

PRIMERA EXPERIENCIA DEL USO DEL 5-ALA EN GLIOMAS CEREBRALES DE ALTO GRADO EN EL HOSPITAL ALMENARA

*First experience using 5-ALA for high grade gliomas in the Almenara Hospital*

JOHN VARGAS U.<sup>1a</sup>, FERNANDO PALACIOS S.<sup>1b</sup>, EDUARDO ROMERO V.<sup>1a</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurocirugía, Servicio de Vascular y Tumores, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú, <sup>a</sup> Residente de Neurocirugía, <sup>b</sup> Neurocirujano

RESUMEN

**Introducción:** Los tumores cerebrales más frecuentes en el adulto son los gliomas de alto grado y meningiomas. Teniendo un pronóstico desalentador los gliomas de alto grado, y sabiendo que el pronóstico mejora dependiendo del grado de resección tumoral, es que se buscan nuevas estrategias terapéuticas, una de ellas es el uso del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) que gracias a la fluorescencia que produce en el tumor permite mejorar el grado de resección tumoral, mejorando finalmente el pronóstico de los pacientes. Se presenta la primera experiencia en el Hospital Almenara, del uso del 5-ALA en un paciente con diagnóstico de glioma de alto grado.

**Caso Clínico:** Se presenta el caso de un paciente varón de 48 años, con clínica de déficit motor y sensitivo contralateral a la lesión, sin alteración del estado de conciencia, con resonancia magnética de encéfalo con contraste se evidencia una lesión frontal derecha compatible con glioma de alto grado. Por ello se programa para cirugía guiada con fluorescencia, donde se usa 5-ALA, y se realiza resección total del tumor, obteniendo como diagnóstico anatómico patológico un ependimoma anaplásico. El paciente presentó aumento del déficit motor, que luego recuperó. En el control tomográfico con contraste a los 4 meses se evidencia resección tumoral completa.

**Conclusión:** El ácido 5-aminolevulínico, es un fármaco que ayuda a delimitar de manera adecuada los bordes de un glioma de alto grado, al usar un microscopio modificado, y así aumenta el grado de resección tumoral, mejorando finalmente el pronóstico de la enfermedad.

**Palabras Clave:** Glioma, Ácido Aminolevulínico, Ependimoma, Fluorescencia, Pronóstico. (Fuente: DeCS Bireme)

ABSTRACT

**Introduction:** The most frequent brain tumors in adults are high-grade gliomas and meningiomas. Having a discouraging prognosis of high-grade gliomas and knowing that the prognosis improves depending on the degree of tumor resection, is that new therapeutic strategies are sought, one of them is the use of 5-aminolevulinic acid (5-ALA) thanks to the fluorescence it produce in the tumor it allows to improve the rate of tumor resection, finally improving the prognosis of the patients. We presented the first experience in Almenara Hospital of the use of 5-ALA in a patient with a diagnosis of high-grade glioma.

**Clinical Case:** Presents itself the case of a 48-year-old male patient with clinical evidence of motor and sensory deficit contralateral to the lesion, without alteration of the state of consciousness. The magnetic resonance of the encephalon with contrast, a right frontal lesion is evidenced compatible with high-grade glioma. Therefore, it is programmed for guided surgery with fluorescence, where 5-ALA is used, and a total resection of the tumor is performed, obtaining an anaplastic ependymoma as pathological anatomy. The patient presented an increase in the motor deficit, which he later recovered. In the tomographic control with contrast at 4 months, complete tumor resection is evident.

**Conclusion:** 5-aminolevulinic acid is a drug that helps to properly delimit the edges of a high-grade glioma, by using a modified microscope, and thus increases the degree of tumor resection, ultimately improving the prognosis of the disease.

