

REVIEW ARTICLE

GLIOMAS IDH-MUTADOS: REVISÃO SOBRE DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO

Camila Gomes¹, Danielle Umbelina Borges de Carvalho¹, Felipe Carvalho Miranda de Lima¹,
Virgílio Ribeiro Guedes².

RESUMO

Gliomas são o tipo de neoplasia intracraniana mais comum e agressiva. Acometem pacientes por volta dos 65 anos de idade. Histopatologicamente, os gliomas podem ser classificados em graus I, II, III e IV. A partir da elucidação das mutações IDH 1 e 2 em 2009, pôde-se observar o aumento da sobrevida em pacientes com IDH-mutado em relação aos pacientes com IDH-selvagem. A espectroscopia de próton por ressonância magnética viabiliza o diagnóstico de gliomas IDH-mutados, influenciando a proposta terapêutica. O tratamento considerado como padrão-ouro consiste na radioterapia pós-cirúrgica em associação com a temozolomida.

Palavras-chave: Gliomas; IDH; Mutação; Diagnóstico; Tratamento; Prognóstico.

¹Acadêmicos do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins;

²Professor orientador do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Camila Gomes. Endereço para correspondência: Palmas – TO, quadra 605 sul, alameda 12, QI 6, lote 19; e-mail: gomes.camila95@gmail.com.

IDH-MUTATED GLIOMAS: REVIEW ABOUT DIAGNOSIS, PROGNOSTIC AND TREATMENT

ABSTRACT

Gliomas are the most common and aggressive type of intracranial neoplasia. Affect patients over 65 years old. Histopathologically, gliomas can be classified in grades I, II, III and IV. Starting from the discovery of IDH 1 and 2 mutations in 2009, the increase of survival in patients with IDH-mutated can be noticed regarding patients with IDH wild-type. The proton magnetic resonance spectroscopy enables the diagnosis of IDH-mutated gliomas, influencing the therapeutic proposal. The treatment considered as gold-standard is post-operative radiotherapy with temozolomide.

Keywords: Gliomas; IDH; Mutation; Diagnosis; Treatment; Prognostic.

INTRODUÇÃO

Os glioblastomas (GBT), tumores provenientes de células da glia, correspondem a 30% a 40% de todas as neoplasias intracranianas, e são os mais agressivos, apresentando um mau prognóstico¹. Cerca de 90% dos GBT são primários (não possuem evidências de células precursoras). Acometem pacientes por volta dos 65 anos de idade e o tempo de vida média após o diagnóstico é de 5 meses. Os GBT secundários, são oriundos de um tumor de grau inferior. Em geral, acometem pacientes jovens, com cerca de 45 anos, sendo a perspectiva de sobrevida após a descoberta de 8 meses².

A classificação atual da OMS identifica quatro níveis de GBT baseados na histopatologia: graus I, II, III e IV. O diagnóstico histopatológico serve para estimar o tempo de sobrevida em meses. Por outro lado, a classificação imunohistoquímica permite observar o fato de tumores com mutações no gene que codifica a isocitrato desidrogenase (IDH) apresentar influência na sobrevida global dos pacientes acarretando um melhor prognóstico, ou seja, um aumento da sobrevida².

Histopatologia

Em geral, GBM primários são descobertos em estágios tardios. Os tumores de alto grau apresentam diferenças essenciais, o que caracteriza as variáveis respostas terapêuticas. No entanto, histologicamente, não é possível distinguí-los. Nesse contexto, pesquisadores da área têm lançado seus esforços no sentido de conhecer as alterações genéticas e epigenéticas e definir subtipos moleculares importantes em GBM e gliomas de grau inferiores³.

Conforme a Organização Mundial de Saúde (OMS), os astrocitomas são classificados, baseados na histopatologia, em: Grau I, II e III. Os gliomas com graduação I e II incluem astrocitomas pilocítico e astrocitomas difuso. Eles apresentam celularidade aumentada e atipia, porém sem mitoses, proliferação endotelial, ou necrose (Figura 1). Os astrocitomas anaplásicos, de grau III, apresentam mitoses, porém sem proliferação endotelial ou necrose. Os glioblastomas são astrocitomas grau IV com alta atividade mitótica, proliferação endotelial e necrose³.

Os astrocitomas difusos são o tipo histológico mais comum, subdivididos em três tipos: fibrilar, protoplasmáticos e

gemistocíticos. No entanto, podem ocorrer formas mistas (Figura 2).

