

TUMOR NEUROEPITELIAL POLIMORFO JUVENIL DE BAJO GRADO: REPORTE DE CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

POLYMORPHOUS LOW-GRADE EUROEPITHELIAL TUMOR OF THE YOUNG: CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Gómez-Vega Juan Carlos,^{1,2} MD - j_gomezv@javeriana.edu.co
Zúñiga Maria Isabel,¹ MD - maria.zuniga@javeriana.edu.co
Meek Benigni Eugenio¹ MD - eameek09@gmail.com
Feo-Lee Oscar Hernando^{1,2} MSc - ofeo@javeriana.edu.co

¹ Departamentos de neurocirugía (Drs Gómez y Feo) y patología (Drs Zúñiga y Meek), Pontificia Universidad Javeriana- Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

² Semillero neurología y neurocirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Resumen

El tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado es un tumor recientemente descrito, actualmente, hay únicamente 5 reportes de caso en la literatura previos a esta publicación; este tipo de tumor es considerado como un tumor cerebral de bajo grado, el cual muestra características celulares histológicas similares a los oligodendrogliomas, con marcada e intensa expresión para CD34 y ausencia de codeleción 1p/19q, además de esto, tiene un perfil de metilación y alteraciones genéticas que lo hacen diferente al resto de tumores gliales de bajo grado.

Palabras clave: Tumores cerebrales, gliomas de bajo grado, tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado, inmunohistoquímica, protooncogén.

Abstract

The polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young is a recently described tumor, currently, there are only 5 case reports in the literature prior to this publication; This type of tumor is considered a low-grade brain tumor, which shows cellular histology characteristics similar to oligodendrogliomas, with marked and intense expression for CD34 and absence of 1p / 19q codeletion, in addition to this, it has a methylation profile and genetic alterations that make it different from other low-grade glial tumors.

Keywords: Brain tumors, low grade glial, polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young, immunohistochemistry, protooncogene.

Resumo

O tumor neuroepitelial de polimorfo juvenil de baixo grau é um tumor recentemente descrito; atualmente, existem apenas 5 relatos de casos na literatura anteriores a esta publicação; Esse tipo de tumor é considerado um tumor cerebral de baixo grau, que apresenta características histológicas celulares semelhantes aos oligodendrogliomas, com expressão marcada e intensa de CD34 e ausência de codeletão 1p / 19q, além de possuir perfil de metilação e alterações genéticas que o diferenciam de outros tumores gliais de baixo grau.

Introducción

El promedio anual de la tasa de incidencia ajustada por edad para todos los tumores primarios del cerebro y otros tumores del SNC entre el período 2011-2015 fue de 23,03 por cada 100.000 habitantes (Ostrom *et al.*, 2018). Su prevalencia disminuye con la edad; siendo en la población pediátrica, los tumores sólidos más comunes y la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con el cáncer (Ostrom *et al.*, 2018; Udaoka and Packer, 2018). Los tumores más frecuentes en la edad pediátrica son el astrocitoma pilocítico, los tumores embrionarios y los gliomas malignos (Ostrom *et al.*, 2018).

Los gliomas de bajo grado (LGG) son la forma más común de tumor cerebral en niños y representan aproximadamente el 40% de todos los tumores del SNC en niños menores de 18 años. A pesar de esto, este grupo de tumores muestran un amplio espectro neuropatológico y la falta de un sello histopatológico característico hace que estos tumores sean difíciles de clasificar, incluso con los criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Louis *et al.*, 2016; Komori, 2017; Wesseling and Capper, 2018).

Hoy en día, gracias a los avances en inmunohistoquímica, biología molecular, técnicas de secuenciación y metilación del ADN, entre otras, se ha podido determinar varios subtipos que no se habían descrito posterior a la última actualización de la WHO en el 2016 (Louis *et al.*, 2016; Wesseling and Capper, 2018). Es el caso, del tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado (PLNTY), una neoplasia recientemente descrita como variante de tumores neuroepiteliales de bajo grado, que afecta a niños y adultos jóvenes con convulsiones. Se caracteriza por la presencia de células de morfología similares al oligodendroglioma. El patrón de crecimiento infiltrativo y la intensa inmunorreactividad a CD34, con un sello de metilación del DNA y alteraciones moleculares diferentes a los demás (Huse *et al.*, 2016; Bitar, Danish and Rosenblum, 2018; Riva *et al.*, 2018; Zhang and Sassoon, 2018; Sumdani *et al.*, 2019).