**Keywords:** Glioma, Aminolevulinic Acid, Ependymoma, Fluorescence, Prognosis. (source: MeSH NLM)

<https://doi.org/10.53668/2019.PJNS11057>

Peru J Neurosurg 2019, 1 (1): 21-26

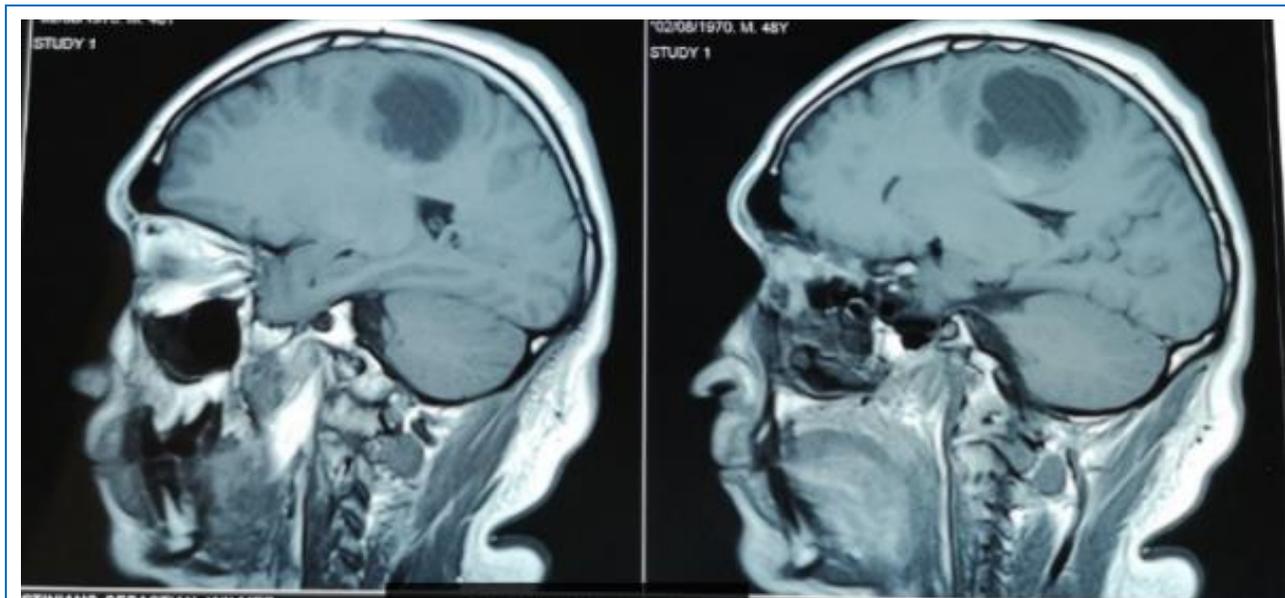
Los gliomas de alto grado son uno de los tumores cerebrales más frecuentes siendo el Ependimoma uno de ellos. En general el pronóstico de vida de los pacientes que

lo presentan no es bueno y este depende en gran medida del grado de resección tumoral. Sin embargo, la naturaleza infiltrante de los gliomas malignos hace que la resección

**Enviado :** 26 de octubre del 2018

**Aceptado:** 12 de diciembre del 2018

**COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:** Vargas J, Palacios F, Romero E. Primera experiencia del uso del 5-ala en gliomas cerebrales de alto grado en el Hospital Almenara. *Peru J Neurosurg* 2019; 1(1): 21-26. doi:10.53668/2019.PJNS11057



**Fig 1.** RMN cerebral en secuencia T1 sin contraste y en corte sagital, en la que se evidencia un proceso expansivo hipodenso a nivel de giro precentral derecho, con un aparente nódulo en estrecha relación con techo del ventrículo lateral derecho

completa sea un reto para el neurocirujano debido a que los límites entre el tejido tumoral y el tejido normal no son fáciles de identificar por el ojo humano.

