

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes: une étude morphologique et immunohistochimique de cinq cas

Hafsa El Ouazzani, Amal Harmouch, Moustafa Maher, Sanae Sefiani

Service d'anatomie pathologique, Hôpital des spécialités. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. CHU Rabat. Maroc

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article were reported.

Authors' contribution: H. El Ouazzani a rédigé le manuscrit. A. Harmouch et M. Maher ont participé à l'établissement du diagnostic et à la correction du manuscrit. S. Sefiani a participé à la rédaction et il a corrigé le manuscrit.

Summary

Subependymal Giant Cell Astrocytoma: a morphological and immunohistochemical study of five cases

Background: Subependymal giant-cell astrocytoma (SEGA) is a rare intra-ventricular tumour which frequently occurs as a manifestation of tuberous sclerosis complex. The histogenesis is still controversial and its astrocytic nature has been questioned.

Materials and methods: In this retrospective study, we report five cases of SEGA diagnosed over a period of 12 years (January 1999 – September 2010) in our pathology department. Clinical, radiological and pathological data were reviewed. A standard histological study was realized and immunohistochemistry was performed with glial fibrillary acidic protein (GFAP, Dako, clone GA5, pre-diluted), neurofilaments (NF, Dako, clone 2F11, pre-diluted), synaptophysin (Dako, clone SP11, pre-diluted) and MIB 1 (Ki 67, Dako, clone SP6, pre-diluted).

Results: The patients' ages ranged from 5 to 22 years (mean 11 years) with two girls and three boys. Three cases were associated with tuberous sclerosis. Except for one patient who died in the immediate post-operative period due to surgical complications, the outcome was favourable in two cases. Recurrence occurred in two patients after incomplete resection.

Conclusion: The clinical, histological and immunohistochemical data are comparable to those in the literature. We discussed the diagnostic value of neuroglial markers and predictive value of proliferation index (Ki-67). In this series, Ki-67 was of no interest in identifying patients with or without recurrence.

Key words: subependymal astrocytoma; neuroglial; immunohistochemistry

Introduction

L'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (ASCG) est une tumeur bénigne rare, dont l'histogenèse est encore mal élucidée. Son association à la sclérose tubéreuse de Bourneville est fréquente (5 à 14%). C'est une tumeur généralement bien circonscrite, souvent calcifiée, à évolution lente et de bas grade (grade I de l'OMS). Cependant, son pronostic peut être réservé du fait de l'hydrocéphalie

Correspondance:
Hafsa El Ouazzani, MD
Lot Wahda, Sect 5, IMM 30, App 7
MA-Hay Salam; Salé
Morocco
hafoussa02[at]hotmail.fr

obstructive et de l'hémorragie intratumorale qu'elle peut engendrer.

Nous présentons cinq cas anatomo-radiocliniques d'astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes diagnostiqués sur une période de janvier 1999 à septembre 2010 à l'Hôpital des spécialités du CHU de Rabat.

Matériels et méthodes

De janvier 1999 à septembre 2010, cinq cas d'astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes ont été diagnostiqués et opérés à l'Hôpital des spécialités du CHU de Rabat. Les informations cliniques (âge, sexe, localisation tumorale et évolution) et radiologiques ont été collectées. Quatre prélèvements tumoraux ont été fixés dans le formol tamponné et un dans le Bouin. Les prélèvements inclus en paraffine ont été examinés après colorations par l'Hémalun Eosine Safran. L'étude immuno-histochimique incluait les anticorps suivants: la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP, Dako, clone GA5, prédilué), les neurofilaments (NF, Dako, clone 2F11, prédilué), la synaptophysine (Dako, clone SP11, prédilué) et le MIB 1 (Ki-67, Dako, clone SP6, prédilué).

Résultats

Sur une période de 12 ans (1999–2010), parmi 1440 gliomes, cinq cas d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes ont été diagnostiqués à l'Hôpital des spécialités du CHU de Rabat. Dans notre série, les ASCG correspondaient à 0,34% de tous les gliomes.