Actualmente se cuentan con poca literatura sobre este tipo de tumor, y las publicaciones son basadas en series o reportes de caso. El propósito de este trabajo

es realizar una revisión de la literatura existente sobre el PLNTY y presentar nuestra experiencia con el primer caso de PLNTY en nuestra institución, enfatizando en el abordaje terapéutico y diagnóstico.

Reporte del caso

El caso corresponde a un paciente femenina de 5 años de edad, cuyo cuadro inicia en noviembre de 2018 consistente en desconexión con el medio de 30 segundos de duración, en ocasiones acompañadas de somnolencia posterior, sin mioclonías, no precipitantes determinados, en el colegio con disminución en su rendimiento escolar, hace 1 mes con episodios de pérdida de relación con el medio asociado a movimientos de manos (“aleteo”), sin respuesta al llamado, que duraban hasta 2 minutos; y hace 7 días la menor no se despierta en la mañana si no hasta la tarde, presenta además episodios de desviación de ojos hacia la izquierda con aumento de tono y extensión de las 4 extremidades sin respuesta al llamado, de 5 minutos de duración aproximadamente, sin antecedentes personales de importancia, examen físico y neurológico sin hallazgos anormales. Es valorada en otra institución donde inician manejo con ácido valproico 2.5 cc cada 8 horas y remiten a nuestra institución para manejo completo. Es conocida por nuestro servicio en enero de 2019, donde se realiza resonancia magnética cerebral simple y contrastada además de estudios neurofisiológicos por neuropediatría.

La resonancia magnética cerebral simple y contrastada evidenció una masa cortico-subcortical involucrando T2 y T3 izquierdos, con componente sólido posterior y predominantemente quístico en su aspecto anterior, de señal heterogénea en T2 y FLAIR, con pequeños focos de realce después de la inyección del gadolinio evidentes en el componente sólido, medidas aproximadas de 24 x 31 x 25 mm, como primeras posibilidades diagnosticas se consideró ganglioglioma vs. astrocitoma pilocítico, con diagnóstico diferencial menos probable un tumor neuroepitelial disembrionárico (Figura 1).

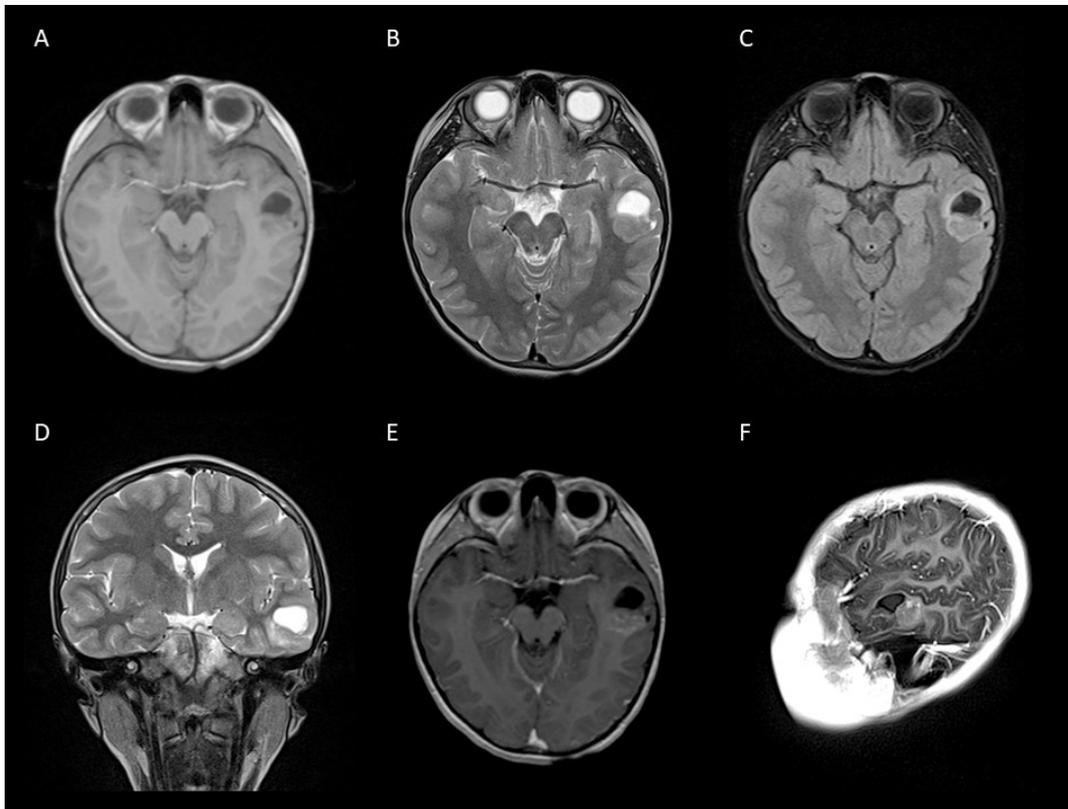


Figura 1. Resonancia magnética cerebral simple y contrastada prequirúrgica.

