

# Aspecte clinice și electroencefalografice în epilepsia asociată sclerozei tuberoase

## *Clinical and electroencephalographical aspects in epilepsy associated with tuberous sclerosis complex*

Dr. CARMEN BURLOIU, Dr. CATRINEL ILIESCU

Clinica de Neurologie Pediatrică, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia“, București

### REZUMAT

**Introducere.** Boală genetică cu afectare multisistemică și transmitere autosomal dominantă, scleroza tuberoasă constituie unul dintre cele mai frecvente sindroame neurocutanate, după neurofibromatoza tip I. Semnele neurologice sunt dominate de crizele epileptice, ele fiind prezente la circa 80-90% dintre pacienții cu scleroză tuberoasă. Aspectul crizelor este variat, cel mai frecvent întâlnite fiind crizele parțiale complexe. Spasmele epileptice afectează 20-30% dintre copiii cu scleroză tuberoasă, debutul lor fiind frecvent anterior crizelor parțiale. Evoluția epilepsiei în scleroza tuberoasă este în 25-50% dintre cazuri către epilepsie rezistentă la tratament.

**Material și metodă.** Sunt trecute în revistă datele actuale din literatura de specialitate privind aspectele clinice și electroencefalografice ale crizelor epileptice asociate sclerozei tuberoase și factorii de risc asociați evoluției nefavorabile a epilepsiei.

**Rezultate.** Anomaliile electroencefalografice sunt implicate în evoluția epilepsiei și în severitatea afectării comportamental-cognitive. Descărcările multifocale și/sau sincronia secundară bilaterală, cât și apariția de noi focare epileptogene electroencefalografice în timpul evoluției constituie factori de risc asociați cu evoluția către epilepsie rezistentă. Vârsta precoce de apariție a anomaliilor epileptiforme, cât și debutul precoce al crizelor epileptice sunt, de asemenea, implicate în evoluția nefavorabilă a epilepsiei la pacienții cu scleroză tuberoasă.

**Concluzii.** Un control cât mai precoce al crizelor și al anomaliilor electroencefalografice poate avea impact pozitiv asupra evoluției epilepsiei și comportamental-cognitive a acestor pacienți.

**Cuvinte cheie:** epilepsie, copil, scleroză tuberoasă

### ABSTRACT

**Introduction.** Tuberous sclerosis complex, a genetic disorder with multisystemic lesions and autosomal dominant transmission, is one of the most common neurocutaneous syndrom after neurofibromatosis type I. Neurological signs are dominated by epileptic seizures which are present in approximately 80-90% of patients with tuberous sclerosis complex. All type of seizures can be present, but the most common are the complex partial seizures. Infantile spasms are present in 20-30% of children, often before the onset of partial seizures. The evolution of epilepsy in tuberous sclerosis are in 25-50% of patient resistant at antiepileptic treatment.

**Material and method.** We review the datas from literature about the clinical and electroencephalographic aspects of seizures in tuberous sclerosis complex and the risk factors associated with poor prognosis of epilepsy in this disorder.

Adresă de corespondență:

Dr. Carmen Burloiu, Spitalul Clinic de Psihiatrie „Prof. Dr. Al. Obregia“, Șos. Berceni Nr. 10, București

**Results.** The electroencephalographic abnormalities are implicated in the severity of epilepsy and behavioral-cognitive impairment severity. Multifocal discharges and/or secondary bilateral synchrony, the appearance of new focal EEG abnormality during evolution, early onset of EEG abnormalities and of the seizures are the risk factors associated with resistant epilepsy.

**Conclusions.** Early control of seizures and of the electroencephalographic abnormalities may have a good impact on epilepsy evolution and behavioral-cognitive aspects in patients with tuberous sclerosis.