Les données cliniques et radiologiques des ASCG sont résumées dans le tableau 1. L'âge moyen des patients était de 11 ans. Il y avait quatre enfants, dont deux filles, et deux garçons et un jeune adulte (22 ans) de sexe masculin. Trois cas avaient une sclérose tubéreuse de Bourneville associée. La symptomatologie neurologique était dominée par un syndrome d'hypertension intracrânienne et des crises convulsives.

La localisation tumorale élective était les ventricules latéraux près des trous de Monro. L'aspect radiologique montrait un processus intraventriculaire hétérogène charnu avec composante kystique (observée dans deux cas) et présence de calcifications, rehaussant fortement le produit de

Tableau 1 Données cliniques et radiologiques des cinq cas d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes dans notre étude.

N°	Age	Sexe	Clinique	Association avec STB	Localisation	Signes radiologiques	Exérèse	Complications (durée moyenne de suivi = 2 ans)
1	13	F	Crises convulsives généralisées dès 1 an Syndrome d'hypertension intracrânienne	<i>Oui</i> Signes positifs: phacomés rétiens, angiofibromes de la face, polykystose rénale Recherche de la mutation de gène TSC: non faite	VLDT et trou de Monro droit	TDM: processus intraventriculaire hétérogène à triple composante charnue, kystique et calcique obstruant le trou de Monro générant une importante hydrocéphalie et œdème périlésionnel IRM: le processus est iso-intense en T1 et hypointense en T2, rehaussant fortement le produit de contraste + tubers sous-épendymaires juxta-ventriculaires, cortico-sous-corticaux, frontaux, pariétaux droit et gauche	Incomplète	Récidive après 1 an
2	10	M	Crises convulsives généralisées dès 2 ans Syndrome d'hypertension intracrânienne	<i>Oui</i> Signes positifs: angiofibrome de la face et phacomés rétiens Recherche de la mutation de gène TSC: non faite	Les deux VL et trous de Monro	IRM: processus hétérogène occupant les deux VL, s'étendant aux trous de Monro, hypointense en T1 et hyperintense en T2, rehaussant fortement le produit de contraste + tubers sous-épendymaires juxta-ventriculaires bilatéraux	Complète	Décès préopératoire après exérèse par hémorragie intraventriculaire
3	5	M	Trouble du comportement: potomanie Anorexie et amaigrissement	<i>Non</i> Recherche de la mutation de gène TSC: non faite	Les deux VL et trous de Monro	TDM: processus intraventriculaire occupant les deux VL, s'étendant aux trous de Monro, tissulaire avec microcalcification IRM: iso-intense en T1 et hyperintense en T2, rehaussant fortement le produit de contraste	Complète	Non
4	22	M	Syndrome d'hypertension intracrânienne	<i>Non</i> Recherche de la mutation de gène TSC: non faite	VL gauche et trou de Monro gauche	TDM: processus intraventriculaire sous épendymaire hétérogène à double composante charnue et kystique obstruant le trou de Monro IRM: le processus est hypointense en T1 et iso-intense en T2, rehaussant fortement le produit de contraste	Complète	Non
5	5	F	Crises convulsives généralisées dès 2 ans Syndrome d'hypertension intracrânienne	<i>Oui</i> Signes positifs: neurofibromes multiples et taches cutanées achromiques Recherche de la mutation de gène TSC: non faite	VLDT et trou de Monro droit	TDM: processus intraventriculaire sous épendymaire hétérogène occupant le VL droit et s'étendant au trou de Monro et au thalamus IRM: le processus est hypointense en T1 et hyperintense en T2, rehaussant fortement le produit de contraste	Incomplète	Récidive après deux ans

M = masculin; F = féminin; STB = sclérose tubéreuse de Bournoville; TDM = tomodensitométrie; VL = ventricule latéral; TSC = tuberous sclerosis complex.

contraste. Dans deux cas, l'IRM a révélé des tubers juxta-ventriculaires et cortico-sous-corticaux (fig. 1).

