

ESCLEROSIS TUBEROSA y EVEROLIMUS

III REUNIÓN DE ENFERMEDADES MINORITARIAS
HOSPITAL UNIVERSITARIO “LOZANO BLESA”
Zaragoza 14 de junio de 2013



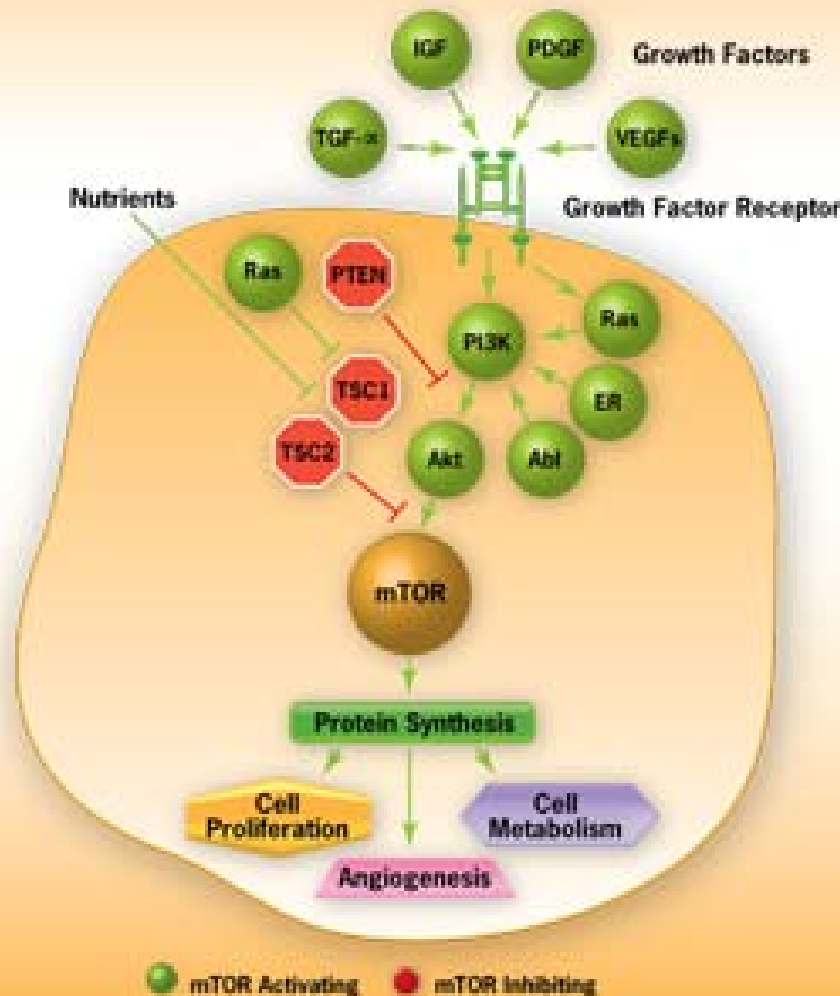
Araceli Cánovas Fernández.
S. de M.Interna E. Minoritarias
H. Universitario de Cruces
Barakaldo-Bizkaia

ESCLEROSIS TUBEROSA

- Enfermedad neurocutánea heredada(A.D) con desarrollo de hamartomas en múltiples órganos y sistemas
- Las lesiones **neurológicas** son características y la principal causa de morbilidad y mortalidad
- También son frecuentes las **renales** y cutáneas. Las **pulmonares**, casi siempre en mujeres

GENÉTICA

- Autosómica dominante con penetrancia completa
- Mutación en los genes **TSC1 (hamartina)** o **TSC2 (tuberina)** que constituyen el complejo **TSC**
- El complejo **TSC** actúa como un inhibidor para el desarrollo de tumores a nivel de la vía mTOR
- Las mutaciones condicionan **pérdida de función**
- Hª familiar solo el 7-37%. El resto mutaciones “de novo”
- La expresión fenotípica y clínica variable



mTOR: A Central Regulator of Cell Proliferation, Angiogenesis, and Cell Metabolism

mTOR regulates cell proliferation, angiogenesis, and cell metabolism by activating or inhibiting protein synthesis upon receipt of appropriate biochemical signals.

EGF = epidermal growth factor

ER = estrogen receptor

IGF = insulin-like growth factor

TSC1 = tuberous sclerosis complex 1 (hamartin)

TSC2 = tuberous sclerosis complex 2 (tuberin)

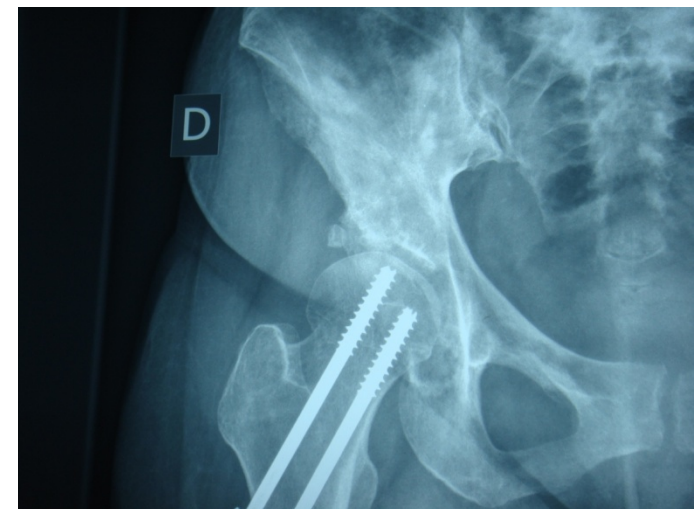
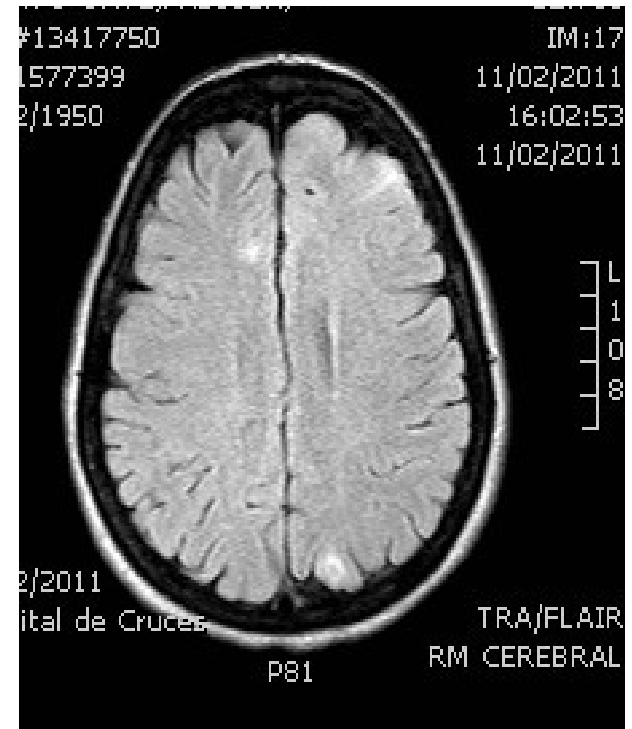
VEGFs = vascular endothelial growth factors