**Key words:** epilepsy, child, tuberous sclerosis

## GENERALITĂȚI

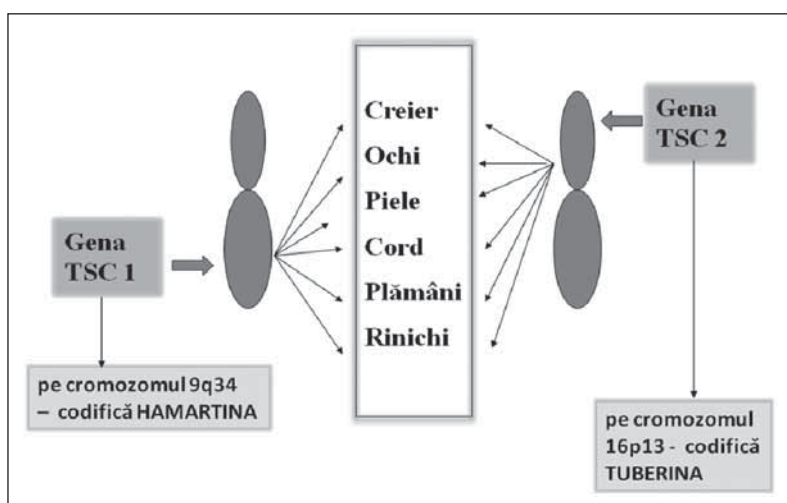
Scleroza tuberoasă (ST) este un sindrom neurocutanat determinat genetic, cu afectare multisistemică, cu incidență de 1:6.000-1:9.000 locuitori. Deși transmiterea este autosomal dominantă, circa 60% dintre cazuri sunt datorate mutațiilor sporadice, de novo. Două gene sunt implicate în apariția sclerozei tuberoase: gena TSC1 situată pe cromozomul 9q34 și, respectiv, gena TSC2 situată pe cromozomul 16p14. Ambele gene codifică sinteza unor proteine cu rol de supresie tumorală: hamartina, sintetizată de gena TSC1, și respectiv tuberina, sintetizată de gena TSC2. Lipsa oricăreia dintre aceste proteine, determinată de afectarea uneia dintre genele TSC, duce la apariția unor leziuni tumorale, de tip hamartomatos, cu diferite localizări: cerebrale, cutanate și viscerale (1,2,3).

## SEMNE CLINICE

Semnele clinice ale ST sunt reprezentate de semne neurologice, psihiatrice, cutanate, oculare și viscerale și au la bază leziunile tipice ST cu localizări multisistemice (4). Afectarea oricăreia dintre cele două gene distincte determină apariția aceluiași fenotip clinic, diferența constând

doar în severitatea afectării, pacienții cu mutații TSC2 având un fenotip clinic mai ușor (5,6) (Fig. 1). Semnele neurologice constau în crize epileptice și deficite motorii variate. Cele psihiatrice sunt dominate de retardul mental, tulburarea din spectrul autist și sindromul hiperkinetic. Leziunile cutanate caracteristice sunt macule hipomelanice, pete shagreen, angiofibroame faciale, plăci fibroase, leziuni tip confetti, fibroame periunghiale. Cele stomatologice sunt fibroame gingivale și anomalii de smalț dentar.

Leziunile viscerale sunt reprezentate în special de cele cardiace: 50-60% dintre pacienții cu scleroză tuberoasă prezintă rbdomioame cardiace, ce au ca particularitate apariția precoce, încă din perioada fetală, și regresia până la dispariție în primii ani de viață. Peste 80% dintre pacienții cu ST dezvoltă leziuni renale în timpul vieții. Manifestările renale nu apar de obicei în copilărie (7). Frecvența și numărul leziunilor renale sunt corelate pozitiv cu vârsta. Vârsta medie de debut a leziunilor renale este de 11,4 ani (8). Patru tipuri de leziuni pot fi întâlnite: chisturi renale, angiomiolipom renal (AML), carcinom renal și boala polikistică renală (PKD) (9,10,11,12). Aceasta apare prin afectarea genei PKD situată în imediata apropiere a genei TSC, în mutații mari ce afectează ambele gene, în



**FIGURA 1.** Fenotip clinic în afectarea genelor TSC1 și TSC2

cadrul unui sindrom genic continuu (13,14) (Fig. 2).



**FIGURA 2.** Boală polichistică renală, la un sugar de sex feminin cu ST formă familială, cu spasme infantile, retard ușor în dezvoltare (prin amabilitatea Dr. Bârcă); aspect ecografic

Leziunile hepatice, splenice și pancreatice sunt mult mai puțin frecvente și sunt reprezentate în principal de chisturi sau angiomiolipoame. Cel puțin 50% dintre pacienții cu ST au modificări oftalmologice reprezentate de modificări retiniene de tip tumoral (hamartoame retiniene) și pigmentar, cu sau fără modificări vasculare retiniene asociate (12; 15).

