

Contribución a la docencia de la patología molecular y la neuroimagen. Astrocitoma medular

Contribution to the knowledge of molecular pathology and neuroimaging. Spinal astrocytoma

Ma. Magdalena Georgescu¹, Eduardo González-Toledo^{2*}

¹NeuroMarkers, Houston, Texas, EE.UU.; ²Dirección, Diagnóstico por Imágenes, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Hospital Sirio-Libanés, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 62 años con antecedentes de cáncer de mama, quien consultó por debilidad generalizada. Su resonancia magnética (RM) multiparamétrica, que incluyó imágenes sagital T1WI, T2WI, STIR y FAT SAT en los planos axial y sagital antes y después de la administración de gadolinio como contraste, reveló una masa intradural e intramedular con realce en el borde en la médula espinal cervical. El análisis histopatológico mostró un glioma difuso similar a un glioblastoma de alto grado con un índice de proliferación Ki-67 muy alto. El análisis molecular identificó la mutación p.K27M de la histona H3F3A, lo que permitió el diagnóstico de glioma difuso de línea media, mutante de la histona H3 K27M, grado 4 de la OMS. Se trata de un glioma difuso agresivo, muy poco frecuente en adultos mayores, y la supervivencia de esta paciente fue desalentadora. Se detectó una mutación adicional PPM1D p.W427*, que podría haber predispuesto a ambas neoplasias malignas en esta paciente, lo que subraya la importancia de las pruebas moleculares.

Palabras clave: Glioma. Neoplasias de la médula espinal. Mutación H3. Imágenes de resonancia magnética multiparamétrica. Técnicas de diagnóstico molecular.

Abstract

We present the case of a 62-year-old female patient with past medical history of breast cancer, presenting for generalized weakness, and whose multiparametric magnetic resonance imaging (MRI), including sagittal T1WI, T2WI, STIR and FAT SAT in axial and sagittal planes before and after contrast gadolinium administration, revealed a rim-enhancing, intradural and intramedullary mass in the cervical spinal cord. Histopathological analysis showed a high-grade glioblastoma-like diffuse glioma with very high Ki-67 proliferation index. Molecular analysis identified histone H3F3A p.K27M mutation, allowing a diagnosis of diffuse midline glioma, histone H3 K27M mutant, WHO grade 4. This is an aggressive diffuse glioma, very rare in older adults, and the survival of this patient was dismal. An additional PPM1D p.W427* was detected, and this mutation might have predisposed to both malignancies in this patient, underscoring the importance of molecular testing.

Keywords: Glioma. Spinal cord neoplasms. H3 Mutation. Multiparametric Magnetic resonance imaging. Molecular diagnostic techniques.

*Correspondencia:

Eduardo González-Toledo
E-mail: ecgtoledo@gmail.com

Fecha de recepción: 15-12-2025

Fecha de aceptación: 13-01-2026

DOI: 10.24875/RAR.M26000061

Disponible en internet: 06-03-2026

Rev Argent Radiol. 2026;90(1):32-38

www.revistarar.com

1852-9992 / © 2026 Sociedad Argentina de Radiología (SAR) y Federación Argentina de Asociaciones de Radiología, Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante (FAARDIT). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Historia clínica

Paciente afroamericana/negra de 62 años con antecedentes médicos de hipertensión, diabetes *mellitus* no dependiente de insulina, enfermedad por reflujo gastroesofágico, enfermedad vascular periférica y también estado de cáncer de mama después de una mastectomía radical derecha que resultó en linfedema de la extremidad superior derecha. Inicialmente se presentó por dolor de cuello, y una resonancia magnética (RM) mostró una masa espinal. Un mes después se presentó al servicio de urgencias con quejas de debilidad generalizada, y entumecimiento de ambas extremidades inferiores e incapacidad para caminar. El tumor se sometió a una laminectomía C4-C7 con biopsia, después de lo cual hubo una ligera mejoría temporal de su debilidad del lado derecho. La paciente sobrevivió durante un mes después de la biopsia y durante dos meses desde el descubrimiento inicial de la masa en la RM.