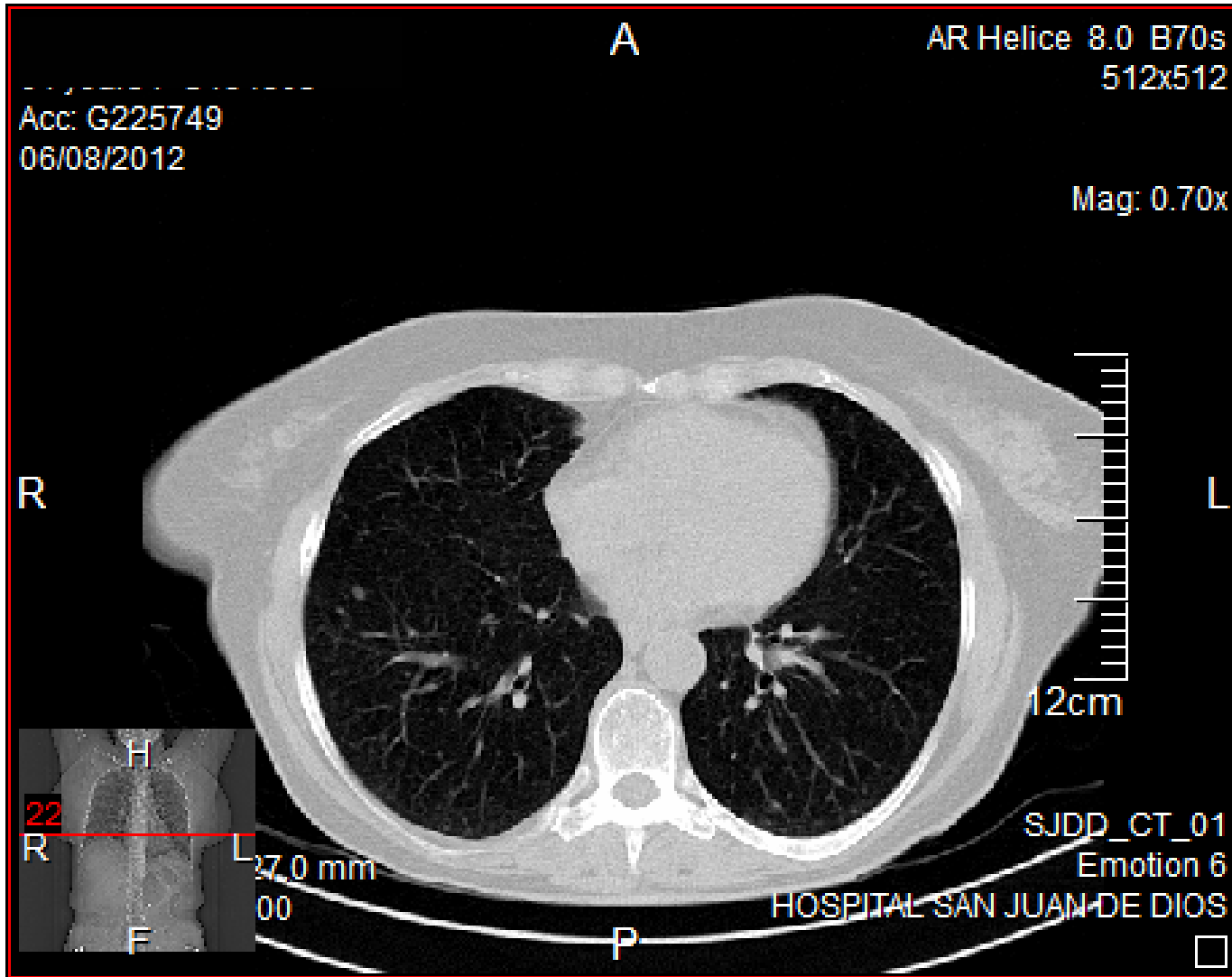
ET: CASOS CLÍNICOS

CASO Nº 1

- Mujer de 51 a que ingresa en el S de MI el 19/02/2002 por dolor y distensión abdominal.
- AP: D. de ET en 1985 por t. de Koenen en dedos de los pies. En 1997 histerectomía por leiomiomatosis uterina (múltiples miomas intramurales, el mayor de 7cm).
- Exploración: Nevus frontal. Angiofibromas periungueales en dedos de manos y pies. Abdomen: Gran masa que ocupa todo el hemiabdomen izdo.
- Serie ósea: zonas de esclerosis ósea en palas ilíacas y vértebras dorso-lumbares.
- ECOGRAFIA: masa heterogénea a nivel renal izdo. TAC body: Gran tumoración renal izda (25x15x20cm) multitabizada y 3 nódulos de 2,5, 0,7 y 0,2 cm en el riñón contra lateral.
- TAC cerebral: calcificaciones puntiformes subependimarias cercanas al agujero de Monro y periventriculares.
- Es intervenida :nefrectomía izda y extirpación de los nódulos renales derechos. AP: Angiomiolipomas RI y oncocitoma RD

- Desde 2006 poliposis rectal recurrente. AP: **pólipos hiperplásicos adenomatosos**.
- En 2008: Fractura traumática de cadera
- En 2011: **RMN Tubers corticales en surcos pre-centrales derechos, occipital y parasagital izdo. Nódulo subependimario de 6mm de diámetro en VL izdo.**
- Estudio genético(2011): **Mutación en el gen TSC-1 (hamartina)**. Estudio familiar: No enfermedad en padres ni hermanos. Hija no estudiada sin síntomas
- En 2013: TAC torácico: **Patrón**





