

MANEJO DE LA AFECTACIÓN RENAL EN EL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA

Ana Gutiérrez Aguilar.
R1. Urología.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz





¿Qué sabemos sobre el Complejo Esclerosis Tuberosa?

ÍNDICE

1. Objetivos
2. Introducción
3. Peculiaridades genéticas
4. Manifestaciones clínicas
5. Criterios diagnósticos
6. Tratamiento
7. Papel del Urólogo
8. Conclusiones
9. Bibliografía



1. OBJETIVOS

- ✓ Exponer las distintas **manifestaciones renales** que pueden aparecer en el Complejo Esclerosis Tuberosa
- ✓ Aunar criterios para realizar **algoritmo diagnóstico de AML** renales
- ✓ Mostrar las **distintas opciones de tratamiento** que existen para tratar las manifestaciones renales en función del riesgo de sangrado de los AML renales.
- ✓ Presentar las distintas actualizaciones basadas en los nuevos ensayos clínicos acerca de la función de los **inhibidores de la vía m-TOR en el CET.**
- ✓ ¿Qué **papel tiene el Urólogo** en el CET?

Todo ello conlleva a facilitar un mejor conocimiento y manejo diagnóstico-terapéutico de la afectación renal del CET

2. INTRODUCCIÓN

- Es una enfermedad rara, hereditaria, multisistémica y con amplio espectro fenotípico
- Patología de carácter autosómico dominante, producida por una mutación en el gen TSC1 o TSC2, aunque en la mayoría de los casos se trata de una mutación esporádica
- Cursa con trastornos neurológicos, lesiones cutáneas y tendencia al desarrollo de hamartomas o tumores benignos en el SNC, retina, piel, pulmón, riñón y corazón principalmente.

¡En la edad adulta la afectación renal es la causante de la mayor morbimortalidad!

- Es la 2ª en frecuencia dentro del grupo de las facomatosis o síndromes neurocutáneos.
- Su prevalencia se estima en 1 caso por cada 6000 personas → En España existen unas 4400 personas afectadas y 2 millones en todo el mundo, afectando por igual a ambos sexos.

ESCLEROSIS TUBEROSA

skleros + tuber

Lesiones gruesas y firmes llamadas túberes que van calcificando y esclerotizando

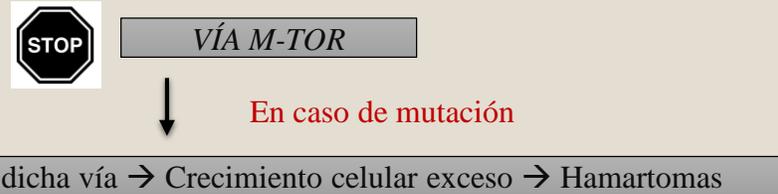
CRONOLOGÍA DE DATOS HISTÓRICOS EN EL ESTUDIO DEL CET

AÑO/FECHA	AUTOR	DESCRIPCIÓN HECHO HISTÓRICO
1835	Royer	1ª Imagen de angiofibroma facial
1874	Von Recklinghausen	Rabdomiomas cardíacos
1880	Bourneville	Lesiones cerebrales
1890	Balzer, Menetrier, Pringle	Adenoma sebáceo
1901	Pellizzi	Histología cerebral
1905	Perusini	Tubérculos corticales
1908	Voght	Triada clínica clásica
1913	Berg	Naturaleza hereditaria
1914	Schuster	Paciente sin retraso mental
1920	Van der Hoeve	Facomas retinianos
1924/1935	Marcus. Dalsgaard-Nielsen	Calcificaciones intracraneales
1932	McDonald-Earl	Manchas acrómicas
1967	Lagos, Gómez	Criterios diagnósticos
1969	Bundley, Evans	Mutación heterocigota de novo
1972	Doengani	Prevalencia
1992		Heterogeneidad genética, TSC1-TSC2
1993	Castroviejo	Incidencia de tumores cerebrales en niños
1996	Mcgrae, Hashimoto	Expresión segmentaria del CET
1997-1998	Van Slengtenhorst	Gen TSC1
1999	Verloef	Mosaicismo
2005	Kwiatowski	Evidencia de 2 genes para el CET
2006-2008	Crio, Curatolo	Proporción entre genes TSC1-TSC2
2008	Jansen	Relación genotipo/fenotipo
2009	De Vries	Estudio neurológico/psicológico

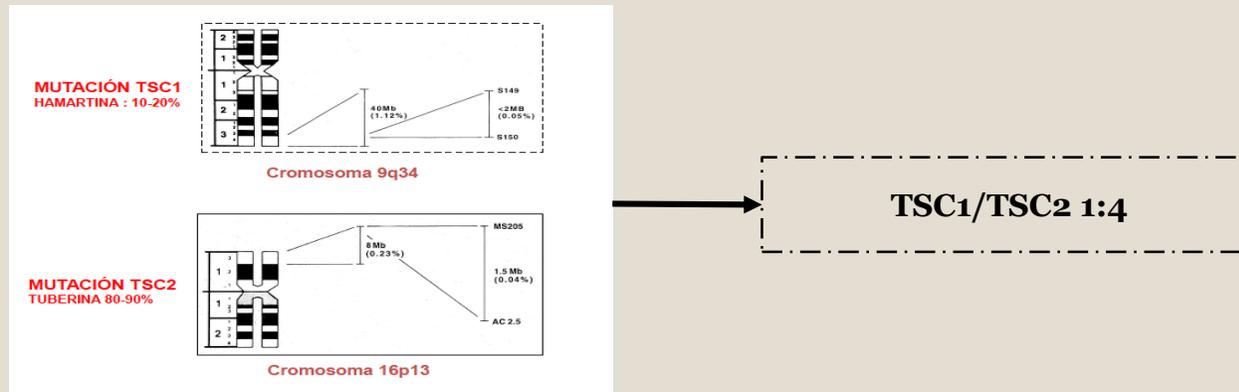
3. PECULIARIDADES GENÉTICAS

3.1 Diagnóstico genético difícil

- Herencia AD, donde el 85% de los individuos con diagnóstico definitivo, presentan una mutación identificable en uno de los dos genes TSC1 o TSC2, codificantes de hamartina y tuberina respectivamente



- Mosaicismo: presentan la mutación solo en una parte de las células, no identificándose en sangre en el 15% de los casos.
- La mayor parte de los casos son producidos por mutaciones de novo (65% a 85%)



	TSC1	TSC2
LOCALIZACIÓN	9q34	16p13.3
NÚMERO DE EXONES	23 (21 codificantes)	42 (41 codificantes)
PROTEÍNA	Hamartina	Tuberina
TASA DE DETECCIÓN DE MUTACIONES	12-19%	65-70%
DISTRIBUCIÓN DE LAS MUTACIONES	A lo largo de todo el gen. Cierta agrupación pero no puntos calientes definidos	A lo largo de todo el gen. Cierta agrupación pero no puntos calientes definidos
TIPOS DE MUTACIONES	Mutaciones inactivantes, casi todas nosense, framenshift & splice-site	Mutaciones inactivadoras de todo tipo incluyendo missense, deleciones inframe y grandes deleciones con reordenamiento que incluyen al gen PKD1. Pocas mutaciones recurrentes.

3. PECULIARIDADES GENÉTICAS

3.2 Expresividad variable

- La presencia de una mutación en uno de estos dos genes, ya sea heredada de uno de los progenitores o de *novo*, se asocia a una penetrancia completa, aunque con una expresividad variable.
- La correlación genotipo/fenotipo es débil, existiendo casos de familias con varios miembros portadores de la misma mutación que desarrollan cuadros clínicos muy variables.