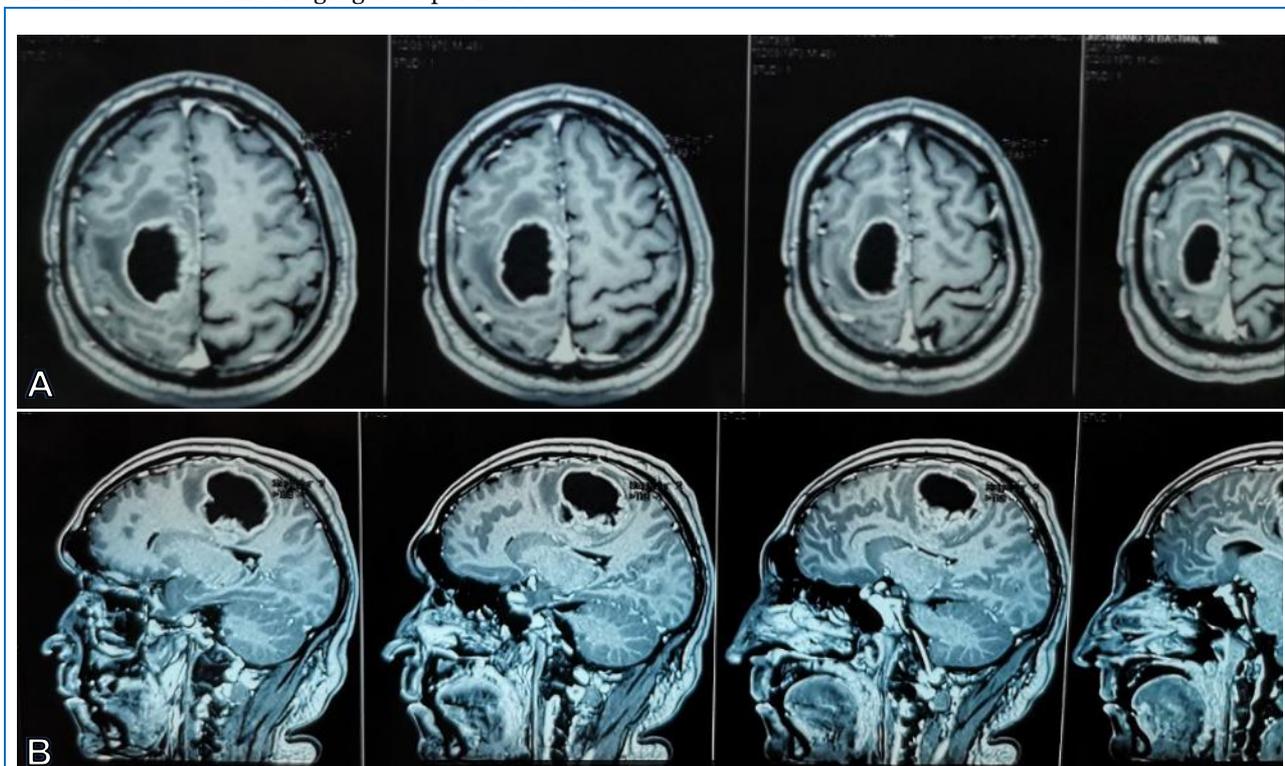
Recientemente, una novedosa técnica de identificación tumoral durante la cirugía está siendo utilizada, ésta se basa en el uso de 5-ALA, un metabolito de la hemoglobina, la cual genera mayor fluorescencia en el tumor permitiendo una mejor visualización de este y por lo tanto mejorando el grado de resección.

Presentamos el caso de una cirugía guiada por fluorescencia

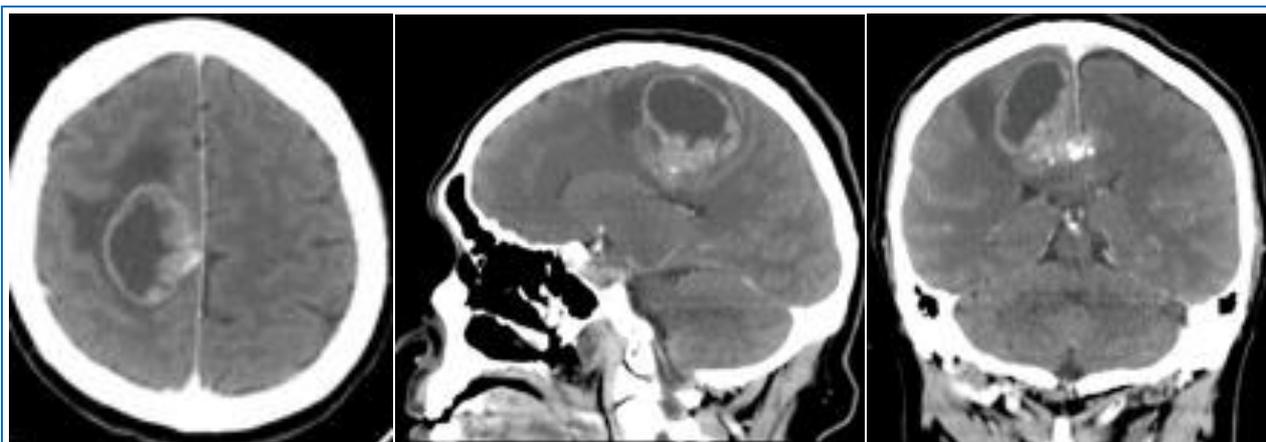
con un microscopio modificado utilizando 5-ALA en la resección de un Ependimoma anaplásico por primera vez en nuestro Hospital.

### CASO CLÍNICO

**Historia y examen:** Paciente varón de 48 años, natural de Lima y procedente de Cerro de Pasco, sin antecedentes médicos o quirúrgicos de importancia, con historia de enfermedad de 4 meses caracterizado por dolor esporádico de tipo opresivo en miembro inferior izquierdo (MII) de



**Fig 2.** RMN de encéfalo con contraste en secuencia T1. (A) corte axial, donde se evidencia un proceso expansivo a nivel del giro precentral derecho con necrosis central y captación de contraste en anillo. (B) corte sagital, donde se evidencia un proceso expansivo en giro precentral derecho, con nódulo hipercaptante de contraste en estrecha relación con techo del ventrículo lateral derecho.