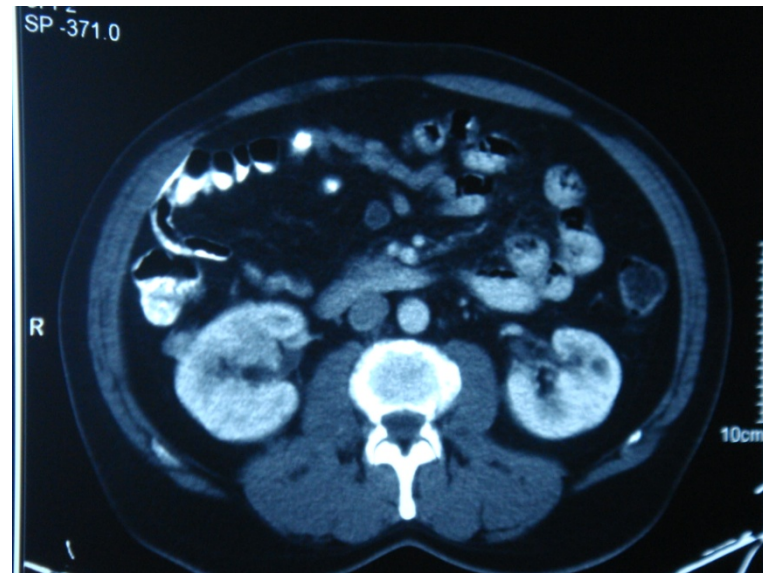
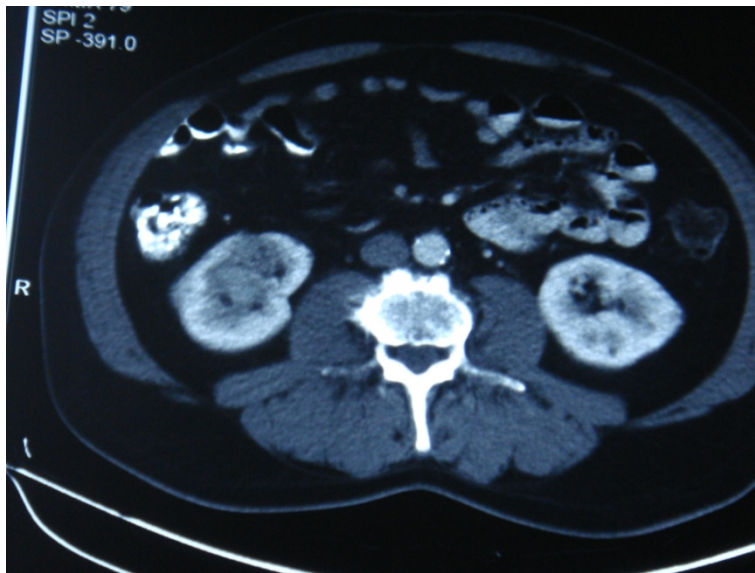
TÓRAX: PATRÓN MICRONODULILLAR BILATERAL

CASO Nº 2

Paciente varón de 56 años que es remitido por su MAP por hallazgo de **angiomiolipomas renales múltiples** en una ECO realizada por dolor abdominal en noviembre de 2007

- AP: HTA controlada. Diagnóstico de E.T. a los 36 años, con **epilepsia** en la juventud; última crisis hace 20 años. Sin tratamiento en la actualidad. Separado de su familia, no tiene contacto con hermanos ni hijos.
- E. F: múltiples **angiofibromas perinasales**.
- TAC body: múltiples lesiones renales bilaterales corticales y sinusales de hasta **2,5 cm**.
- RMN cerebral: nódulos **subependimarios calcificados**. Múltiples **tubers y alteración de la señal de la base de ambos lóbulos frontales y lóbulo temporal** izdo con atrofia del mismo.
- Evolución: En 2012 se aprecia un incremento de tamaño en uno de los angiomiolipomas del RD por ECO: **4,3cm**. Se niega a la prueba genética. Diagnóstico de ET: 2 criterios mayores
- En enero de 2013 comienza tratamiento con **everolimus**, 10 mg/día
A los dos meses se suspende por úlceras orales (mucositis grado 3)
Otros efectos :hipercolesterolemia grado 2 controlada con tratamiento. ECO actual con reducción del angiomiolipoma de mayor tamaño en un 25%

Angiomiolipoma
renal de 4,3 cm en
ECOGRAFÍA



Angiomiolipomas renales bilaterales en TAC

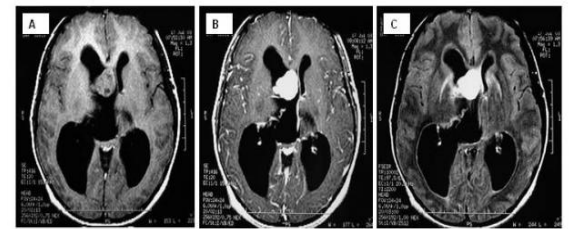
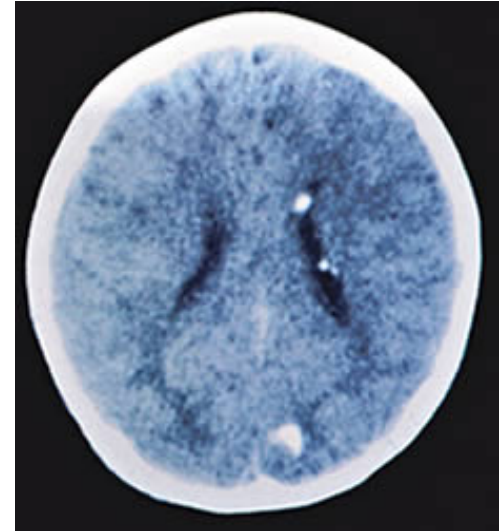
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Lesiones cutáneas
- Afectación cerebral
- A. cardiovascular: rabdomioma cardiaco
- Afectación renal
- Pulmón
- Anomalías oculares
- Tumores malignos



LESIONES CEREBRALES

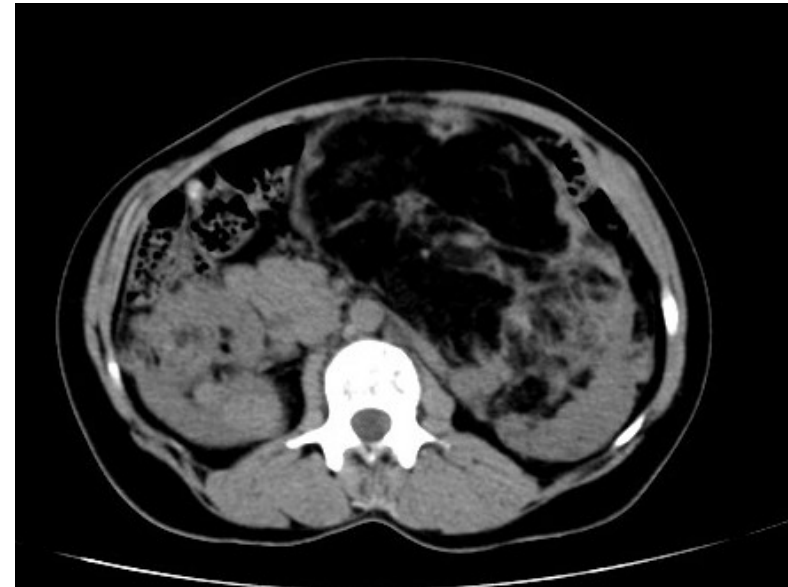
- **Tubers corticales**: hamartomas glioneuronales: epilepsia, déficit cognitivos, trastornos de hiperactividad y autismo
- **Nódulos subependimarios**
- Tumores subependimarios gigantes: **astrocitomas** (6-9%): hidrocefalia obstructiva, déficit focales. En edad pediátrica. Sobre los 20 años dejan de crecer
- Lesiones en la sustancia blanca: nódulos, gliosis o desmielinización



Astrocitoma subependimario de células gigantes.
A: Secuencia T1.
B: Secuencia T1 con contraste.
C: Secuencia FLAIR.