Muestra en la parte superior las secuencias en corte axial del T1 (A), T2 (B) y FLAIR (C), mientras que las imágenes inferiores los cortes coronales del T2 (D) y gadolinio (E); corte sagital del gadolinio (F). Se evidencia masa cortico-subcortical involucrando T2 y T3 izquierdos, con componente sólido posterior y predominantemente quístico en su aspecto anterior, de señal heterogénea en T2 y FLAIR, con pequeños focos de realce después de la inyección del gadolinio evidentes en el componente sólido, medidas aproximadas de 24 x 31 x 25 mm, como primeras posibilidades diagnósticas planteadas por neuroradiología se consideró ganglioglioma vs. astrocitoma pilocítico, con diagnóstico diferencial menos probable un tumor neuroepitelial disemбриoplásico. Fuente: Figura de los autores.

El electroencefalograma con medicación de 6 horas mostró actividad epileptiforme frontotemporal bilateral de predominio izquierdo asociado a posible estructuralidad subyacente. La paciente presentó pérdida del alertamiento con crisis focales motoras y en ocasiones no motoras, con irradiación bilateral en contexto de una epilepsia focal sintomática de etiología estructural secundaria a lesión neoplásica. Por lo cual, es llevada a resección quirúrgica macroscópica total de la lesión tumoral, sin complicaciones intra o postoperatorias, dada satisfactoria evolución, la paciente es egresada del hospital a los dos días del postoperatorio. El estudio anatomopatológico documentó una lesión con células de morfología oligo-like, pleomorfismo celular y calcificaciones. En la inmunohistoquímica expresión fuerte y difusa para CD34, proteína glial fibrilar y Oligo-2, sobre expresión del P53 en un 80%, con un índice de proliferación celular (Ki-67) del 4% (Figura 2).

