Trabajo original

https://doi.org/10.22379/24224022149

Acta Neurológica Colombiana

Uso de anticonvulsivantes en epilepsia secundaria a gliomas en adultos: serie de casos

Antiepileptic drugs use in adults with glioma - associated epilepsy: case series

Germán Reyes-Botero (1), Luis Fermín Naranjo (1), Vladimir Tobón (1), César Franco (1), Juan Felipe Álvarez (2), Hernán Barrientos (3).

RESUMEN

Introducción: la mayoría de gliomas difusos de bajo grado y un gran porcentaje de gliomas de alto grado desarrollan epilepsia en la historia natural de la enfermedad. Los anticonvulsivantes permiten el control de la epilepsia en la gran mayoría de pacientes con gliomas. Sin embargo, la politerapia anticonvulsivante es necesaria en aproximadamente 1/3 de casos, lo que puede potenciar la incidencia de efectos adversos neurocognitivos y afectar la calidad de vida.

Objetivo: establecer la frecuencia de epilepsia y el uso de anticonvulsivantes en un grupo de pacientes adultos con gliomas difusos que acuden a la consulta externa del Instituto Neurológico de Colombia.

Pacientes y métodos: estudio tipo serie de casos descriptivo retrospectivo que incluyó pacientes adultos con diagnóstico de glioma difuso con confirmación histológica atendidos en consulta externa entre agosto 2014 y enero 2016. Las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y terapéuticas fueron analizadas mediante estadística descriptiva y se utilizó el test exacto de Fisher para comparación de variables.

Resultados: se incluyeron 42 pacientes (edad promedio 41 años, rango 15-71) incluyendo 15 gliomas grado II (7 astrocitoma, 4 oligodendroglioma, 2 gliomas mixtos, 2 gliomas no especificados) y 27 gliomas de alto grado (14 glioblastoma, 8 astrocitoma III, 3 oligodendroglioma, 2 gliomas mixtos). Durante la evolución de la enfermedad 36 (85 %) pacientes presentaron epilepsia sintomática. Las convulsiones fueron la manifestación clínica inicial en 28 (66 %) de casos siendo significativamente más frecuente en gliomas de bajo grado (93 % bajo grado vs. 51 % alto grado, p=0,07). El uso de monoterapia anticonvulsivante fue reportada en 23 casos (63 %). En el grupo de gliomas de bajo grado, solo 40 % respondieron a terapia con 1 solo medicamento, requiriendo politerapia más frecuentemente que los gliomas de alto grado (9 de 15 bajo grado vs. 4 de 21 alto grado, p=0,01) mientras que en gliomas de alto grado fue tratada con monoterapia en 80 %.

Conclusión: la epilepsia fue más frecuente en gliomas de bajo grado y este grupo requirió politerapia en la mayoría de casos comparado a gliomas de alto grado. Es necesario optimizar la terapia anticonvulsivante en pacientes con gliomas identificando los grupos de riesgo de pobre respuesta y evitando el uso de politerapia en aquellos con alta probabilidad de buena respuesta a la monoterapia.

PALABRAS CLAVES: glioma, glioblastoma, epilepsia, tratamiento, radioterapia, anticonvulsivantes, epilepsia refractaria. (DeCS).

Contribución de los autores

Germán Reyes-Botero: Diseño, recolección de datos y redacción del manuscrito.

Luis Fermín Naranjo, Vladimir Tobón, César Franco, Juan Felipe Álvarez, Hernán Barrientos: Redacción y revisión del manuscrito.

(1) Departamento de Neurología Clínica, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

(2) Unidad de Epilepsia, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

(3) Departamento de Neurocirugía, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

Recibido 29/03/17. Aceptado: 23/08/17.

Correspondencia: Germán Reyes-Botero, germanreyes77@hotmail.com

SUMMARY

Introduction: Seizures are frequent as initial symptom in low grade gliomas and it occurs commonly in follow-up in high grade glioma. Antiepileptic drugs achieve seizure control in most of cases. However, in aproximately 1/3 of cases multiple antiepileptic drugs are needed which could increase neurocognitive side effects and impair quality of life.

Objectives: To establish frequency of seizures and antiepileptic drugs use in a group of patients with diffuse brain gliomas at the outpatient neurology department.

Patients and methods: Retrospective, descriptive case series of adult patients with brain diffuse glioma confirmed by histological criteria. Clinical data was analised by descriptive statistics and Fisher's test was used to compare variables.