Leziunile cerebrale caracteristice sclerozei tuberoase sunt reprezentate de nodulii subependimali, tuberii corticali cerebrali (și/sau cerebeloși), benzile radiale în substanța albă cerebrală, astrocitoamele subependimale cu celule gigante (11). Nodulii subependimali localizați tipic lângă orificiul Monro pot crește treptat în dimensiuni, cu extensie intraventriculară și uneori cu transformare tumorală în astrocitom subependimal cu celule gigante (SEGA), determinând obstrucția căilor LCR cu apariția hidrocefaliei interne cu semne clinice de hipertensiune intracraniană, diferite deficite motorii și/sau pareze de nervi cranieni, schimbarea comportamentului și chiar creșterea frecvenței crizelor epileptice. Tuberii corticali și cortexul perituberal reprezintă cauza crizelor epileptice, fiind prezente la majoritatea pacienților cu ST. Boala are o mare variabilitate de expresie, astfel încât există și pacienți fără afectare neurologică sau cu afectare neurologică ușoară (retard ușor sau intelect normal, fără crize epileptice sau cu crize ușor controlate terapeutic) (11).

## EPILEPSIA ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ

*Crizele epileptice* constituie cel mai frecvent simptom neurologic al sclerozei tuberoase.

Incidența lor este estimată la 80-90% din totalul pacienților cu ST (11,16,17). Ele pot fi adesea primul semn de debut al bolii, aspectul lor fiind variat, reprezentat de spasme infantile sau epileptice sau diferite tipuri de crize parțiale ori generalizate.

*Spasmele infantile* reprezintă cel mai caracteristic și frecvent tip de crize epileptice în ST la sugar, de cele mai multe ori ca parte componentă a unui sindrom West (18), afectând 20-30% dintre pacienții cu scleroză tuberoasă (ST), dar mai frecvent pe cei cu mutație TSC2. Debutul lor se face de obicei între luna 3-11 de viață (cu un maximum de frecvență în luna 4-5) (7). Patternul clinic cel mai frecvent al spasmelor infantile întâlnit la sugarii cu ST este de contracție tonică în flexie a membrilor, bilateral simetrică, cu durată de câteva secunde, precedată de devierea ochilor (11). Frecvent, spasmele preced apariția crizelor parțiale, dar uneori pot coexista sau urma acestora (4; 19; 20). Anterior spasmelor, pacienții pot prezenta crize parțiale subtile constând în fenomene motorii cu un caracter tonic sau clonic, cu afectare fie facială, fie a unui membru, de durată foarte scurtă. Poate exista doar o deviere tonică ușoară a ochilor sau doar o scurtă grimasă asimetrică, fenomene ce pot trece ușor neobservate de către părinți până în lunile 3-4 de viață, când apar spasmele (21). Spasmele pot fi inițial izolate, dar în decurs de câteva săptămâni capătă aspectul caracteristic cu apariție grupată în salve, imediat după trezire. Toate tipurile de spasme pot fi întâlnite în ST: în flexie, extensie sau mixte, simetrice sau asimetrice. Elementele de asimetrie pot fi observate la nivelul membrilor sau extremității cefalice: componentă tonică asimetrică, laterodeviere a capului, devierea globilor oculari, nistagmus sau grimasă asimetrică. Uneori, spasmele pot fi unilaterale, asociate chiar cu o componentă adversivă necesitând diagnostic diferențial cu crizele parțiale (7). În momentul apariției spasmelor sugarii prezintă de cele mai multe ori macule cutanate hipopigmentate, asocierea spasme infantile – macule hipomelanice ridicând suspiciunea de ST la sugar, impunând efectuarea unor investigații suplimentare pentru depistarea altor leziuni specifice ST, în vederea întrunirii criteriilor de diagnostic pozitiv (Tabelul 1).