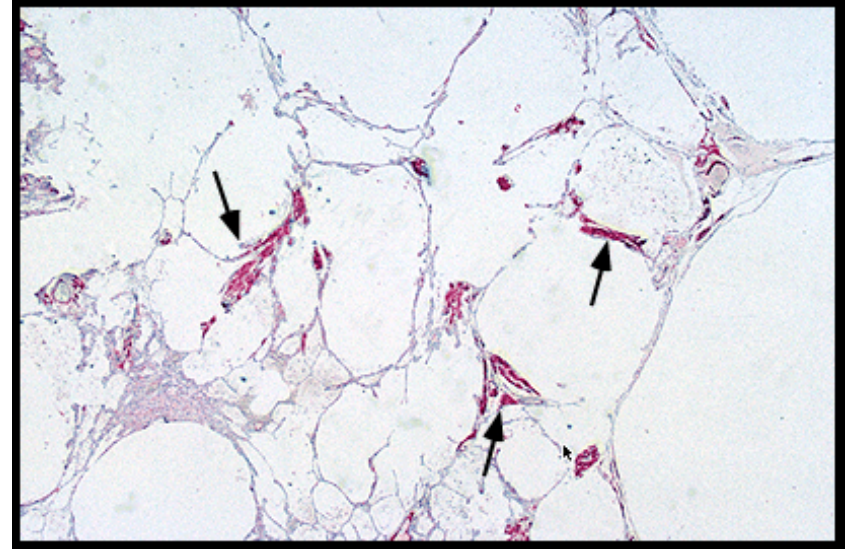
AFECTACIÓN RENAL

- Angiomiolipomas: (60-80%) compuestos de músculo liso, vasos y tejido adiposo. Si >4cm, riesgo de hemorragia o de rotura. Tb HTA
- Quistes renales benignos
- Carcinoma de células renales 1-2 %



PULMON

- Lesión similar a la linfangioleiomiomatosis
- Fibrosis pulmonar difusa: proliferación alveolar de músculo liso y destrucción quística del parénquima pulmonar
- Clínica: disnea y neumotórax
- PFR: alteración mixta: atrapamiento aéreo y alteración de la difusión
- En adultos, predominio en mujeres pre-menopáusicas. Empeora con el embarazo
- La mayor parte por mutación en **TSC-2**



CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Angiofibroma facial o placa en frente	Lesiones en el esmalte dental
Fibroma ungueal o periungueal no traumático	Líneas de migración en la sustancia blanca cerebral
Máculas hipopigmentadas >3	Pólipos rectales hamartomatosos
Angiomiolipoma renales	Quistes óseos
Placa de shagren (nevo del tejido conectivo)	Fibromas gingivales
Hamartomas retinianos múltiples	Hamartoma no renal
Tuberoma cortical	Placas retinales acrómicas
Nódulo subependimario	Lesiones cutáneas en confetti
Tumor de células grandes	Quistes renales múltiples
Rabdomiomas cardiacos, unico o	
Linfangiomiomatosis	

Diagnóstico definitivo: 2 criterios mayores o un criterio mayor y 2 menores

Diagnóstico probable: 1 criterio mayor y un criterio menor

Diagnóstico posible: 1 criterio mayor o 2 criterios menores

TRATAMIENTO SNC

- Control de la epilepsia (desde el nacimiento)
- Tumores cerebrales
 - Indicación quirúrgica: hidrocefalo, hipertensión intracraneal, crecimiento del tumor, déficit focales, convulsiones refractarias. Si está contraindicada la cirugía, EVEROLIMUS
- Problemas cognitivos y de conducta

ENFERMEDAD RENAL

- Angiomiolipomas en un 60-80% y se incrementan con la edad. Comienza en la infancia o adolescencia
- Intervención si: hemorragias, dolor o sospecha de malignidad o tamaño > de 3-4 cm. Embolización o nefrectomía parcial o total . Alternativa: EVEROLIMUS

ENFERMEDAD PULMONAR

- Limitación de la función pulmonar. Disnea y neumotórax. Casos tratados con EVEROLIMUS con mejoría. En casos indicados, trasplante pulmonar.

TRATAMIENTO DE LA E.T. CON EVEROLIMUS

- En la E.T. el complejo hamartina-tuberina (HT), que está alterado, activa la vía mTOR
- La inhibición de mTOR podría desactivar el efecto pro-tumoral del complejo HT
- El primer inhibidor de mTOR utilizado: rapamicina.