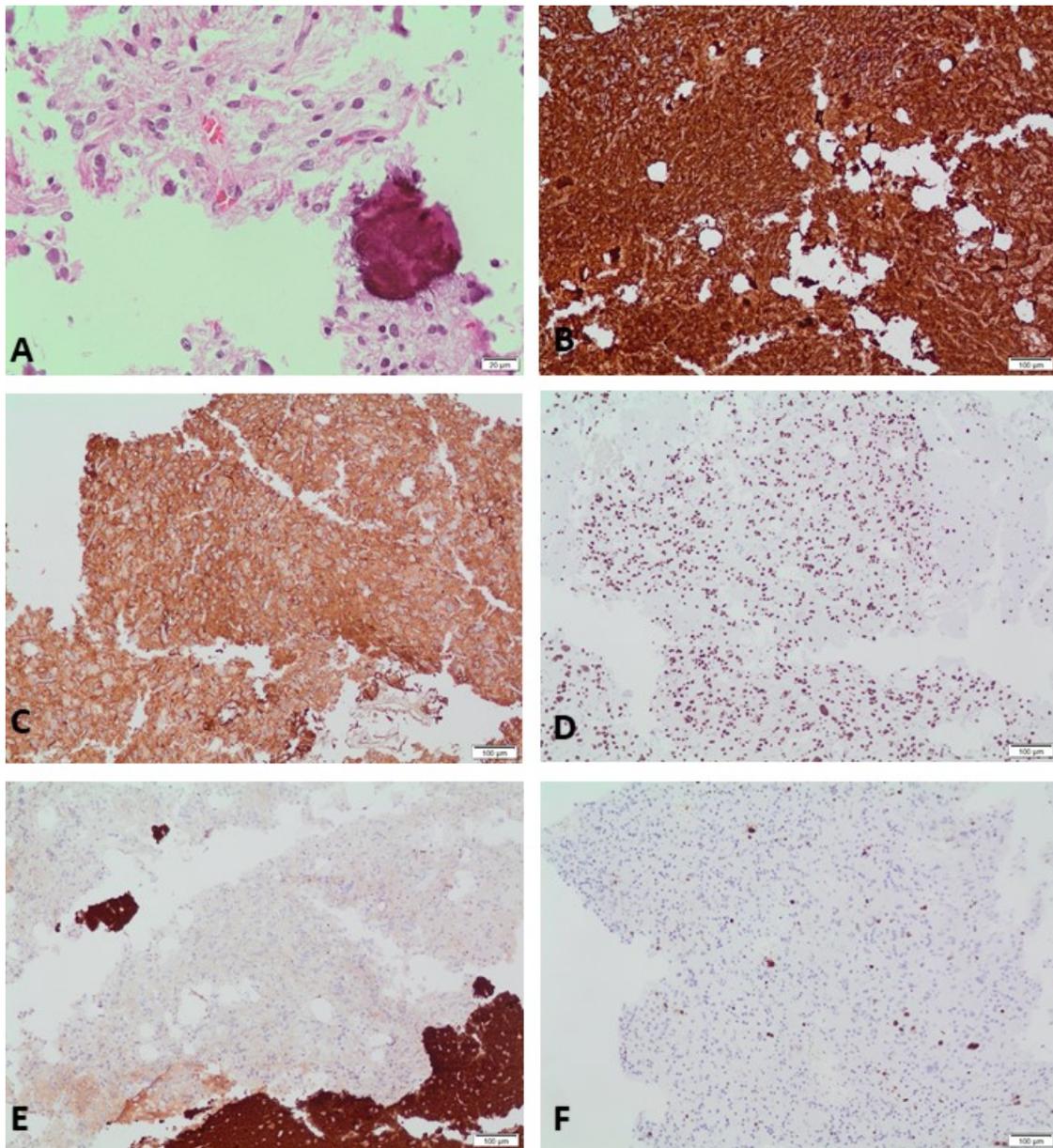


Figura 2. Histopatología e inmunohistoquímica (A) Calcificaciones y pleomorfismo celular, características típicas del PLNTY. (B) positividad fuerte y difusa de las células tumorales para CD34. (C) Inmunorreactividad de las células gliales con proteína glial fibrilar. (D) marcacion de inmunohistoquímica positiva para oligo2, difusa de células con características oligo-like. (E) marcación positiva de neuronas corticales normales con NeuN. (F) índice de proliferación celular (Ki67) bajo, marcación entre 3-4 %. Fuente: Figura de los autores.

En último control postoperatorio clínico e imagenológico, al sexto mes de la cirugía, la paciente no ha presentado crisis, por lo cual el grupo de neurología pediátrica suspendió medicación anticonvulsivante, no tiene déficit neurológico o complicaciones tardías, con una resonancia magnética cerebral simple y

contrastada en donde no hay evidencia de lesión residual o recidivante tumoral (Figura 3).