Examen

Tos durante la ingestión de alimentos. Sensación de comida que no progresa después de tragar.

La disfagia mecánica es aquella en la que hay un obstáculo físico al paso del bolo, como ocurre, por ejemplo, en los tumores de células escamosas de cabeza y cuello.

La disfagia motora es aquella causada por la alteración o incoordinación de la deglución; aparece principalmente en enfermedades neurodegenerativas o musculares, o en situaciones que compliquen el inicio de la deglución (lesiones bucales, xerostomía, afectación de los nervios vago y/o glossofaríngeo, etc.). Un tumor en la médula cervical sí puede causar disfagia, especialmente si compromete C1-C4, por afectación bulbar, corticobulbar o mecánica secundaria, y debe considerarse una bandera roja neurológica^{1,2}.

Resonancia magnética

Se aprecia un tumor intradural intramedular que tiene una extensión de cuatro vértebras, desde C3 a C6 (Figs. 1-4).

Tiene una posición central con una porción quística intratumoral. La lesión es isointensa en T1 e hiperintensa en T2 y STIR (Figs. 1-5). Después de administrar contraste paramagnético endovenoso hay realce periférico, especialmente alrededor de la formación quística. Por debajo del polo inferior se ve siringohidromielia

de corto trayecto. Las características de las imágenes coinciden con las descripciones que aparecen en la bibliografía³⁻⁵.

Se realizó un análisis de textura⁶⁻⁹ (Tabla 1, Fig. 6) donde la varianza fue la métrica de textura que mostró la mayor desviación respecto al tejido normal en todas las secuencias analizadas, seguida por la media de intensidad y la curtosis, especialmente en T2 y STIR. La varianza, como métrica con mayor desviación respecto al tejido normal, sugiere una marcada heterogeneidad de la señal, consistente con infiltración tumoral, desorganización microestructural y la presencia de componentes necróticos y/o edematosos, particularmente evidentes en la secuencia STIR.

La varianza fue la métrica de textura que mostró la mayor desviación respecto al tejido normal en todas las secuencias analizadas, seguida por la media de intensidad y la curtosis, especialmente en T2 y STIR.

Imágenes de patología

El estudio histopatológico revela una neoplasia glial difusa, altamente celular, integrada por células tumorales con núcleos hipercromáticos y pleomorfismo moderados, con actividad mitótica aumentada. La inmunohistoquímica (IHQ) demuestra expresión difusa de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), confirmando el origen glial.

Se observa positividad nuclear intensa y extensa para histona H3 K27M, hallazgo diagnóstico de glioma difuso de la línea media, H3 K27-alterado. El índice de proliferación evaluado mediante Ki-67 es elevado, en concordancia con un tumor de alto grado.

H3 K27M se refiere a una mutación genética específica (lisina a metionina en la posición 27) en la proteína histona H3, un sello distintivo de los tumores cerebrales agresivos pediátricos y adultos llamados "gliomas difusos de la línea media", a menudo ubicados en el tronco encefálico, el tálamo y la médula espinal, conocidos por malos resultados a pesar de la radiación estándar, lo que lleva a una intensa investigación para terapias dirigidas como vacunas y nuevos medicamentos.

La proteína histona H3 es una proteína que se envuelve alrededor del ADN, actuando como un interruptor para la actividad genética.

La mutación K27M consiste en un cambio de lisina (K) a metionina (M) en la posición 27 de la proteína H3. Esta mutación altera la regulación genética normal, haciendo que las células se comporten como células



Figura 1. RM sagital ponderada en T2. Muestra aumento del tamaño de la médula espinal con centro de hiperintensidad intramedular difusa de extensión longitudinal, compatible con infiltración tumoral con centro quístico: cortes contiguos (A y B) y ampliación de A (C).