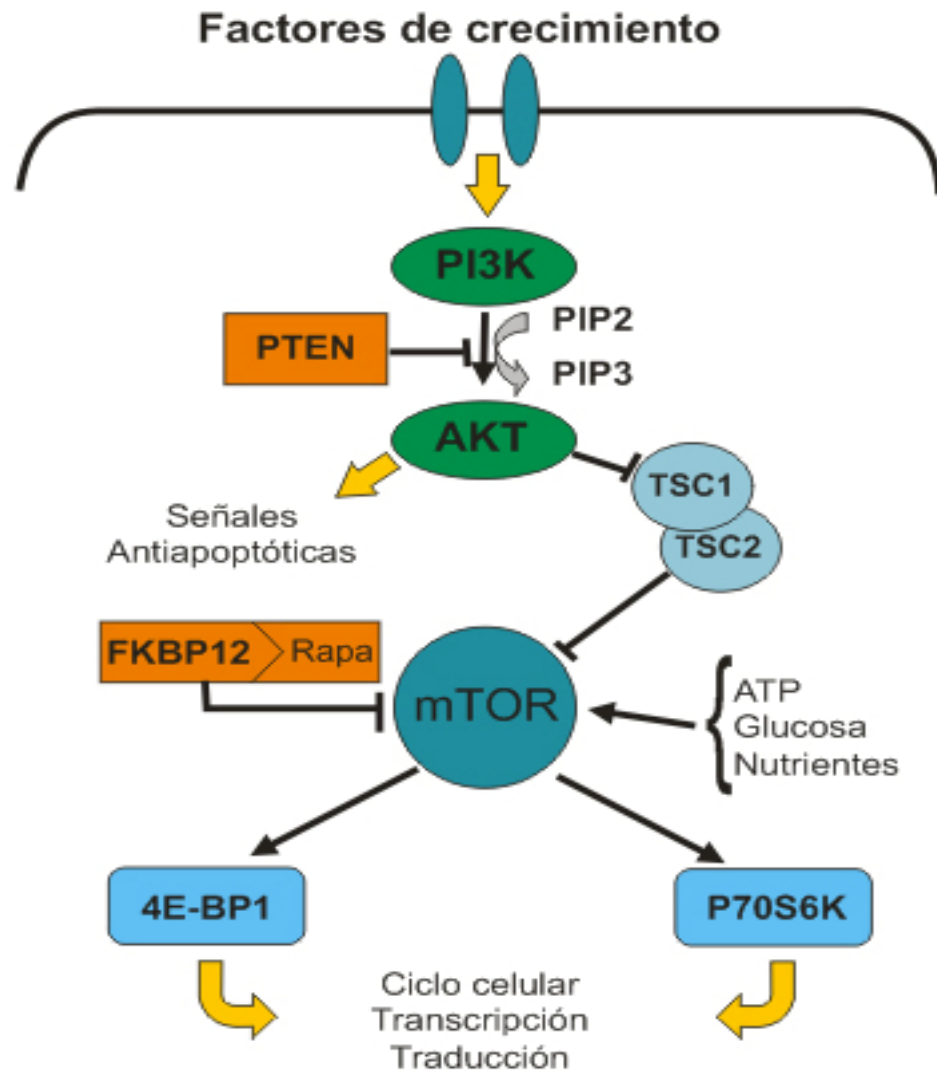


Figura 1. Vía de transducción de señales de mTOR (PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina en deleción en el cromosoma 10; TSC, complejo de la esclerosis tuberosa; mTOR, blanco de la rapamicina en los mamíferos; FKBP12, proteína fijadora de FK506 12; 4E-BP1, proteína fijadora de e1F4E 1; p70S6K, proteína p70 S6 cinasa)

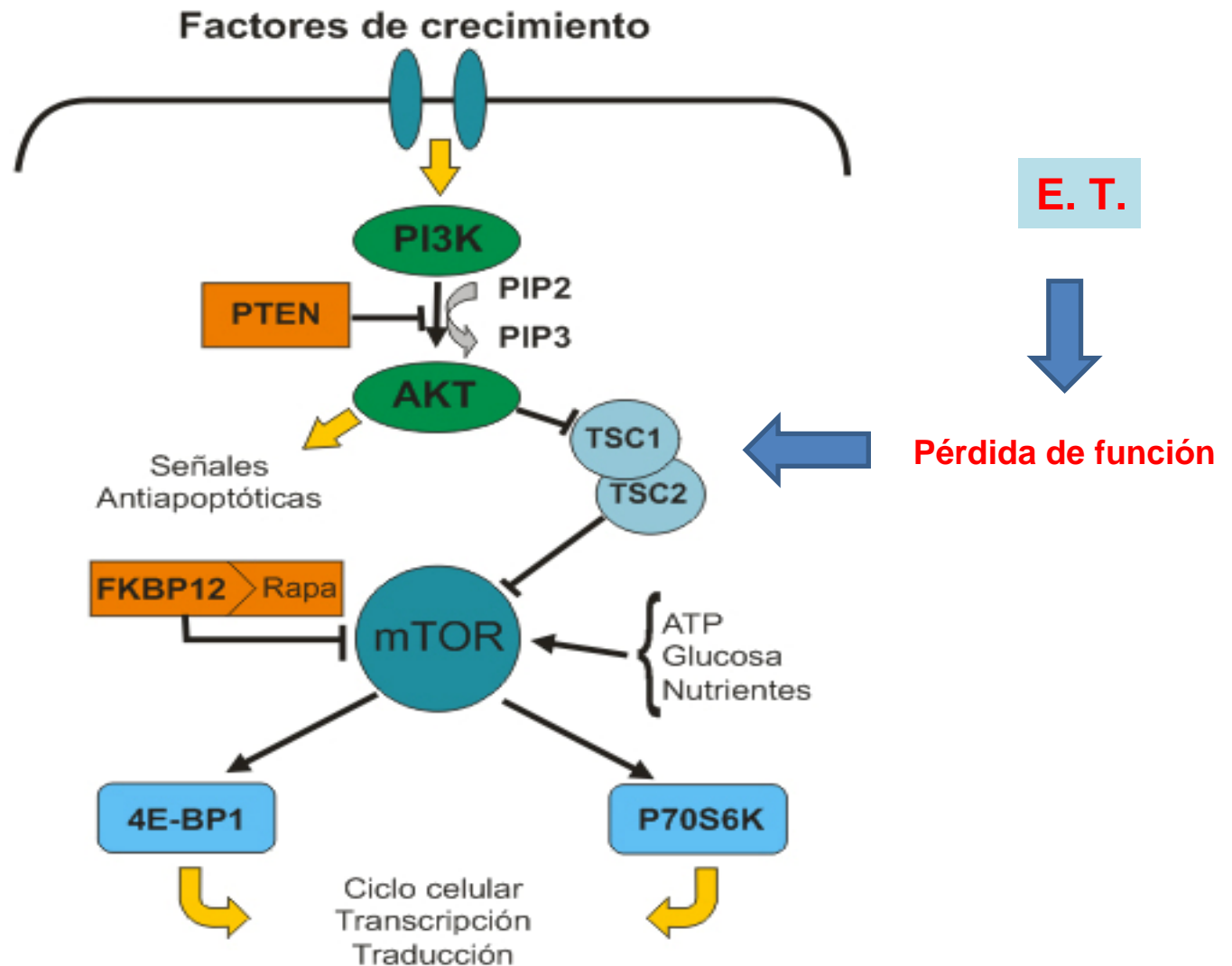
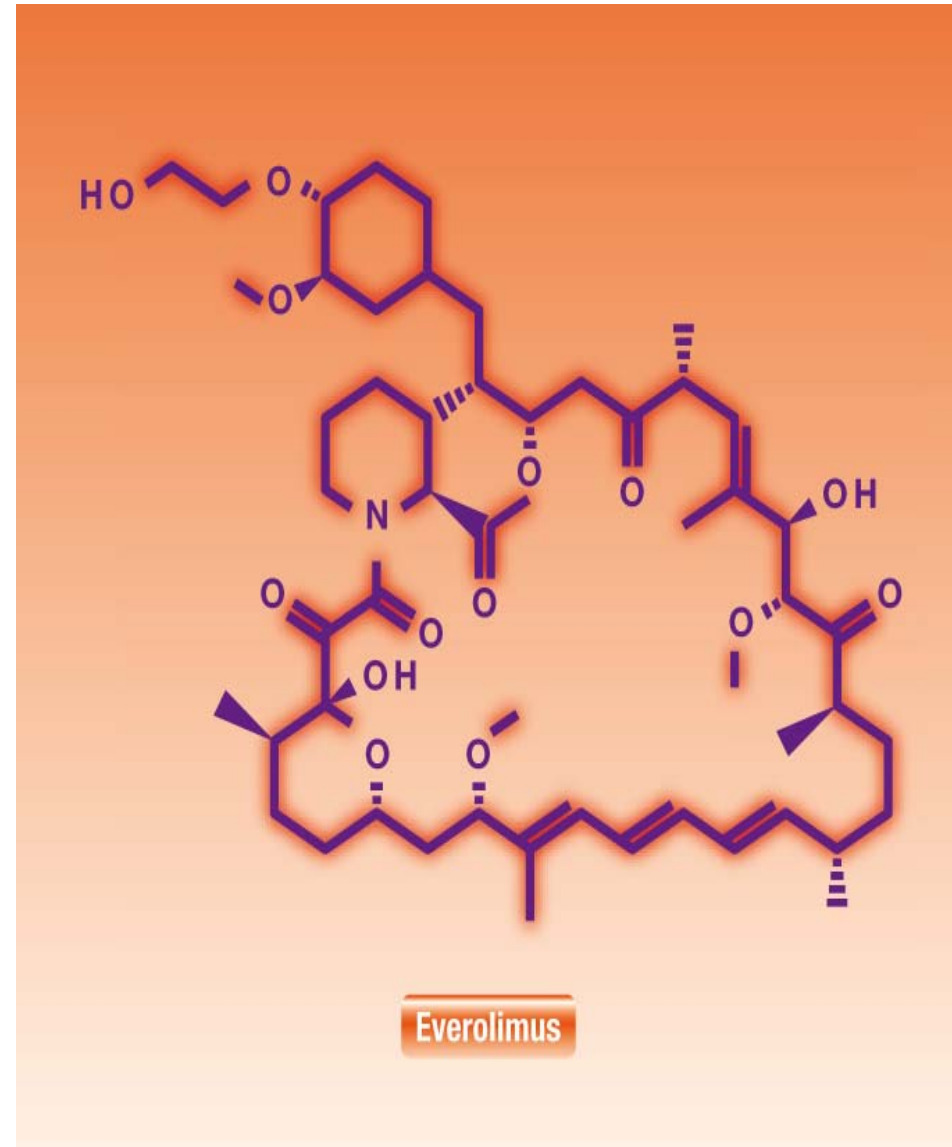