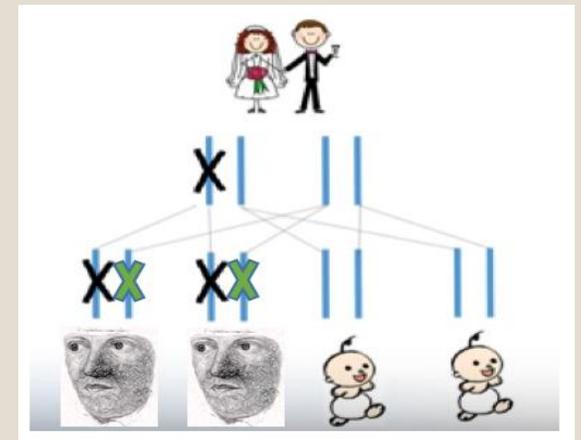
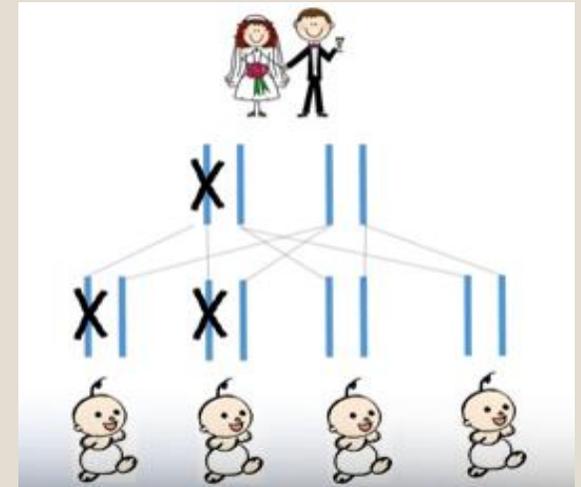
Hipótesis del doble hit de Knudson

La severidad de las distintas manifestaciones clínicas depende de la suma de 2 mutaciones

Generalmente los pacientes portadores de **mutaciones en el gen TSC2** presentan manifestaciones clínicas **más graves**, con mayor predisposición al desarrollo de tumores renales, discapacidad intelectual, epilepsia y trastornos del espectro autista.

▪ ESTUDIO MOLECULAR mediante técnica NGS:

- ✓ Sospecha diagnóstica de CET sin criterios clínicos definitivos
- ✓ Padres de un individuo afecto, una vez que se ha detectado la mutación en su hijo
- ✓ En ciertos casos para ampliar el asesoramiento genético a otros miembros de la familia que estén a riesgo



3. PECULIARIDADES GENÉTICAS

3.3 Asesoramiento genético

PROGENITOR AFECTADO CON MUTACIÓN IDENTIFICADA
<i>Diagnóstico prenatal convencional o diagnóstico genético preimplantacional</i>

PROGENITOR AFECTADO SIN MUTACIÓN IDENTIFICADA
<i>Estudios de imagen prenatal</i>

PROGENITORES NO AFECTADOS Y NO PORTADORES DE LA MUTACIÓN QUE FUE IDENTIFICADA EN UN HIJO AFECTO
Diagnóstico prenatal convencional (mediante biopsia de vellosidad corial o amniocentesis)

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1 Afectación dermatológica y dental

**MÁCULAS
HIPOMELANÓ
TICAS**



**ANGIOFIBROMA
S FACIALES**



**FIBROMAS
UNGUEALES**



**PLACAS DE
CHAGRIN**



**LESIONES EN
CONFETI**



**ANGIOFIBROMA
S Y PLACAS
FIBROSAS
CEFÁLICAS**

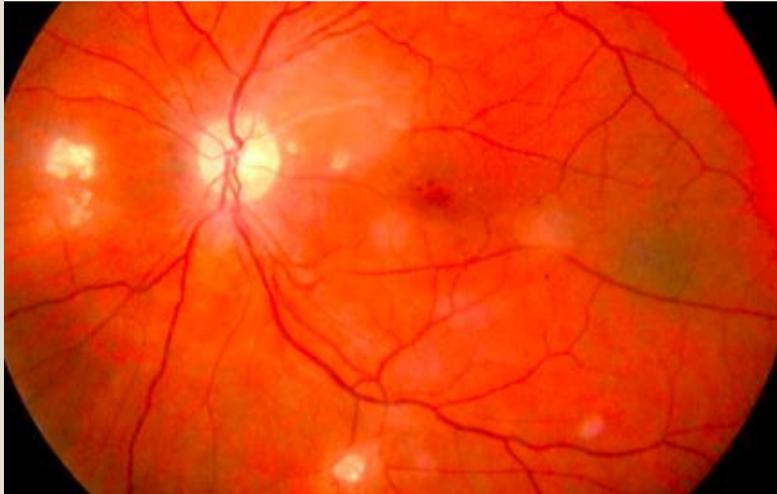


4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.2 Afectación oftalmológica

**HAMARTOMAS
ASTROCÍTICOS
RETINIANOS**

**PARCHEADO
ACROMÁTICO
DE LA RETINA**



4.2 Afectación cardiopulmonar

RABDOMIOMAS

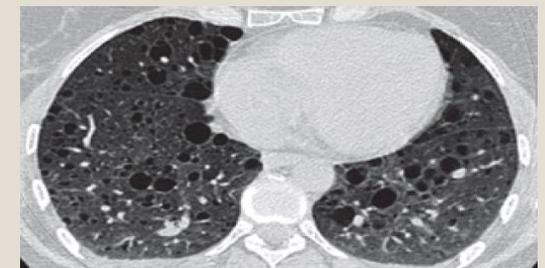
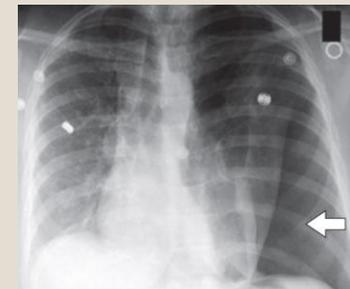
SÍNDROME DE WPW

**LESIONES
LIPOMATOSAS**

LINFANGIOLEIOMATOSIS

HBMM

**TUMOR PULMONAR
DE CÉLULAS CLARAS**



4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS



4.4 Afectación neurológica

TÚBERES CORTICALES

NÓDULOS SUBEPENDIMARIOS

ASTROCITOMA SUBEPENDIMARIO DE CÉLULAS GIGANTES (SEGA)

QUISTES ARACNOIDEOS

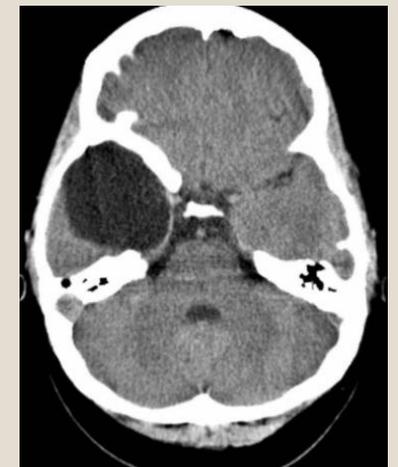
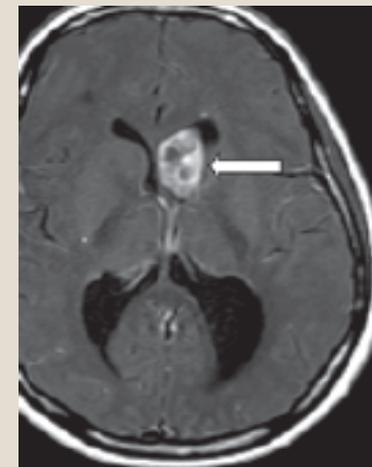
MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL

TUMORES DEL SN DISTINTOS A LOS SEGA

VASCULOPATÍA CEREBRAL

TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

EPILEPSIA



4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.5 Afectación renal

QUISTES RENALES

- **2º Manifestación renal** más frecuente afectando alrededor del 50% afectados.
- Asintomáticos, siendo más frecuentes y abundantes en los pacientes con mutación TSC2
- Dx diferencial con: pólipos renales hamartomatosos, carcinoma renal y AML renal atípico.

SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS

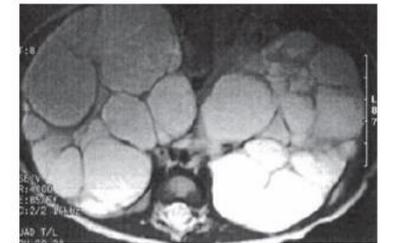
- Entre el **2% y el 3%** de los pacientes afectados
- Producido por una delección parcial o total del cromosoma 16 que afecta simultáneamente a los genes contiguos TSC2/PKD1
- Este síndrome ocasiona al nacer: nefromegalia quística severa, HTA e insuficiencia renal crónica terminal hacia la 2º o 3º década de la vida.

CARCINOMA RENAL

- Incidencia similar en pacientes con CET respecto a población general, residiendo la diferencia en la **edad de presentación**, pues en estos pacientes se presenta a una edad media de **28 años**.
- Variedad histológica: tumores de células claras, papilares, cromófbos y oncocitomas.



Ecografía de un paciente adulto con CET y escasos quistes corticales.



Resonancia magnética de riñones poliquisticos en niña de 6 meses con síndrome de genes contiguos TSC2/PKD1.



Tomografía computarizada que muestra una neoplasia de aspecto maligno en el riñón izquierdo

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.5 Afectación renal

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- Prevalencia de hasta el **25% en <25 años**
- Más frecuente en pacientes con mutaciones en gen TSC2, en los pacientes con más lesiones a nivel renal y en los pacientes con síndrome de genes contiguos
- Se aconseja tratamiento con ARA II y control de PA.

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

- **Factores que predisponen a su aparición** son: destrucción del parénquima renal por la presencia de AML y quistes en el tejido renal, juntamente con los tratamientos invasivos de los AML.
- El 40% de los pacientes con CET presentan ERC estadio 3 o > alrededor de los 45-54 años.

LITIASIS RENAL

- Los pacientes con CET pueden estar predispuestos a la nefrolitiasis por: propias manifestaciones de su enfermedad renal, como por tratamiento antiepiléptico → **¡TOPIRAMATO!** → conduce a hipocitraturia → aumenta riesgo de nefrolitiasis.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.5 Afectación renal

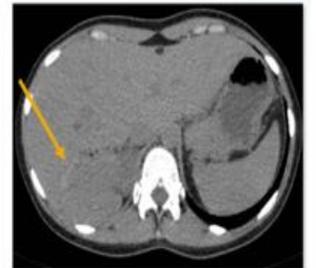
ANGIOMIOLIPOMAS

- Tumor **mesenquimatoso benigno** constituido por: tejido adiposo + células musculares lisas fusiformes y epiteloideas + vasos sanguíneos de pared gruesa anómalos
- **Manifestación renal más frecuente del CET**, encontrándose en el 70-90% de los adultos
- **Segunda década de la vida** y están presentes en la mayoría de los adultos como AML múltiples y bilaterales.
- Generalmente son **asintomáticos**, pero pueden producir complicaciones → hemorragia espontánea o la hematuria y, mas raramente, en casos de AML muy abundantes, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal.
- El **riesgo de ruptura y hemorragia espontánea** se relaciona con el crecimiento progresivo, el tamaño y el grado de vascularización del AML, siendo especialmente frecuente cuando éste supera los 4 cm y presenta un diámetro aneurismático mayor de 0,5 cm.
- **La segunda causa de morbilidad** de los AML es la invasión del tejido renal normal, que puede producir insuficiencia renal.

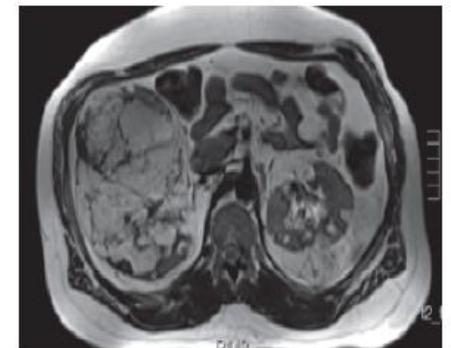
**Hasta un 10% de pacientes con CET : hemorragia retroperitoneal “masiva” (Sd de Wunderlich)
TRIADA DE LENK: Dolor en flanco+ hematuria+ masa palpable**



Lesión renal derecha con grasa correspondiente a AML



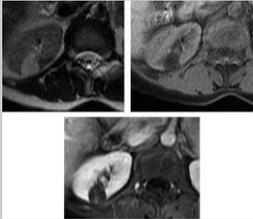
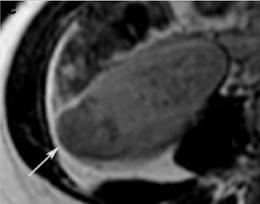
Lengüeta hiperdensa perirrenal sugestiva de sangrado agudo



AML gigante en RMN

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.5.2 Tipo de angiomiolipomas, peculiaridades radiológicas y diagnóstico diferencial

TIPOS DE AML		DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
<p>AML clásico (rico en grasa)</p> 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Carcinoma renal de células claras</u> (puede presentar: calcio, halo hipoecoico y quistes intratumorales, mientras que el AML en ecografía es hiperecogénico y con sombra acústica) ▪ <u>Lipomas y liposarcomas retroperitoneales</u> (se diferencian porque no son masas no-dependientes del riñón, por tanto puede ser útil identificar el origen de la arteria nutricia) ▪ <u>Otros:</u> Tumor de Wilms, teratoma
<p>AML atípico (pobre en grasa)</p> <p>RM: en T2 es hipointenso</p> 	<p><u>AML hiperatenuante</u> (mayor componente muscular) TC hiperatenuante</p> <p><u>AML isoatenuante</u> TC isoatenuante</p> <p><u>AML con quistes epiteliales</u> (grasa inexistente) TC hiperdenso</p> <p><u>AML epiteloide</u> (puede malignizar)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumores renales pequeños <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oncocitoma ▪ Metástasis ▪ Otros: linfoma, adenoma metanéfrico, leiomioma ▪ Tumor renal papilar (es de realce tardío, mientras que el AML es de realce precoz) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cáncer renal multiquístico <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quiste multiloculado ▪ Nefroma quístico ▪ Tumor mixto epitelial y estromal <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumor sarcomatoide ▪ Carcinoma de células claras de alto grado

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.5.3 Características diferenciales entre angiomiolipomas esporádicos y asociados a Complejo Esclerosis Tuberosa

CARACTERÍSTICAS	AML ESPORÁDICOS (80%)	AML ASOCIADOS A CET (20%)
Edad de presentación	4 ^o -5 ^o década de la vida	2 ^o -3 ^o década (incluso el primer año de vida)
Sexo	Más frecuentes en mujeres	Ambos sexos (cierto predominio en mujeres)
Características	Solitario y unilateral. Menor tamaño	Múltiples y bilaterales. Más grandes
Crecimiento	Lento 0,19 cm/año	Rápido 1,25 cm/año
Frecuencia de sangrado	Baja	Alta (sobre todo si >4cm o microaneurismas >5 mm)
Transformación maligna	Muy rara	Rara (sucede en AML epiteloide)



Angiomiolipoma esporádico



Angiomiolipoma asociado a CET

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.6 Manifestaciones clínicas del CET según la edad de aparición más frecuente

