

Prípád SD-IAP č. 658

B. Rychlý
Cytopathos
Bratislava

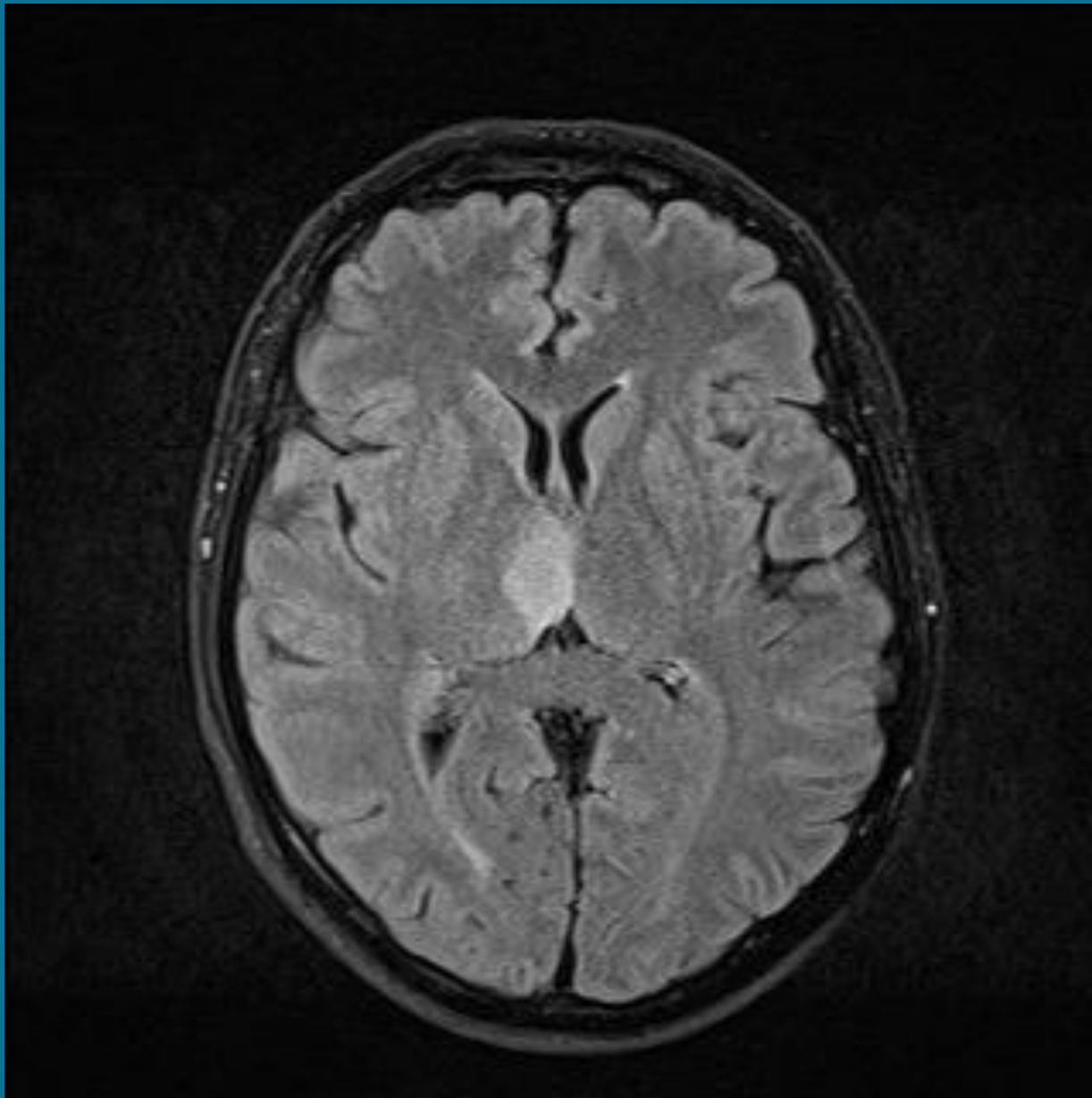
Klinické údaje

- 29-ročný muž
- vzorky TU talamu

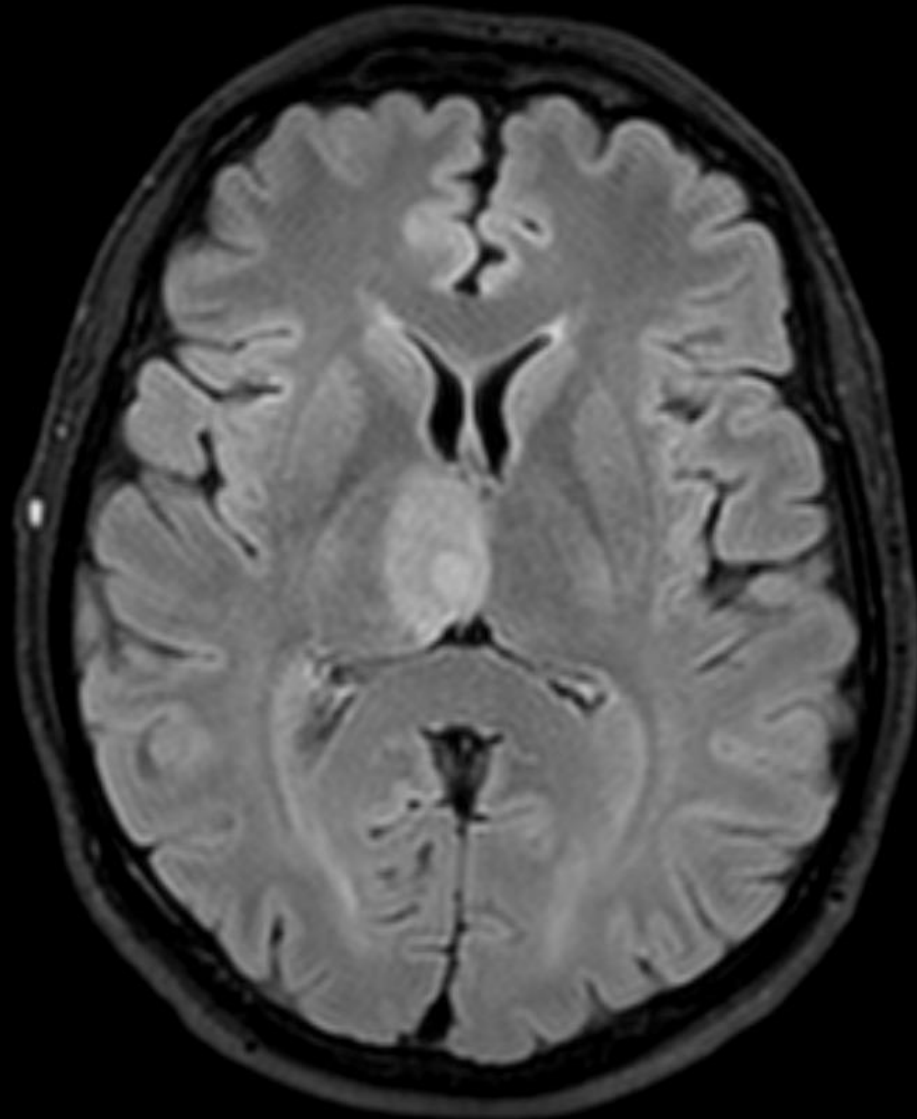
Doplnené údaje

- 2016 začali kolapsové stavy, resp. EPI
- MR v 10/2016, tumorózne ložisko v pravom talame – možný LGG
- MR v 5/2017, veľkostná progresia, pribudnutie hyperintenzívnejšej zóny v T2 a FLAIR, bez zvýšenia perfúzie v mieste ložiskového sýtenia
- rozmery tumoru na druhom MR v axiálnej rovine 28 x 18 mm
- MET-PET tumor s hyperviablebným ložiskom, prechod LGG do HGG
- 5/2017 stereotaktická biopsia ložiska
- peroperačný rez - gliový tumor gr. II-III.