Figura 1. Vía de transducción de señales de mTOR (PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina en deleción en el cromosoma 10; TSC, complejo de la esclerosis tuberosa; mTOR, blanco de la rapamicina en los mamíferos; FKBP12, proteína fijadora de FK506 12; 4E-BP1, proteína fijadora de e1F4E 1; p70S6K, proteína p70 S6 cinasa)

EVEROLIMUS

- Derivado de la **rapamicina**
- Inhibe la vía m-TORC1
- Inhibidor de la señal de proliferación celular de las células hematopoyéticas y no hematopoyéticas
- Aprobado por la EMA para:
 - Profilaxis de rechazo en trasplante de riñón y cardíaco
 - En carcinoma renal
 - En E.T. con astrocitomas gigantes no operables
 - En E.T. con angiomiolipomas renales sintomáticos



TRATAMIENTO DE LOS ASTROCITOMAS GIGANTES CON EVEROLIMUS

Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis

Darcy A. Krueger, M.D., Ph.D., Marguerite M. Care, M.D., Katherine Holland, M.D., Ph.D., Karen Agricola, F.N.P., Cynthia Tudor, P.N.P., Prajakta Mangeshkar, M.S., Kimberly A. Wilson, M.S., Anna Byars, Ph.D., Tarek Sahmoud, M.D., Ph.D., and David Neal Franz, M.D.

N Engl J Med 2010; 363:1801-1811

Estudio en fase 2:

- 28 pacientes, mediana de edad 11 años (3-34). Dosis 3mg m²/24h durante 6 meses
- **R: reducción = o > del 30% en el 75% de pacientes y = o > del 50% en el 32%** con reducción significativa de los episodios convulsivos.
- Toxicidad: >30%: estomatitis, infecciones respiratorias, sinusitis, otitis media y s. febril. La mayoría grados 1-2. Ninguna muerte
- **Por estos resultados se aprobó para AG en pacientes no candidatos a la resección quirúrgica en EE UU, Canadá y Europa.** Dosis: basada en sc. para conseguir niveles valle de 5-10 ng/ml.

TRATAMIENTO DE LOS ASTROCITOMAS GIGANTES CON EVEROLIMUS

Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma.

[Krueger DA](#), [Care MM](#), [Agricola K](#), [Tudor C](#), [Mays M](#), [Franz DN](#).
[Neurology](#). 2013 Feb 5;80(6):574-80. doi:
10.1212/WNL.0b013e3182815428. Epub 2013 Jan 16.

Estudio de extensión:

- Dosis 5,3 mg/m²/día
- Duración media del tratamiento: 34,2 meses (4,7-47,1 meses)
- Reducción = o > 30% del tamaño inicial: 65-79% de pacientes
- Todos algún EA, la mayoría grados 1 o 2. Ninguno grado 4.
- Ninguno suspende el tratamiento
- Infecciones respiratorias, estomatitis, sinusitis, otitis media.