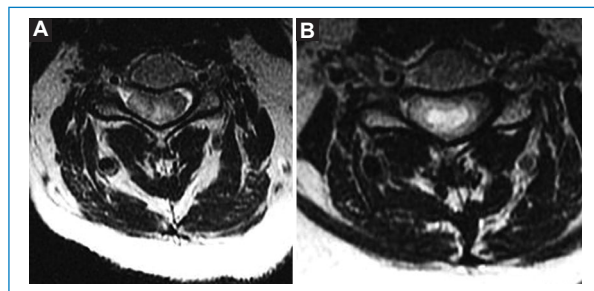


Figura 2. Secuencia axial ponderada en T2. Masa heterogénea. (A) Polo superior. (B) Centro donde predomina el componente quístico.

madre cerebrales inmaduras, lo que lleva a un crecimiento descontrolado.

De acuerdo con la clasificación vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la identificación de la alteración H3 K27 define *per se* un tumor grado IV, independientemente de los criterios histológicos clásicos. Este subtipo se asocia a un curso clínico agresivo y mal pronóstico, subrayando la importancia de la integración morfológica, IHQ y molecular para un diagnóstico preciso.

Análisis histológico

Las secciones de la muestra de biopsia, fijadas con formalina e incluidas en parafina, se tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E) y se procesaron para IHQ con GFAP (EP672Y), p53 (DO-7), Ki-67 (30-9) (Roche/Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ, EE.UU.) e histona H3-K27M (Millipore/Sigma, Burlington, MA, EE.UU.), como se describió previamente¹⁰.

La biopsia mostró una neoplasia infiltrante hiper celular compuesta por pequeñas células “azules” con núcleos redondos hipercromáticos y escaso citoplasma o, de forma más focal, por células fibrilares con núcleos hipercromáticos alargados (Fig. 7). El tumor mostró una actividad mitótica muy alta, con hasta 16 figuras mitóticas por campo de alta potencia (Fig. 8). La IHQ con anticuerpo Ki-67 mostró un índice de proliferación Ki-67 muy alto, hasta del 56%, en correlación con la actividad mitótica elevada (Fig. 9). El origen glial del tumor se estableció por IHQ con el marcador glial GFAP que mostró una tinción fuerte y difusa del citoplasma de la célula tumoral (Fig. 10), mientras que un carcinoma de mama metastásico fue descartado por IHC con anticuerpos keratin CAM 5.2 y GCDP-15. El anticuerpo p53 mostró