Majoritatea pacienților cu ST ce au prezentat spasme epileptice în perioada de sugar prezintă ulterior, în perioada copilăriei, crize parțiale motorii simple, complexe sau secundar generalizate (4; 16). Epilepsia afectează aproape toți pacienții cu ST și retard mental (11). Cei ce prezintă spasme infantile par a avea invariabil

**TABELUL 1.** Criterii de diagnostic pozitiv pentru scleroză tuberoasă (după Roach, modificat; 1998)(26)

Criterii majore	Criterii minore
1. Angiofibroame faciale/plăci fibroase	1. Modificări smalț dentar, multiple
2. Fibrom periunghial/unghial nontraumatic	2. Polip rectal hamartomatos
3. Macule hipomelanice (3 sau >)	3. Chisturi osoase
4. Pată shagreen	4. Linii radiale în sb. albă cerebrală
5. Hamartoame retiniene nodulare multiple	5. Fibroame gingivale
6. Tuberi corticali	6. Hamartoame non-renale
7. Noduli subependimali	7. Pete acromice retiniene
8. Astrocitom subepend. cel gigante	8. Leziuni cutanate tip „confetti“
9. Rabdomiom cardiac, unic/multiplu	9. Chisturi renale multiple
10. Angiomiolipom renal unic/multiplu	
<b>Dg pozitiv de ST:</b>	
– 2 criterii majore sau	
– 1 criteriu major + 2 criterii minore	

afectare cognitivă în evoluție. Debutul epilepsiei se face de obicei între vârsta de 4-7 ani. Sunt raportate cazuri cu debut și mai tardiv, dar și cu debut precoce, încă din primele luni de viață și chiar din prima săptămână sau primele zile (22; 23; 24). Crizele au aspect variat; toate tipurile de crize pot fi întâlnite, inclusiv status epileptic inaugural, cele mai frecvente fiind însă crizele parțiale complexe, ce sunt prezente indiferent de prezența sau absența spasmelor epileptice (4,25). Evoluția epilepsiei este în 25-50% dintre cazuri către epilepsie rezistentă la tratament.

## EPILEPTOGENEZA ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ

Cauza apariției crizelor epileptice o constituie tuberii corticali cerebrali, rolul epileptogen al acestora fiind demonstrat de corelația între modificările corticale decelate la examenul prin rezonanță magnetică cerebrală (RMN) și focarele epileptiforme electroencefalografice (EEG). Tuberii și cortexul perituberal determină apariția crizelor prin mai multe mecanisme, dar în final crizele apar prin dereglarea echilibrului între excitație și inhibiție într-o regiune corticală. Receptorii glutamat guvernează excitabilitatea neuronală. Populația neuronală din tuberii corticali are epileptogenitate intrinsecă, participând activ la generarea crizelor parțiale prin eliberarea de neurotransmițători și neuromodulatori în țesutul cerebral adiacent (27). Celulele gigante din tuberii corticali determină exprimarea enzimelor producătoare de neurotransmițători și a receptorilor neurotransmițătorilor precum subunitatea 1 a receptorului N-methyl-D-aspartat (NMDA) și subunitatea receptorului GABAa (acid gama aminobutiric) (28; 29). Modificarea proprietăților receptorului GABAa pare a fi legată de modificările plastice în combinațiile subuni-

tății, având drept rezultat alterarea reglării funcției inhibitorii (30). De aici derivă ipoteza conform căreia epileptogeneza în ST este rezultatul plasticității aberante ce poate afecta legarea subunității receptorului GABAa și modificarea sistemului de reglare. Se pare că modificările plasticității receptorilor GABAa sunt asociate cu modificările fiziologice ale concentrației plasmatice și cerebrale a neurosteroidilor, ce pot acționa ca modulatori endogeni a receptorilor GABAa (31). Astfel, pacienții cu ST și epilepsie pot prezenta o dereglare a enzimelor implicate în sinteza acestor steroizi neuroactivi, determinând scăderea transmisiei GABAergice. Aceste modificări pot fi asociate unui mecanism determinat genetic de reglare a sintezei sau metabolizării 3beta-tetra-hidroprogesteronului sau unei reglări funcționale legate de expresia receptorilor de care acești neurosteroidi sunt legați (32). Ipoteza afectării transmisiei GABAergice în ST este susținută și de eficiența medicamentelor cu afinitate pentru receptorii GABAa-benzodiazepine în tratamentul epilepsiei. S-a observat prezența unui nivel crescut de GABA în țesutul cerebral din fragmentele bioptice la subiecții cu epilepsie intratabilă și ST (29). Vigabatrina, inhibitor specific ireversibil de transferază a GABA, are o eficiență mai mare în spasmele epileptice și crizele parțiale datorate ST decât în cele ce au alte etiologii. Mecanismul ce stă la baza coexistenței spasmelor infantile cu crizele parțiale este încă neclar. În ST, spasmele infantile sunt determinate de anomalii focale, aspectul generalizat fiind unul secundar, reprezentând o modalitate de expresie clinică dependentă de maturizarea cerebrală legată de vârstă.