Results: We included 42 patients (age average 41 years, range 15-71) 15 grade II gliomas (7 astrocitoma, 4 oligodendroglioma, 2 mixed gliomas, 2 gliomas not specified) and 27 high-grade gliomas (14 glioblastoma, 8 astrocitoma III, 3 oligodendroglioma, 2 mixed gliomas). During follow-up 36 (85%) of patients had seizures and it was the initial symptom in 28 (66%) of cases significantly more frequent in low-grade gliomas (93% low grade vs 51 high grade, p=0.07). Overall, monotherapy with antiepileptic drugs were possible in 23 cases (63%). For low-grade glioma only 40% of patients responded to monotherapy whereas it was successful in 80% of high-grade gliomas (p=0.01).

Conclusion: Seizures were more frequent in low-grade gliomas and often it required a combined antiepileptic drugs regimen to achieve epilepsy control compared to high-grade gliomas.

KEY WORDS: Glioma, glioblastoma, epilepsy, radiotherapy, antiepileptic drugs, refractory epilepsy. (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Los gliomas difusos corresponden aproximadamente al 25 % de tumores primarios del sistema nervioso central (1-3). La epilepsia es una forma de presentación frecuente en estos tumores y la mayoría de gliomas de bajo grado así como un gran porcentaje de gliomas de alto grado desarrollan epilepsia en la historia natural de la enfermedad (4,5). El uso de anticonvulsivantes permite el control de la epilepsia en el 80 % de pacientes con gliomas (6). Adicionalmente, los tratamientos oncológicos tienen un efecto sobre el control del crecimiento tumoral y esto a su vez puede llevar a la disminución de crisis epilépticas, cuando las mismas hacen parte de la sintomatología de la lesión. La radioterapia se ha relacionado con un efecto en la disminución de crisis convulsivas en 70 % de los pacientes y la terapia con temozolomida en aproximadamente 50 % de pacientes en gliomas de bajo grado (7,8). En consecuencia, se ha propuesto que dentro de los criterios de respuesta al tratamiento oncológico en gliomas de bajo grado, a parte de las características radiológicas y el estado de funcionalidad del paciente, se adicione el control de las convulsiones (9).

A pesar de dichos tratamientos, el uso de politerapia anticonvulsivante en los pacientes con gliomas es necesaria en aproximadamente 1/3 de casos. Las alteraciones neurocognitivas existentes en pacientes con gliomas pueden empeorarse por el uso de múltiples anticonvulsivantes (10). Es necesario identificar los pacientes con mayor probabilidad de farmacorresistencia para optimizar el manejo y seguimiento, disminuyendo el riesgo de aparición de estos efectos adversos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se presenta un estudio tipo serie de casos descriptivo y retrospectivo mediante la revisión de las historias clínicas de consulta externa de neurología entre agosto 2014 y enero 2016. Fueron incluidos en el análisis los pacientes adultos con diagnóstico de glioma grado II, III y IV con confirmación histológica según la clasificación de tumores de sistema nervioso de la OMS versión 2007 (11). Se evaluaron las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y terapéuticas. Se consideró epilepsia sintomática la presentación de una o más convulsiones secundarias a lesión estructural cerebral por glioma. El tratamiento anticonvulsivante se consideró como monoterapia (1 medicamento) o politerapia (2 o más medicamentos). Se realizó análisis mediante estadística descriptiva y se utilizó el test exacto de Fisher para comparación de variables.

RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes (edad promedio 41 años) con diagnóstico de glioma difuso. Mediante la clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS, versión 2007 (11), se reportaron 15 gliomas grado II (7 astrocitomas, 4 oligodendrogliomas, 2 gliomas mixtos, 2 gliomas no

especificados) y 27 gliomas de alto grado (14 glioblastoma, 8 astrocitoma III, 3 oligodendroglioma anaplásicos, 2 gliomas mixtos anaplásicos) (tabla 1) (figura 1).

Durante la evolución de la enfermedad se reportaron convulsiones en 36 (85 %) pacientes. Las convulsiones fueron la manifestación clínica inicial en 28 (66 %) de casos siendo más frecuente en gliomas de bajo grado (93 % bajo grado vs. 51 % alto grado, p=0.07). Solo un 15 % de casos no habían tenido convulsiones durante el periodo de observación.

El uso de monoterapia anticonvulsivante fue reportada en 23 casos (63 %). Sin embargo, 13 pacientes requirieron manejo con politerapia (2 o más anticonvulsivantes). Los medicamentos más utilizados fueron levetiracetam (22 pacientes), ácido valproico (9 pacientes), carbamazepina (8 pacientes) y fenitoina (3 pacientes).