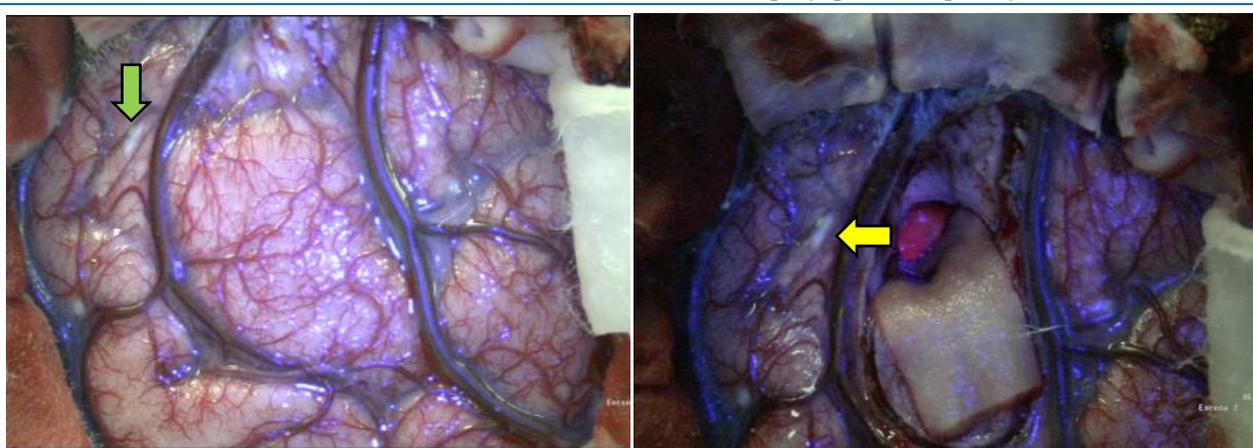
**Fig 3.** TAC cerebral con contraste, imagen de la izquierda en corte axial, al medio en corte sagital y a la derecha en corte coronal, donde se evidencia proceso expansivo frontal derecho con captación de contraste en anillo, con nódulo hipercaptante y calcificaciones intralesionales, en estrecha relación con techo del ventrículo lateral derecho.

intensidad 2/10, que cedía espontáneamente. A los 3 meses se agrega disminución de la fuerza muscular en MII con dificultad para la deambulacion por lo cual se le solicita una resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo con contraste donde se evidencia un proceso expansivo frontal derecho (de 4.2x3.32cm APxT) a nivel del giro pre-central, subcortical, hipodensa en T1 que capta contraste en anillo, con necrosis central y un componente nodular en región medial (de 1.95x1.52cm APxT) a nivel del techo del ventrículo lateral derecho, a 0.5cm de línea media, sin generar desviación de la misma, con edema perilesional moderado y con cisternas basales presentes (**Fig. 1y 2**). Se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral con contraste, donde se encuentran hallazgos similares a los de la RMN además de calcificaciones en el nódulo tumoral (**Fig. 3**). También se realizan estudios para descartar metástasis como una TAC toraco-abdomino-pélvica con contraste y marcadores tumorales séricos, los cuales fueron negativos para neoplasias.

Al examen físico, el paciente se encontraba en escala de Glasgow de 15 puntos, sin signos meníngeos, con hemiparesia izquierda a predominio crural (Braquial Daniels 3/5, crural Daniels 2/5), hemihipoestesia izquierda, pupilas centrales, isocóricas y fotorreactivas, con reflejos osteotendinosos conservados, pares craneales conservados.

**Tratamiento:** Se planteó el diagnóstico de proceso expansivo frontal derecho, probable glioma de alto grado y se programó para cirugía realizándosele una craneotomía frontal derecha, resecaando la tumoración bajo visión microscópica usando como ayuda visual el ácido 5 amino levulinico (5-ALA); se administró una dosis de 20mg/kg del medicamento 4 horas antes de iniciar la disección cerebral para evidenciar la lesión neoplásica. Durante el intraoperatorio se realizó una disección guiada por la luz ultravioleta hasta llegar a la lesión, apreciando el tejido neoplásico de color rojizo (**Fig. 4 y 5**).

**Evolución:** Paciente salió de sala de operaciones extubado y pasó a la Unidad de Cuidados Intensivos Neuroquirúrgicos, con escala de Glasgow en 15 puntos, sin signos meníngeos, con hemiparesia izquierda que había aumentado a 1/5 tanto en MSI y MII. Se le realizó una TAC cerebral sin contraste en el postoperatorio inmediato la cual mostró exéresis total del proceso expansivo con escaso sangrado del lecho operatorio (**Fig. 6A**). Al 2do día postoperatorio se inició terapia física intensiva, logrando mejoría notable del déficit motor al 7mo día postoperatorio saliendo de alta con hemiparesia izquierda 3/5. El estudio anatómo-patológico reportó como diagnóstico definitivo un Ependimoma anaplásico con patrón de células claras, por lo cual se inició radioterapia y quimioterapia adyuvante.