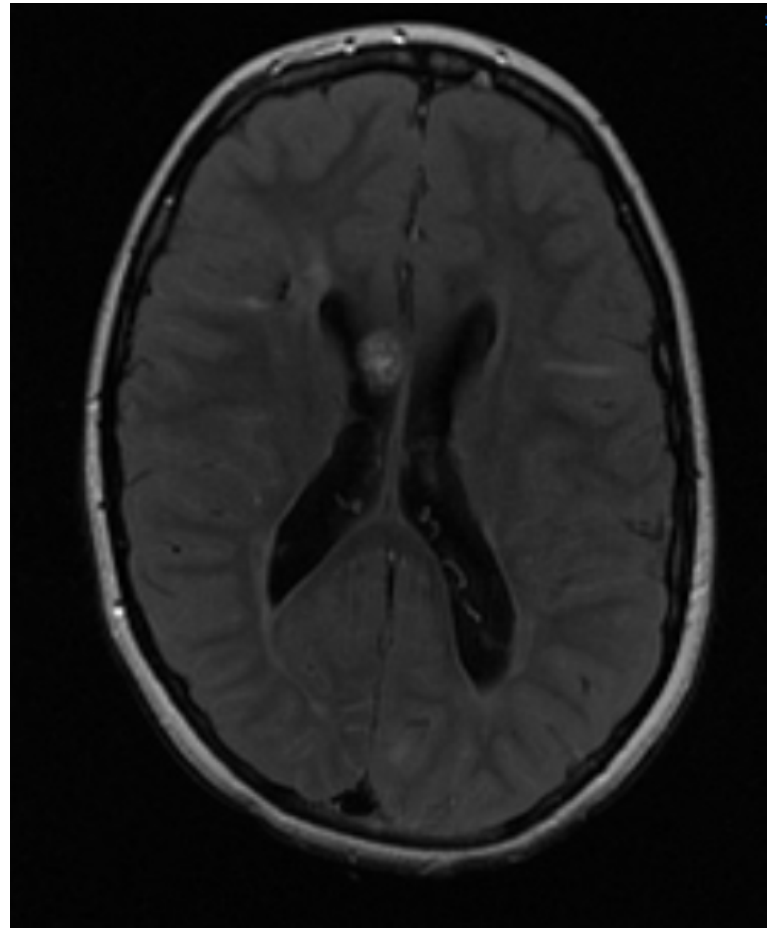
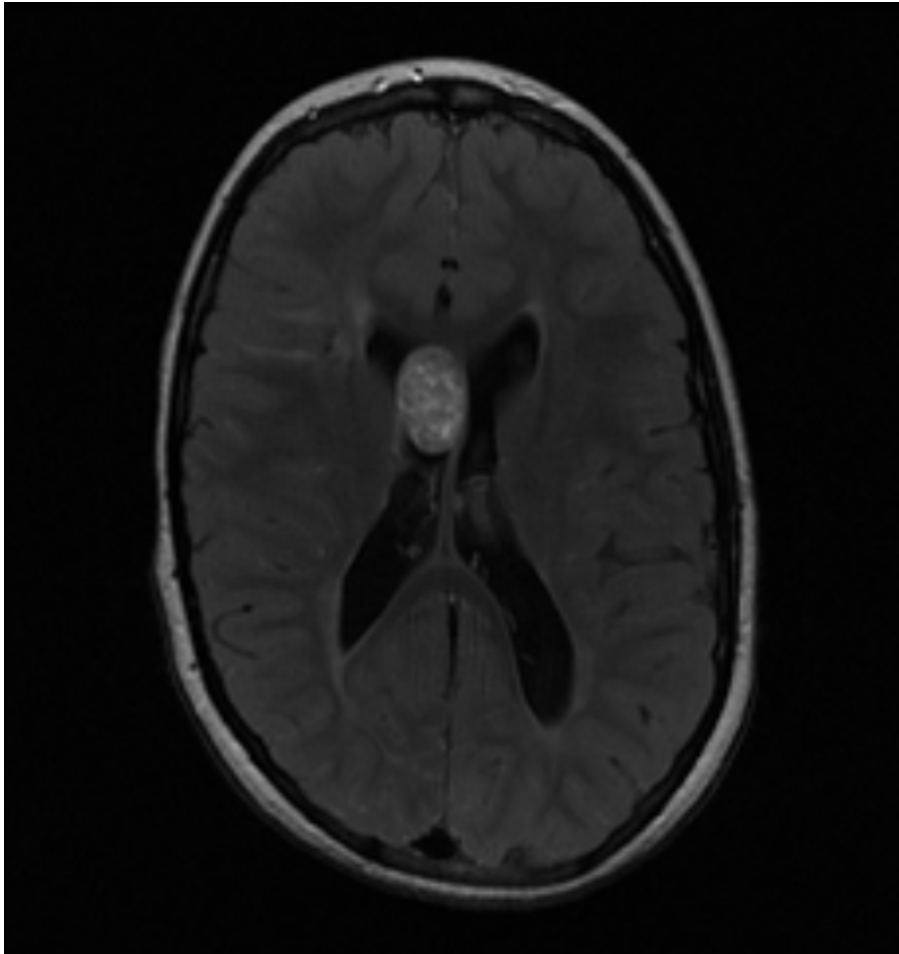
TRATAMIENTO DE LOS ASTROCITOMAS GIGANTES CON EVEROLIMUS

Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. [Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Lancet.](#) 2013 Jan 12;381(9861):125-32. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9. Epub 2012 Nov 14.

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229, USA. tsclinic@cchmc.org

- Estudio doble ciego, controlado, con placebo fase III**
- 117 pacientes de 24 centros (Europa, Canadá, Australia y EEUU.
- Dosis similares a los estudios previos
- Eficacia: reducción del 50% o más del tamaño en el 35 %, placebo 0%
- E.A.: la mayoría grados 1-2. Ninguna muerte. Grados 3-4: 3% GE y neumonía; 1%: s febril, infección respiratoria, deshidratación.
- 110 pacientes con lesiones cutáneas: 42% de RP con E. y 11% placebo
- 44 pacientes con angiomiolipomas renales: R 53% Everolimus 0%

ESTUDIO EXIT-1: REPUESTA DE ACG A LOS 3 MESES DE TRATAMIENTO CON EVEROLIMUS



TRATAMIENTO DE LOS ANGIOMIOLIPOMAS RENALES CON EVEROLIMUS

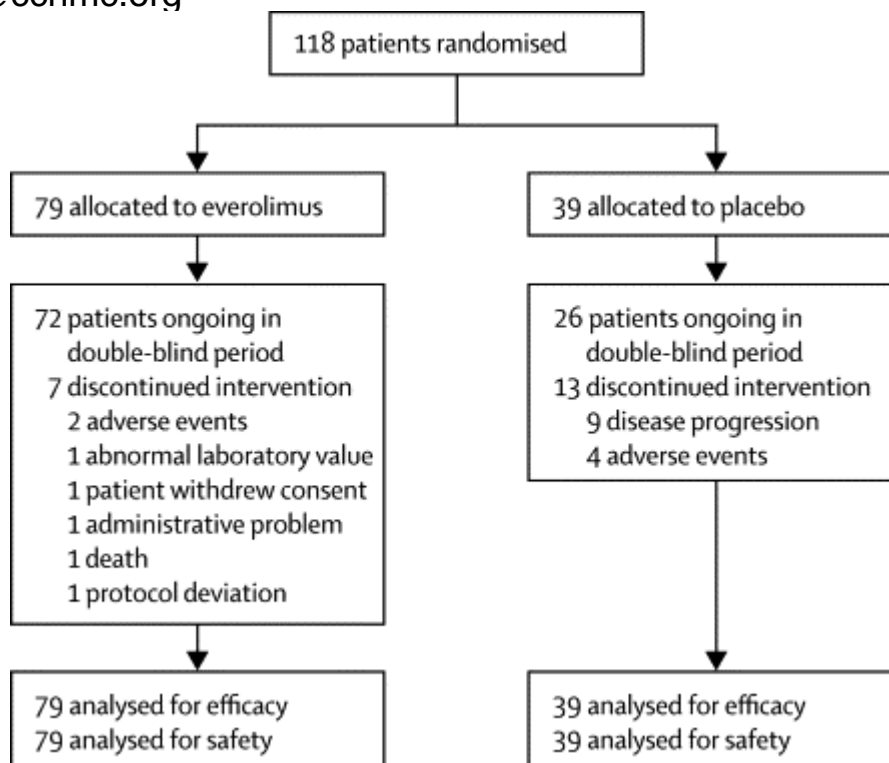
Sirolimus for angiomyolipomata in tuberous sclerosis or lymphangiomyomatosis. Bissler JJ. **N Engl J Med 2008; 358:140-51**

- Estudio abierto durante dos años. 25 pacientes adultos. **Los 25 reducían el volumen de los tumores en un 25% y mejoraba la funcionalidad respiratoria en los pulmonares a los 12 meses.** Este beneficio se reducía en parte al suspender el tratamiento
- Deducen que la inhibición de la vía m-TOR debería ser continua aunque a menor dosis
- EA: infecciones respiratorias grado 1 o 2. Diez tuvieron EA grado 3 y uno un grado 4 (convulsión)