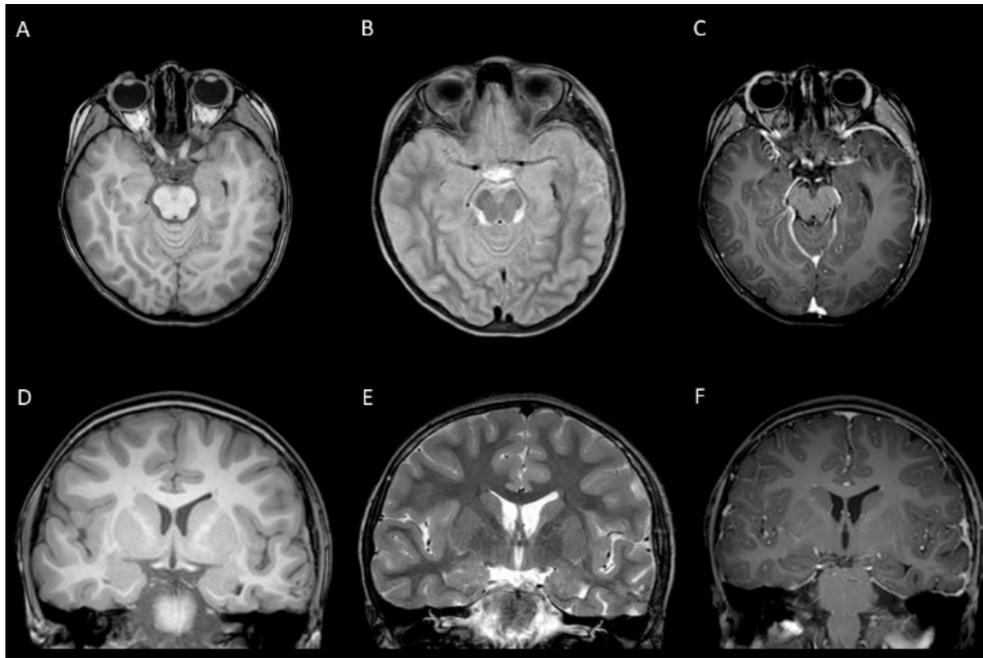


Figura 3. Resonancia magnética cerebral simple y contrastada postquirúrgica Las imágenes superiores muestran las secuencias en corte axial del T1 (A), FLAIR (B) y gadolinio (C), las imágenes inferiores el corte coronal del T1 (D), T2 (E) y gadolinio (F); se identifica cambios postquirúrgicos de craneotomía temporal izquierda con evidencia de área focal de malacia, gliosis y residuos de hemosiderina comprometiendo la circunvolución temporal inferior, sin evidencia de lesiones que sugieran residuo o recidiva tumoral y sin presencia de áreas de realce anormal.

Fuente: Figura de los autores.

Discusión

Los tumores pediátricos del sistema nervioso central son los tumores sólidos más comunes en niños y la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer (Ostrom *et al.*, 2018; Udaka and Packer, 2018); teniendo una tasa de incidencia media anual ajustada por edad de 5.65 por 100,000 habitantes y tasa promedio anual de mortalidad ajustada por edad de 0.72 por 100,000 y fueron la octava causa más común de muerte en este grupo de edad, y la causa más común de muerte por cáncer (Ostrom *et al.*, 2018). Para niños y adolescentes, los tipos histológicos más frecuentes son el astrocitoma pilocítico, el glioma maligno y los tumores embrionarios representaron el 15,3%, el 11,4% y el 10,4%, respectivamente (Ostrom *et al.*, 2018). Por otro lado, de acuerdo con su ubicación, los tumores supratentoriales son más comunes en niños hasta los 3 años y después de los 10 años, mientras que, entre los 4 y 10 años, los tumores infratentoriales son más comunes (Dang and Phillips, 2017; Foster, Harishchandra and Mallucci, 2018; Udaka and Packer, 2018).

Como se mencionó anteriormente, los gliomas de bajo grado (LGG) abarcan un gran grupo de tumores, como, por ejemplo: astrocitoma pilocítico, astrocitoma pilomixóide, oligoastrocitoma, oligodendroglioma, entre otros, que juntos, constituyen la forma más común de tumor cerebral en niños (Al Barbarawi, Allouh and Qudsieh, 2012; Tan and McLendon, 2018; Udaka and Packer, 2018). Dentro de este gran grupo de lesiones neoplásicas de bajo grado, encontramos un subgrupo que se asocian a la generación de episodios epilépticos, llamados tumores neuroepiteliales de bajo grado asociados a epilepsia (LEATs), incluyen un amplio espectro de tumores gliales y glioneuronales (GNT) de bajo grado. Como grupo, son diversos desde el punto de vista morfológico y genético, pero comparten varias características similares, especialmente en su presentación clínica, como su predisposición en niños o adultos jóvenes, predilección del lóbulo temporal, y presentación clínica de epilepsia (Tan and McLendon, 2018), estableciéndose en cirugía de epilepsia, como la segunda causa más común de epilepsia focal y se puede encontrar en aproximadamente el 25-30% de los pacientes operados por epilepsia focal refractaria.

Los LEAT están representados principalmente por el GNT clásico, es decir, gangliogliomas (GG) y tumores neuroepiteliales disembrionárico (DNET), sin embargo, gracias a la revolución de la biología molecular durante los últimos años, este grupo de tumores actualmente se está agrandando por el reconocimiento de histotipos nuevos, a menudo raros, como el glioma angiocéntrico (AG), tumor papilar glioneural (PGNT), neurocitoma extraventricular y tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado de los jóvenes (PLNTY).