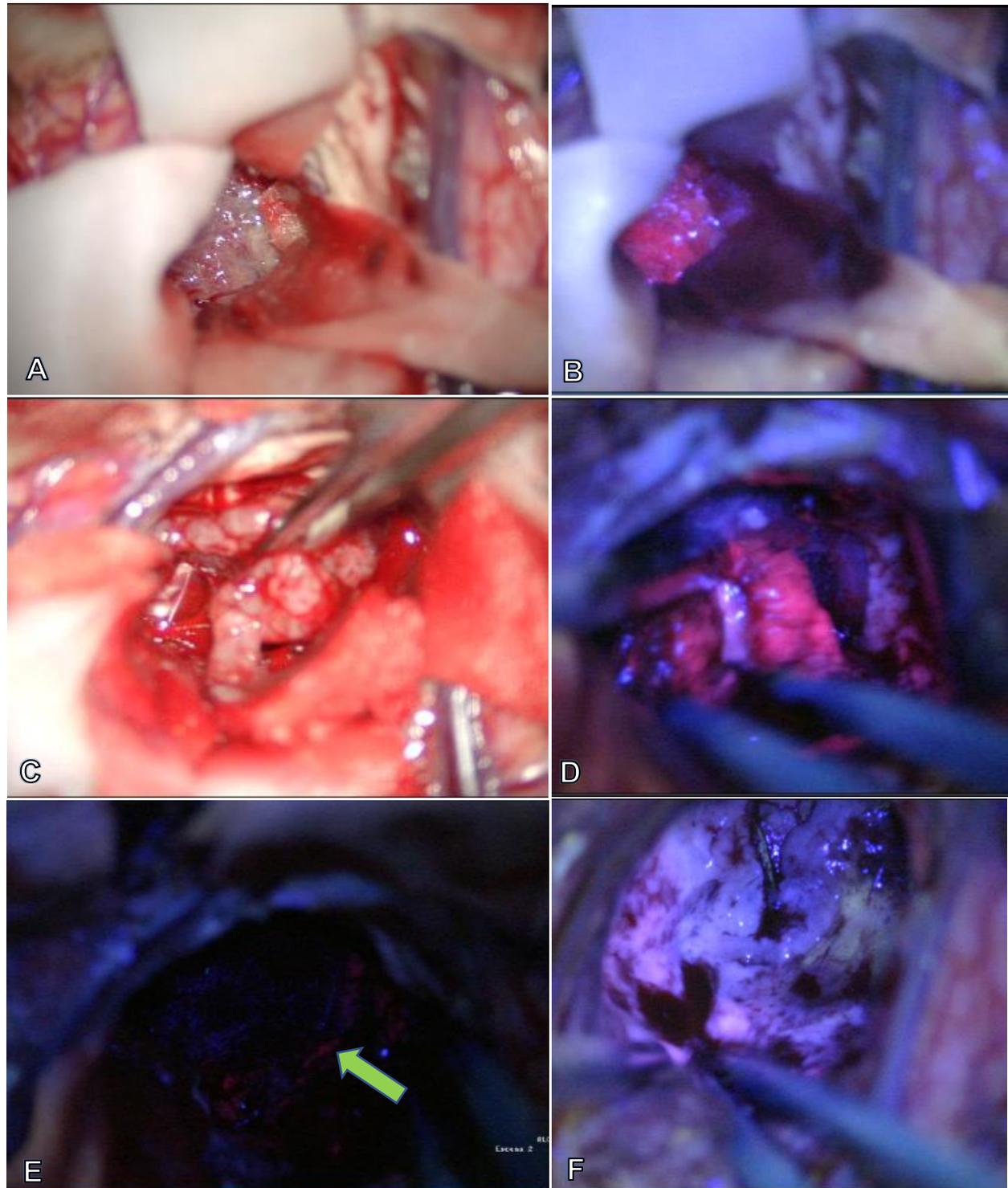


**Fig 4.** En la izquierda se evidencia giro precentral (flecha verde) donde se encontraría la lesión según las imágenes previas, bajo luz ultravioleta, no se logra evidenciar tejido rojizo sugestivo de tejido neoplásico. En la derecha se evidencia en el fondo (flecha amarilla) y bajo luz ultravioleta un tejido rojizo sugestivo de neoplasia, luego de disecar para llegar a la lesión.