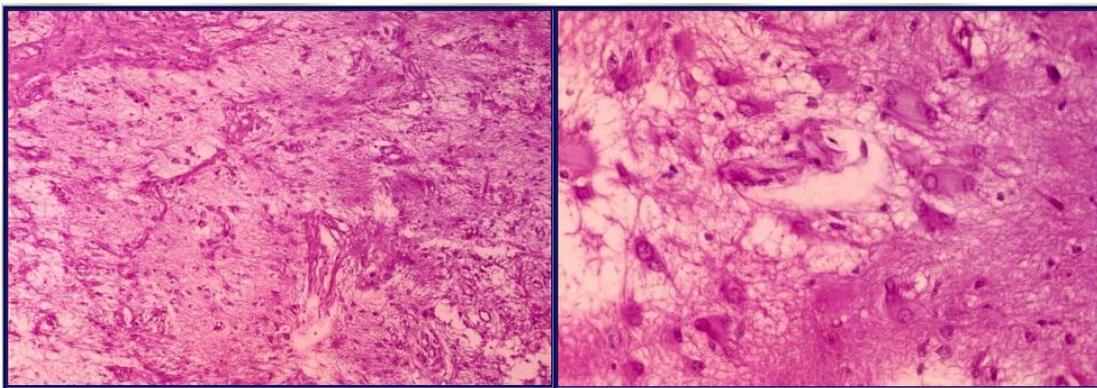


Figura 1: Astrocitoma difuso de baixo grau, grau II segundo a OMS. As células lembram astrócitos reativos normais (astrócitos gemistocíticos). Apresenta atipias (como perda relação núcleo-citoplasma, células multinucleadas, variação do volume e cromatismo nucleares). A celularidade é baixa e as células se distinguem em uma matriz finamente fibrilar, formada por seus próprios prolongamentos. Não há mitoses, proliferação vascular nem necrose⁴.

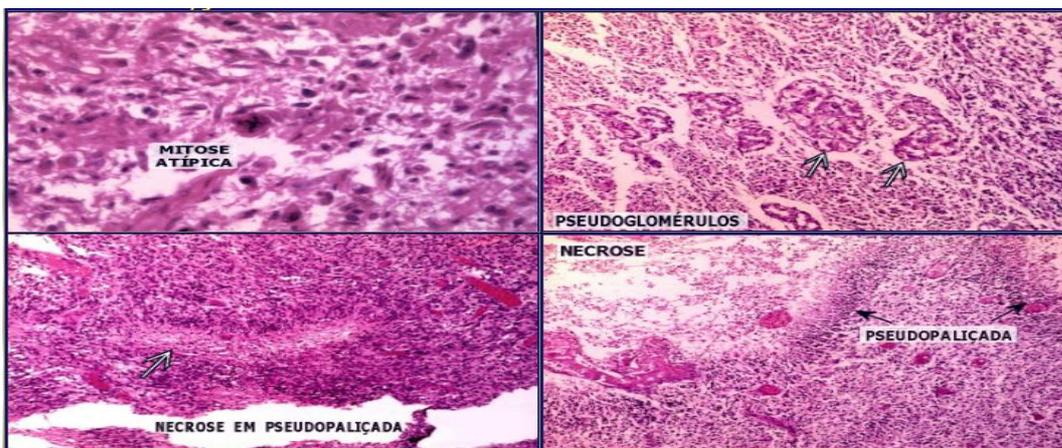


Figura 2: Estas figuras ilustram critérios para graduação. Mitoses não precisam ser atípicas. Há uma mitose tetrapolar. Os pseudoglomerulos são vasos tão proliferados que podem imitar glomerulos renais. A áreas de necrose não precisam ter a disposição em paldiça na periferia, embora esta arquitetura seja muito típica dos astrocitomas difusos de alto grau. Exemplos de graduação: atipias (virtualmente sempre presentes) + mitoses = grau III; atipias (virtualmente sempre presentes) + proliferação vascular= grau III; atipias (virtualmente sempre presentes) + necrose= grau III; atipias (virtualmente sempre presentes) + proliferação vascular+ mitose = grau IV; atipias (virtualmente sempre presentes) + mitoses + necrose = grau IV; atipias (virtualmente sempre presentes) + mitoses + proliferação vascular + necrose = grau IV (lembrar que proliferação vascular e necrose valem como um critério só)⁴.

