

# 6

## Tratamiento del astrocitoma de células gigantes y diagnóstico diferencial con los nódulos subependimarios

M. Luz Ruiz-Falcó Rojas,  
Alfons Macaya Ruiz

### Introducción

Los genes *TSC1* y *TSC2*, mutados en una mayoría de pacientes con esclerosis tuberosa (ET), codifican respectivamente las proteínas hamartina y tuberina. Estas dos proteínas forman un dímero que, a su vez, regula de manera negativa el complejo diana de la rapamicina en los mamíferos –*mammalian target of rapamicyn* (mTOR)–. El complejo mTOR es una cinasa clave en la regulación del crecimiento y la proliferación celular, en él convergen múltiples vías metabólicas de activación celular. La deficiencia de tuberina o hamartina supone la activación anómala del mTOR, que conlleva un aumento de la síntesis de proteínas y proliferación celular que a su vez resultan en alteraciones de la organización y diferenciación celulares [1]. La activación del complejo mTOR también supone un aumento de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular. Una de las consecuencias de la disfunción de estas proteínas reguladoras es la formación de tumores [1].

Las lesiones características de la ET son los túberes, focos de displasia que se cree que son el resultado de la migración celular anormal durante la embriogénesis [1].

Otras lesiones del sistema nervioso central son los nódulos subependimarios, los astrocitomas subependimarios de células gigantes –*subependymal giant cell astrocytomas* (SEGA)– y las anomalías de la sustancia blanca.

Las complicaciones neurológicas son la primera causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con ET y, en segundo lugar, encontramos las alteraciones renales, objeto de otro de los capítulos de este libro. Las complicaciones de la ET en el sistema nervioso central, además de ser muy frecuentes, también son las alteraciones que más incapacitan al paciente. Las más típicas son las crisis epilépticas, el retraso mental y el autismo.

## Nódulos subependimarios

Los nódulos subependimarios se desarrollan durante la vida fetal en la pared subependimaria de los ventrículos laterales del cerebro. Son tumores de crecimiento lento y de estirpe celular mixta. Se observan en el 80% de los pacientes con ET y representan una causa importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes por el riesgo de evolución a SEGA [2-4].

En general, los nódulos subependimarios son asintomáticos, tienen forma circular u oval y se calcifican a lo largo de la vida. No existe evidencia de que causen problemas neurológicos a excepción de aquellos que pueden convertirse en SEGA [5]. De hecho, los nódulos subependimarios que presentan mayor potencial para transformarse en SEGA son aquellos que en la pruebas de imagen se observa que tienen un diámetro superior a los 5 mm, su calcificación es incompleta, están localizados en la región cercana al foramen de Monro y presentan captación de gadolinio [6,7].

La transformación a SEGA es un proceso gradual, con mayor probabilidad de que ocurra en las dos primeras décadas de la vida [8] con un pico de máximo crecimiento en la pubertad y dejan de crecer al final de la tercera década [9].

Hasta 2012, las guías de consenso internacionales recomendaban que a los niños con ET se les practicara un seguimiento periódico con una resonancia magnética cerebral cada uno a tres años, hasta alcanzar los 21 años de edad y aumentar la frecuencia de la prueba si se detectaba alguna lesión sospechosa de transformarse en SEGA [10,11]. La Conferencia Internacional de Consenso de la ET en 2012 [12] actualizó las recomendaciones y recomendó practicar una resonancia magnética con la misma frecuencia en pacientes asintomáticos hasta los 25 años y aumentar la frecuencia de dicha prueba en los pacientes que, aun estando asintomáticos, presentaban un SEGA grande, en crecimiento o que causara aumento de los ventrículos cerebrales, además de educar a los pacientes y sus familias en la detección de nuevos síntomas potenciales.

Los nódulos subependimarios no requieren tratamiento quirúrgico [4,13].

### **Astrocitoma subependimario de células gigantes**

El SEGA es una lesión benigna tumoral, de bajo índice mitótico, citológicamente idéntico a los nódulos subependimarios, de crecimiento lento y localizado en la zona de uno o los dos agujeros de Monro. Precisamente por su crecimiento progresivo los SEGA se asocian a un mayor riesgo de complicaciones y muerte, incluyendo la muerte súbita por hidrocefalia aguda [3,14,15]. El 5-20% de los pacientes con ET presentará SEGA y se observan típicamente en niños entre 4 y 10 años [3,12,13]. Se ha observado que algunos SEGA pueden sufrir regresión espontánea o estabilización del crecimiento [16].