Le suivi était en moyenne de deux ans. L'évolution était favorable (absence de récurrence, après exérèse complète) dans deux cas et défavorable dans trois cas avec deux récurrences après 1 an et après deux ans d'une exérèse incomplète et un décès lié à l'hémorragie intraventriculaire.

L'aspect histologique et immunohistochimique des différents cas est résumé dans le tableau 2. Il s'agissait d'une prolifération à triple composante cellulaire: cellules fibrillaires fusiformes (100%), cellules géantes ganglionnaire-like (100%) et des cellules gemistocytique-like (40%). Ces composants se développaient dans un fond fibrillaire richement vascularisé avec par places des palissades péri-vasculaires, sans prolifération endothéliocapillaire, sans mitoses, ni nécrose. Ils s'y associaient des suffusions hémorragiques, des foyers inflammatoires et des microcalcifications (cas n° 3) (fig. 2).

L'immunohistochimie montrait une positivité diffuse et intense de la GFAP (protéine acide fibrillaire gliale) par tous les composants cellulaires dans tous les cas. Les neurofilaments ont été exprimés par toutes les cellules dans les cinq cas avec une positivité variable allant de faible et focale à intense et diffuse. La synaptophysine a marqué uniquement les cellules ganglionnaires-like dans quatre patients. Un index de prolifération (MIB-1 [Ki-67]) était inférieur à 5% dans deux cas (n° 1 et 2), focalement marqué jusqu'à 30% des noyaux chez un cas (n° 3) et jusqu'à 50% dans un cas (n° 4) et négatif dans le 5^e cas (fig. 3).

Discussion

L'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes est une tumeur bénigne rare qui naît à partir de la paroi des ventricules latéraux près du trou de Monro [17]. Il touche l'enfant

Tableau 2

Caractéristiques histologiques et résultats immunohistochimiques des cinq cas d'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes dans notre étude.

N°	Histologie					Immunohistochimie	
	Type de cellules	Atypies	Mitoses	Prolifération endothéliocapillaire	Nécrose	NF	Ki-67
1	Cellules fusiformes Cellules géantes ganglionnaire-like Cellules gémistocytiques Lymphocytes périvasculaires	–	–	–	–	±	5%
2	Cellules fusiformes Cellules géantes ganglionnaire-like Calcifications	–	–	–	–	+	5%
3	Cellules fusiformes Cellules géantes ganglionnaire-like Fibres de Rosenthal	–	–	–	–	±	30%
4	Cellules géantes ganglionnaire-like Cellules fusiformes	–	–	–	–	+	50%
5	Cellules fusiformes Cellules géantes ganglionnaire-like Cellules gémistocytiques Fibres de Rosenthal	–	–	–	–	+	0%

NF = neurofilaments, Ki-67 = index de prolifération.

et l'adulte jeune (1^{re} et 2^e décade); des formes congénitales ont été également rapportées à la 24^e semaine de grossesse. Son association à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) se voit dans 5 à 14% des cas [13, 17]. Il s'agit une phacomatose à transmission autosomique dominante, due, dans 60% des cas, à des mutations spontanées de deux gènes suppresseurs de tumeurs (TSC1 et TSC2) [5, 11, 19]. Elle se manifeste par le développement de tumeurs bénignes dans de nombreux organes. L'atteinte cutanée et neurologique est quasi constante. L'atteinte du système nerveux central est représentée par les tubers corticaux, les nodules sous-épendymaires, l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes et les astrocytomes rétinien. Le risque de retard mental est élevé au cours de cette affection particulièrement lorsqu'elle s'associe à des crises convulsives dans la première année de vie [11, 20, 21].

L'ASCG se manifeste cliniquement par des crises convulsives et une hypertension intracrânienne due à l'hydrocéphalie obstructive. On note des céphalées, des vomissements, des troubles visuels, parfois des signes de focalisation à type d'hémiplégie et de paralysie bilatérale de la 6^e paire crânienne [4, 20, 21, 25]. Comme l'association de l'ASCG et la STB est fréquente, les symptômes caractéristiques de cette affection sont souvent présents et à rechercher. Dans certains cas, l'ASCG peut inaugurer le tableau clinique en absence de stigmates de la STB (cas nos 3 et 4).