Localizarea tuberei epileptogene determină fenotipul epileptic, numărul crescut de tuberi corticali cerebrali fiind asociat cu un control mai redus al crizelor epileptice (11,16). Un tuber epileptogenic, în funcție de localizarea sa, poate

determina în timpul maturizării cerebrale crize cu aspect diferit la același copil. Regiunile temporo-occipitale se maturizează mai precoce decât cele frontale, astfel încât crizele parțiale complexe ce își au originea într-un tuber frontal devin evidente după mai mulți ani, odată cu maturizarea regiunilor frontale. În primul an de viață, leziunile corticale posterioare sunt adesea asociate cu spasme epileptice și epileptogenitate marcată. Tuberii corticali frontali pot determina apariția unor descărcări cu generalizare rapidă, ceea ce face ca aspectul focal inițial al crizei să treacă neobservat (16). Severitatea clinică nu este corelată cu numărul nodurilor subependimale. Crizele epileptice sunt adesea rezistente la tratament medicamentos, mecanismul implicat în farmacorezistența epilepsiei în ST fiind încă neclar (24). Ea pare a fi asociată cu expresia crescută a proteinelor asociate genei rezistenței multidrog (MDR-1) și a proteinei 1 a genei rezistenței multidrog (MRP-1) la nivelul tuburilor corticale epileptogenice (33).

## ASPECTE ELECTROENCEFALOGRAFICE

Anomaliile electroencefalografice epileptiforme pot fi prezente încă din perioada de nou

născut sau sugar, chiar anterior debutului clinic al crizelor epileptice sau al spasmelor infantile (34). Modificările EEG întâlnite în ST, ictal sau interictal, sunt: *anomalii focale, multifocale, sincronie bilaterală secundară, descărcări generalizate și hipsaritmie*.

*Interictal*, după debutul spasmelor infantile, sugarii cu ST pot prezenta pe înregistrările EEG în stare de veghe descărcări multifocale de vârfuri asincrone și activitate lentă de 2-3 Hz, localizate în special în derivațiile posterioare, temporale și occipitale, activitate electrică cerebrală dezorganizată (35;36).

*Ictal*, la debutul unei salve de spasme epileptice pot fi decelate anomalii focale de vârfuri și polivârfuri, de obicei cu punct de plecare în derivațiile temporale, rolandice sau occipitale urmate de generalizare neregulată de unde lente tranzitorii, desincronizare bruscă și difuză a activității de fond (hipsaritmie). Primul spasm poate coincide cu dispariția activității interictale, ce reapare către sfârșitul spasmului. În somn apare aspect de hipsaritmie fragmentată (Fig. 3).

În somnul *Non-REM*, pacienții cu ST și epilepsie pot prezenta creșterea activității epileptiforme cu tendință la generalizare a anomaliilor focale și multifocale, cu apariția unor descărcări sincrone de polivârfuri și unde separate adesea



**FIGURA 3.** Hipsaritmie fragmentată de somn la un sugar de sex feminin cu ST și spasme infantile, caz familial (prin amabilitatea Dr. Diana Bârcă)

de aplatizarea traseului, aspect asemănător hirsutismului (21). În somnul REM anomaliile epileptiforme cu aspect de descărcări generalizate sunt mai reduse, dar anomaliile focale devin mai evidente.