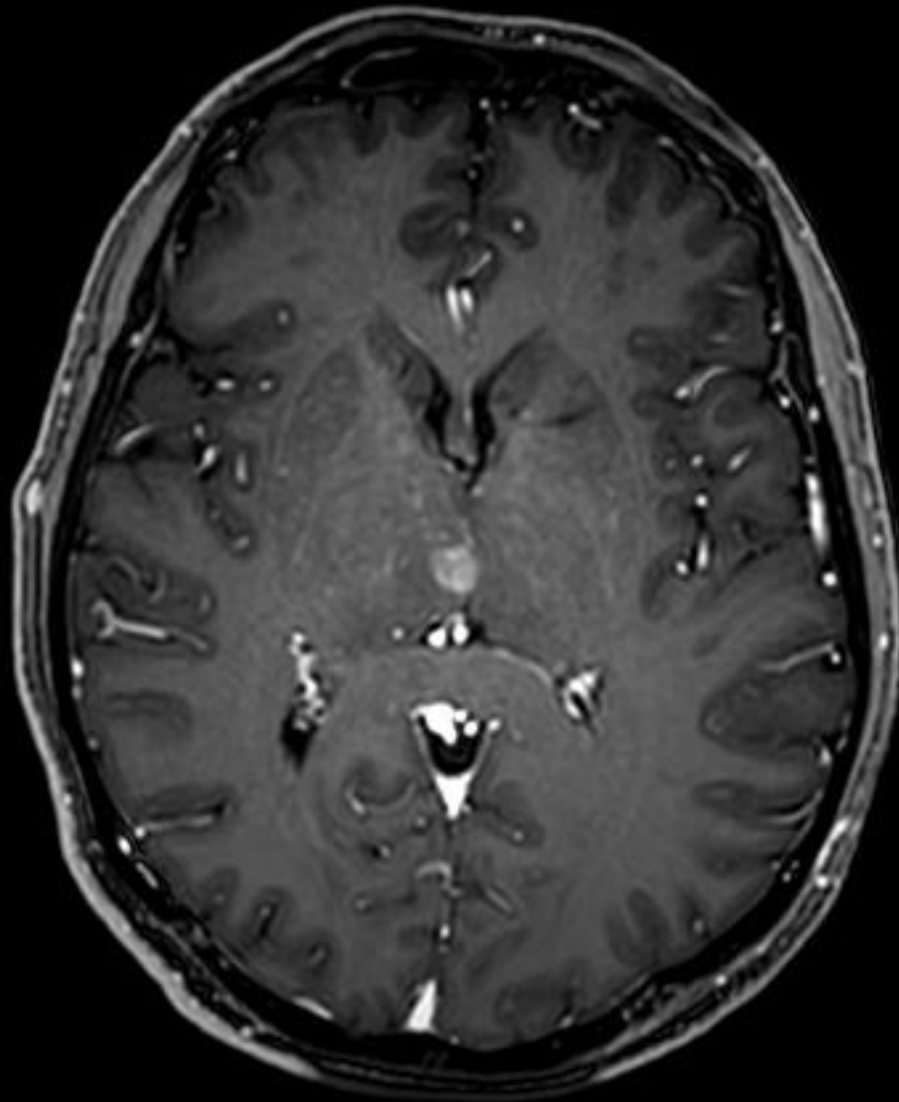
FLAIR
10/2016



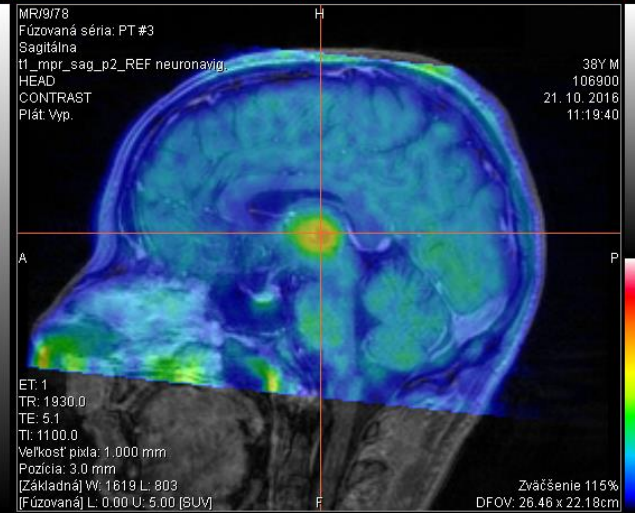
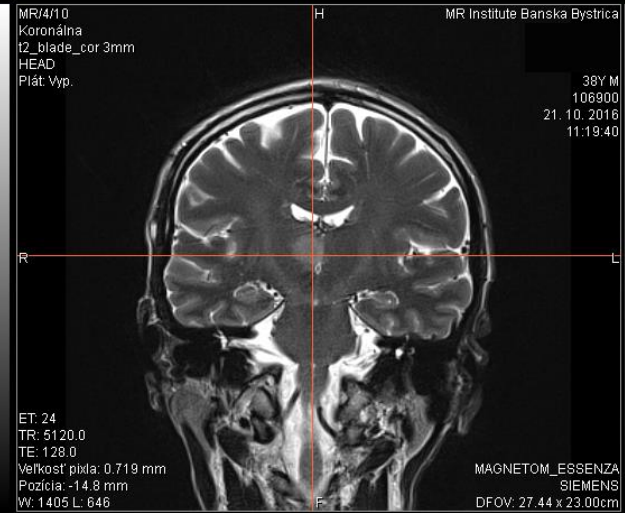
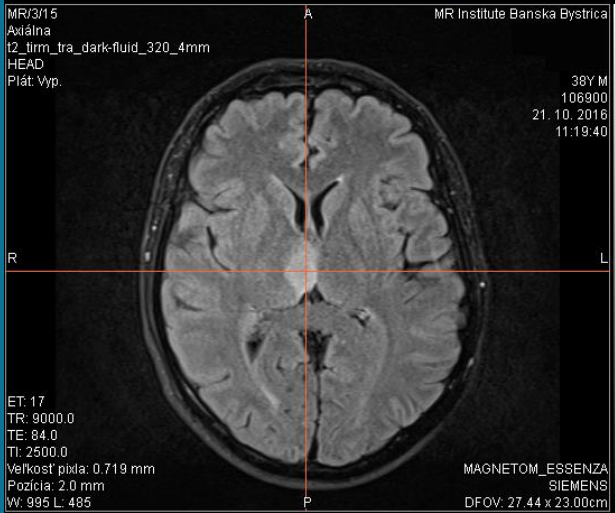
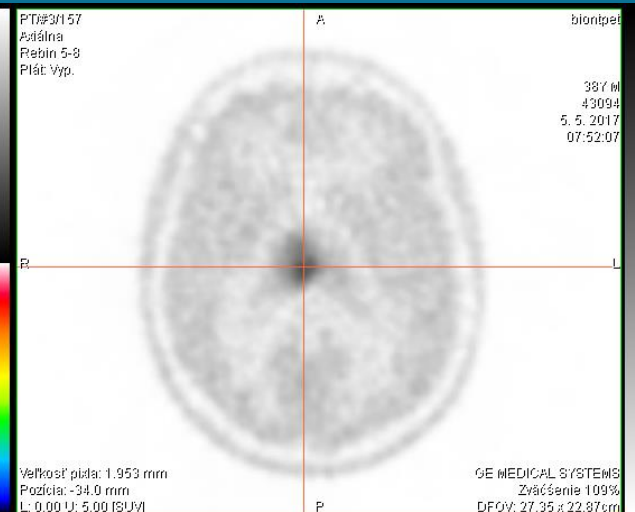
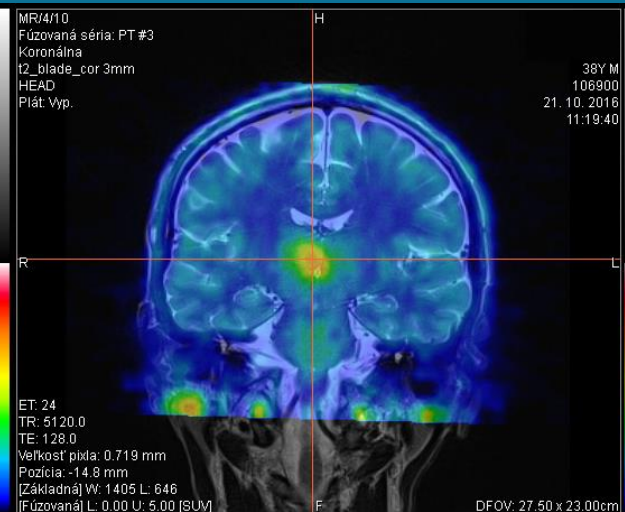
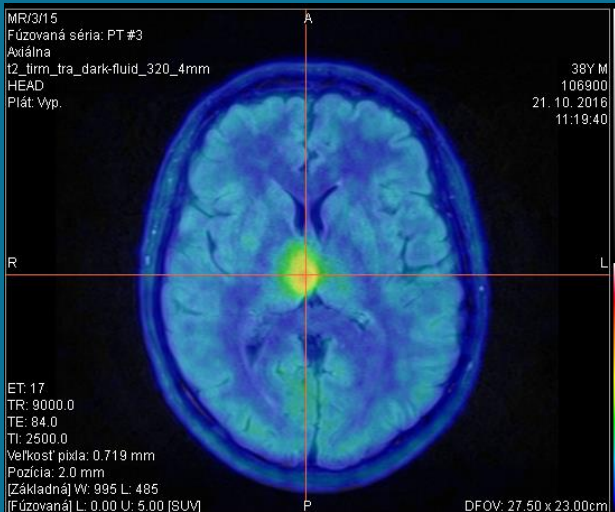
FLAIR
5/2017