Le scanner cérébral et l'imagerie cérébrale par résonance magnétique ne montrent pas de signes spécifiques; la morphologie, l'intensité et le signal de cette lésion intraventriculaire varient d'un cas à l'autre. Il s'agit habituellement d'une tumeur qui naît de la paroi du ventricule latéral près du trou de Monro, bien limitée, isodense se rehaussant fortement après injection du produit de contraste, associée à une hydrocéphalie, parfois calcifiée [1, 4, 11, 20, 22].

L'examen histologique confirme le diagnostic. Cette tumeur est composée classiquement, d'une triple composante cellulaire répartie sur un fond fibrillaire:

- des cellules, majoritaires, globuleuses ou arrondies, de grande taille avec un cytoplasme faiblement éosinophile et finement granuleux. Les noyaux sont excentrés, arrondis ou ovalaires, volumineux et irréguliers réalisant par place l'aspect de cellules ganglionnaire-like;
- des cellules fibrillaires fusiformes réalisant la trame de fond;
- des cellules gémistocytique-like qui se présentent également à des proportions variables [11, 17].

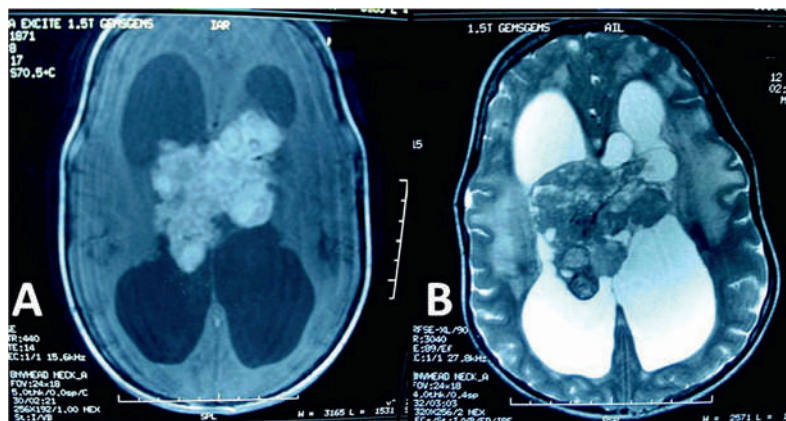
Les capillaires sont très nombreux et ces éléments cellulaires ont tendance à réaliser des palissades périvasculaires. Des calcifications et des éléments inflammatoires périvasculaires riches en lymphocytes T et en mastocytes caractérisent cette lésion. Des mitoses, une nécrose et occasionnellement une prolifération endothéliocapillaire peuvent se voir mais sans valeur pronostique [11, 17].

En fait, plusieurs aspects ont été rapportés allant de la prolifération monomorphe à la prolifération très polymorphe. Dans notre série, l'aspect histologique révèle essentiellement des cellules géantes à noyau excentré et à cytoplasme abondant. Nous avons également noté la vascularisation abondante et l'existence de palissades périvasculaires, l'architecture fibrillaire de fond est retrouvée dans tous les cas.

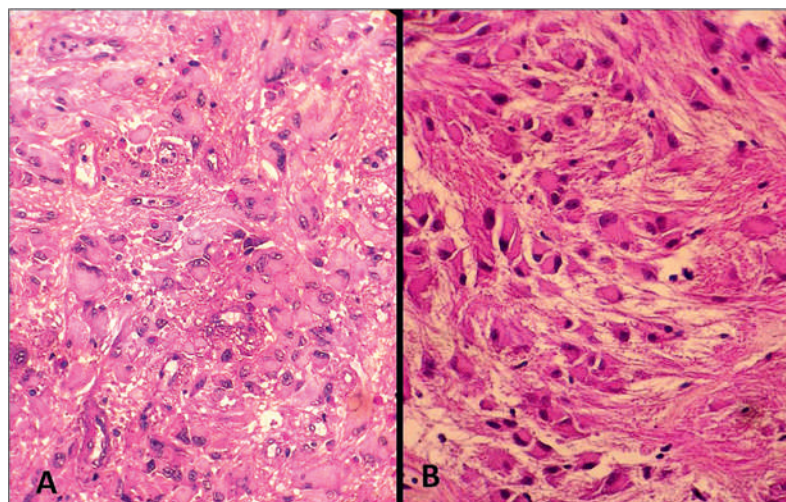
Si le diagnostic histologique de cette tumeur est assez aisé, le problème le plus épineux reste posé par son histogénèse. En effet, de nombreuses hypothèses ont soulevé l'origine gliale, neurale ou mixte (neuro-gliale) de ces cellules [2, 7, 15]. L'étude ultrastructurale a permis de mettre en évidence d'une part des microfilaments, des fibres de Rosenthal et des particules glycogéniques B, suggérant une origine astrocytaire, d'autre part des gra-