Isocitrato desidrogenase (IDH)

A IDH é um grupo composto por cinco proteínas, do qual faz parte a IDH-1 e a IDH-2. Ambas participam do metabolismo oxidativo do organismo, através da produção de NADPH, a partir da descarboxilação oxidativa do isocitrato a α -cetoglutarato (α KG), atuando na restauração da glutatona, com funções antioxidantes. A α KG atua na degradação do fator indutor de hipóxia (HIF-1 α). Essa enzima promove diminuição da produção de NADPH e aumento da HIF-1 α , relacionados com efeitos pró-oncogênicos. A alteração da enzima promove maior conversão do α KG em 2-hidroxi-glutarato desidrogenase (2HG). Nos pacientes com defeito associado da enzima 2HG desidrogenase, ocorre acúmulo de 2HG, o qual também tem efeitos pró-oncogênicos e pode também ser utilizada com marcador tumoral. Acúmulo excessivo de 2HG foi relacionado a um elevado risco de tumores cerebrais malignos em pacientes com erros inatos do metabolismo¹.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão foi feita através de uma pesquisa em bancos de dados online, buscando sobre o diagnóstico dos gliomas e o prognóstico dos pacientes que possuem mutações nos genes IDH1 e 2. PubMed e

Bireme foram acessados e os termos usados para a busca foram: “gliomas”, “mutations”, “IDH1”, “IDH2”, “diagnosis”, “treatment” e “prognostic”. A busca foi realizada em Agosto de 2016.

Foram selecionados artigos com base nos seguintes critérios de inclusão: aqueles publicados nos últimos 5 anos; artigos originais, artigos de revisão, revisões sistemáticas e meta-análises; escritos em língua portuguesa ou inglesa. Feito isso, os títulos e resumos dos artigos inicialmente selecionados foram lidos e aqueles que não se enquadravam na temática foram excluídos. Dessa forma, foram selecionados 8 (oito) artigos para a execução desta revisão.

DISCUSSÃO

As mutações em IDH1 e 2 foram elucidadas em 2009. Estas mutações interferem na função das enzimas e levam a produção de um provável oncometabólito, o 2-hidroxi-glutarato, e a não-produção do NADPH. As mutações podem ser vistas por meio de imunohistoquímica e espectroscopia de prótons por ressonância magnética.

Diagnóstico

A isocitrato desidrogenase é uma enzima que possui três isoformas, isto é,

IDH1, IDH2, e IDH3. A nível celular, a enzima IDH faz papel de catalisador no processo de descarboxilação oxidativa do isocitrato a α KG; de tal forma que o IDH1 age no citoplasma e em peroxissomas, e o IDH 2 e IDH3 atuam em mitocôndrias. As mutações nos genes IDH1 e IDH2, que estão ligadas ao aumento da sobrevida nos pacientes portadores, são mais encontradas em gliomas de baixo grau e glioblastomas secundários. Estas mutações fazem com que haja uma atividade enzimática alterada. Dessa forma, os IDH's funcionam como catalisador da redução do α -cetogluturato em 2-hidroxi-glutarato (2HG). O 2HG é tido como um onco-metabólito de gliomas IDH-mutados. Com o aumento da concentração deste onco-metabólito no tecido cerebral, eles se tornam visíveis na espectroscopia de prótons por ressonância magnética, revelando a característica dos gliomas IDH-mutados. Sendo assim, o diagnóstico é feito de forma não-invasiva e é possível fazer a diferenciação dos gliomas IDH-selvagem, bem como do tecido cerebral normal⁵.

Segundo Hyeonjin Kim, a espectroscopia de prótons por ressonância magnética do 2HG tem importância não apenas no diagnóstico de gliomas IDH-mutados, mas também no tratamento. Esse exame pode ser usado para guiar biópsias e

cirurgias, além de avaliar respostas ao tratamento de escolha. Como visto na literatura, outro fato que corrobora com o alto valor prognóstico da espectroscopia é o aumento da sobrevida em pacientes portadores de gliomas IDH-mutados, quando comparados aos portadores de gliomas IDH-selvagem. Assim, é possível constatar a relevância do onco-metabólito 2HG em detrimento de outros metabólitos cerebrais, que já foram propostos como biomarcadores de gliomas.

O que se espera ainda é que o desenvolvimento de métodos, que melhor explorem a espectroscopia, tragam maior esclarecimento sobre a patogênese e a evolução das doenças, inclusive se o processo oncogênico está ligado ao 2HG ou a alterações metabólicas consequentes deste produto⁵.

Tratamento

O tratamento medicamentoso dos gliomas é feito através de agentes quimioterápicos: as nitrosureias e a temozolomida. Tratam-se de agentes alquilantes que apresentam ação antitumoral e são os mais utilizados atualmente.

As mutações em IDH 1/2 também podem ser responsáveis pelo aumento das metilações³. A O6-metilguanina-DNA metiltransferase (MGMT) é uma proteína

suicida que realiza o reparo do DNA. Descobriu-se através da quimioterapia com ação alquilante, que a presença da MGMT teria ação reparadora sobre a célula tumoral que sofreu metilação pelo quimioterápico, especificamente sobre seu DNA, fazendo com que haja resistência maior à terapia. Assim, a hipermetilação do gene MGMT impediria que a proteína restauradora fosse traduzida, logo, o fármaco agiria sem obstáculos¹.