	CUT	NEURO	TAND	RE	CARD	OFTAL	OTRAS
ETAPA FETAL-NEONATAL		Displasias corticales			Rabdomiomas cardíacos		
ETAPA DEL LACTANTE-PREESCOLAR	Manchas hipomelanóticas	Epilepsia SEN-SEGA	Retraso psicomotor Trastornos de la comunicaciónn	AML renales		Hamartomas retinianos	AML extrarrenales
ETAPA ESCOLAR	Angiofibromas Placa de Chagrín	SEN-SEGA	Déicit cognitivo T. aprendizaje TDAH T.emocional	AML renales			AML extrarreaeles
ETAPA ADOLESCENTE-ADULTO	Fibromas ungueales Fositas dentales						LAM



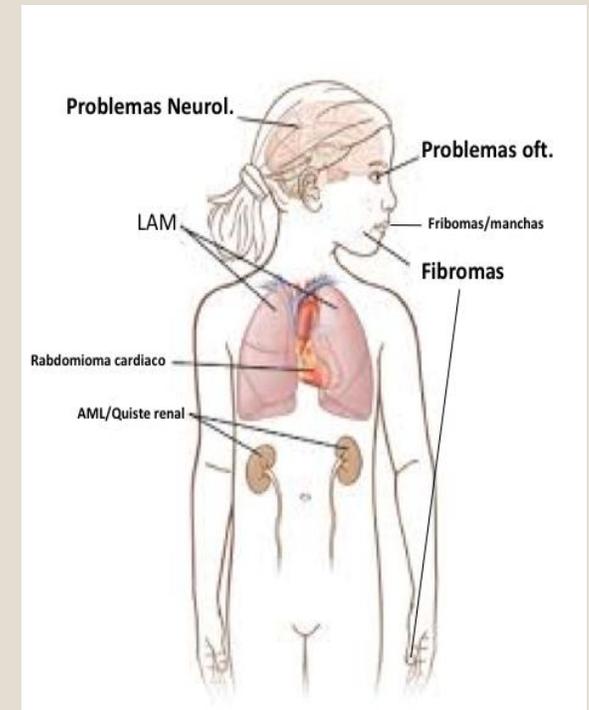
5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS



5.1 Diagnóstico clínico

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MAYORES	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MENORES
Máculas hipomelanóticas (3 o >, al menos de 5 mm de diámetro)	Lesiones cutáneas tipo confeti
Angiofibromas (3 o >) o placa cefálica fibrosa	Manchas del esmalte dental (> de 3)
Fibromas ungueales (2 o >)	Fibromas gingivales (2 o >)
Placa de Chagrin	Manchas acrómicas retinianas
Hamartomas retinianos múltiples	Quistes renales múltiples
Displasias corticales (incluyen túberes y líneas de migración radial en la sustancia blanca)	Hamartomas extrarrenales
Nódulos subependimarios	
Astrocitoma subependimario de células gigantes	
Rabdomioma cardíaco	
Lingangioleiomatosis	
Angiomiolipomas (2 o >)	

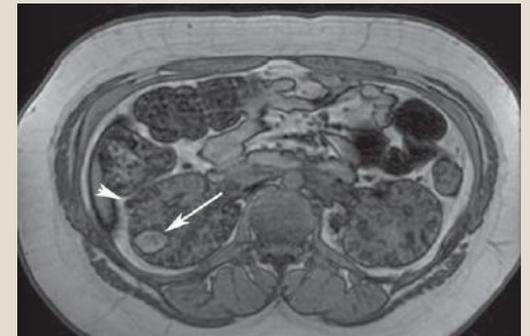
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: 2 criterios mayores o 1 mayor + 2 o más criterios menores.
DIAGNÓSTICO POSIBLE: 1 criterio mayor o 2 o más criterios menores



5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS



5.2 Algoritmo diagnóstico de los angiomiolipomas



6. TRATAMIENTO



INHIBIDORES DE LA VÍA mTOR →

1º OPCIÓN

EMBOLIZACIÓN →

2º OPCIÓN

CIRUGÍA RENAL →

3º OPCIÓN

OBSERVACIÓN →

SOLO EN AML DE BUEN PX



European
Association
of Urology

6. TRATAMIENTO



6.1 Inhibidores de la vía m-TOR y antiangiogénicos: EVEROLIMUS

- ↓ **Reducen** el volumen del tumor y riesgo de progresión
- ✓ Recomendado su uso en → SEGAS, control de crisis epilépticas refractarias, LAM, angiofibromas faciales y trastornos neuroconductuales
- ✗ **Eventos adversos:** estomatitis, diarrea, úlceras aftosas, nasofaringitis, hipercolesterolemia, hipofosfatemia, amenorrea, neumonitis no infecciosa y mayor susceptibilidad a las infecciones.
- ⚠ Especial **precaución** en pacientes con FG < 45 ml/min o con insuficiencia hepática. Si sometido previa embolización, esperar 6 meses.
- 👍 Antes de comenzar el tratamiento se recomienda controlar

- Función renal
- Glucosa sérica en ayunas
- Colesterol y TG
- Hemograma completo

Tratamiento de pacientes > 18 años con AML renal asociado con CET que presentan riesgo de complicaciones:

1. Sangrado previo asociado a AML
2. Tumor en crecimiento progresivo: > **3 cm** de diámetro o múltiples o bilaterales
3. Microaneurismas > 5 mm

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

THE LANCET

Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

John J Bissler, J Christopher Kingswood, Elzbieta Radzikowska, Bernard A Zonnenberg, Michael Frost, Elena Belousova, Matthias Sauter, Norio Nonomura, Susanne Brakemeier, Petrus J de Vries, Vicky H Whittemore, David Chen, Tarek Sahmoud, Gaurav Shah, Jeremie Lincy, David Lebwahl, Klemens Budde

Summary

Background Angiomyolipomas are slow-growing tumours associated with constitutive activation of mammalian target of rapamycin (mTOR), and are common in patients with tuberous sclerosis complex and sporadic lymphangiomyomatosis. The insidious growth of these tumours predisposes patients to serious complications including retroperitoneal haemorrhage and impaired renal function. Everolimus, a rapamycin derivative, inhibits the mTOR pathway by acting on the mTOR complex 1. We compared the angiomyolipoma response rate on everolimus with placebo in patients with tuberous sclerosis or sporadic lymphangiomyomatosis-associated angiomyolipoma.

Methods In this double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, patients aged 18 years or older with at least one angiomyolipoma 3 cm or larger in its longest diameter (defined by radiological assessment) and a definite diagnosis of tuberous sclerosis or sporadic lymphangiomyomatosis were randomly assigned, in a 2:1 fashion with the use of an interactive web response system, to receive oral everolimus 10 mg per day or placebo. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with confirmed angiomyolipoma response of at least a 50% reduction in total volume of target angiomyolipomas relative to baseline. This study is registered with ClinicalTrials.gov number NCT00790400.