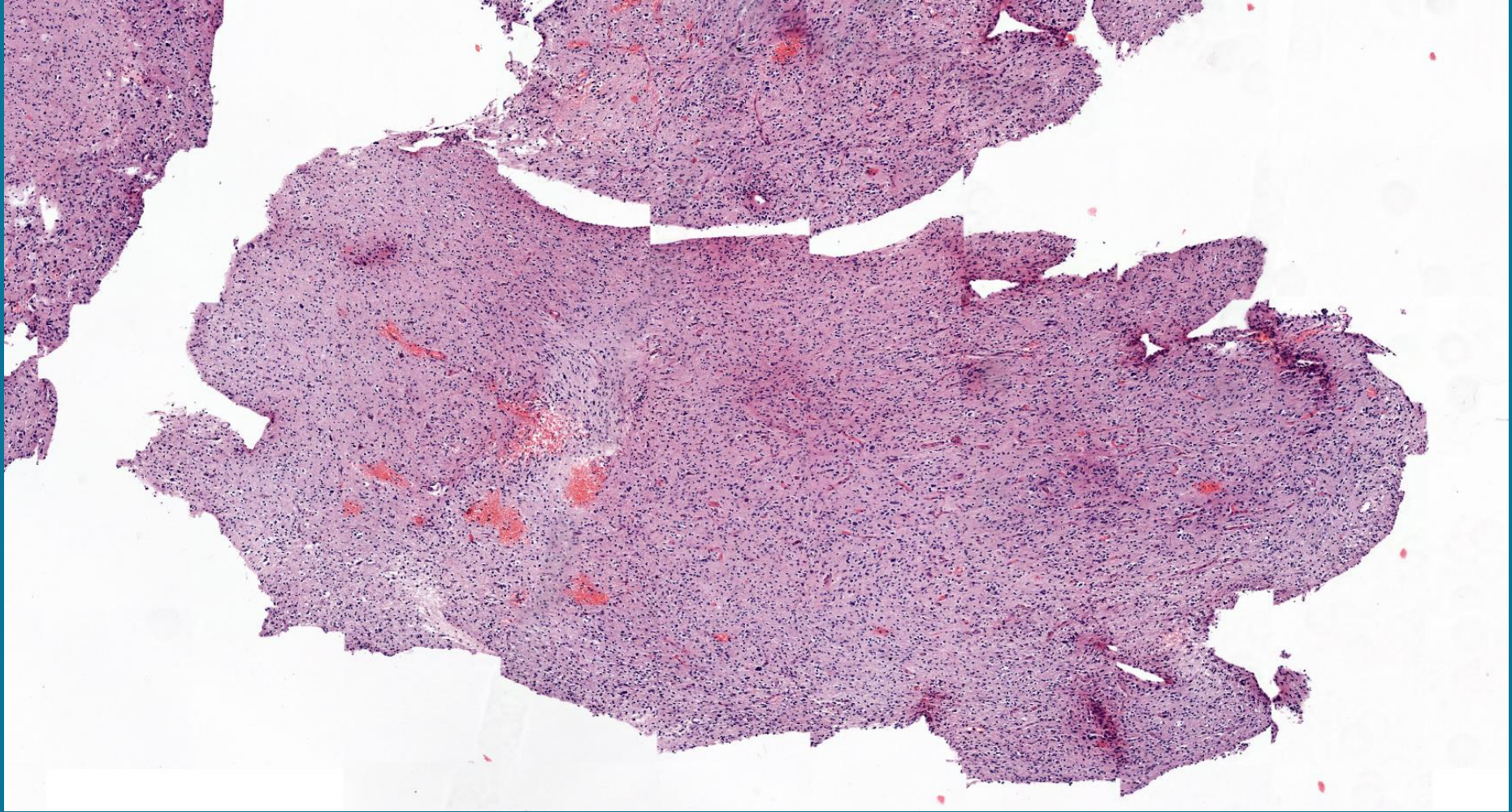


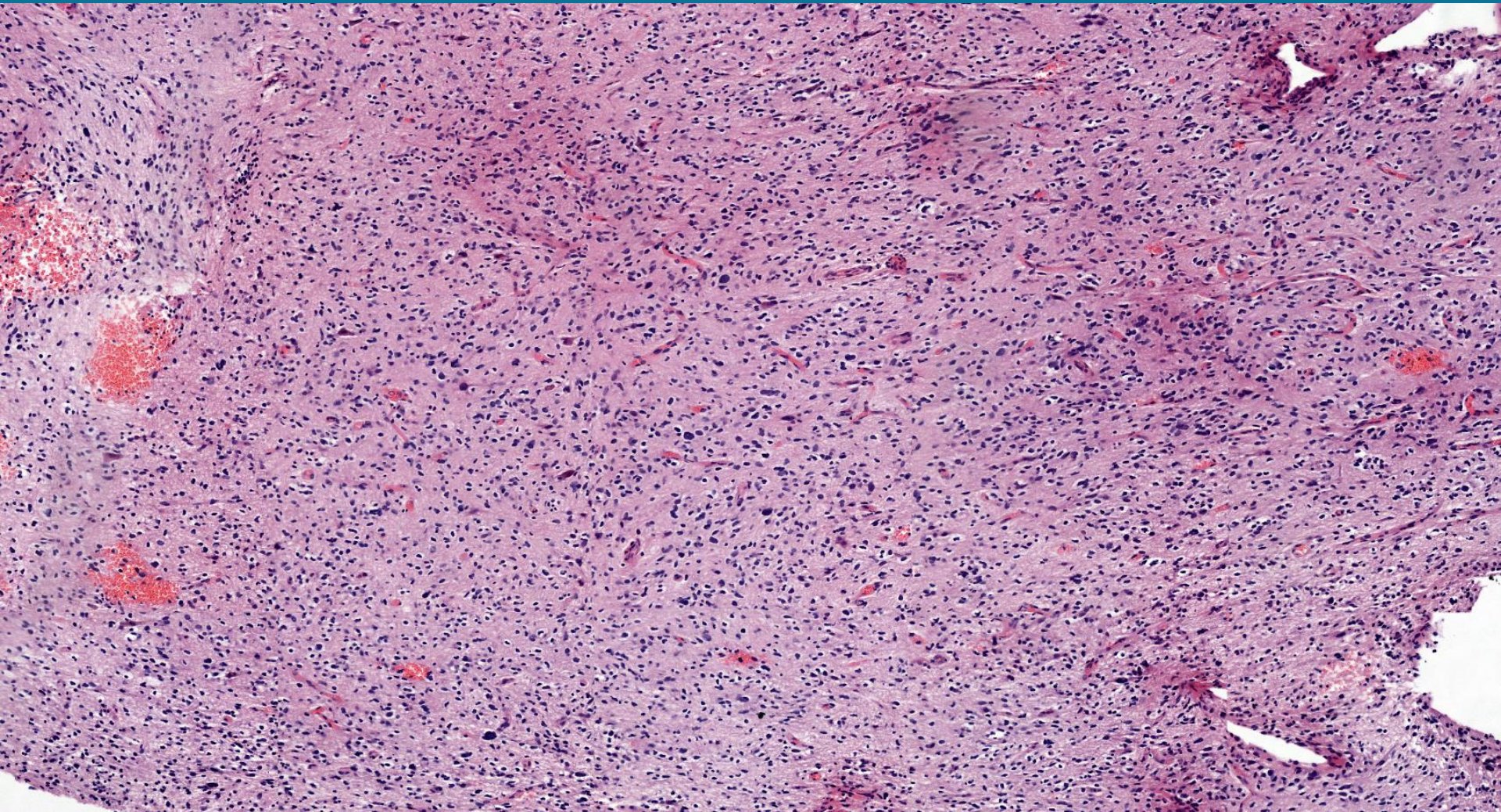
T1
s kontrastom
5/2017

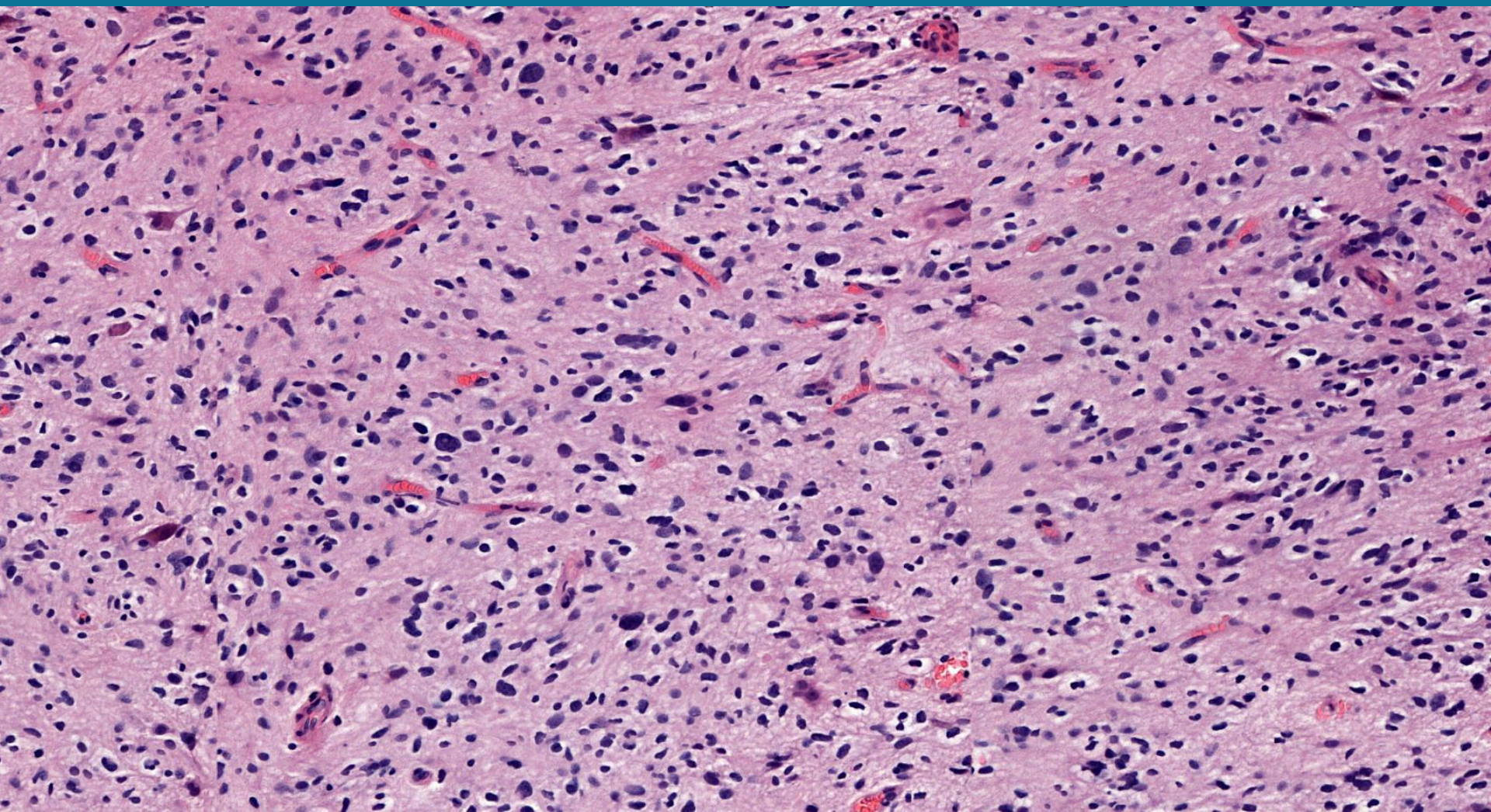