En el grupo de gliomas de bajo grado solo 40 % respondieron a terapia con 1 solo medicamento requiriendo politerapia más frecuentemente que los gliomas de alto grado (9 de 15 bajo grado vs. 4 de 21 alto grado, p=0,01). La epilepsia en gliomas de alto grado fue tratada con monoterapia en 80 % (17 de 21 pacientes) y el levetiracetam fue anticonvulsivante más utilizado. Como tratamiento oncológico el 75 % de los pacientes con gliomas de alto grado recibieron tratamiento con temozolomida justificando el uso de anticonvulsivantes sin efecto sobre la función de las enzimas hepáticas.

Dado el diseño retrospectivo del estudio no fue posible cuantificar la frecuencia basal de crisis en cada grupo ni el porcentaje de respuesta para establecer la indicación de modificación de terapia anticonvulsivante.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con gliomas cerebrales y relación con respuesta a anticonvulsivantes.

		N (%)	*p*
Pacientes		42	
Edad (promedio) años		41	
Sexo F/M		32/10	
Lóbulo			
	Frontal	18 (43)	
	Temporal	19(45)	
	Parietal	5 (12)	
Tipo cirugía			
	Biopsia	10 (24)	
	Resección completa	14 (33)	
	Resección Parcial	18 (43)	
Tipo histológico OMS 2007			
Bajo grado	15 (36)		
	Astrocitoma grado II	7	
	Oligodendroglioma grado II	4	
	Mixto grado II	2	
	Bajo grado n.e*	2	
Alto grado	27(64)		
	Astrocitoma grado III	8	
	Oligodendroglioma grado III	3	
	Mixto grado III	2	
	Glioblastoma	14	
Epilepsia síntoma inicial	28(66)		
	Glioma Bajo grado	14/15 (93)	p 0,07 •
	Glioma Alto grado	14/27(51)	
Epilepsia total	36(85)		
	Monoterapia (bajo grado/altogrado)	23[6/15 vs. 17/21]	p 0,01 •
	Politerapia (bajo grado/altogrado)	13[9/15 vs. 4/21]	

* n.e: no especificado, • Fisher's exact test

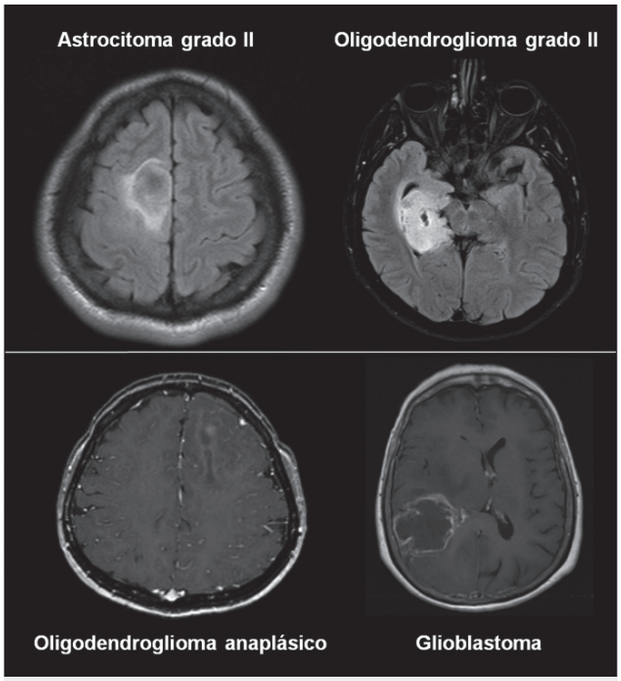

Figura 1. Imagénes de resonancia magnética cerebral de casos ilustrativos de diferentes tipos de gliomas cerebrales. Panel superior: secuencias T2-Flair ilustrando el aspecto radiológico de gliomas difusos de bajo grado. Panel inferior secuencias T1-gadolinio de pacientes con gliomas de alto grado.

DISCUSIÓN

La epilepsia está frecuentemente asociada a la historia natural de los tumores cerebrales primarios y es frecuentemente el síntoma de presentación inicial en gliomas (12). Las convulsiones focales con o sin generalización secundaria son la forma típica de presentación en adultos y la semiología ictal es variable según la localización del tumor (13). Los tumores gliales de bajo grado como los astrocitomas pilociticos, gangliogliomas, tumor disembrioplásico neuroepitelial (DNET) son más comunes en la infancia. Una serie de 154 casos (incluyendo 53 gliomas difusos) reportó en aproximadamente 80 % control de la epilepsia cuando fue posible realizar resección del tumor (12). De otra parte, los gliomas difuso (oligodendroglioma, astrocitoma, oligoastrocitoma y glioblastoma) son más frecuentes en adultos y en esos casos existe una mayor probabilidad de transformación anaplásica, una alta tasa de recidiva y la epilepsia es frecuentemente refractaria (1). Una serie retrospectiva con 1509 pacientes reportó convulsiones en aproximadamente 90 % de casos de gliomas difusos de bajo grado y los factores significativamente asociados con epilepsia no controlada fueron la localización insular, la evolución prolongada de crisis y tumores localizados cerca a áreas funcionales (6).