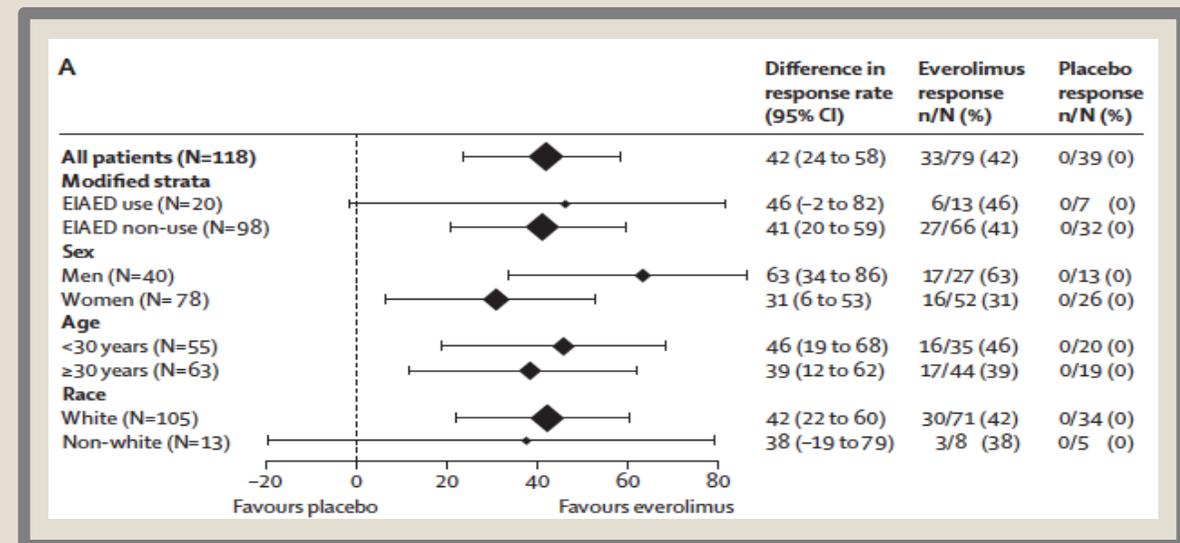
Results 118 patients (median age 31.0 years; IQR 18.0–61.0) from 24 centres in 11 countries were randomly assigned to receive everolimus (n=79) or placebo (n=39). At the data cutoff, double-blind treatment was ongoing for 98 patients; two main reasons for discontinuation were disease progression (nine placebo patients) followed by adverse events (two everolimus patients; four placebo patients). The angiomyolipoma response rate was 42% (33 of 79 [95% CI 31–53%]) for everolimus and 0% (0 of 39 [0–9%]) for placebo (response rate difference 42% [24–58%]; one-sided Cochran-Mantel-Haenszel test p<0.0001). The most common adverse events in the everolimus and placebo groups were stomatitis (48% [38 of 79], 8% [3 of 39], respectively), nasopharyngitis (24% [19 of 79] and 31% [12 of 39]), and acne-like skin lesions (22% [17 of 79] and 5% [2 of 39]).

Interpretation Everolimus reduced angiomyolipoma volume with an acceptable safety profile, suggesting it could be a potential treatment for angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis.

Funding Novartis Pharmaceuticals.

Compara eficacia de Everolimus vs Placebo en pacientes tratados durante 6 meses

- **Seguimiento:** 2 años
- **Pacientes:** >18 años con al menos 1 AML de >3 cm y CET o LAM
 - **Objetivo:** reducción volumen tumoral del 50%
- **Conclusión:** se recomienda el uso de Everolimus como primera línea para tratar AML renales asintomáticos en crecimiento de = o >3 cm



RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS



RESEARCH ARTICLE

Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study

John J. Bissler^{1*}, J. Chris Kingswood², Elzbieta Radzikowska³, Bernard A. Zonnenberg⁴, Elena Belousova⁵, Michael D. Frost⁶, Matthias Sauter⁷, Susanne Brakemeier⁸, Petrus J. de Vries⁹, Noah Berkowitz¹⁰, Maurizio Voi¹¹, Severine Peyrard¹¹, Klemens Budde⁸

Estudio de extensión del EXIST-2 para evaluar la respuesta y seguridad a largo plazo de Everolimus

- **Seguimiento:** 46,9 m
- **Tasa de respuesta aún mejor:** 58% (cutánea/SEGA > 50%)
- **Conclusión:** se objetiva una tasa de respuesta aún mejor cuando mantenemos la medicación a dosis de 10 mg

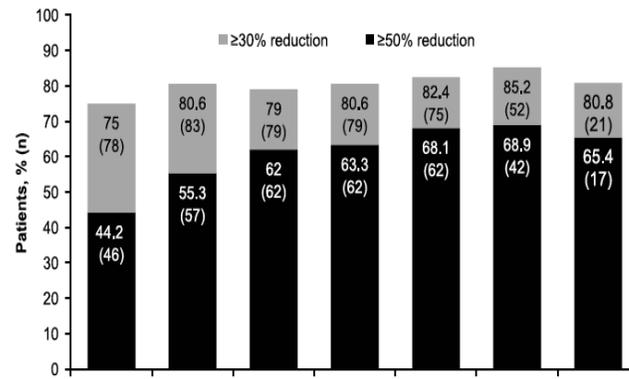
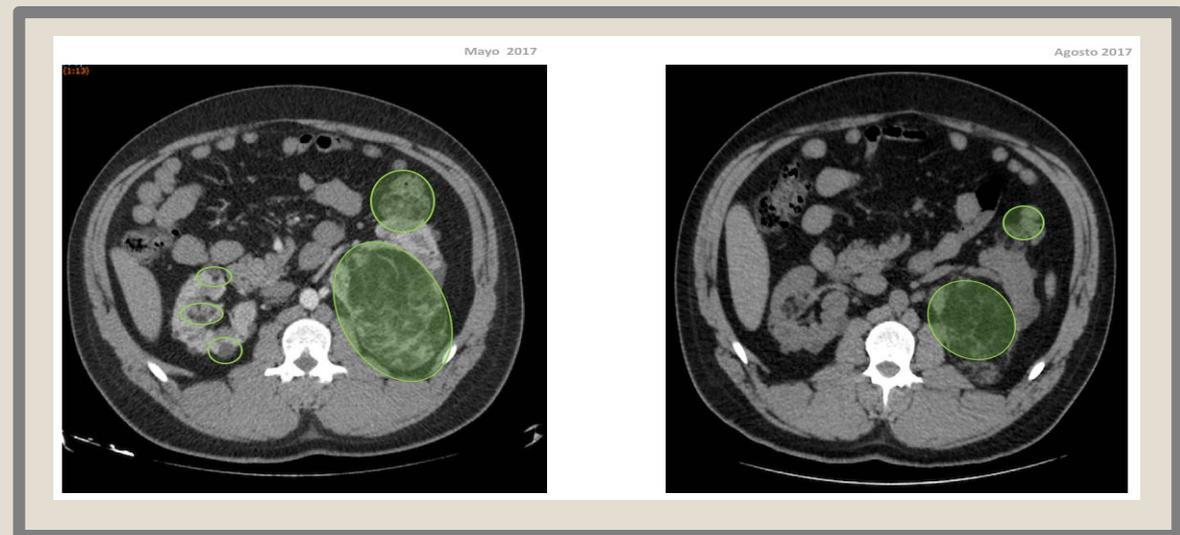


Fig 3. Renal angiomyolipoma response rate with everolimus over time.



RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS



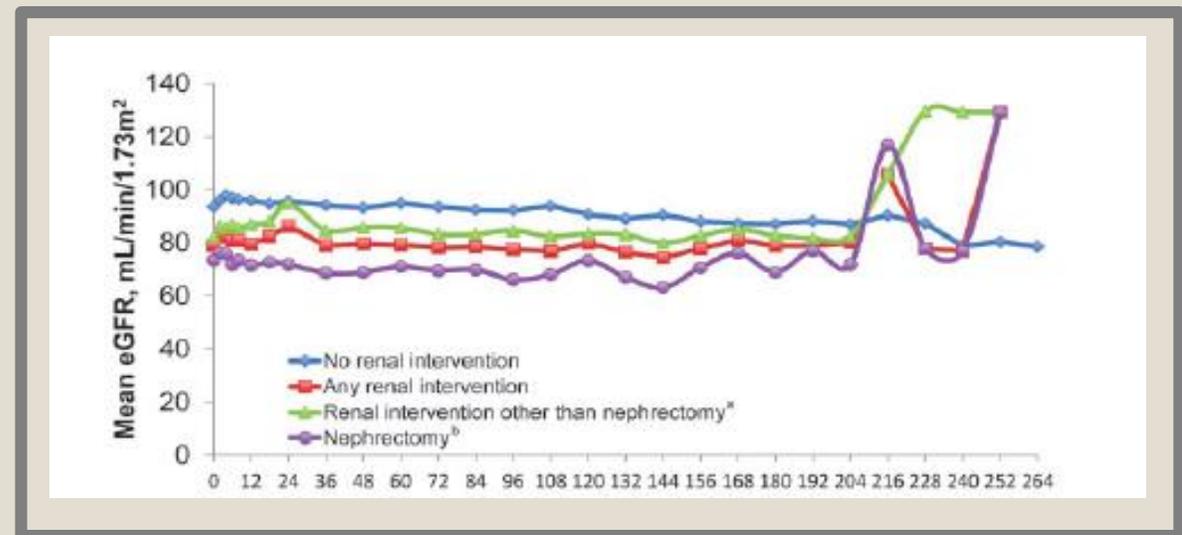
Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2

John J. Bissler¹, Klemens Budde², Matthias Sauter³, David N. Franz⁴, Bernard A. Zonnenberg⁵, Michael D. Frost⁶, Elena Belousova⁷, Noah Berkowitz⁸, Antonia Ridolfi⁹ and J. Christopher Kingswood¹⁰

¹St. Jude Children's Research Hospital and Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, TN, USA, ²Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany, ³Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany, ⁴Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, ⁵Universitair Medisch Centrum Utrecht, The Netherlands, ⁶Minnesota Epilepsy Group, St. Paul, MN, USA, ⁷Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russian Federation, ⁸Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA, ⁹Novartis Pharmaceuticals S.A.S., Rueil-Malmaison, France and ¹⁰Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK

Efecto de Everolimus sobre la función renal en pacientes con CET

- **Objetivo:** evaluar los efectos a largo plazo de everolimus sobre la función renal durante 4 años de tratamiento, analizados en los estudios de Fase 3 EXIST-1 y EXIST-2
- **Conclusión:** el uso de Everolimus no parece ser nefrotóxico en pacientes con SEG o AML renal asociado a CET, y puede preservar la función renal en la mayoría de los pacientes.



RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS



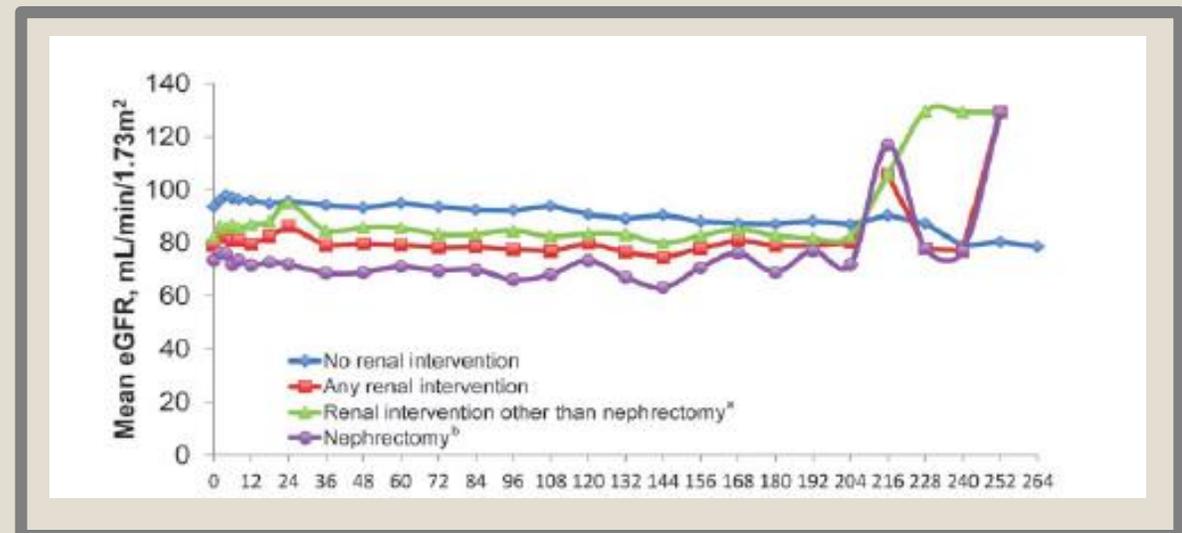
Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST-1 and EXIST-2

John J. Bissler¹, Klemens Budde², Matthias Sauter³, David N. Franz⁴, Bernard A. Zonnenberg⁵, Michael D. Frost⁶, Elena Belousova⁷, Noah Berkowitz⁸, Antonia Ridolfi⁹ and J. Christopher Kingswood¹⁰

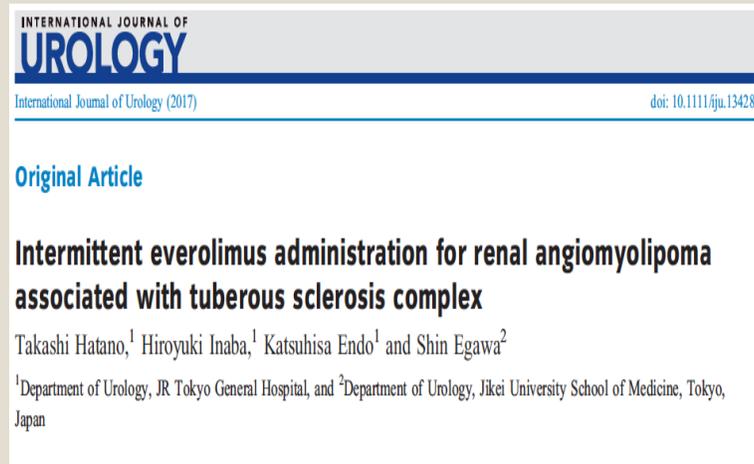
¹St. Jude Children's Research Hospital and Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, TN, USA, ²Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany, ³Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany, ⁴Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA, ⁵Universitair Medisch Centrum Utrecht, The Netherlands, ⁶Minnesota Epilepsy Group, St. Paul, MN, USA, ⁷Moscow Research and Clinical Institute of Pediatrics, Moscow, Russian Federation, ⁸Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, USA, ⁹Novartis Pharmaceuticals S.A.S., Rueil-Malmaison, France and ¹⁰Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK

Efecto de Everolimus sobre la función renal en pacientes con CET

- **Objetivo:** evaluar los efectos a largo plazo de everolimus sobre la función renal durante 4 años de tratamiento, analizados en los estudios de Fase 3 EXIST-1 y EXIST-2
- **Conclusión:** el uso de Everolimus no parece ser nefrotóxico en pacientes con SEG o AML renal asociado a CET, y puede preservar la función renal en la mayoría de los pacientes.



¿CUÁNTO TIEMPO SE DEBE PROLONGAR EL TRATAMIENTO? ¿A QUÉ DOSIS?



A panel de expertos: dosis 10 mg/24h indefinido.

- Algunos autores proponen reducir dosis/interrupción temporal de mTOR una vez alcanzado el efecto deseado → reducir coste y evitar efectos secundarios
 - Respuesta estable a partir del año de tratamiento (<4cm)
 - Reintroducción de medicación cuando el volumen crece >70% del volumen inicial

¡La primera analítica debe ser a las 2 semanas de un cambio de dosis o introducción de fármaco!