En un estudio elaborado en 2010 mediante entrevistas a 50 médicos que habitualmente tratan a pacientes con ET, se constató que, en España, el seguimiento y tratamiento de los SEGA lo llevan a cabo habitualmente los neuropediatras y los neurocirujanos. Los oncólogos no suelen estar implicados en su manejo, a pesar de ser una lesión tumoral [17].

La complicación más importante que puede causar un SEGA en su crecimiento es

la obstrucción del foramen de Monro, bien sea por un sangrado intratumoral o bien por el aumento de volumen del propio tumor. La obstrucción del foramen provoca un aumento de la presión intracraneal e hidrocefalia que, si no se trata, puede causar la muerte del paciente. Por ello, ante un paciente con ET que presenta una lesión en la zona de uno o los dos agujeros de Monro, que muestra hipercaptación en las pruebas de imagen con contraste y no presenta calcificación o ésta es incompleta se debe sospechar la presencia de SEGA [5,7].

En general, los SEGA se suelen tratar mediante cirugía. La quimioterapia y la radioterapia ofrecen escasos beneficios a los pacientes con SEGA, por ello no son opciones terapéuticas en los pacientes con ET.

Los principios clave en los que se basa el manejo de los SEGA por parte de los neurocirujanos son: en primer lugar, se debe tratar la hidrocefalia, si existe; en segundo lugar, se debe practicar la cirugía directa sobre el tumor siempre que esté en crecimiento o cause síntomas al paciente; en tercer lugar, en el caso de tumores bilaterales, la intervención quirúrgica se planeará en dos fases, y, en cuarto lugar, en todo momento se intentará aplicar cirugía mínimamente invasiva en la medida que sea posible [18].

### Cirugía de los SEGA

Clásicamente, la extirpación del tumor mediante la intervención quirúrgica ha sido el tratamiento de elección de los SEGA sintomáticos. El objetivo principal de la cirugía es la extirpación quirúrgica completa del SEGA bien sea único o múltiples.

Lo clásico también era intervenir tan sólo a aquellos niños con ET que presentaban SEGA sintomáticos, y la intervención que se practicaba se basaba en la tumorectomía con o sin la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal. Actualmente, se cree que una intervención quirúrgica precoz, antes de que se presente un aumento de la presión intracraneal, proporciona una menor morbilidad y mortalidad que cuando la presión intracraneal ya se encuentra elevada o bien ya existe hidrocefalia [4,7]. El tratamiento de elección sigue siendo la inter-

vención quirúrgica, que se recomienda junto con la monitorización periódica de los tumores cerebrales.

Las vías de abordaje más frecuentes para practicar la intervención quirúrgica son la transcortical, la transventricular y las rutas transcallosas interhemisféricas. Sin embargo, con el objetivo de practicar una cirugía mínimamente invasiva también se llevan a cabo muchas intervenciones mediante procedimientos endoscópicos [4].

La intervención quirúrgica no significa la desaparición definitiva del SEGA, ya que es difícil practicar su resección completa. En algunas ocasiones, se requiere reintervención, lo que aumenta el riesgo de desarrollar nuevas complicaciones postoperatorias [4,19].

En cuanto a las principales complicaciones de la cirugía de los SEGA, son una hemiparesia transitoria, el déficit motor permanente, la necesidad de practicar una reintervención debido a la presencia de una hemorragia o una colección compresiva subdural, la hidrocefalia aguda posquirúrgica mortal (el 10-20%, suele ser secundaria a infección o hemorragia y llega a suponer hasta el 10% de las muertes postoperatorias [4]) y la discapacidad cognitiva postoperatoria.

El pronóstico de los pacientes con ET intervenidos por SEGA dependerá de la presentación posquirúrgica [15] de:

- Hidrocefalia aguda uni o bilateral: requiere una nueva intervención urgente para la implantación de una derivación del líquido cefalorraquídeo.
- Crecimiento acelerado del SEGA.
- Hemorragia cerebral durante la extirpación del tumor.
- Recrecimiento por extirpación completa.

### Tratamiento de la hidrocefalia

El aumento de la presión intracraneal o hidrocefalia se suele tratar mediante neuro-

endoscopia con la colocación de una derivación o sistema de drenaje ventriculo-peritoneal.