El tumor neuroepitelial polimorfo de bajo grado juvenil (PLNTY) fue descrito por primera vez en el 2017, por Huse et al (Huse *et al.*, 2016) en una serie de 10 casos; seguido por no más de 3 reportes de casos, los cuales describimos con detalle en la Tabla 1 donde se resumen las características de los casos reportados hasta la actualidad, sin embargo, describiremos las características comunes encontradas en cada uno de los tópicos respecto al PLNTY. Imagenológicamente, se observa una lesión focal parenquimatosa de ubicación cortico-subcortical, heterogénea e irregular, parcialmente quística hiperintensa T2 y FLAIR, puede haber o no realce con gadolinio y tener calcificaciones ocasionales, usualmente, encontrada en el lóbulo temporal, lo cual es correlacionado con la presentación clínica de epilepsia, dado lo anterior, se plantea como principales diagnósticos diferenciales por resonancia de gangliogliomas, DNET, o una displasia focal cortical (Huse *et al.*, 2016; Bitar, Danish and Rosenblum, 2018; Riva *et al.*, 2018; Zhang and Sassoon, 2018).

Tabla 1. Revisión de la literatura acerca del tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado

Localización	Tratamiento	Histopatología	Inmunohistoquímica	Molecular	Seguimiento
Temporal izquierda	Resección total	Células Oligo-like, pleomorfismo celular, patrón infiltrativo difuso con pseudorosetas y calcificaciones	Positividad para GFAP, Oligo2 y marcada expresión de CD34. Negatividad para EMA, NeuN, Ki67 3-4%	SD	1 año POP libre de crisis y sin déficit neurológico
Parietal derecha	Biopsia bajo guía estereotáxica y resección total	Células Oligo-like con calcificaciones.	Marcada expresión generalizada de CD34 y BRAF V600E. Negatividad para IDH1	SD	Libre de crisis
Temporal y parietal izquierdas	Resección total	Apariencia oligodendroglial y heterogeneidad intratumoral. Se identifican calcificaciones pesadas.	Positividad para GFAP y CD34, ATRX. Negatividad para IDH 1, BRAF V600E, p53 y Codelección 1p19q	Pérdida 10q23.31q26.1 ₃	Libre de crisis
Frontal derecha	Resección total	Células Oligo-like, formando pseudorosetas, 1 mitosis y patrón infiltrativo difuso con áreas de proliferación vascular.	Positividad para GFAP, Oligo2, ATRX y marcada expresión de CD34. Negatividad para EMA, NeuN, MAP2e, COX-2, CgA e IDH1, Ki67 2-3%, Codelección 1p19q	Negativo BRAF V600E y anormalidad fusión FGFR3-TACC3	1 año POP sin déficit neurológico
Temporal derecha	Lobectomía parcial temporal y posteriormente lobectomía temporal más hipocampectomía	Difusa pero variable celularidad de la sustancia blanca con claro focal involucramiento de la corteza con áreas oligodendrogloma-like, características astrocíticas en huso o fibrilares, raras mitosis y raros cuerpos	Positividad para GFAP, difuso y marcada expresión de CD34, rara sinaptofisina y limitada para neurofilamentos. Leve grado demicrogliosis fue vista con CD16, leve positividad para P53 y Ki67 1-2%. Negatividad para IDH y Codelección 1p19q	Positiva BRAF V600E	1 año POP sin crisis sin complicaciones
7 temporal (6 derechos y 1 izquierdo) y 3 extra temporales (2 lesiones occipitales)	8 resección total, 1 resección subtotal y 1 NA	Patrones de crecimiento infiltrativos, células oligo-like, Elementos astrocíticos, Pseudorosetas, Calcificaciones, Mitosis raras.	Positividad para GFAP, Oligo2, ATRX, marcada para CD34 y débil para BRAF V600E. Negatividad para HuC/HuD, CgA e IDH, No codelección 1p19q, Ki67 <1%	3 mutaciones de BRAF V600E y 4 fusiones del FGFR2 y FGFR3	En general libre de crisis, no cambios asociados al procedimiento quirúrgico y un paciente con anomalías en RMN

Autor	Año	Características	RMN
Gómez et al.	2019	5 años, Femenina, Convulsiones	Lesión heterogénea temporal izquierda, realce periférico anterior.
Sumdani H. et al	2019	19 años, Masculino, Convulsiones y cefalea	Calcificación parenquimatosa focal parietal derecha de 15 mm con anomalía T2 circundante mínima
Zhang et al.	2018	Ambos 12 años, Femeninas, Convulsiones	lesión del lóbulo temporal lateral izquierdo, muy calcificada, áreas sólidas y quísticas, mide 2.6 x 2.6 x 1.8 cm. El otro lesión parietal parasagital izquierda con calcificación intensa, que mide 2.8 x 1.5 x 2.2 cm.
Riva G. et al.	2018	57 años, Masculino, Cefalea	Lesión unifocal parcialmente quística e hiperintensa en el T2, de 2.5 cm diámetro, frontal derecha.
Bitar M. et al	2018	31 años, Masculino, Convulsiones	Focos hipointensos en T2 con cavidad residual POP.
Huse JT. et al	2017	6 mujeres y 4 hombres, Edad 4-32 años, 8 Convulsiones, 1 Cefalea y 1 alteraciones visuales	Características generales Lesión focal, hiperintensa T2 y FLAIR, componente quístico, irregular y nodular, realce con gadolinio, calcificaciones ocasionales, estabilidad en los controles