Luego cada 4-6 meses

6. TRATAMIENTO



6.2 Embolización selectiva de la arteria renal

PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA

- ✓ Hemorragia aguda (S. de Wunderlich)
- ✓ Rotura aguda asociada a embarazo
- ✓ Si están contraindicados inhibidores de la vía mTOR

SEGUNDA OPCIÓN TERAPÉUTICA

- ✓ Prevenir sangrado en AML asociados a CET
- ✓ No posibilidad de cirugía conservadora de nefronas

TASA DE COMPLICACIONES (10%)



Absceso renal (+++)

Dificultad respiratoria
Anemia

Sd. Postembolización (35%): dolor+fiebre+leucocitosis

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS



EUROPEAN UROLOGY 55 (2009) 1155-1162

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Kidney Cancer

Renal Angiomyolipoma: Long-term Results Following Selective Arterial Embolization[☆]

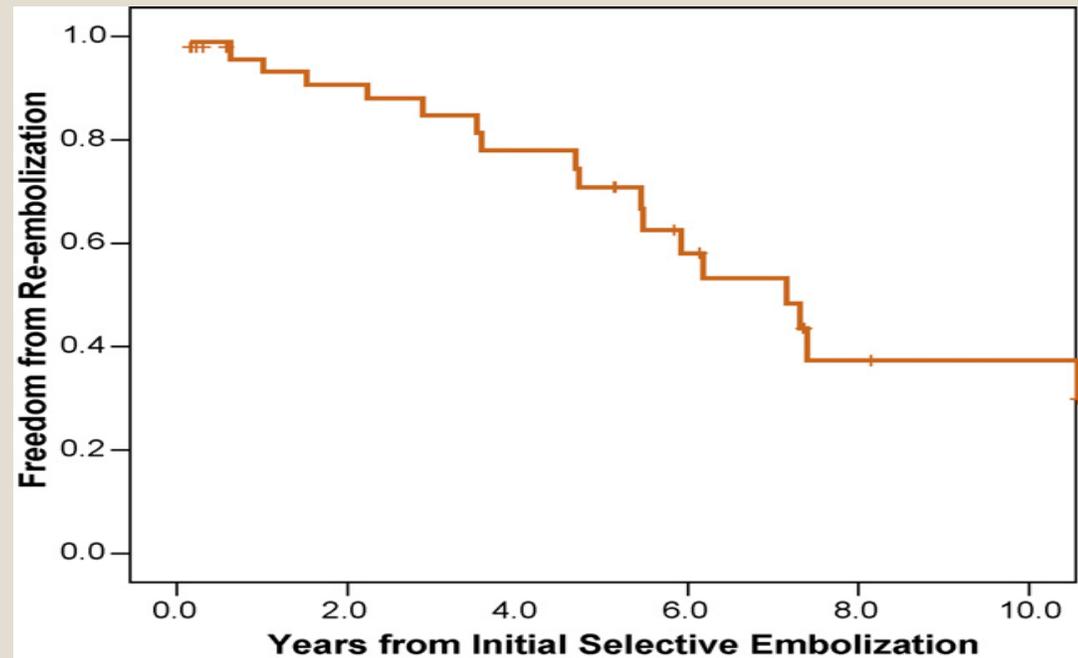
Jacob Ramon^a, Uri Rimon^b, Alex Garniek^b, Gil Golan^b, Paul Bensaid^b, Noam D. Kitrey^a,
Andrei Nadu^a, Zohar A. Dotan^{a,*}

^aDepartment of Urology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

^bDepartment of Radiology, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

1/3 precisa re-embolización a largo plazo

↓
¡Suele ser a los 4 años!



6. TRATAMIENTO



6.3 Cirugía renal

PRIMERA OPCIÓN TERAPÉUTICA

- ✓ Sospecha de malignidad con biopsia no concluyente → AML con bajo contenido en grasa y crecimiento >0,5 cm/año
- ✓ AML asociados con trombo tumoral en la vena renal, vena cava inferior y aurícula derecha

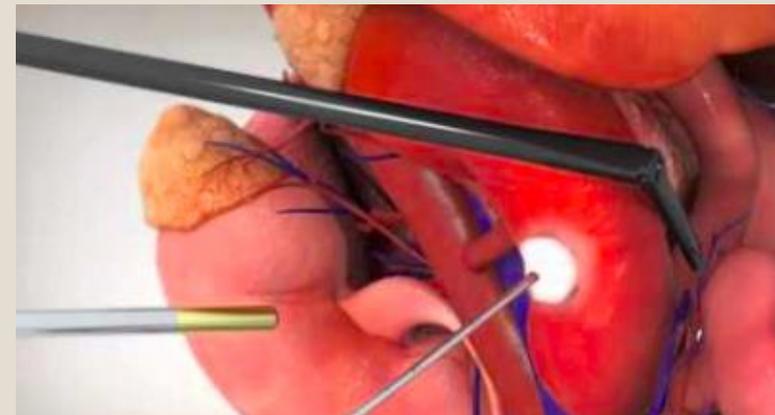
TERCERA OPCIÓN TERAPÉUTICA

- ✓ AML asociados a CET con riesgo desangrado (13%)

Radiofrecuencia percutánea/Crioablación

- ✓ Masas renales sólidas 1-3 cm
- ✓ AML renales < a 4cm, sin complicaciones hemorrágicas
 - ✓ Lesiones múltiples
 - ✓ Pacientes pluripatológicos

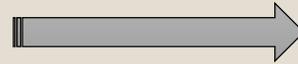
Faltan datos para establecerse por encima de la embolización