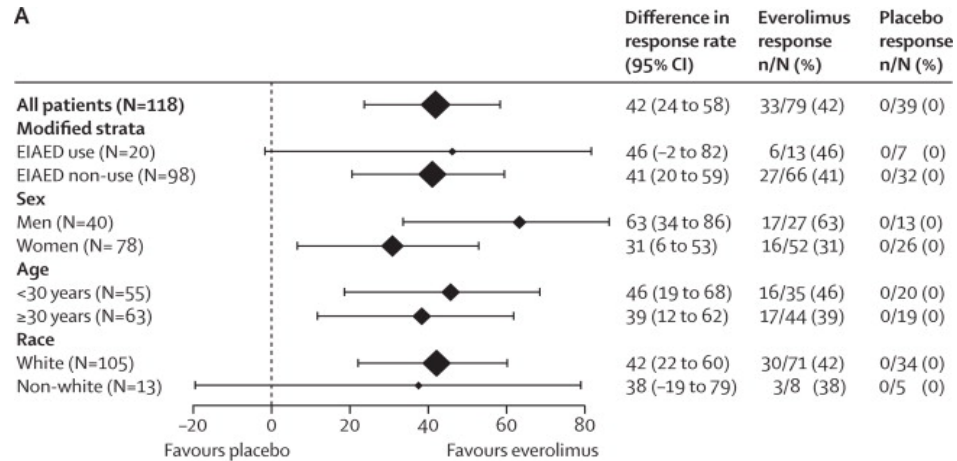
TRATAMIENTO DE LOS ANGIOMIOLIPOMAS RENALES CON EVEROLIMUS

Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. [Bissler JJ](#), [Kingswood JC](#), [Radzikowska ET](#) et al. [Lancet](#). 2013 Jan 10. pii: S0140-6736(12)61767-X. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X. [Epub ahead of print]

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA. Electronic address: john.bissler@cchmc.org



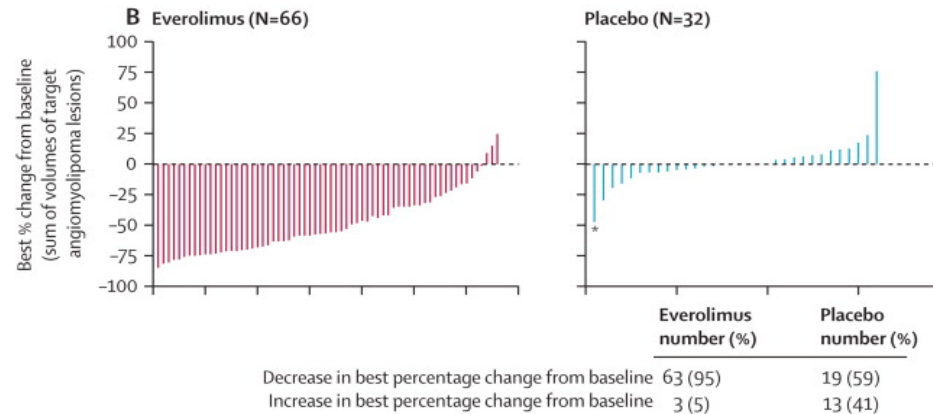
TRATAMIENTO DE LOS ANGIOMIOLIPOMAS RENALES CON EVEROLIMUS



Resultados:

respuesta al

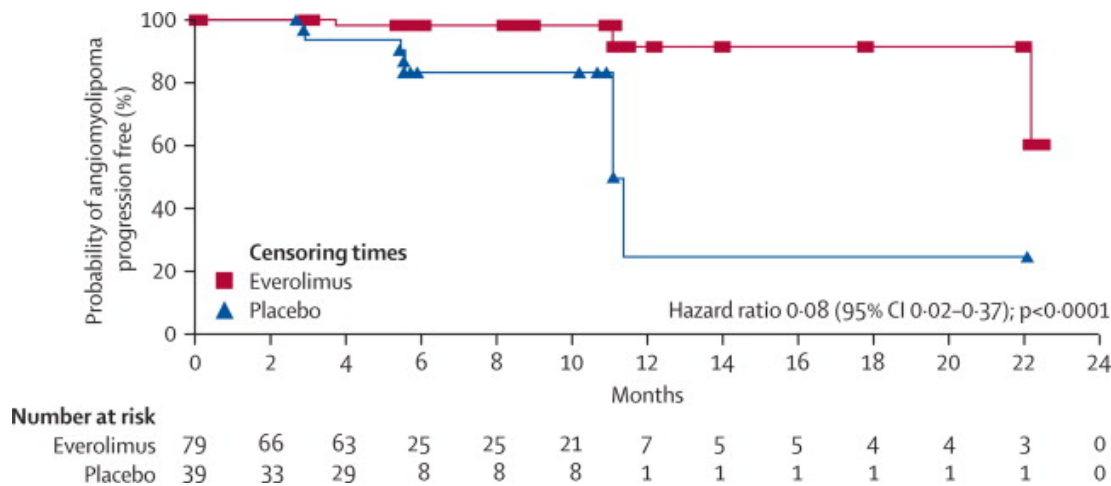
tratamiento: disminución de las lesiones en 50% o más en el 42% E y 0% en placebo



Objetivos secundarios: Mejoría de las lesiones cutáneas en un 25%

TRATAMIENTO DE LOS ANGIOMIOLIPOMAS RENALES CON EVEROLIMUS

Probabilidad de tiempo hasta progresión del tratamiento con everolimus



❑ Con everolimus: mediana no alcanzada

❑ Con placebo: mediana de 11,4 meses

❑ Aprobado para esta indicación por la FDA en 2012 y por la EMA en febrero de 2013

TRATAMIENTO DE LOS ANGIOMIOLIPOMAS RENALES CON EVEROLIMUS

EFFECTOS ADVERSOS

- Estomatitis, nasofaringitis, lesiones cutáneas acné-like, cefalea e hipercolesterolemia en = o > del 20% cada uno, la mayoría grados 1-2; grado 3 /4: 6% en E.
- Infecciones del tracto urinario o respiratorias en 65% con E. y 72% en el placebo
- 13% de amenorrea en el grupo E y 4% en el placebo
- EA con suspensión del fármaco*: 3 en E y 4 en el placebo

*Disminución del fósforo grado 2, hipersensibilidad grado 3, angioedema y broncoespasmo grado 3.

CONCLUSIONES

- ❑ Everolimus reduce el tamaño de los **astrocitomas gigantes** de la E.T. probado en ensayo fase III y está indicado en tumores no resecables.
- ❑ También puede reducir el tamaño de los **angiomiolipomas renales** con aceptable perfil de seguridad (probado en ensayo fase III) por lo que tiene la indicación por la EMA desde febrero de 2013
- ❑ Everolimus también puede mejorar otras afectaciones de la E.T. como la **pulmonar y la cutánea** aunque aún no se ha comprobado en ensayos clínicos

CONCLUSIONES

Cuestiones pendientes para resolver en futuros ensayos

- La duración óptima del tratamiento
- La dosis del mantenimiento
- Su extensión al tratamiento de otras manifestaciones como la pulmonar o la cutánea