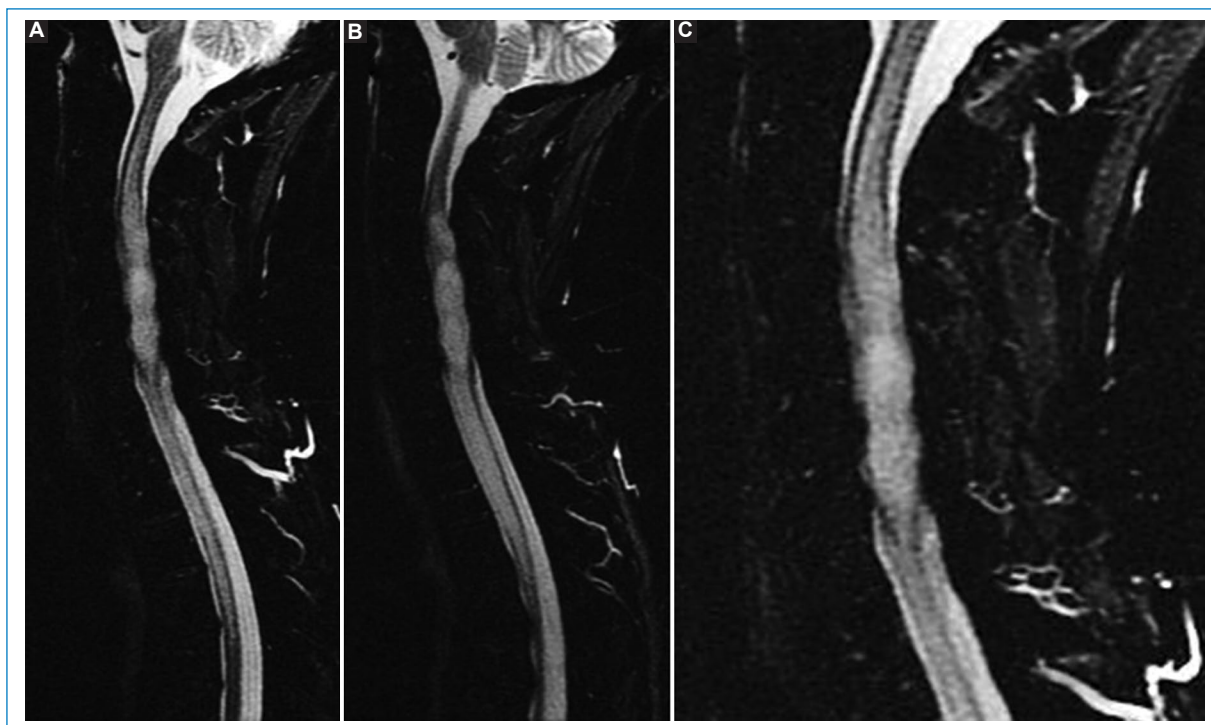


Figura 3. Secuencia STIR. (A) Corte central. (B) Corte contiguo. (C) Ampliación de A. Hiperintensidad extensa y homogénea de la médula espinal afectada que excede el volumen tumoral sólido que se verá en la secuencia ponderada en T1.

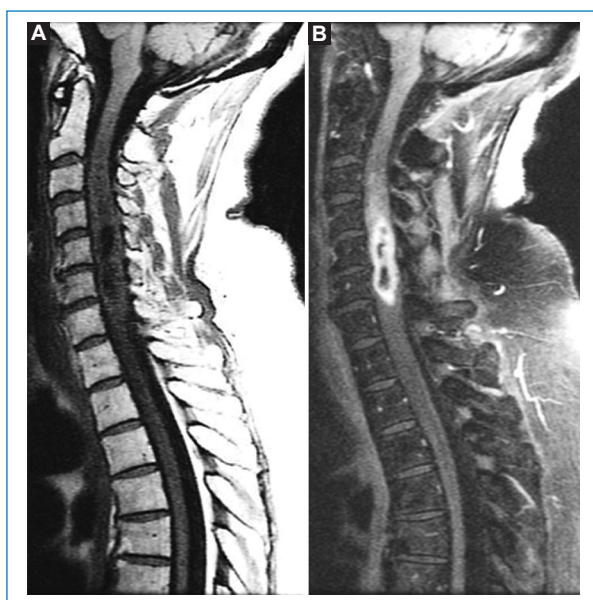


Figura 4. (A) Secuencia sagital ponderada para T1 sin contraste. (B) Secuencia sagital STIR después de administrar contraste paramagnético. Tras la administración de gadolinio en secuencia STIR se observa realce periférico en anillo (*rim enhancement*).

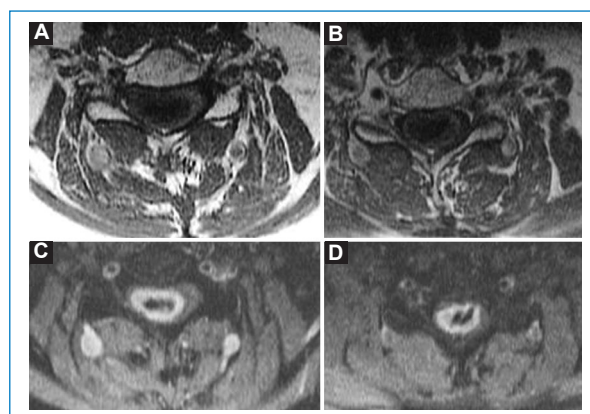


Figura 5. (A y B) Secuencia axial en dos niveles ponderada para T1. (B y C) Secuencia axial STIR en dos niveles después de administrar contraste endovenoso. Tras la administración de gadolinio, en secuencia STIR se observa realce periférico en anillo, compatible con heterogeneidad tumoral.