Se le realizó un control a los 6 meses de la cirugía, donde se le realizó una TAC cerebral con contraste donde no se evidenció tumor residual (**Fig. 6B**). Clínicamente, el paciente se encontraba con escala de Glasgow 15, sin signos meníngeos, con hemiparesia izquierda 4/5, hemihipoestesia izquierda leve, pupilas isocóricas y fotorreactivas, deambulando sin apoyo, pares craneales conservados.

## DISCUSIÓN

La incidencia de los tumores cerebrales malignos primarios es de 3.7/100 000 en varones y 2.6/100 000 por mujeres, y en adultos los tumores cerebrales más frecuentes son el glioma de alto grado (30.5%) y los meningiomas (29.4%). Dentro de los gliomas de alto grado se encuentran los



**Fig 5.** Imágenes intraoperatorias. (A y B) corresponden al mismo momento operatorio, en A con luz normal y en B con luz ultravioleta, en ambas se evidencia tejido neoplásico correspondiente a la pared inferior de la lesión. (C y D) corresponden al mismo momento operatorio, en C con luz normal y en D con luz ultravioleta, en ambas se evidencia tejido neoplásico en la pared medial de la lesión. (E y F) Imágenes intraoperatorias del final de la cirugía, en E se observa escasos fragmentos restantes de tejido neoplásico de color rojizo (flecha) que fueron extraídos, en F lecho operatorio final donde no se evidencia ningún tejido rojizo sugestivo de neoplasia.

astrocitomas de alto grado, los oligodendrogliomas de alto grado, los ependimomas alto grado y los tumores mixtos <sup>1</sup>. Por lo general su pronóstico no es bueno a pesar de los tratamientos, y se diagnostica entre la sexta y séptima década de la vida, y la resección completa incrementa la eficacia de los tratamientos adyuvantes, como lo son la quimioterapia y radioterapia <sup>2</sup>.

Desafortunadamente, el hecho que los gliomas malignos tengan una naturaleza infiltrante, lo convierte en un reto para el neurocirujano, por la dificultad de la citorreducción completa, debido a que los márgenes tumorales son confundidos con tumor cerebral normal. Por eso es que se crean nuevas técnicas para mejorar el grado de resección tumoral, y una de esas técnicas es el uso del ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y cirugía guiada por fluorescencia con un microscopio modificado <sup>2</sup>.

El 5-ALA es un metabolito natural que se produce en la vía metabólica de la hemoglobina. El 5-ALA exógeno administrado por vía oral penetra la barrera hematoencefálica y se acumula en las células del tumor maligno del cerebro, ya que este medicamento es metabolizado hasta protoporfirina IX, el cual es fluorescente y se visualiza rojo violeta bajo luz ultravioleta. El 5-ALA se acumula preferentemente en las células de gliomas malignos, y esto depende de la densidad celular, la actividad proliferativa, la neovascularización y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Para ello el 5-ALA se da 4 horas antes de la disección cerebral, por vía oral, a una dosis de 20mg/kg, tomando todas las precauciones de ALA fue óptimo en el 60% de pacientes <sup>2</sup>.

fotosensibilidad, porque en ese momento se alcanzan valores séricos adecuados <sup>3</sup>.