Figure 1 Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes.

- A Scanner cérébral; processus sous-épendymaire occupant les deux ventricules latéraux, s'étendant aux trous de Monro.
- B Imagerie par résonance magnétique: le processus est hétérogène, hypo-intense en T1 et hypo-intense en T2.

**Figure 2** Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes: aspect histologique.

- A Cellules géantes multi-nucléées et ganglionnaires-like mêlées à des cellules gémistocytique-like avec quelques fibres de Rosenthal (HESX10).
- B Contingent de cellules fusiformes fibrillaires dépourvues d'atypies et de mitoses (HESX10).



nules neurosécrétoires et des synapses orientant vers une origine neurale. L'application des techniques d'immunohistochimie à ces cas n'a pas apporté plus de certitude. En effet, la plupart des auteurs rapportent une immunoréactivité variable de la GFAP pour ces cellules, associée à un marquage positif par les anticorps antineuronaux (NSE [énolase spécifique de neurone], NF et protéine S100) [7, 10, 12, 18, 24].

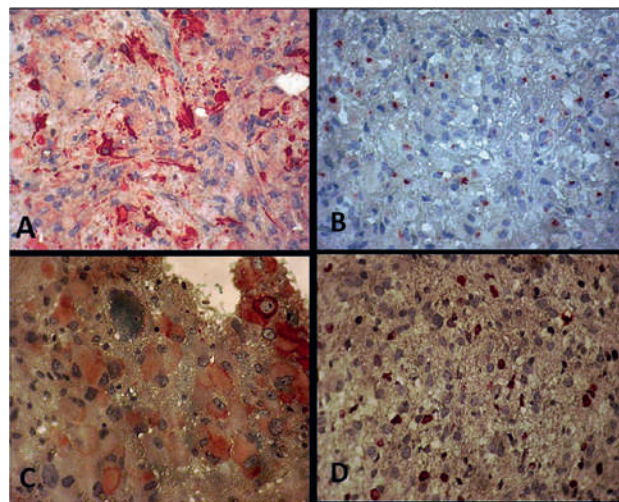
En outre, il a été démontré que les cellules ganglionnaires-like expriment en plus de la GFAP, la NSE et la PS100, la synaptophysine. Cette dernière n'est pas exprimée au niveau des cellules fibrillaires et gémistocytiques-like [16, 24, 26].

Le profil immunohistochimique de nos cas concorde avec ceux de la littérature, montrant la difficulté d'attribuer une origine neurale ou astrocytaire à ce type de

Figure 3

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes: profil immunohistochimique.

- A Marquage intense et diffus à la GFAP.
- B Marquage focal des NF.
- C Marquage focal de la synaptophysine au niveau des cellules ganglionnaire-like.
- D Expression nucléaire du Ki-67 estimée à 30%.



tumeur. Certains auteurs ont suggéré que la cellule donnant naissance à cette tumeur résulterait d'une anomalie génétique à l'origine d'une double différenciation astrocytaire et neuronale surtout quand les stigmates de la STB sont présents [3, 6].

Le potentiel évolutif de cette tumeur est faible. L'utilisation du Ki-67, dont l'expression varie généralement de 1,5 à 7,4%, ne permet pas prédire le pronostic [7, 17]. Dans notre étude, son expression était globalement faible (1 à 5%) avec des secteurs atteignant 50%. Cet index de prolifération particulièrement élevé a été observé chez un patient n'ayant pas récidivé après exérèse complète deux ans de suivi.

Nous signalons que le pronostic reste tributaire des complications de l'hypertension intracrânienne et des lésions viscérales associées par leur dégénérescence chez les patients atteints de STB [9, 23]. Dans ces cas, l'exérèse chirurgicale précoce et complète peut réduire le risque de récurrence locale et de mortalité. Cependant, cette chirurgie s'accompagne de complications postopératoires graves à savoir l'hémorragie intraventriculaire et l'hypertension intracrânienne qui influence le pronostic vital [9, 15, 23]. Pendant longtemps, cette intervention était indiquée uniquement chez les patients symptomatiques, actuellement, on admet que la précocité de l'exérèse chirurgicale chez des patients, même asymptomatiques, diminue considérablement la morbidité et la mortalité [27].

Notre étude confirme la valeur pronostique prédictive de récurrence de la qualité d'exérèse chirurgicale, puisque les deux cas qui n'ont pas récidivé avaient bénéficié d'une résection complète de la tumeur. Nous avons constaté que ces deux patients n'avaient pas de stigmates de STB. Cette dernière, quand elle est associée, aggrave le pronostic général par la sévérité des lésions viscérales parti-

culièrement rénale et cardiaque [23]. Elle ne semble pas influencer le comportement de la tumeur et le risque de récurrence locale [28].

Le progrès des thérapies ciblées a permis une nouvelle perspective du traitement des ASCG, il s'agit de l'inhibiteur du mTOR (évérolimus) qui a l'AMM à partir de l'âge de 3 ans dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, nécessitant une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas éligibles à une résection chirurgicale. Cette molécule permet de réduire le volume de la tumeur sans la détruire totalement. Elle n'est pas donc une alternative à la chirurgie. Par ailleurs, l'arrêt du médicament conduit à une reprise de la croissance tumorale [29].

Conclusion

Nos résultats immunohistochimiques concordent avec ceux de la littérature suggérant une origine plutôt mixte neurogliale qu'astrocytaire de cette tumeur. Dans notre étude, il semble que l'index de prolifération soit indépendant de l'évolution récidivante. Nous confirmons que cette évolution dépend essentiellement de la qualité d'exérèse chirurgicale.

Acknowledgement: Les auteurs remercient Pr. Arkha, Pr. de neurochirurgie, pour sa contribution au diagnostic et à la prise en charge des patients. Ils remercient les techniciens du laboratoire d'anatomie pathologique pour la qualité de leur technique.

Références

- 1 Beems T, Grotenhuis JA. Subependymal giant-cell astrocytoma in tuberous sclerosis: endoscopic images and the implications for therapy. *Minim Invasive Neurosurg.* 2001;44(1):58–60.
- 2 Buccoliero AM, Franchi A, Castiglione F, Gheri CF, Mussa F, Giordano F, et al. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA): Is it an astrocytoma? Morphological, immunohistochemical and ultrastructural study. *Neuropathology.* 2009;29:25–30.
- 3 Chan JA, Zhang H, Roberts PS, Jozwiak S, Wieslawa G, Lewin Kowalik J, et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: Biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63:1236–42.
- 4 Clarke MJ, Fow AB, Wetten N, Raffel C. Imaging characteristics and growth of subependymal giant cell astrocytomas. *Neurosurg Focus.* 2006;20:E5.
- 5 Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, Monges J, Lubienieky F, Taratuto AL. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst.* 2003;19(4):232–43.
- 6 Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chang J, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001;68:64–80.
- 7 Dębicz-Rychter M, Jesionek-Kupnicka D, Zakrzewski K, Liberski PP. Cytogenetic changes in two cases of subependymal giant-cell astrocytoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1999;109:29–33.
- 8 Ess KC, Kamp CA, Tu BP, Gutmann DH. Developmental origin of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2005;64:1446–9.
- 9 Ess KC, Kamp CA, Tu BP, Gutmann DH. Developmental origin of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 2005;64:1446–9.
- 10 Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MBS, Gerber HA, Altermatt HJ, Hukee MJ, et al. Tuber and subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: an immunohistochemical, ultrastructural, and immunoelectron microscopic study. *Acta Neuropathol.* 1995;90:387–99.
- 11 Hahn JS, Bejar R, Gladson CL. Neonatal subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: MRI, CT and ultrasound correlation. *Neurology.* 1991;41:124–8.
- 12 Ji Hoon P, Sung-Hye P, Jong Hee C, Ki Ho H, Sung Sup P, Ji Hyun K, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytoma: clinical considerations and expression of radial glial cell markers in giant cells. *Childs Nerv Syst.* 2008;24:1499–150.
- 13 Kumar R, Singh V. Subependymal giant cell astrocytoma: a report of five cases. *Neurosurg Rev.* 2004;27:274–80.
- 14 Kashiwagi N, Yoshihara W, Shimada N, Tanaka H, Fujita N, Hirabuki N, et al. Solitary subependymal giant cell astrocytomas: case report. *Eur J Radiol.* 2000;33:55–8.
- 15 Kalina P, Drehoel KE, Greenberg RW, Black KS, Himan RA, et al. Hemorrhagic subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Radiol.* 1995;25:66–7.
- 16 Lopes MBS, Altermatt HJ, Scheithauer BW, Shepherd CW, VandenBerg SR. Immunohistochemical characterization of subependymal giant cell astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 1996;91:368–75.
- 17 Lopes MBS, Wiestler OD, Stemmer-Rachamimov AO, Sharma MC. Tuberous complex and subependymal giant cell astrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds.). *WHO Classification of Tumours of The Central Nervous System.* 4th edn. Lyon: IARC Press; 2007. p. 218–21.
- 18 Medhkour A, Traul D, Husain M. Neonatal subependymal giant cell astrocytoma. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36:271–4.
- 19 Mehar Chand S, Angela Mercy R, Shailesh G, Vani S, Shankar SK, Chitra S. Subependymal giant cell astrocytoma a clinicopathological study of 23 cases with special emphasis on histogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2004;10(4):219–24.
- 20 Nishio S, Morioka T, Suzuki S, Kira R, Mihara F, Fukui M. Subependymal giant cell astrocytoma: clinical and neuroimaging features of four cases. *J Clin Neurosci.* 2001;8(1):31–4.
- 21 Nabbout R, Santos M, Rolland Y, Delalande O, Dulac O, Chiron C. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:370–5.
- 22 Praveen RG, Urien DK, Sahin M. Neonatal subependymal giant cell astrocytoma: new case and review of literature. *Pediatr Neurol.* 2007;36:128–31.
- 23 Roszkowski M, Drabik K, Barszcz S, Jozwiak S. Surgical treatment of intraventricular tumors associated with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst.* 1995;11:335–9.
- 24 Tien RD, Hesselink JR, Duberg A. Rare subependymal giant-cell astrocytoma in a neonate with tuberous sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 1990;11:1251–2.
- 25 Yamamoto K, Yamada K, Nakahara T, Ishihara A, Takaki S, Kochi M, Ushio Y. Rapid regrowth of solitary subependymal giant cell astrocytoma, case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002;42(5):224–7.
- 26 You H, Kim YI, Im SY, Suh-Kim H, Paek SH, Park SH, et al. Immunohistochemical study of central neurocytoma, subependymoma, and subependymal giant cell astrocytoma. *J Neurooncol.* 2005;74:1–8.
- 27 Berhouma M. management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. 2010;6:103–10.
- 28 Stavrinos P, Spiliotopoulos A, Patsalas I, Balogiannis I, Karkavelas G, Polyzoidis K, et al. Subependymal giant cell astrocytoma with intratumoral hemorrhage in the absence of tuberous sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2008;15:704–6.
- 29 Franz DN. Everolimus: an mTORinhibitor for the treatment of tuberous sclerosis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;11:1181–92.