una regulación positiva en algunos núcleos de células tumorales dispersos, lo que no sugiere una mutación TP53. Por el contrario, la IHQ con un anticuerpo específico para la mutación histona H3 K27M mostró una

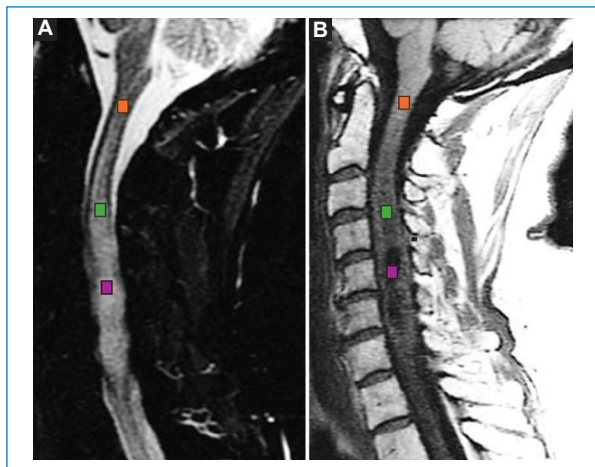


Figura 6. (A) Regiones de interés sobre una secuencia sagital ponderada para T2. (B) Regiones de interés sobre una secuencia sagital STIR. Naranja: normal. Verde: polo superior del tumor. Violeta: centro del tumor.

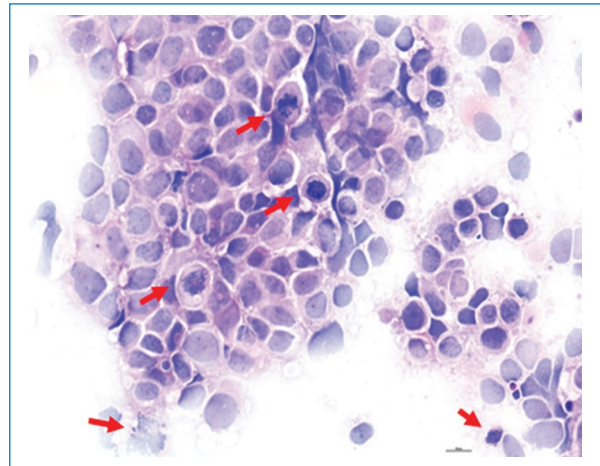


Figura 8. Aumento de la actividad mitótica. Preparación citológica intraoperatoria con hematoxilina y eosina que muestra frecuentes figuras mitóticas (flechas rojas). Imagen con aumento de 40x.

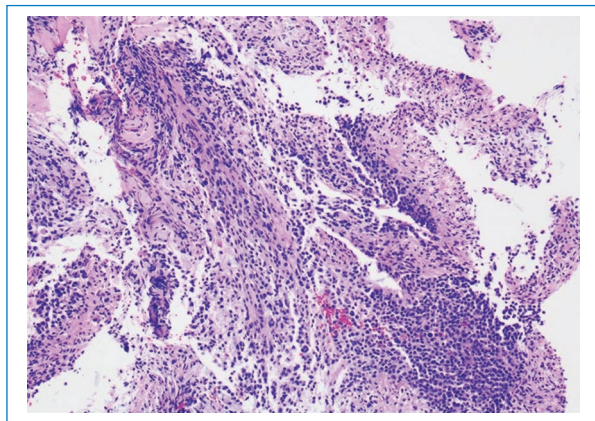


Figura 7. La tinción hematoxilina-eosina muestra infiltración difusa del neuropilo por una neoplasia hiper celular compuesta por pequeñas células azules con núcleos redondos hiper cromáticos; focalmente, se observan células fibrilares con núcleos alargados. Aumento de la imagen: 10x.

expresión fuerte y difusa de la proteína mutante en los núcleos de las células tumorales, pero no en los núcleos no tumorales de la vasculatura (Fig. 11). Este resultado estableció el diagnóstico final de este tumor como glioma difuso de línea media, mutante de histona H3 K27M (DMG/K27M), grado 4 de la OMS.