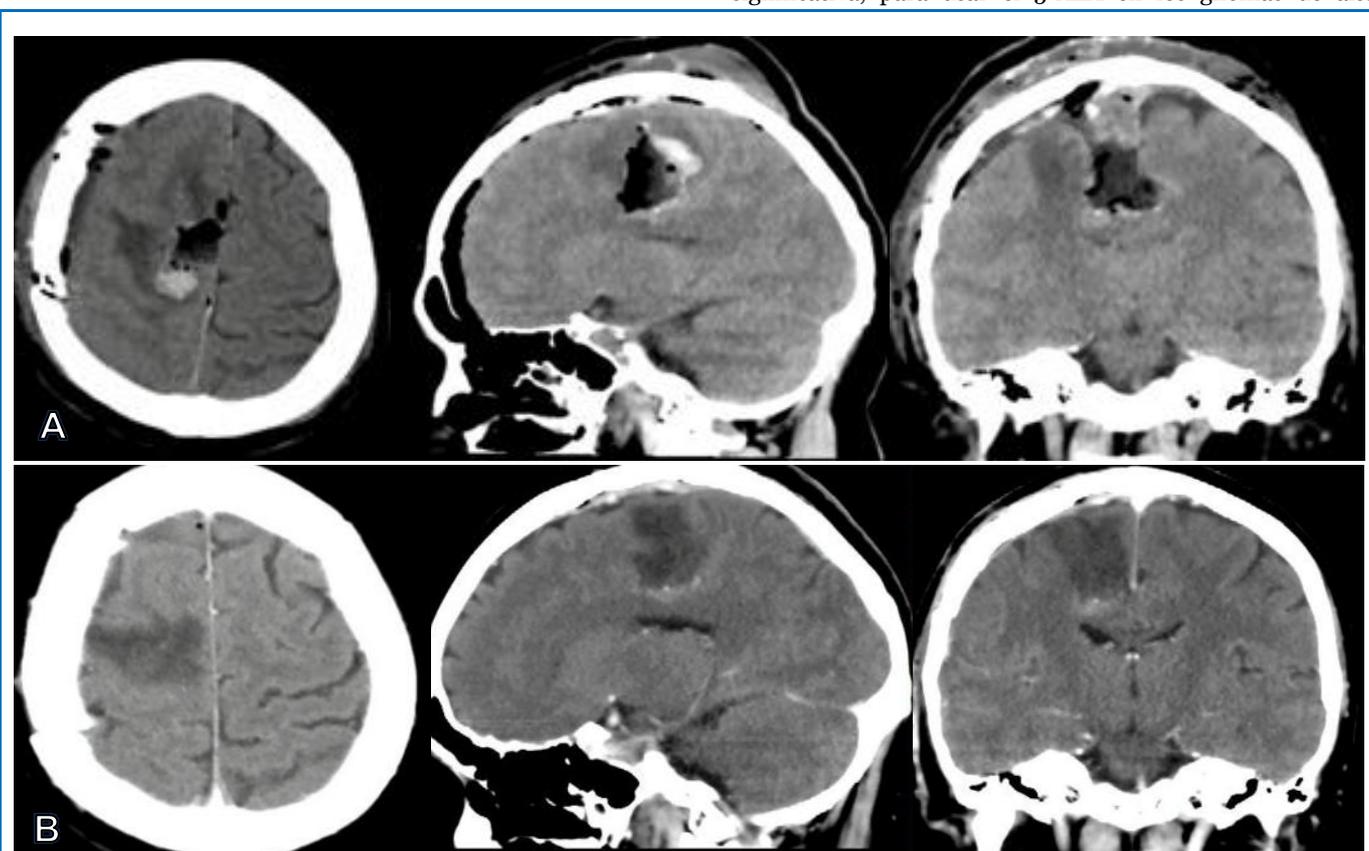
En el 2006, Stummer y colaboradores, en el primer estudio fase 3 sobre la resección y el pronóstico en los pacientes con cirugía por glioma de alto grado asistida con 5-ALA, encontró que la resección total del tumor se logró hasta un 65% de pacientes en los pacientes que se usó el 5-ALA, versus 36% en los pacientes que fueron a cirugía convencional. Por ello es que se plantea actualmente, con un nivel de evidencia 2b, que la cirugía asistida con 5-ALA es más efectiva que la cirugía convencional para la extensión de la resección tumoral y aumenta el tiempo de supervivencia del paciente <sup>4</sup>.

En nuestro caso, el paciente presentaba un Ependimoma anaplásico el cual es un tumor de alto grado, según la clasificación de la OMS. Burford et al, encontró en su estudio, que el Ependimoma anaplásico (grado III de la OMS) tenían una gran afinidad por el medicamento, de tal forma que mostraba gran fluorescencia <sup>16</sup>.

Chohan et al, en su estudio encontró que, durante el intraoperatorio, una señal alta de fluorescencia tiene una correlación alta con la presencia de células tumorales en los gliomas de alto grado recurrentes, lo que le da al uso de 5-ALA un alto valor predictivo positivo <sup>17</sup>.

Por su parte, Teixidor et al, consiguió una resección completa en el 54% de los pacientes, sin presencia de efectos adversos, y los neurocirujanos consideraron que el uso del 5-

Queda claro, que existe evidencia estadísticamente significativa, para usar el 5-ALA en los gliomas de alto



**Fig 6.** (A) TAC cerebral sin contraste, en *postoperatorio inmediato* (corte axial, sagital y coronal), donde se evidencia exéresis completa del proceso expansivo, con escaso sangrado en lecho operatorio. (B) TAC cerebral con contraste, en *postoperatorio al 6to mes* (corte axial, sagital y coronal), donde se evidencia exéresis total del proceso expansivo, con malacia frontal derecha.

grado, y lograr así un mejor grado de resección tumoral; ello implica indirectamente un incremento de la eficacia de las terapias adyuvantes (quimioterapia y radioterapia), y subsecuentemente una mejoría en la sobrevida de los pacientes con gliomas de alto grado.