As nitrosuréis foram pioneiras no tratamento de tumores do sistema nervoso central (SNC) e são moléculas lipossolúveis, que possuem o BCNU (1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea) em sua composição, o que facilita a passagem pela barreira hemato-encefálica⁶.

A temozolomida é usada como única droga no tratamento de gliomas recorrentes. O agente é administrado por via oral, e é bem aceita pelos pacientes. Além disso, é tida como uma droga segura, já que apresenta menos consequências desfavoráveis quando comparada às nitrosureias⁶.

Quanto ao tratamento cirúrgico, é possível realizá-lo quando estamos diante de gliomas de baixo grau. No entanto, o glioblastoma é um tumor com alta capacidade infiltrativa, o que dificulta a remoção cirúrgica completa. Após o procedimento cirúrgico, associa-se a

radioterapia. A sobrevivência pós-cirúrgica gira em torno de 6 meses, e a mesma é expandida para 12 meses quando há associação do tratamento radioterápico (apud *Salazar et al*, 1979). Apesar disso, nem sempre a cirurgia é aventada como tratamento dos gliomas, visto a localização do tumor e o estado geral do paciente. Portanto, para pacientes no qual não é indicado a cirurgia, é ofertada apenas a radioterapia⁷.

No comparativo entre tratamento cirúrgico/radioterapia e o tratamento medicamentoso, observa-se, segundo o estudo EORTC-NCIC, uma sobrevivência em 2 anos de 10,9% no grupo que recebeu apenas radioterapia, enquanto que o grupo que usava a droga temozolomida foi de 27,2% (apud *Stupp*, 2009). O tratamento instituído como padrão-ouro para pacientes com glioblastomas consiste na radioterapia pós-operatória com o uso diário da temozolomida. É válido ressaltar que a radioterapia e a temozolomida são agentes que danificam o DNA⁷.

É sabido que as células tumorais possuem um mecanismo apoptótico, o qual permanece inerte até que haja exposição à quimioterapia e radioterapia, sendo responsável pela resistência à terapia. Este mecanismo de fuga da apoptose é um fenômeno bem conhecido nos gliomas e glioblastomas (apud *Krakstad and*

Chekenya, 2010). A temozolomida levou à autofagia concomitantemente a um aumento da produção de ATP⁷.

CONCLUSÃO

Segundo Liang Xia *et al*(2015), nota-se que possuir uma mutação em IDH1/2 diminui a mortalidade global em 61% e a mortalidade livre de progressão em 58% quando comparado aos genes de tipo selvagem.

A espectroscopia de próton por ressonância magnética facilita o diagnóstico de gliomas IDH-mutados.

Além disso, o tratamento considerado como padrão-ouro consiste na radioterapia pós-cirúrgica em associação com a temozolomida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TRINDADE, V.; PICARELLI, H.; FIGUEIREDO, E.G.; *et al*. Gliomas: marcadores tumorais e prognóstico. **Arq Bras Neurocir**. São Paulo, 31(2):91-4, 2012.
2. MONTGOMERY, R.M.; QUEIROZ, L.S.; ROGERIO, F. EGFR, p53, IDH-1 and MDM2 immunohistochemical analysis in glioblastoma: therapeutic and prognostic correlation. **Arq. Neuro-Psiquiatr**,73(7): 561-568, 2015.
3. COHEN, A.; HOLMEN, S.; COLMAN, H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. **Current neurology and neuroscience reports**.13(5):345, 2013.
4. UNICAMP. **Astrocitomas Difusos - Microscopia e classificação**. 2016. Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/bineuastrocitomamicro.html>>. Acesso em 05 Set, 2016.
5. HYEONJIN, K.*et al*. *In-Vivo* Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of 2-Hydroxyglutarate in Isocitrate Dehydrogenase-Mutated Gliomas: A Technical Review for Neuroradiologists. **Korean Journal of Radiology**. 17(5):620-632, 2016.
6. KELLES, S.M.B. Tratamento de glioma de alto grau: temozolomida ou nitrosureias. **Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Minas Gerais, 2011.
7. KOUKOURAKIS, M.I.; MITRAKAS, A.G.; GIATROMANOLAKI, A. Therapeutic interactions of

autophagy with radiation and temozolomide in glioblastoma: evidence and issues to resolve. **British Journal of Cancer**. 114(5):485-496, 2016.

8. XIA, L.*et al.* Prognostic role of IDH mutations in gliomas: a meta-analysis of 55 observational studies. **Oncotarget**.6(19):17354-17365, 2015.