RMN (Resonancia magnética nuclear), SD (Sin dato), POP (Posoperatorio)

Las características microscópicas están dadas por un componente celular oligo-like, células redondas pequeñas, así como neuronas displásicas con procesos ramificados, crecimiento infiltrativo, calcificaciones, pseudorosetas y pueden mostrar mitosis ocasionales y se ha demostrado ausencia de elementos gemistocíticos, fibras de Rosenthal, cuerpos granulares eosinófilos, necrosis, entre otros (6–10). Evidencia de positividad en la inmunohistoquímica para GFAP, oligo2, BRAF V600E y una marcada expresión de CD34; pudiendo haber o no expresión de ATRX o cromogranina A; Negatividad en la inmunohistoquímica para HuC/HuD, NeuN, cromogranina, codeleción 1p19q e IDH1 (R132H), con un índice de proliferación celular es en general bajo (Huse et al., 2016; Bitar, Danish and Rosenblum, 2018; Riva et al., 2018; Zhang and Sassoon, 2018).

Los recientes avances en la tecnología de perfiles moleculares, incluida la secuenciación completa del ADN y el análisis de metilación, han permitido la aplicación de esquemas de clasificación más precisos y biológicamente relevantes para estos tumores (Ferris et al., 2017). Para el PLNTY, se ha encontrado alteraciones que envuelven protooncogén del B-Raf (BRAF), proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) y receptores de factor de crecimiento de fibroblastos 2 o 3 (FGFR2 y FGFR3) (6,9). Este tipo de alteraciones que involucran al gen BRAF son comunes, siendo la más frecuente, una fusión de genes entre KIAA1549 y BRAF, lo que resulta en una proteína de fusión que carece del dominio regulador de BRAF; esta fusión se observa en la mayoría de los astrocitomas pilocíticos cerebelosos, gangliogliomas y en el 40% de los tumores quiasmáticos/hipotalámicos

(Udaka and Packer, 2018). Por otro lado, la expresión de la proteína BRAF mutante, se ha correlacionado con la predisposición a crisis de estos tipos de tumores; esto ha sido observado en los GG, donde las células tumorales neuronales, provocando la descarga anormal de varias poblaciones de neuronas en diferentes lugares, lo cual influyen en las redes neuronales, que a su vez contribuye a la aparición de diferentes tipos de convulsiones.

Los tumores que carecen de fusiones o mutaciones BRAF a menudo tienen alteraciones en otros componentes de la vía de señalización de MAPK, incluidas las mutaciones NF1 y las fusiones RAF, Estas vía de señalización se correlacionan con el perfil de metilación del PLNTY y de otros LGNTs como los gangliogliomas, astrocitomas pilocíticos y DNET, lo que hace pensar en la actualidad, que estos tumores tienen en común la activación de la vía MAPK (Huse *et al.*, 2016).

Una comprensión más reciente de las alteraciones genómicas en muchos de los LGGs ha llevado al uso de inhibidores de moléculas pequeñas para tratar tumores no resecables, progresivos o refractarios (Udaka and Packer, 2018). Los inhibidores de MEK se han utilizado con éxito en niños con enfermedad recurrente o en LGG BRAFV600E mutados recientemente diagnosticados (Dang and Phillips, 2017; Foster, Harishchandra and Mallucci, 2018; Udaka and Packer, 2018), otros estudios que utilizan agentes que inhiben la activación de MAPK al bloquear MEK1/2 (MAPK/ERK quinasa), como selumetinib, han tenido resultados iniciales prometedores. Además, basándose en la evidencia de tumores en niños con esclerosis tuberosa activan la señalización de mTOR, se han iniciado estudios de inhibidores de mTOR, como everolimus, y se ha demostrado su actividad.