6. TRATAMIENTO

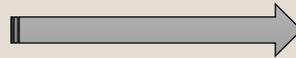
6.4 Observación

Pacientes con AML <2 cm



Cada **3-4** años con ecografía renal

Pacientes con AML 2 a 4 cm



Todos los años con ecografía renal

Pacientes con AML > 4 cm que no se someten a cirugía



Ecografía renal en **6 meses** y luego anualmente

Variantes epiteloides que no se resecan quirúrgicamente



Ecografía renal en **6 meses** y luego anualmente

6. TRATAMIENTO

6.5 Recomendaciones para el seguimiento del paciente con CET

**CONTROL PA +
ANALITICA
COMPLETA**

**REVISIÓN
NEUROLÓGICA
MEDIANTE RMN**

**REVISIÓN
PULMONAR
MEDIANTE TACAR**

**REVISIÓN
DERMATOLÓGICA
+ DENTAL ANUAL**

**REVISIÓN
CARDÍACA
MEDIANTE ECG Y
ECOCARDIOGRAMA**

**REVISIÓN
OFTALMOLÓGICA**



**MONITORIZAR
NIVELES DE
EVEROLIMUS A LOS 2-
4-6-9-12 MESES Y
DESPUÉS DE FORMA
ANUAL**



6. TRATAMIENTO



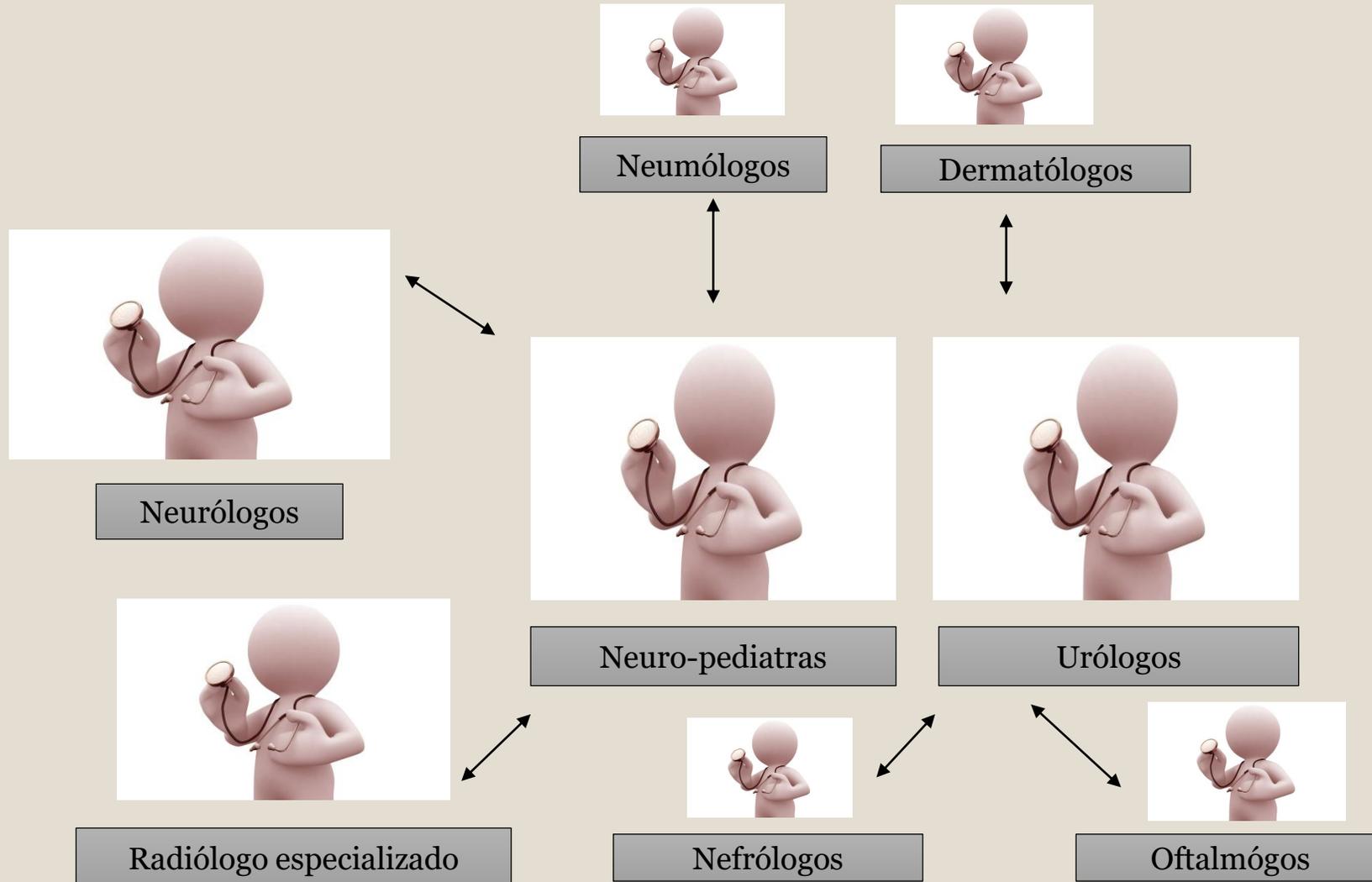
6.5.1 Seguimiento radiológico de la afectación renal en el CET

En **niños** → *ECOGRAFÍA y RMN*

En **adultos** → *ECOGRAFÍA Y RMN*

- **TC:** > sensibilidad que RMN para detectar *microaneurismas*
- **RMN:** siempre que sea posible
- **TC sin contraste, seguido de TAC bifásico con contraste (ases arterial y venosa):** si hay síntomas que sugieran *sangrado*
- **Si filtrado < o igual a 30 ml/min:** no realizar RMN con gadolinio
- **Quistes renales:** no requieren seguimiento específico
- **Excesivo número de lesiones:** medir el volumen renal global para seguimiento
- **Sospecha radiológica malignidad** → BIOPSIA → seguimiento habitual
- **Sospecha radiológica malignidad no biopsiada** → control cada 6 meses

7. PAPEL DEL URÓLOGO



Coordinador en adulto: Urólogo

Consulta específica: Uro-oncología, experiencia en manejo de los antiangiogénicos, 20 min por paciente

Función del coordinador: transferencia a etapa adulto, supervisar circuito CET, derivación a especialista

Función del Comité: tratamiento integral del paciente, optimizar consultas y pruebas de imagen, actualización de evidencia científica, reuniones periódicas.

8. CONCLUSIONES



- ✓ El **diagnóstico** de CET se basa en criterios clínicos y/o los resultados del estudio genético
- ✓ La **prueba de imagen** de elección para la confirmación del diagnóstico del CET es la **RMN**.
- ✓ Los **inhibidores de la vía m-TOR** que actúan a nivel sistémico como Everolimus son activos en el CET a nivel **renal, cerebral, cutáneo y pulmonar**.
- ✓ **Everolimus** se considera como **primera opción** terapéutica en el tratamiento del AML asociado a CET con **riesgo de sangrado** (>3cm, microaneurismas >5mm, bilaterales o en crecimiento).
- ✓ El CET precisa para su correcta atención a un **equipo multidisciplinar**, por lo que el papel del **urólogo** debe ser central en esta patología.
- ✓ El CET es una **Enfermedad rara** pero.....



RARAS PERO

NO INVISIBLES

JUNTOS SOMOS FUERTES, JUNTOS SOMOS VISIBLES

9. BIBLIOGRAFÍA

- Cockerell I et al. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: patients' and parents' knowledge and routines for renal follow-up- a questionnaire study. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 39
- Rentz AM et al. Burden of renal angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis complex: results of a patient and caregiver survey. *J Patient Rep Outcomes.* 2018; 2 (1): 30.
- Boronat S, Sábado C, Vendrell T. Complejo Esclerosis Tuberosa. Grupo de trabajo sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimorfomatosos. 2015; 1: 1-34
- Farach LS, Pearson DA, Woodhouse JP, et al. Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatr Neurol* 2019; 96:58.
- Brissler JJ et al. Tuberous sclerosis complex exhibits a new renal cystogenic mechanism. *Physiol Rep.* 2019; 7 (2): 1-39.
- Annear et al. Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Expert Recommendations for Provision of Coordinated Care. *Front Neurol.* 2019; 10: 1116.
- Amin S, Lux A, Calder N, et al. Causes of mortality in individuals with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59:612.
- Bissler JJ et al. Effect of everolimus on renal function in patients with tuberous sclerosis complex: evidence from EXIST -1 and EXIST-2. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2019; 34 (6): 1-9
- Ortega C, Giménez A. Everolimus en angiomiolipoma renal asociado al complejo de esclerosis tuberosa. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. 2015
- Málaga-Dieguez L et al. Early manifestations of renal disease in patients with tuberous sclerosis complex. *Inter Jour of Neph and Ren Disea.* 2017; 10: 91-95
- Janssens P et al. Renal progression factors in Young patients with tuberous sclerosis complex: a retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33 (11): 1-9
- Von Ranke FM et al. Imaging of tuberous sclerosis complex: a pictorial review. *Radiol Bras.* 2017; 50 (1): 1-7
- Macaya A, Torra R. Recomendaciones para el manejo multidisciplinar del complejo esclerosis tuberosa. *Med Clin Bar.* 2016: 1-7
- Gómez M, Vargas JA. Esclerosis Tuberosa. *Rev Médic Sin.* 2019; 4 (3): 21-37
- Ariceta G et al. Recomendaciones de manejo de la afectación renal en el complejo Esclerosis Tuberosa. *Rev Soc Esp Nef.* 2019: 1-10
- Quesada JF, Alonso MC. Complejo Esclerosis Tuberosa. *Ed Cont Lab Clín.* 2015; 27 (1): 1-15
- Song X et al. Everolimus compliance and persistence among tuberous Sclerosis Complex patients with renal angiomyolipoma or subependymal giant cell astrocytoma. *Current medical Research and Opinion.* 2019; 35 (6): 1-19
- Wataya-Kaneda M et al. Tuberous sclerosis complex: Recent advances in manifestations and therapy. *Int J Urol.* 2017; 24 (9): 1-11



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN