *Differentiation in the medulloblastoma: A histological and immunohistochemical study*. Acta Neuropathol (Berl) 1987; 73: 115-123.

16. Bonnin JM, Perentes E. *Retinal S-antigen immunoreactivity in medulloblastomas*. Acta Neuropathol 1988; 76: 204-207.
17. Theaker JM, Gatter KC, Esiri MM, Fleming KA. *Epithelial membrane antigen and cytokeratin expression by meningiomas: An immunohistological study*. J Clin Pathol 1986; 39: 435-439.
18. Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, Ostertag H. *Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: Correlation with clinical and histological features*. Neurosurgery 1993; 33: 212-218.
19. Andrew SM, Gradwell E. *Immunoperoxidase labelled antibody staining in differential diagnosis of central nervous system haemangioblastomas and central nervous system metastases of renal carcinomas*. J Clin Pathol 1986; 39: 917-919.
20. Ariza A, López D, Mate JL, Isamat M, Musulén E, Pujol M, Ley A, Navas-Palacios JJ. *Role of CD44 in the invasiveness of glioblastoma multiforme and the noninvasiveness of meningioma: An immunohistochemistry study*. Hum Pathol 1995; 26: 1144-1147.