A pesar del advenimiento de la biología molecular, es bien conocido que después de la resección completa, la supervivencia libre de progresión a 10 años supera el 85%, frente a menos del 50% si hay tumor residual radiológicamente visible, constituyendo a la resección quirúrgica total como el principal tratamiento de los LGGs (Dang and Phillips, 2017; Foster, Harishchandra and Mallucci, 2018; Udaka and Packer, 2018;). Esto es correlacionado con nuestra experiencia y la reportada por la literatura, pudiendo suponer que el PLNTY comparte características que respaldarían un vínculo con las lesiones de bajo grado, llegando a ser biológicamente estables y probablemente “curables” quirúrgicamente.

Conclusión

El tumor neuroepitelial polimorfo juvenil de bajo grado es un tumor recientemente descrito, que representa una entidad biológica distinta dentro del espectro más amplio de los tumores neuroepiteliales pediátricos de bajo grado, muestra un crecimiento infiltrativo, variabilidad histopatológica con componentes similares a oligodendroglioma, con marcado e intensa expresión para CD34, ausencia de codeleción 1p/19q, un sello de metilación de ADN distinta y alteraciones genéticas que implican constituyentes de la ruta de MAP quinasa del protooncogén B-Raf (BRAF) o receptores del factor de crecimiento de fibroblastos 2 o 3 (FGFR2 y FGFR3).

Referencias

1. Al Barbarawi, M. M. A., Allouh, M. Z. and Qudsieh, S. M. A. (2012) 'Neuronal and Mixed Neuronal-Glial Tumors of the Central Nervous System Chapter', *Histopathology – Reviews and Recent Advances cerebrum*, 1, pp. 196–246. doi: <http://dx.doi.org/10.5772/50733>.
2. Bitar, M., Danish, S. F. and Rosenblum, M. K. (2018) 'A newly diagnosed case of polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young', *Clinical neuropathology*, 37(4), pp. 178–181. doi: 10.5414/NP301081.
3. Dang, M. and Phillips, P. C. (2017) 'Pediatric Brain Tumors', *Continuum*, 23(6), pp. 1727–1757.
4. Ferris, S. P. *et al.* (2017) 'Characterization of gliomas : from morphology to molecules', *Virchows Arch. Virchows Archiv*. doi: 10.1007/s00428-017-2181-4.
5. Foster, M. T., Harishchandra, L. S. and Mallucci, C. (2018) 'Pediatric Central Nervous System Tumors : State-of-the-Art and Debated Aspects', *Frontiers in Pediatrics*, 6(November), pp. 1–8. doi: 10.3389/fped.2018.00309.
6. Huse, J. T. *et al.* (2016) 'Polymorphous low - grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma - like components , aberrant CD34 expression , and genetic alterations involving the MAP kinase pathway', *Acta Neuropathologica*. Springer Berlin Heidelberg. doi: 10.1007/s00401-016-1639-9.
7. Komori, T. (2017) 'Nervous System : The Major Points of Revision', *Neuro Med Chir*, 57, pp. 301–311. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0010.
8. Louis, D. N. *et al.* (2016) 'The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary', *Acta Neuropathologica*. Springer Berlin Heidelberg, 131(6), pp. 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
9. Ostrom, Q. T. *et al.* (2018) 'CBTRUS Statistical Report : Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the', *Neuro-oncology*, 20(S4), pp. 1–86. doi: 10.1093/neuonc/noy131.
10. Riva, G. *et al.* (2018) 'Case Report Low-grade neuroepithelial tumor : Unusual presentation in an adult without history of seizures', *Neuropathology*, 3(April), pp. 1–4. doi: 10.1111/neup.12504.
11. Tan, C. L. and Mclendon, R. E. (2018) 'Histological approach to neuronal and mixed neuronal - glial tumors of the central nervous system', *Glioma*, 1, pp. 89–96. doi: 10.4103/glioma.glioma.
12. Udaka, Y. T. and Packer, R. J. (2018) 'Pediatric Brain Tumors', *Neurologic Clinics of NA*. Elsevier Inc, 36(3), pp. 533–556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.009>.
13. Wesseling, P. and Capper, D. (2018) 'WHO 2016 Classification of gliomas', *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 44, pp. 139–150. doi: 10.1111/nan.12432.
14. Zhang, K. and Sassoon, A. (2018) 'Polymorphous Low-Grade Neuroepithelial tumor of the Young (PLNTY): Two Cases of the Recently Described

Epileptogenic Neoplasm With Oligodendroglioma-Like Components and Heavy Calcification', *Am J Clin Pathol*, 150(1–55), pp. 16–17. doi: 10.1093/AJCP/AQY090.