



# Uso de everolimus en la epilepsia refractaria asociada a Complejo de Esclerosis Tuberosa. Reporte de caso y revisión de la literatura.

Palabras clave: "everolimus; esclerosis tuberosa; epilepsia refractaria; reporte de caso"

Hernández Cristal\*, Ortega E\*, Flores E\*, Venta J\*, Solorzano E, Rodríguez V\*, León L\*.

\*Departamento de Neurología Pediátrica CMN "20 de noviembre" ISSSTE.

## INTRODUCCIÓN

El Complejo de Esclerosis Tuberosa (CET) es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación de los genes TSC1 y TSC2, el cual se caracteriza por la aparición de hamartomas en diferentes órganos. Se ha demostrado que la activación de mTOR puede resultar en una mayor neuroexcitabilidad produciendo crisis. La epilepsia en esta facomatosis se presenta hasta en el 75% como de tipo refractario y de inicio focal.

El everolimus es un fármaco inhibidor de la vía mTOR que es utilizado en el tratamiento de angiomiolipomas y astrocitomas subependimarios de células gigantes, y que ha demostrado eficacia como tratamiento de tercera línea en crisis refractarias de inicio focal, con o sin evolución a tónico-clónicas bilaterales en pacientes con CET.

## OBJETIVO

Evaluando la respuesta al tratamiento con everolimus en el control de crisis generalizadas de nuestro paciente con CET, ya que su uso actualmente está aprobado como tratamiento de tercera línea de la epilepsia refractaria únicamente con crisis de inicio focal, por lo que se pretende valorar si también hay una adecuada respuesta en aquellos pacientes que presentan epilepsia refractaria con crisis generalizadas.

## REPORTE DE CASO

Masculino de 8 años que inicia a los 18 meses de edad con epilepsia refractaria asociada a CET. En el curso de su padecimiento ha presentado diferentes tipos de crisis, siendo en su mayoría de tipo atónicas y tónicas generalizadas, llegando a evolucionar a estado epiléptico. Se mantiene en tratamiento con valproato de magnesio, levetiracetam, topiramato y cannabidiol sin lograr un control satisfactorio de las crisis, presentando a los 8 años hasta 180 crisis atónicas y 7 crisis tónico-generalizadas por día, por lo que se inicia everolimus a 5.5 mg/m<sup>2</sup>SC/día con reducción de las crisis en más del 50% (60 crisis/día). A la exploración cuenta con discapacidad intelectual severa, angiofibroma facial y manchas hipomelanocíticas (Fig.1), resto de la exploración sin alteraciones. EEG con múltiples paroxismos generalizados de puntas, polipuntas, ondas agudas y ondas lentas (Fig.3). La resonancia magnética muestra nódulos subependimarios, túberes cortico-subcorticales bilaterales y bandas radiales (Fig.2).



Fig 1. Mancha hipocrómica >5mm en mejilla izquierda. (Se obtuvo consentimiento informado del tutor).

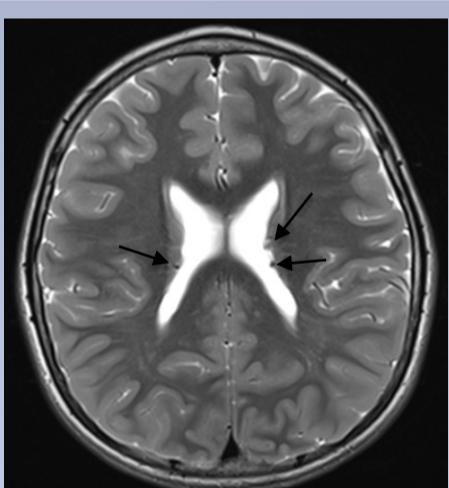


Fig 2. Imágenes nodulillares hipointensas en las paredes de ambos ventrículos laterales, correspondientes a nódulos subependimarios.