Análisis molecular

Se realizó un análisis genómico exhaustivo mediante secuenciación de nueva generación (NGS) de una

Tabla 1. Evaluación de la textura tisular

Secuencia	Métrica	Desviación media absoluta*
T1	Varianza	224,5
	Media	40
	Curtosis	0,97
	Asimetría	0,44
T2	Varianza	121
	Media	74,5
	Curtosis	69
	Asimetría	1,28
STIR	Varianza	106,5
	Media	27,5
	Curtosis	8,68
	Asimetría	1,85

*Desviación media absoluta calculada como el promedio de las diferencias absolutas entre las regiones tumorales (superior y media) y el tejido normal.

biblioteca de 295 genes, como se describió previamente^{11,14}. Este análisis confirmó la presencia de la mutación p.K27M de *H3F3A*, gen *PPM1D*, (que codifica la histona H3) en una fracción alélica variante, consistente con una mutación somática heterocigótica (Fig. 12). Se detectó una mutación patogénica en *PPM1D* p.W427* (*protein phosphatase 1 D*) en una fracción alélica variante en el rango de la línea germinal *PPM1D*. Aunque esta paciente no se sometió a

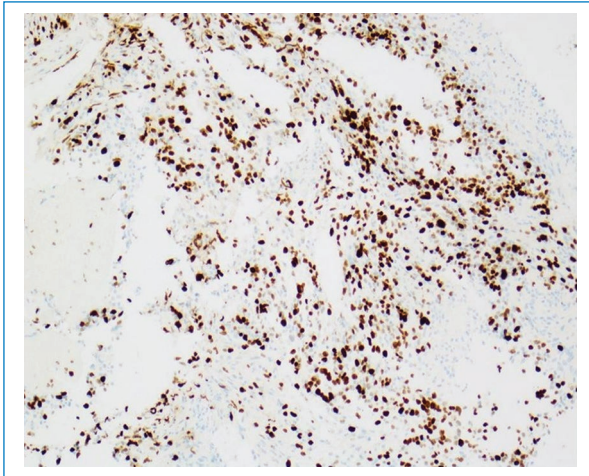


Figura 9. Índice de proliferación de Ki-67 muy alto. La inmunohistoquímica con anticuerpo Ki-67 muestra un índice de proliferación muy alto, en correlación con la alta actividad mitótica. Aumento de la imagen: 10x.

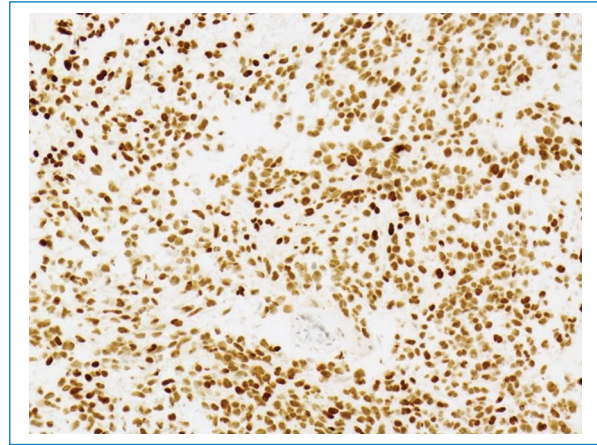


Figura 11. La mutación de la histona H3 K27M se detectó únicamente en las células tumorales. La presencia de la mutación se detectó mediante inmunohistoquímica con un anticuerpo específico para la mutación. Obsérvese la fuerte expresión nuclear en todas las células tumorales y la ausencia de expresión en las células vasculares no tumorales. Aumento de la imagen: 20x.