### Tratamiento farmacológico: inhibidores del complejo mTOR

Clásicamente, en aquellos pacientes con ET en los que la extirpación quirúrgica completa del SEGA o múltiples SEGA era difícil o imposible, no existía otra opción terapéutica más que el tratamiento sintomático de la enfermedad. En los últimos años, se han ido desarrollando nuevas estrategias terapéuticas con los fármacos inhibidores del complejo mTOR y, por lo tanto, inhibidores de la vía de crecimiento celular, entre ellos el everolimus, el sirolimus (también conocido como rapamicina) y el temsirolimus. Estos fármacos se habían utilizado ampliamente como inmunosupresores tras el trasplante de órganos y se conocía que ejercían su acción actuando en la misma vía metabólica en la que actúa el complejo hamartina-tuberina.

Se ha demostrado que los SEGA, al igual que otros tumores como los astrocitomas pilocíticos, tanto en su presentación unilateral como bilateral, responden al tratamiento con inhibidores de mTOR con una reducción del tamaño tumoral [15].

De hecho, el everolimus es el único principio activo con indicación específica para pacientes con ET y SEGA. Tanto la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) han aprobado su comercialización para el tratamiento de adultos y niños con SEGA asociado a la ET que requiera intervención terapéutica pero que no son candidatos a una resección quirúrgica con intención curativa [20-22]. Esta indicación se basó en la efectividad del everolimus para disminuir el volumen del tumor.

El everolimus se administra por vía oral y para el tratamiento de los SEGA en pacientes con ET en dosis de 2,5-7,5 mg una vez al día (según la superficie corporal); las dosis se ajustan para que las concentraciones de everolimus en sangre se mantengan en 5-15 ng/mL [19].

En lo que se refiere a su efectividad, el everolimus ha demostrado reducir de manera significativa el volumen tumoral de los SEGA en pacientes con ET. En un estudio pivotal de fase II se demostró una reducción significativa del volumen de los SEGA primarios tras seis meses de tratamiento respecto a los pacientes que no recibieron everolimus; además, ninguno de los pacientes tratados con everolimus desarrolló nuevas lesiones tumorales ni ningún paciente requirió someterse a una resección quirúrgica ni a otro tratamiento para los SEGA [23], tal como se había observado en otros estudios con everolimus. Por otro lado, en el mismo estudio de Franz et al se observó que la calidad de vida de estos pacientes con ET y SEGA mejoraba durante el tratamiento [20].

También el sirolimus administrado por vía oral ha demostrado tener actividad en el tratamiento de los SEGA en la ET tanto en niños como en adultos, y es un tratamiento bien tolerado por los pacientes [14,24,25]. El sirolimus en el tratamiento de los SEGA presenta una eficacia similar a la que se había observado previamente con el tratamiento de los angiomiolipomas en pacientes con ET [26]. En el caso de los SEGA, se ha observado que la administración de sirolimus reduce el volumen tumoral en el 65%, aunque, del mismo modo que con el everolimus, el tumor reinicia su crecimiento al suspender el tratamiento [21]. En los estudios llevados a cabo hasta el momento se administra en dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup> al día y se ajusta la dosis hasta los 10-15 ng/mL, aunque algunos pacientes no toleran estas dosis [21].

Los efectos adversos de los inhibidores del complejo mTOR son principalmente aquellos ligados a la acción inmunosupresora de estos fármacos. Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia incluyen diarrea, artralgias, *rash* acneiforme, úlceras aftosas, trombocitopenia, neumonitis no infecciosa o aumento del colesterol sérico y de las lipoproteínas.

En los ensayos clínicos practicados con everolimus, los efectos adversos más frecuentes fueron autolimitados y ninguno de ellos requirió la retirada definitiva del tratamiento; la mayoría de los efectos adversos fueron de un nivel de gravedad 1/2 [18,20]. El mayor tiempo medio de seguimiento comunicado con el everolimus en el tratamiento de los SEGA en la ET ha sido de 34,2 meses [18].

El manejo de los pacientes con ET y SEGA con inhibidores no está exento de limitaciones. La principal de estas limitaciones se relaciona con el tiempo necesario de tratamiento; se ha observado que pacientes que reciben un inhibidor de mTOR no requieren intervención quirúrgica mientras están recibiendo el tratamiento, pero los tumores reinician el crecimiento cuando éste se interrumpe. Además, los datos de eficacia y seguridad a largo plazo no están disponibles por tratarse de fármacos e indicaciones recientes o todavía en investigación. Los datos disponibles hasta el momento parecen indicar que la duración del tratamiento farmacológico con inhibidores de mTOR para SEGA debería ser prolongada y, con mucha probabilidad, durante toda la vida del paciente.