En gliomas difusos de bajo grado la epilepsia es el síntoma inicial aproximadamente en 2/3 de casos mientras que en tumores de alto grado son más frecuentes los síntomas relacionados con efecto de masa del tumor sobre el parenquima cerebral, deficit neurológico focal y/o hipertensión intracraneana (14). En nuestra serie, 51 % de pacientes con gliomas de alto grado presentaron epilepsia comparado con 93 % de bajo grado. Un meta análisis (n: 2047 pacientes, 11 estudios) reporta que además del grado tumoral se ha reportado una relación entre la localización del glioma y la probabilidad de desarrollar epilepsia siendo el lóbulo frontal la estructura más frecuentemente afectada comparado con otras localizaciones (OR 1,5 95 % CI: 1,266-1,923; Z: 4,17; p=0,000) (15).

La epilepsia refractaria a monoterapia ha sido reportada más frecuentemente en pacientes con gliomas de bajo grado (16). En este estudio reportamos control de convulsiones con monoterapia en la mayoría de pacientes con gliomas de alto grado, contrastando con la alta frecuencia de epilepsia que requiere politerapia en el grupo de bajo grado (60 % bajo grado vs. 19 % alto grado, p=0,01).

La clasificación de la OMS de tumores del sistema nervioso central en la versión 2016 incluye la mutación isocitrato deshidrogenasa IDH1-2 como elemento indispensable para separar los gliomas dependiendo del estado mutado o normal de dicha proteína (17). La mutación IDH está presente en 80 % de gliomas de bajo grado y en solo 10 % de glioblastomas (18). La presencia de la mutación IDH1 R132H produce una acumulación anormal del metabolito 2-hidroxiglutarato (2HG) que altera el funcionamiento celular y es considerado como un oncometabolito (19). Además de los efectos en las vías de proliferación celular se ha sugerido que dicha proteína anormal tiene efectos excitatorios análogos al glutamato con posible efecto en la epileptogénesis (20).

Un estudio prospectivo reporta la epilepsia como como factor pronóstico independiente de mejor supervivencia en pacientes de < 60 años con gliomas de alto grado (13). Además se relacionó la epilepsia con presencia de mutación IDH1 y sobre expresión de p53. Dicha diferencia pudiera explicarse por un diagnóstico precoz cuando la presentación es epilepsia, lo que lleva con mayor probabilidad a estudios con neuroimágenes comparado con otros síntomas como cefalea o cambios de comportamiento. Sin embargo, es probable que la presencia de mutación IDH tenga un impacto en la frecuencia de epilepsia adicional al mejor pronóstico relacionado en gliomas de alto grado.

Además del manejo de la epilepsia con anticonvulsivantes se ha reportado un efecto en la disminución de frecuencia de crisis convulsivas con los tratamientos oncológicos con radioterapia y quimioterapia (21). Actualmente se propone

considerar el control de crisis convulsivas como un criterio de respuesta terapéutica al manejo oncológico en gliomas difusos de bajo grado dado que esto puede preceder a la respuesta radiológica y se ha relacionado con mejor pronóstico (9). En una serie retrospectiva la disminución de crisis se consideró un factor pronóstico independiente en pacientes con gliomas de bajo grado tratados con temozolomida (HR 0,39; 95 % CI 0,18-0,85; p = 0,018) (8). La radioterapia se recomienda como tratamiento en casos de resección incompleta o factores de alto riesgo para prolongar el periodo libre de progresión pero además para mejorar el control de convulsiones (22). Un estudio retrospectivo con 43 pacientes reporta 72 % de casos con disminución de más del 50 % de frecuencia de crisis a los 3 meses de la radioterapia y dicha mejoría fue independiente de las respuestas radiológicas en la resonancia magnética cerebral (23). Lo anterior sugiere un beneficio de dicha terapia no solo para el control oncológico pero también para lograr mejoría sintomática de la epilepsia.

Este estudio tiene limitaciones metodológicas intrínsecas a su diseño retrospectivo así como la ausencia de determinación del estado del gen IDH1 en las muestras tumorales. Sin embargo, es una aproximación al problema de la epilepsia asociada a gliomas de bajo grado en nuestro medio y constituye un aporte inicial para la realización de estudios prospectivos futuros.

CONCLUSIÓN

La epilepsia fue más frecuente en gliomas de bajo grado y este grupo requirió politerapia en la mayoría de casos comparado a gliomas de alto grado. Es necesario optimizar la terapia anticonvulsivante en pacientes con gliomas identificando los grupos de riesgo de pobre respuesta y evitando el uso de politerapia en aquellos con alta probabilidad de buena respuesta a la monoterapia.

Agradecimientos

A los pacientes y sus familias.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro Oncol. 2015;(Suppl 4):iv1-iv62. http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nov189
2. Chater Cure G, Roa CL, Alvarado H, Aristizabal G, Aristizabal J. Características demográficas y patológicas de los tumores del sistema nervioso central estudiados en la clínica El Bosque. Acta Neurol Colomb. 2011;27(2):106-113.
3. Ramos-Clason EC, Tuñón-Pitalua MC, Veloza-Cabrera LA, Rivas-Muñoz FA. Tumores primarios del sistema nervioso central en Cartagena, 2001- 2006. Rev salud pública. 2010;12(2):257-67.
4. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. Lancet Neurol. 2007; 6(5):421-30. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70103-5
5. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. Oncologist. 2014;19(7):751-9. http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0060
6. Pallud J, Audureau E, Blonski M, Sanai N, Bauchet L, Fontaine D, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults.Brain. 2014;137(Pt 2):449-62. http://dx.doi.org/10.1093/brain/awt345
7. Ruda R, Magliola U, Bertero L, Trevisan E, Bosa C, Mantovani C, et al. Seizure 's control following radiotherapy in patients with diffuse gliomas: A retrospective study. Neuro Oncol. 2013;15:1739-49. http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/not109
8. Koekkoek JA, Dirven L, Heimans JJ, Postma TJ, Vos MJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJ, et al. Seizure reduction is a prognostic marker in low-grade glioma patients treated with temozolomide. J Neurooncol. 2016;126(2):347-54. http://dx.doi.org/10.1007/s11060-015-1975-y
9. Avila EK, Chamberlain M, Schiff D, Reijneveld JC, Armstrong TS, Ruda R, et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. Neuro Oncol. 2017;19(1):12-21. https://doi.org/10.1093/neuonc/now190
10. Alvarán L, Gómez LA, Aguirre DC, Ortiz LD. Caracterización neuropsicológica de pacientes con glioma tratados en el instituto de cancerología de Medellín. Acta Neurol Colomb. 2008;24(1):13-23.
11. Louis D.N. Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon 2007.
12. Luyken C, Blümcke I, Fimmers R, Urbach H, Elger CE, Wiestler OD, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. Epilepsia. 2003; 44(6):822-30.
13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W., et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia.2010;51(4):676-85. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
14. Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, Maldonado X, Martínez-Ricarte F, Rodon J, Auger C, et al. Epileptic fea-

tures and survival in glioblastomas presenting with seizures. Epilepsy Res. 2017;130:1-6. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.12.013

15. Su X, Chen HL, Wang ZY, Lan Q. Relationship between tumour location and preoperative seizure incidence in patients with gliomas: a systematic review and meta-analysis. Epileptic Disord. 2015;17(4):39-408. https://doi.org/10.1684/epd.2015.0788
16. Rudà R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. Neuro Oncol. 2012;14(Suppl 4):iv55-64. https://doi.org/10.1093/neuonc/nos199
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D,Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016;131(6):803-20. https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1
18. Cancer genome atlas research network. Comprehensive, integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-grade Gliomas. N Engl J Med. 2015; 25;372(26):2481-98. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402121
19. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science.2008;321(5897):1807-12. https://doi.org/10.1126/science.1164382
20. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, Lengler U, Prall F, von Deimling A, et al. IDH1/ 2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. Seizure. 2012;21:194-97. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.007
21. Van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. J Neurol. 2009;256(9):1519-26. https://doi.org/10.1007/s00415-009-5156-9
22. Ryken TC, Parney I, Buatti J, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of radiotherapy in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. J Neurooncol. 2015;125(3):551-83. https://doi.org/10.1007/s11060-015-1948-1
23. Rudà R, Magliola U, Bertero L, Trevisan E, Bosa C, Mantovani C, et al. Seizure control following radiotherapy in patients with diffuse gliomas: a retrospective study. Neuro Oncol, 2013;15(12):1739-49. https://doi.org/10.1093/neuonc/not109