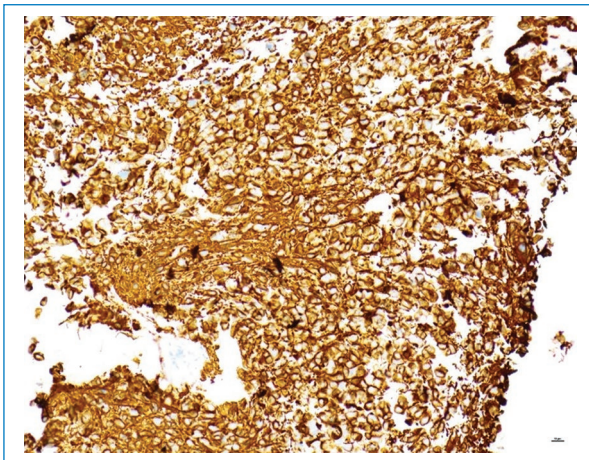


Figura 10. Origen glial. La inmunohistoquímica con anticuerpo GFAP, un marcador de tumores gliales, muestra una tinción citoplasmática intensa y difusa de las células tumorales. Aumento de la imagen: 20x. *GFAP: proteína ácida fibrilar glial.*

pruebas genéticas, se demostró que esta mutación predispone al cáncer de mama en la base de datos ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>). Cabe destacar que las mutaciones de PPM1D son relativamente frecuentes en DMG/K27M y se ha demostrado que son mutuamente excluyentes con las mutaciones de TP53¹⁰, como en este caso. También se detectaron dos mutaciones probablemente patógenas en el gen

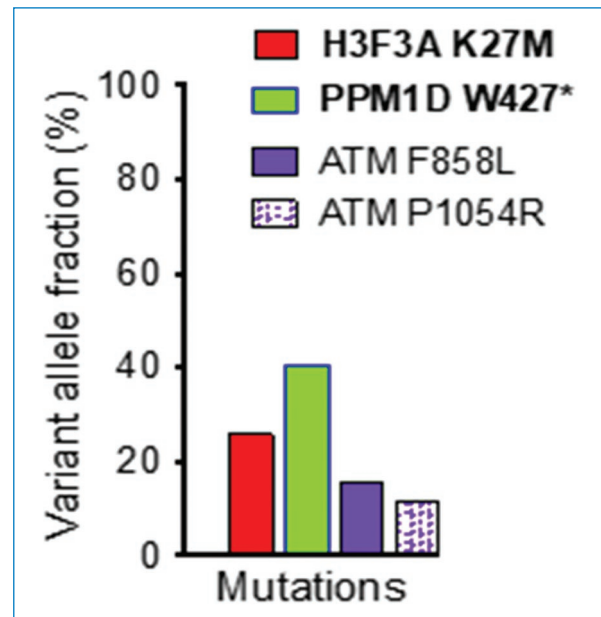


Figura 12. Análisis molecular. La secuenciación de nueva generación confirmó la presencia de la mutación p.K27M de H3F3A (que codifica la histona H3) en una fracción de alelos variantes, consistente con una mutación somática heterocigótica. También se detectaron una mutación p.W427* de mutación en el gen *PPM1D*, posiblemente patógena en la línea germinal, y dos mutaciones probablemente patógenas en el gen supresor tumoral *ATM*.

ATM (ataxia telangiectasia mutation) y, al igual que *PPM1D*, *ATM* es un gen implicado en la reparación del daño del ADN que a veces se inactiva en *DMG/K27M (Diffuse Midline Glioma/H3 K27 Mutation)*¹⁰.

También se realizó una prueba de metilación del promotor *MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase)* para este tumor, la cual resultó negativa.

Conclusión

Hemos descripto las características de las imágenes de RM y anatomía patológica de un glioma medular difuso de la línea media, con alteración de tipo H3 K27. La RM sagital en STIR muestra una lesión intramedular expansiva con hiperintensidad difusa y longitudinalmente extensa, que excede el componente tumoral sólido, reflejando crecimiento infiltrativo y edema asociado. La histopatología corresponde a un glioma de médula espinal cervical de alto grado *DMG/K27M* en una paciente de 62 años con antecedentes de cáncer de mama. El análisis *IHQ* distinguió el glioma de alto grado de una metástasis de cáncer de mama, y el análisis molecular que detectó la mutación de la histona H3 K27M lo clasificó en la categoría relativamente nueva de la OMS de glioma difuso de línea media, mutante H3 K27M (*DMG/K27M*), grado 4 de la OMS. Se detectó una mutación adicional en el gen de reparación del daño al ADN *PPM1D* p.W427* y, basándose en su fracción alélica en el rango germinal, es posible que esta mutación predispusiera a ambas neoplasias malignas en esta paciente, lo que subraya la importancia del análisis molecular.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

E. González-Toledo declara ser coeditor en jefe de la *Revista Argentina de Radiología*. M.M. Georgescu declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación

humana responsable, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de la paciente y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Radulovic M, Schilero GJ, Yen C, Bauman WA, Wecht JM, Ivan A, et al. Greatly increased prevalence of esophageal dysmotility observed in persons with spinal cord injury. *Dis Esophagus*. 2015;28(7):699-704.
2. Choi JW, Kim DY, Joo SY, Park D, Chang MC. Evaluation of clinical factors predicting dysphagia in patients with traumatic and non-traumatic cervical spinal cord injury: a retrospective study. *Front Neurol*. 2024;15:1376171.
3. Li J, Wang Y, Weng J, Qu L, Wu M, Guo M, et al. Automated determination of the H3 K27-Altered status in spinal cord diffuse midline glioma by radiomics based on T2-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2023;44(12):1464-70.
4. Auricchio AM, Pennisi G, Menna G, Olivi A, Gessi M, Gielen GH, et al. H3 K27-altered diffuse glioma of the spinal cord in adult patients: a qualitative systematic review and peculiarity of radiological findings. *J Clin Med*. 2024;13(10):2972.
5. Ying Y, Liu X, Li X, Mei N, Ruan Z, Lu Y, et al. Distinct MRI characteristics of spinal cord diffuse midline glioma, H3 K27-altered in comparison to spinal cord glioma without H3 K27-alteration and demyelination disorder. *Acta Radiol*. 2024;65(3):284-93.
6. Szczypiński PM, Klepaczek A. MaZda: a framework for biomedical image texture analysis and data exploration. En: Depeursinge A, Al-Kadi OS, Mitchell JR (editores). *Biomedical texture analysis: fundamentals, tools and challenges*. Academic Press; 2017. pp. 315-47.
7. Strzelecki M, Szczypiński P, Materka A, Klepaczek A. A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 2013;702:137-40.
8. Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczek A. MaZda—the software package for image texture analysis of biomedical images. *Adv Intell Soft Comput*. 2009;65:73-84.
9. Szczypiński P, Strzelecki M, Materka A, Klepaczek A. MaZda—A software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2009;94(1):66-76.
10. Georgescu MM, Islam MZ, Li Y, Circu ML, Traylor J, Notarianni CM, et al. Global activation of oncogenic pathways underlines therapy resistance in diffuse midline glioma. *Acta Neuropath Commun*. 2020;8(1):111.
11. Solomon DA, Wood MD, Tihan T, Bollen AW, Gupta N, Phillips JJ, et al. Diffuse midline gliomas with histone H3-K27M mutation: a series of 47 cases assessing the spectrum of morphologic variation and associated genetic alterations. *Brain Pathol*. 2016;26(5):569-80. doi: 10.1111/bpa.12336
12. Broggi G, Salzano S, Failla M, Barbagallo GMV, Certo F, Zanelli M, et al. Clinico-pathological features of diffuse midline glioma, H3 K27-altered in adults: a comprehensive review of the literature with an additional single-institution case series. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(23):2617.
13. Park SH, Won JK, Kim CH, Phi JH, Kim SK, Choi SH, et al. Pathological classification of the intramedullary spinal cord tumors according to 2021 world health organization classification of central nervous system tumors, a single-institute experience. *Neurospine*. 2022;19(3):780-91.
14. Georgescu MM, Li Y, Islam MZ, Notarianni C, Sun H, Olar A, et al. Mutations of the MAPK/TSC/mTOR pathway characterize periventricular glioblastoma with epithelioid SEGA-like morphology - morphological and therapeutic implications. *Oncotarget*. 2019;10(40):4038-52.