## Futuro

Los inhibidores de mTOR pueden ser una alternativa a los tratamientos existentes para el tratamiento de la ET en pacientes con autismo, epilepsia y otras causas de retraso. La inhibición combinada de mTOR y vías de señalización de cinasa reguladas por señal extracelular, en vez de sólo la de mTOR, podría considerarse como alternativa prometedora para el tratamiento de tumores con desregulación de estas vías posiblemente responsables de la patogénesis y progresión de SEGA.

Además de los inhibidores de mTOR, la cinasa dependiente de ciclina (CDK) y el inhibidor de la p27 también podrían ser en el futuro nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la ET y otras enfermedades hamartomatosas. Los inhibidores de la CDK todavía se encuentran en fases muy tempranas del desarrollo, en fases preclínicas o primeras fases clínicas, sin resultados concluyentes hasta el momento [27].

Por tanto, todo parece indicar las opciones terapéuticas para el tratamiento de los nódulos subependimarios y los SEGA se amplía con la incorporación de nuevos tratamientos farmacológicos, además del tratamiento quirúrgico, y en el futuro posiblemente con las nuevas familias de fármacos que se encuentran en investigación. Todo ello permitirá una mayor individualización terapéutica de los pacientes con ET.



## Bibliografía

1. Turner SG, Peters KB, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Friedman HS, Reardon DA. Everolimus tablets for patients with subependymal giant cell astrocytoma. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2265-9.
2. Grajkowska W, Kotulska K, Jurkiewicz E, Matyja E. Brain lesions in tuberous sclerosis complex. *Folia Neuropathol* 2010; 48: 139-49.
3. Shepherd CW, Gómez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 792-6.
4. Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T, Duyndam DA, Zonnenberg BA, Prokop M. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol* 2009; 16: 691-6.
5. Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr* 2010; 6: 103-10.
6. Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 370-5.
7. De Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, Fohlen M, Pinard JM, Chiron C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? *Neurosurgery* 2007; 60: 83-90.
8. Ruiz-Falcó Rojas ML. Actualización terapéutica en el complejo esclerosis tuberosa: el papel de los inhibidores de la vía mTOR. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S19-24.
9. Torres VE, King BF, McKusick MA, Bjornsson J, Zincke H. Update on tuberous sclerosis complex. *Contrib Nephrol* 2001; 136: 33-49.
10. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. *J Child Neurol* 1999; 14: 401-7.
11. Hyman MH, Whittmore VH. National Institutes of Health Consensus Conference: tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol* 2000; 57: 662-5.
12. Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 255-65.
13. Jiang T, Jia G, Ma Z, Luo S, Zhang Y. The diagnosis and treatment of subependymal giant cell astrocytoma combined with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 55-62.
14. Moavero R, Pinci M, Bombardieri R, Curatolo P. The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1203-10.
15. Franz DN, De Vries PJ, Crino PB. Giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child* 2009; 94: 75-6.

16. Lam C, Bouffet E, Tabori U, Mabbott D, Taylor M, Bartels U. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 476-9.
17. Datos informe IMS. Análisis del mercado de la esclerosis tuberosa. Novartis: Madrid; 2010.
18. Pascual-Castroviejo I. Neurosurgical treatment of tuberous sclerosis complex lesions. *Childs Nerv Syst* 2011; 27: 1211-9.
19. Sun P, Krueger D, Liu J, Guo A, Rogerio J, Kohrman M. Surgical resection of subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) and changes in SEGA-related conditions: a US national claims database study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 651-6.
20. Food and Drug Administration. Everolimus for tuberous sclerosis complex. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm317490.htm>. [08.04.2013].
21. Food and Drug Administration. Prescribing information for Afinitor®. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/203985s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203985s000lbl.pdf). [08.04.2013].
22. Agencia Europea del Medicamento. Votubia®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. URL: [http://www.emea.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002311/WC500112238.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002311/WC500112238.pdf). [11.07.2013].
23. Franz DN. Everolimus: an mTOR inhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 1181-92.
24. Franz DN, Leonard J, Tudor C, Chuck G, Care M, Sethuraman G, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 2006; 59: 490-8.
25. Birca A, Mercier C, Major P. Rapamycin as an alternative to surgical treatment of subependymal giant cell astrocytomas in a patient with tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr* 2010; 6: 381-4.
26. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, Elwing JM, Chuck G, Leonard JM, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 140-51.
27. Rosner M, Dolznig H, Fuchs C, Siegel N, Valli A, Hengstschläger M. CDKs as therapeutic targets for the human genetic disease tuberous sclerosis? *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 1033-5.