En el seguro social del Perú, aún no se realizado cirugías con ayuda de este fármaco siendo éste el primer reporte d uso de 5-ALA en la cirugía de tumores en el Hospital Almenara. Se espera próximamente la introducción de dicho fármaco en el petitorio nacional para poder ser utilizado en la práctica quirúrgica diaria y de este modo poder realizar un estudio prospectivo y determinar las tasas de efectividad del 5-ALA en la resección de gliomas de alto grado en nuestro medio.

## CONCLUSIÓN

Se concluye que el ácido 5-aminolevulínico es un fármaco que ayuda a delimitar de manera adecuada los bordes de un glioma de alto grado al usar un microscopio modificado, aumentando así el grado de resección tumoral y logrando mejorar finalmente el pronóstico de la enfermedad al mejorar indirectamente la eficacia de las terapias adyuvantes. Por ello el 5-ALA debería ser incluido en el petitorio nacional del seguro social, para ser usado en los pacientes que cumplan criterios, y así mejorar la atención de este tipo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bondy M, Scheurer M, Malmer B, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the brain tumor epidemiology consortium. **Cancer.** 2008; **113(7)**:1953-1968.
- Teixidor P, Arraez MA, Villalba G, et al. Safety and efficacy of 5-aminolevulinic acid for high grade glioma in usual clinical practice: a prospective cohort study. **PLoS One.** 2016; **11(2)**: e0149244.
- Hadjipanayis C, Widhalm G, Stummer W. What is the surgical benefit of utilizing 5-ALA for fluorescence-guided surgery of malignant gliomas? **Neurosurgery.** 2015; **77(5)**:663-673.
- Puppa AD, Ciccarino P, Lombardi G, et al. 5-Aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. **BioMed Research International.** 2014; **8**: e232561.
- Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. **Neurosurgery.** 2008; **62(4)**:753-764.
- Hardesty Da, Sanai N. The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. **Frontiers in Neurology.** 2012; **3**:140.
- Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. **Neuro-oncology.** 2014; **1**:113-122.
- Senft C, Forster M, Bink A, et al. Optimizing the extent of resection in eloquently located gliomas by combining intraoperative MRI guidance with intraoperative neurophysiological monitoring. **Journal of Neuro-Oncology.** 2012; **109(1)**:81-90.
- Zhao S, Wu J, Wang C, et al. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. **PLoS one.** 2013; **8(5)**: e63682.
- Stummer W, Stocker S, Wagner S, et al. Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. **Neurosurgery.** 1998; **42(3)**:518-525.
- Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. **Journal of neurosurgery.** 2000; **93(6)**:1003-1013.
- Zhao SG, Chen XF, Wang LG, et al. Increased expression of ABCB6 enhances protoporphyrin IX accumulation and photodynamic effect in human glioma. **Annals of surgical oncology.** 2013; **20(13)**:4379-4388.
- Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. Epidemiology of glial and non-glial tumours in Europe. **Eur J Cancer.** 2012; **48(10)**:1532-1542.
- Starka AM, Van den Bergh J, Hedderich J, et al. Glioblastoma: clinical characteristics, prognostic factors and survival in 492 patients. **Clin Neurol Neurosurg.** 2012; **114**:840-845.
- Schucht P, Beck J, Seidel K, Raabe A. Extending resection and preserving function: modern concepts of glioma surgery. **Swiss Med Wkly.** 2015; **145**: w14082.
- Burford C, Kalyal N, Pandit A, et al. 5-Aminolevulinic acid aided resection of paediatric brain tumours: the UK's first case series. **Neuro Oncol.** 2017; **19(1)**: i11.
- Chohan MO, Berger MS. 5-Aminolevulinic acid fluorescence guided surgery for recurrent high-grade gliomas. **J Neurooncol.** 2018; **140(1)**:1-6.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores reportan que material 5-ALA fue donado para el estudio por la empresa proveedora del microscopio, pero que aquella no tuvo participación en el estudio ni en los hallazgos específicos del mismo.

### Contribución de los autores

*Concepción y diseño:* Vargas J, Palacios F, Romero E. *Redacción del artículo:* Vargas J. *Revisión crítica del artículo:* Vargas J, Palacios F. *Revisó la versión reenviada del artículo:* Vargas J. *Aprobó la versión final del artículo en nombre de todos los autores:* Vargas J.

### Correspondencia

John Vargas Urbina. Departamento de Neurocirugía. Hospital Nacional Guillermo Almenara. Av Grau 800. La Victoria. Lima 13, Perú. Correo electrónico: [johnkilin27@hotmail.com](mailto:johnkilin27@hotmail.com)