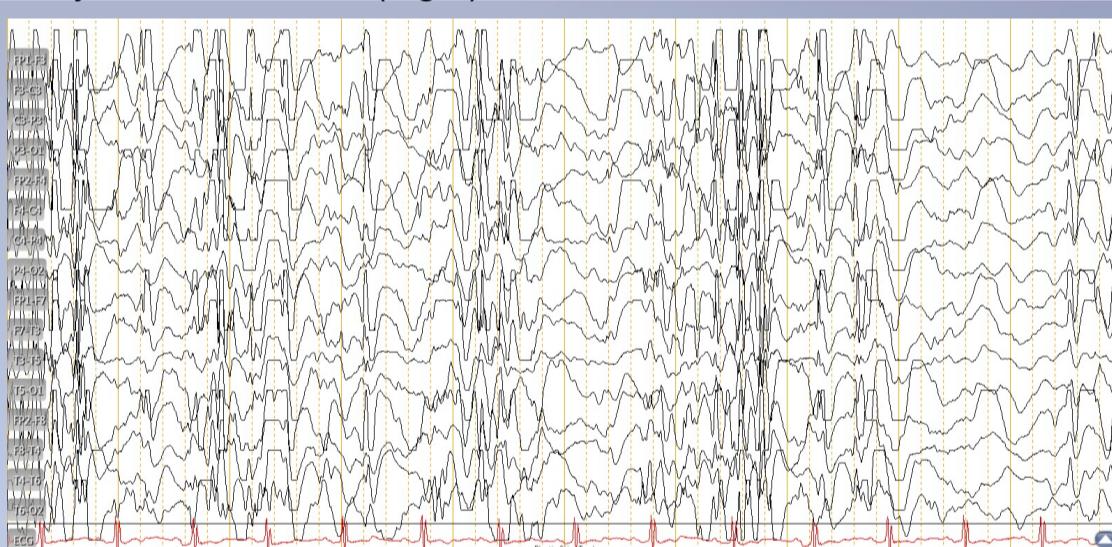


Fig 3. EEG con actividad epileptiforme previamente descrita.

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la epilepsia en pacientes con CET suele ser desafiante. Se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas con fármacos inhibidores de la vía mTOR. El ensayo Exist-3 demostró que el everolimus produjo una reducción sostenida de hasta el 40% de las crisis refractarias de tipo focal con o sin evolución a tónico clónicas bilaterales en pacientes con CET, sobre todo con alta exposición de everolimus entre 9-15 ng/ml; si bien las crisis que nuestro paciente presenta son de tipo atónicas y tónicas generalizadas, se logró la reducción en el número de crisis mayor al 50%. Sus niveles aún permanecen en rangos de baja exposición con 7.6 ng/ml (3-8 ng/ml) lo que nos permitirá más adelante aumentar la dosis a 9 mg/m<sup>2</sup>sc (dosis alta) en búsqueda de un mayor control de crisis.

## CONCLUSIONES

En este trabajo se muestra la adecuada respuesta al tratamiento con everolimus que tuvo nuestro paciente con epilepsia refractaria asociada CET, respecto a la disminución en la frecuencia de sus crisis focales. A pesar de que el uso de everolimus está aprobado actualmente para epilepsia refractaria con crisis focales, la introducción de los inhibidores de mTOR es reciente y continua en estudio, por lo que no se descarta que más adelante pueda aprobarse en pacientes con CET y epilepsia refractaria con crisis generalizadas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Management of epilepsy associated with Tuberous Sclerosis Complex: updated clinical recommendations. Journal of the European Pediatric Neurology Society. 2018;22(5):738-748.
- Curatolo P, Franz D, Lawson J, et al. Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with Tuberous Sclerosis Complex: post-hoc analysis of the phase 3 Exist-3 trial. The Lancet Child & Adolescent Health. 2018;2(7):495-504.
- Yapici Z, Ikeda H, Polster T, et al. Berkowitz N, Voi M, Peyrard S, Pelov D, Franz DN. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (Exist-3): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet. 2016;388:2153-2163.