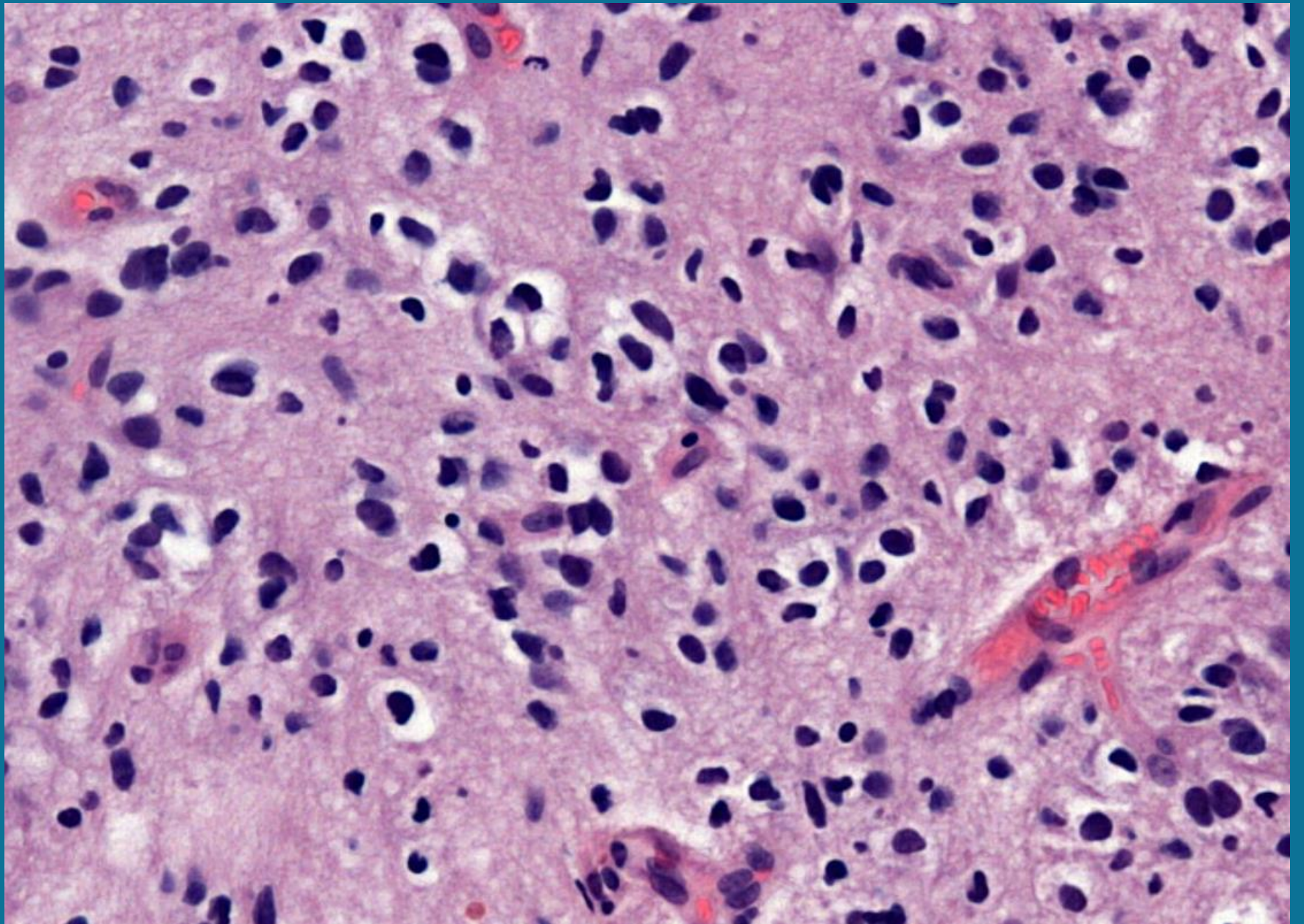
MET PET 5/2017

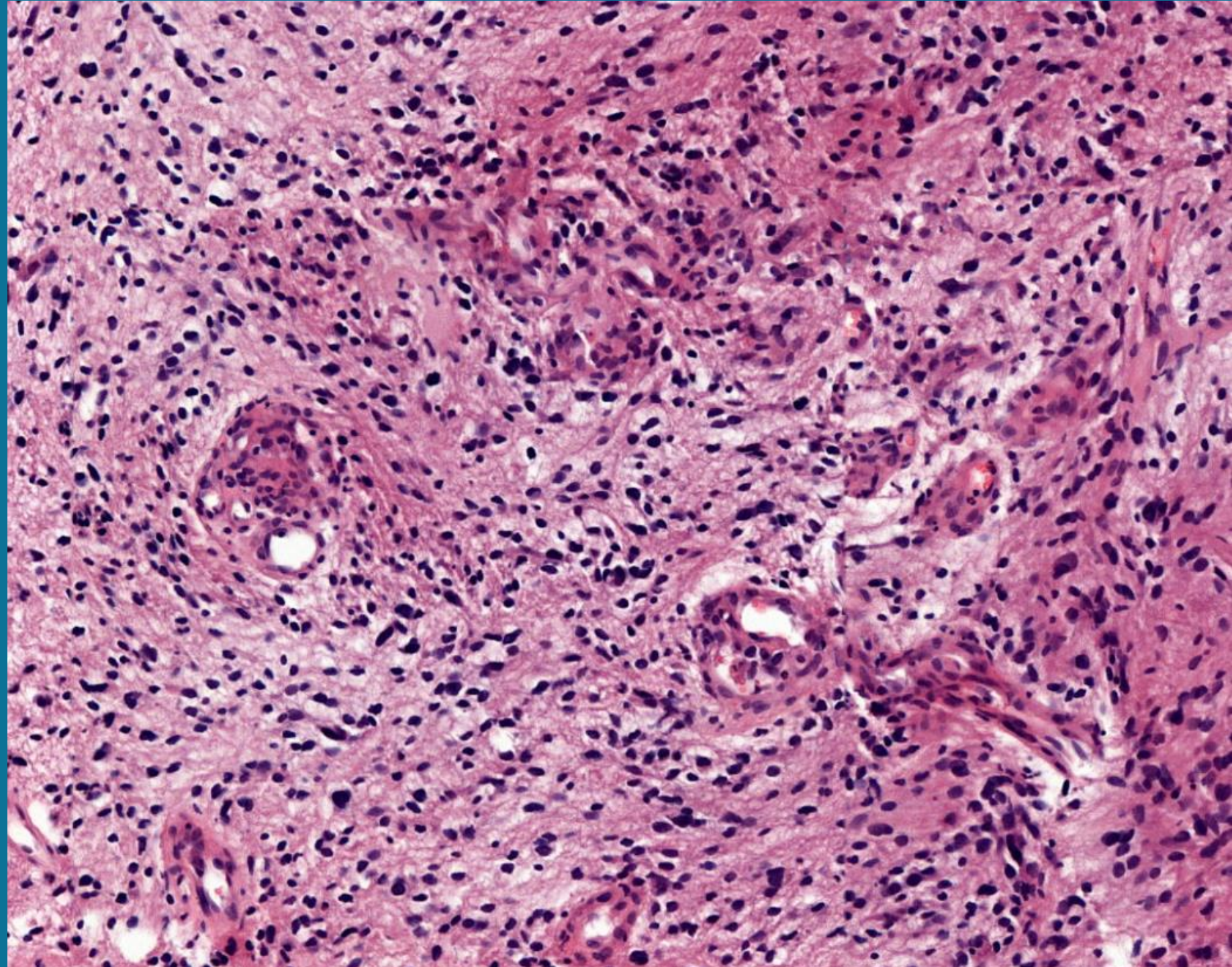


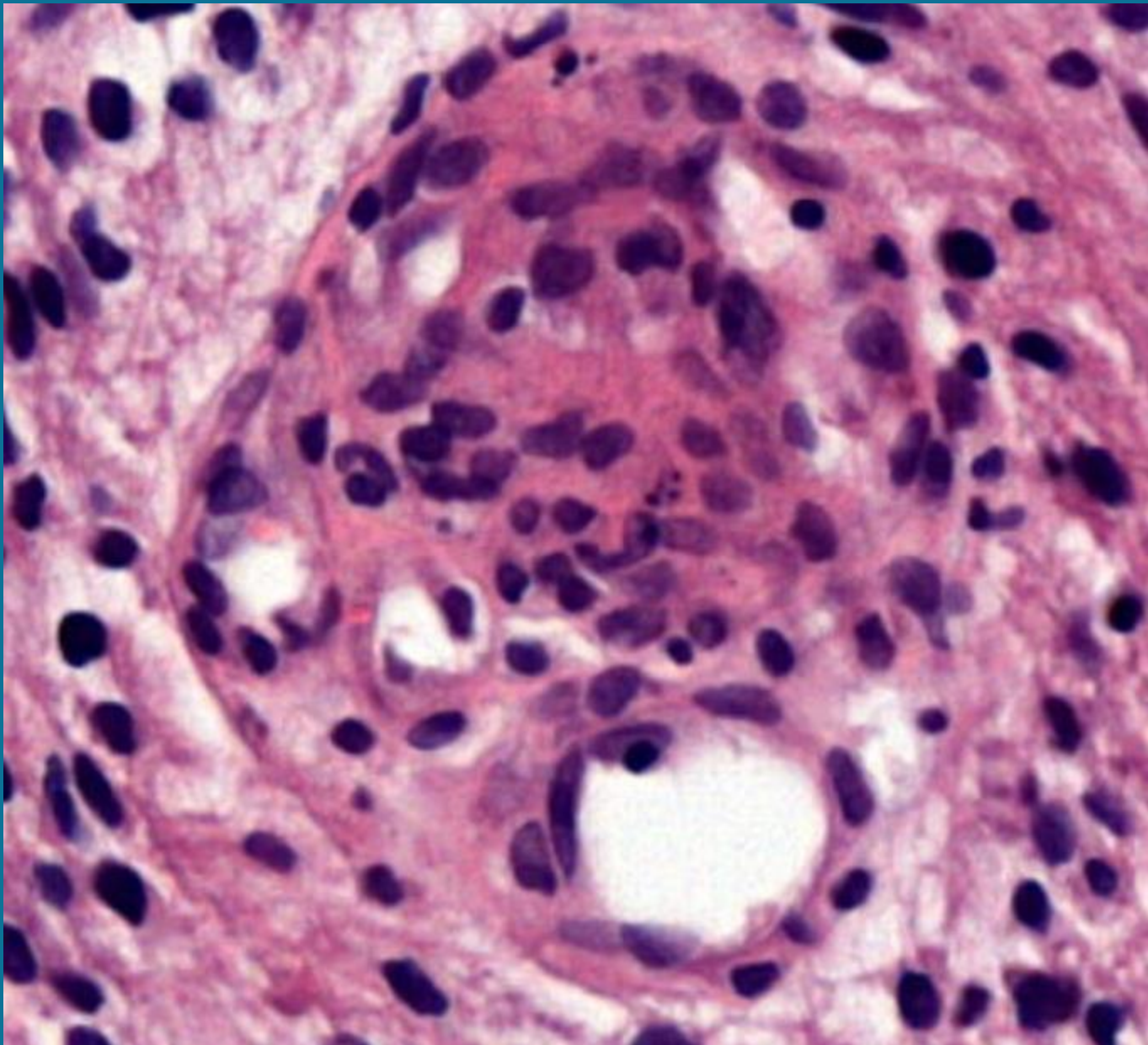






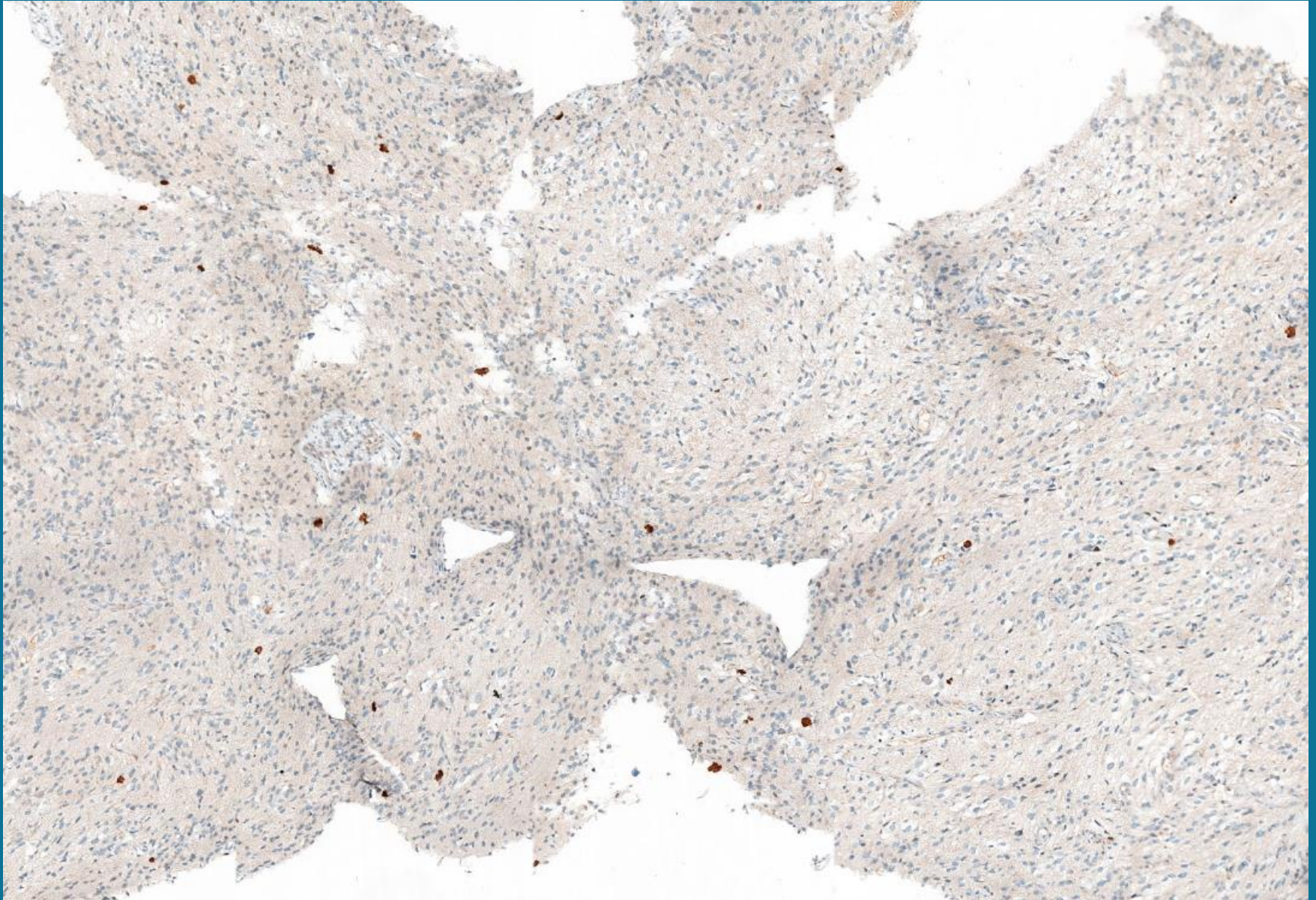




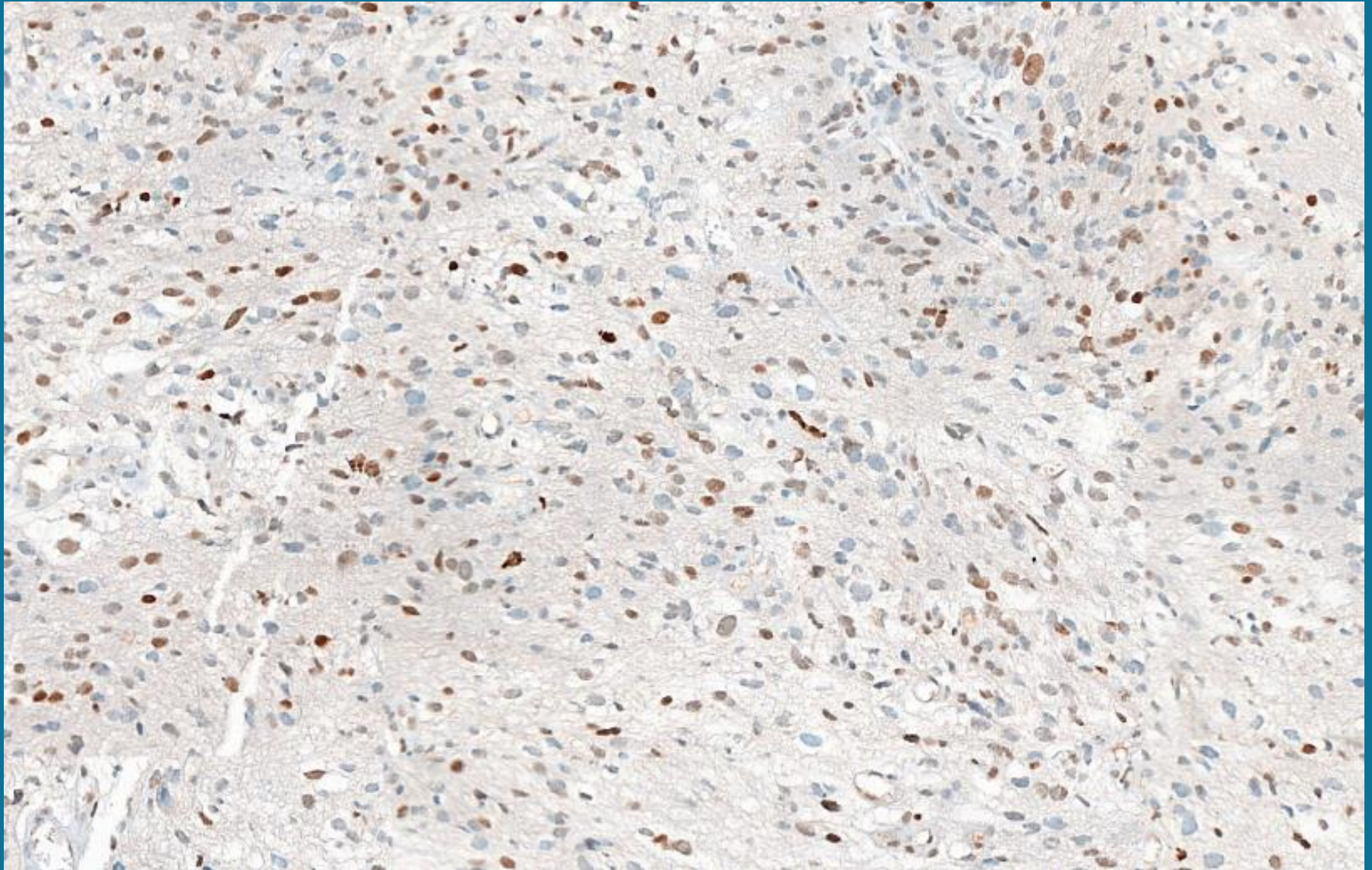


Rutinný glioblastóm?

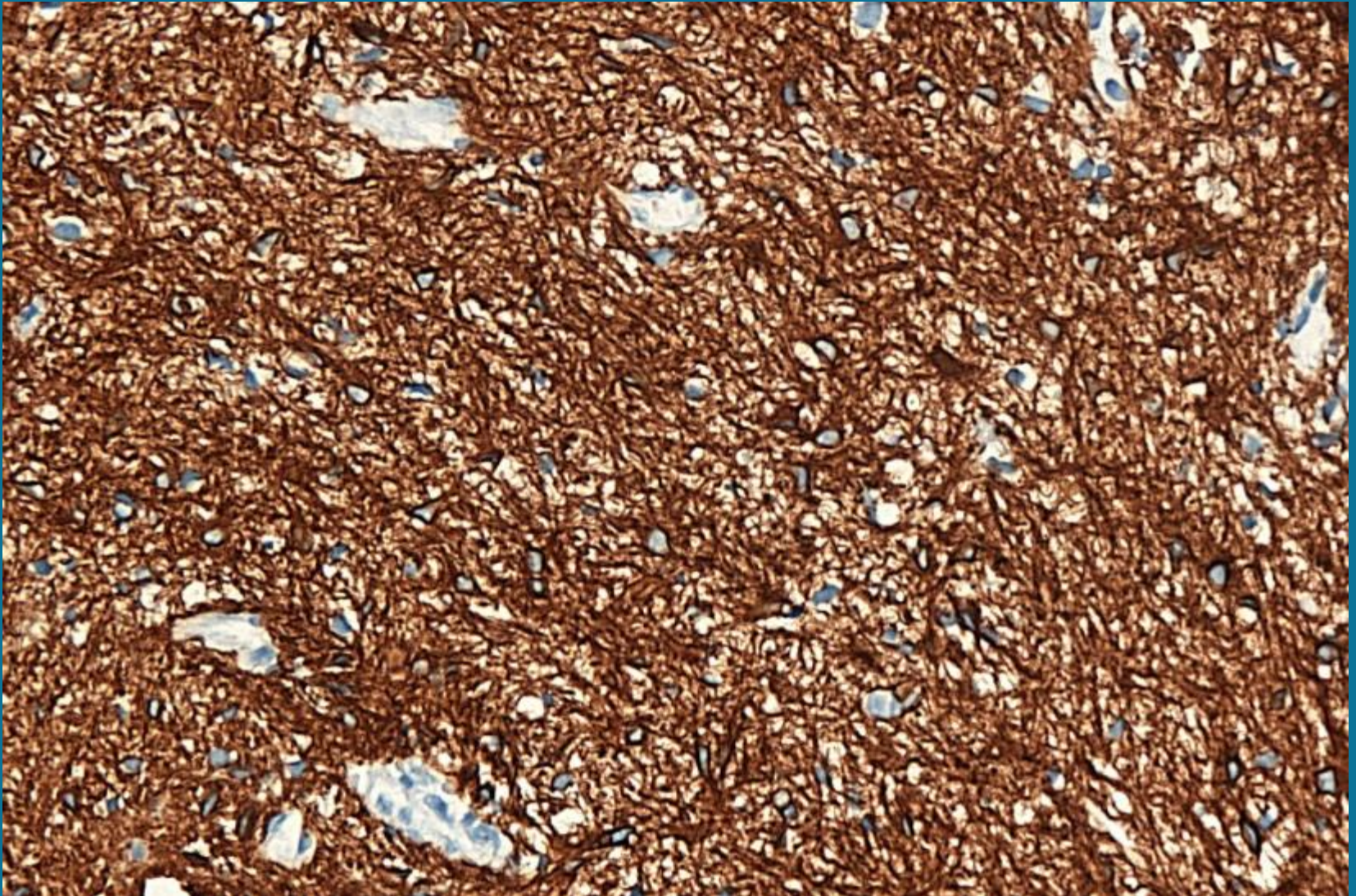
PHH



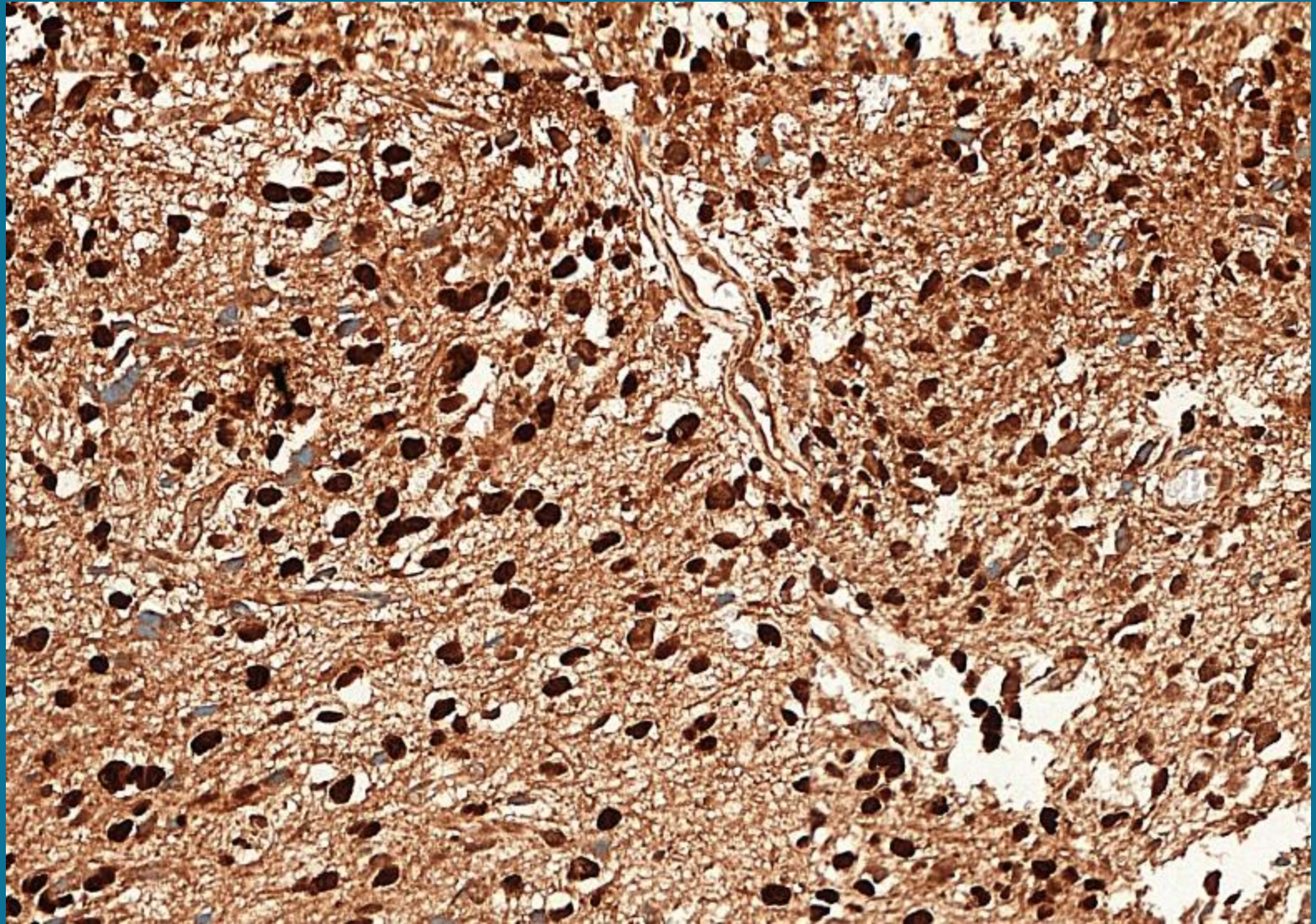
P53



GFAP



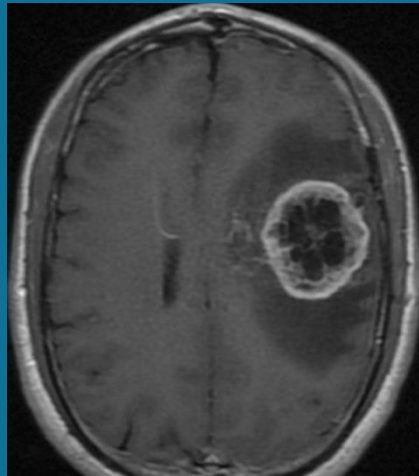
Olig 2



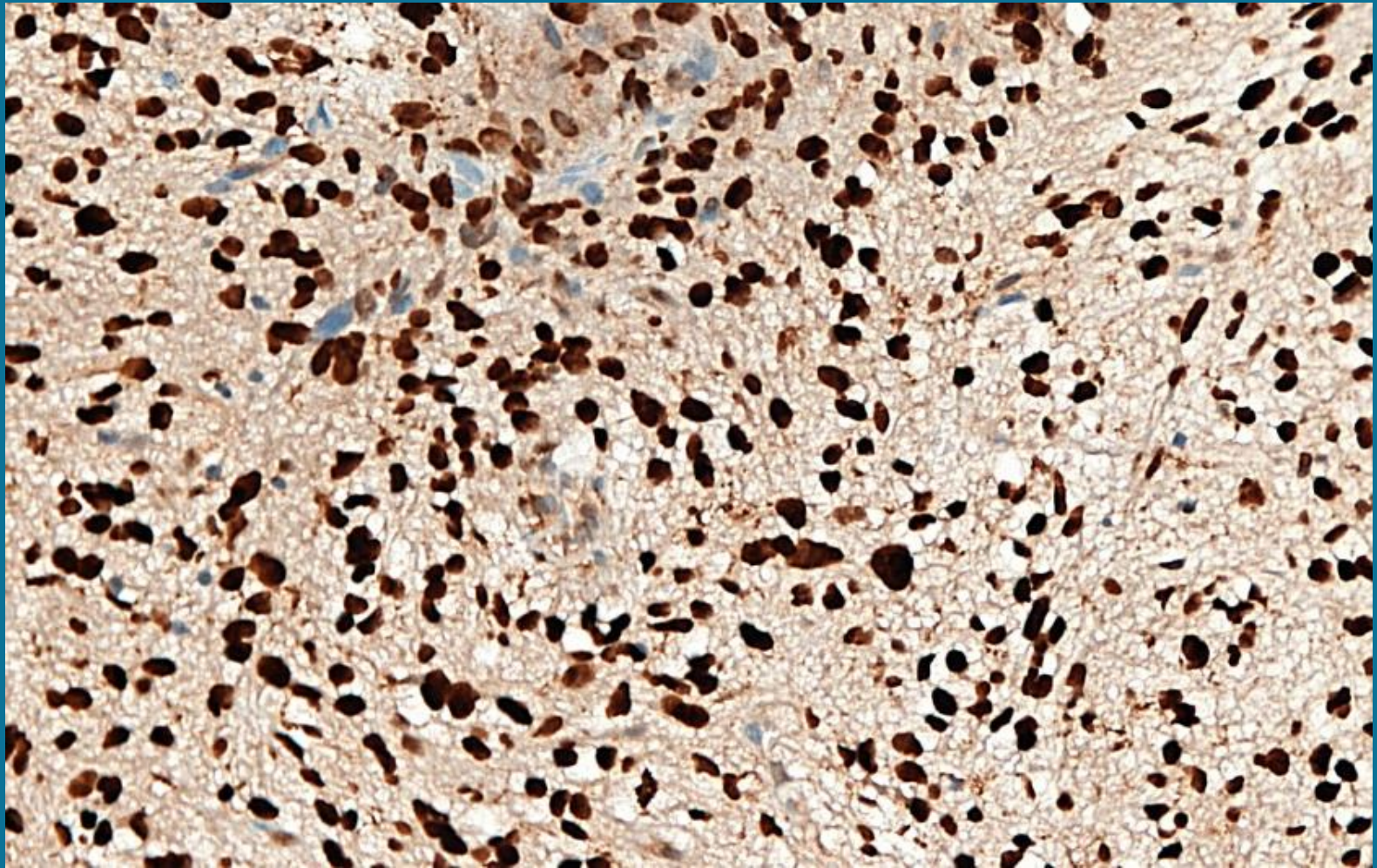
NF



Rutininný glioblastóm?



H3K27M



Sanger sekvenácia: detekovaná mutácia H3K27M na exóne 1



ĎAKUJEME:

*Prof. MUDr. Josef Zámečník, Ph.D.
Ústav patológie a molekulárnej medicíny
2. LF UK a FN v Motole*

Diagnóza

Adultný H3K27M mutovaný glióm

Ďalší priebeh

- konkomitantná chemo-
a rádioterapia
- exitus 6 mesiacov od histologizácie

H3K27M

- nová jednotka WHO 2016
- difúzny stredočiarový glióm, H3K27M mutovaný
- predominantne u detí
- most, talamus, cerebellum, miecha
- 80% „diffuse intrinsic pontine gliomas“
- veľmi zlá prognóza, gr. IV

Históny

- hlavná proteínová súčasť chromatínu
- „balia“ a organizujú DNA na úrovni základných jednotiek chromatínu (nukleozómy)
- vysoko konzervované v eukaryotickom genóme
- H3.3: chromatín modifikátor, transkripcia, epigenetická regulácia, diferenciácia, reprogramovanie bb., ... integrita genómu

Mutácia H3K27M

- substitúcia na amino-terminálnom konci H3.3 lyzínu metionínom na kodóne K27 - K27M
- globálny pokles posttranslačnej histónovej modifikácie (H3K27me3)
- globálna hypometylácia DNA
- konkrétny onkogénny mechanizmus nie je známy

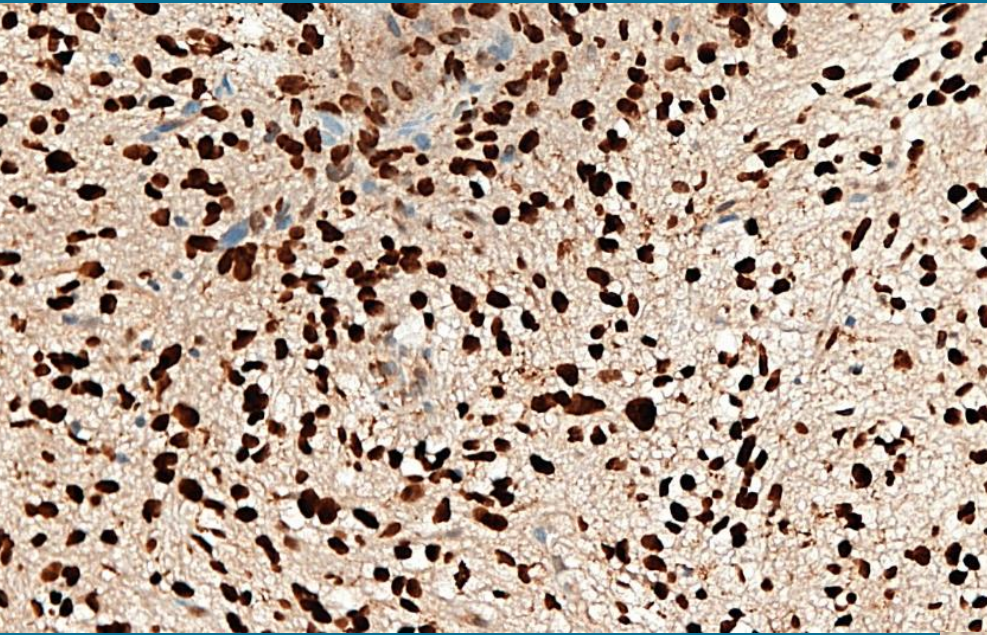
H3K27M mutovaný glióm

- väčšina na prvom MR bez vychytávania kontrastu
- prognóza nekoreluje s klasickými histologickými znakmi agresivity difúzných gliómov
- rovnako agresívne aj bez mitóz, nekróz, vaskulárnej proliferácia
- bez vyšetrenia H3K27M statusu potenciálne gr. IV tumor nazveme gr. II

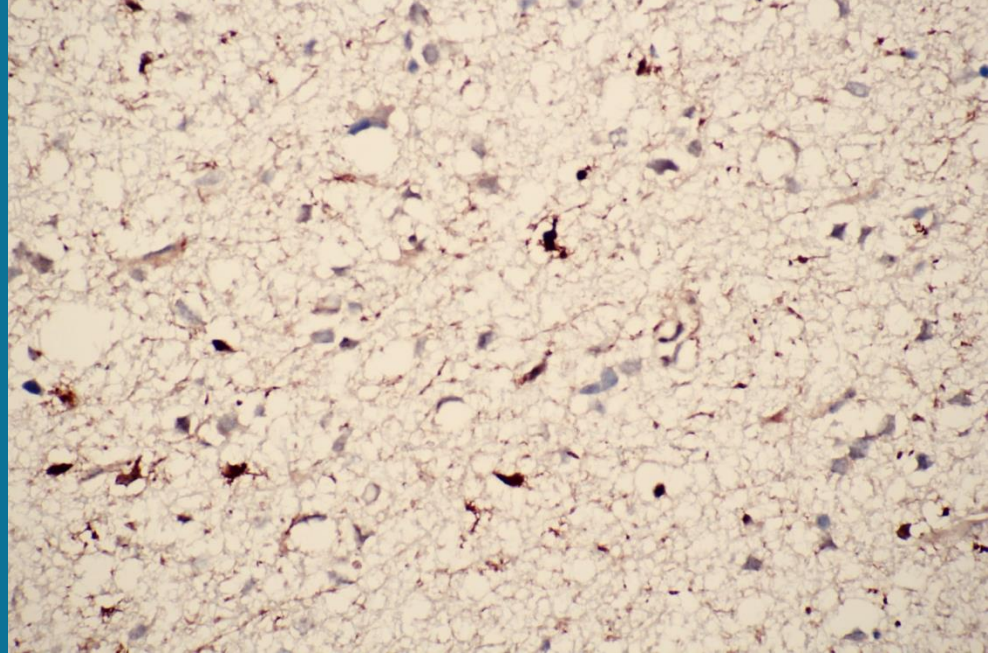
Mutačne špecifická protilátka

- 100% senzitivita a špecificita
(to určite 😊)

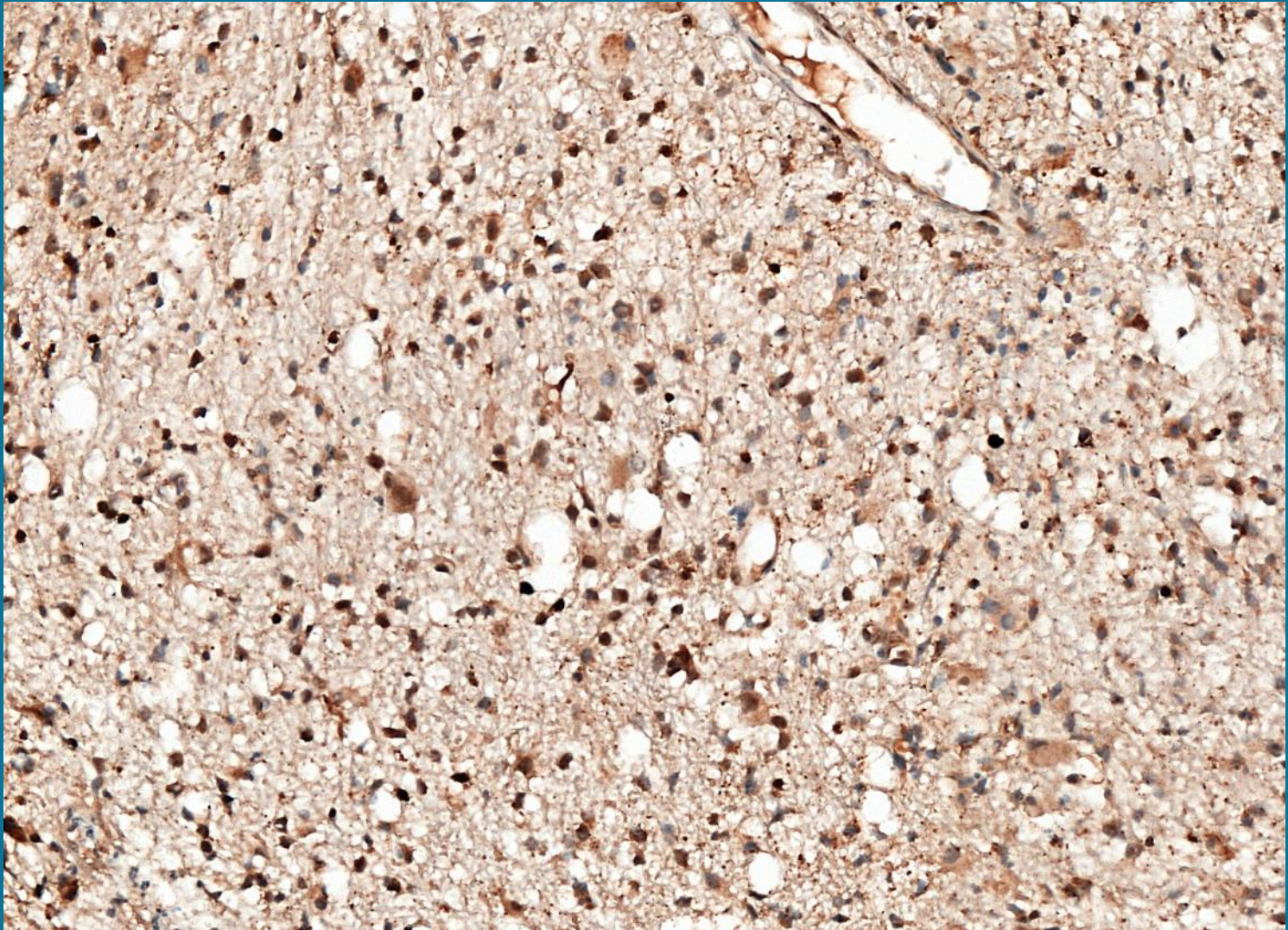
pozit. IHC aj Sanger Sequencing



negat. prípad
(len v nenádorových mikroglíách)



IHC?



genetically negat. (Sanger sequencing)

Kontroverzie difúzneho stredočiarového gliómu, H3K27M mutovaného

- mimo strednej čiary
- aj u dospelých
- v iných histológiách: PCA, ependymóm, ganglioglióm
- znamená uniformne zlú prognózu?

- diffuse intrinsic pontine glioma bez H3K27M mutácie?

Cielaná liečba?

- predklinické skúšanie
- GSK-J4 (inhibitor histón demetylázy) – panobinostat (na bunkových líniách a xenograft modeloch)

H3K27M, závery

- nová jednotka WHO 2016
- najagresívnejší glióm
- prevažne detský stredočiarový
- diagnóza IHC, optimálne genetika
- dospelé? mimo strednej čiary?
odlišné histológie?
- *testovať všetky detské difúzne*
- *dospelé difúzne stredočiarové*



d'akujem za pozornost'