### PARTICULARITĂȚI ELECTROENCEFALOGRAFICE ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ

Anomaliile electroencefalografice epileptiforme decelate la pacienții cu ST și epilepsie sunt strâns corelate cu localizarea topografică a tuberilor corticali (36,37). Cea mai bună corelare EEG o au tuberii localizați la nivel occipital. Tuberii frontali sunt puțin corelați cu focarele epileptice electroencefalografice. Anomaliile epileptiforme ictale și interictale la pacienții cu epilepsie și ST se modifică odată cu înaintarea în vârstă, dependent de procesul de maturare cerebrală. Astfel, patternul interictal hirsutic tinde să se diminueze până la dispariție indiferent de persistența spasmei. Anomaliile focale de vârfuri sau unde lente variază de la modificări discrete la descărcări multifocale. În perioada de sugar predomină modificările focale occipitale sau temporale posterioare. Sub vârsta de 2 ani, tuberii mari pot să nu aibă corespondență cu focarul EEG, în special în localizările frontale. După vârsta de 2 ani apar focare adiționale cu localizare frontală și sincronie bilaterală secundară (36). Unii pacienți cu crize parțiale sau spasme infantile la debut dezvoltă mai târziu anomalii EEG multifocale asociate cu descărcări de CVU bilateral sincrone și pattern electroclinic asemănător celui din sindromul Lenox-Gastaut (16,38).

### EVOLUȚIA EPILEPSIEI ÎN SCLEROZA TUBEROASĂ

Gradul severității epilepsiei la pacienții cu scleroză tuberoasă variază de la afectare ușoară la epilepsie catastrofică, refractară la tratament până la 50% cazuri (16,39). Mulți pacienți necesită administrarea mai multor antiepileptice sau terapii nonfarmacologice, inclusiv chirurgia epilepsiei. Riscul apariției crizelor rezistente la tratament este corelat cu:

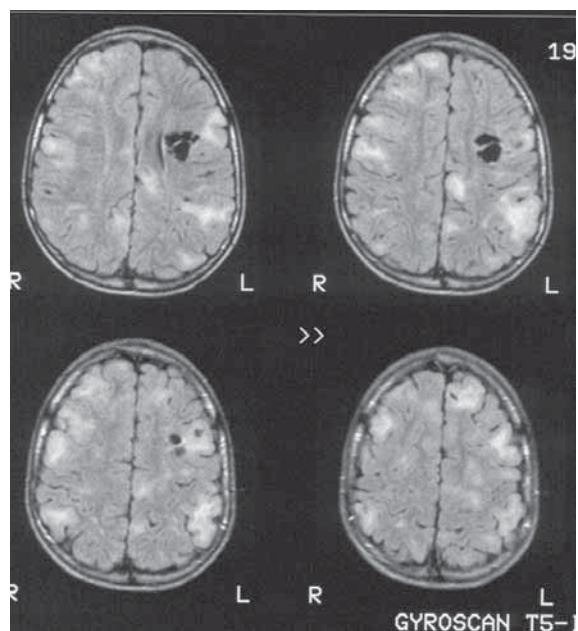
- numărul mare al tuberilor corticali;
- localizarea lor în arii epileptogene;
- tipul crizelor la debut, și în special a *spasmei infantile*;
- vârsta mică la debutul crizelor;
- timpul scurs de la începerea tratamentului antiepileptic până la controlul crizelor (38,40,41).

**Factori de prognostic nevaforabil al epi-**

**lepsiei în ST sunt:**

- debutul precoce al crizelor, sub vârsta de 1 an;
- prezența mai multor tipuri de crize (*spasme infantile, crize parțiale simple sau complexe, drop attack, absențe atipice*);
- descărcări EEG multifocale și/sau secundar bilateral sincrone;
- apariția unor noi focare epileptogene EEG în timpul evoluției (16,38,40).

Proporția copiilor cu ST și crize remise este mică (14,2%) (39). Controlul crizelor în ST este asociat cu afectarea cerebrală ușoară și se obține în special la pacienții cu tratament antiepileptic (AE) în monoterapie. La pacienții la care s-a reușit obținerea remisiunii crizelor pentru o perioadă suficient de lungă, se poate avea în vedere întreruperea treptată a tratamentului antiepileptic. Conform opiniei de consens a experților în domeniu, oprirea tratamentului antiepileptic se poate face după 2-5 ani de remisie a crizelor (42). Studii puține au analizat însă acest aspect la pacienții cu ST. Remisia susținută a crizelor după oprirea antiepilepticelor este asociată cu: QI normal, EEG normal în momentul opririi tratamentului, prezența doar a unui număr mic de tuberii corticali. Rata recăderii crizelor după oprirea medicației AE în ST (26,7% la 5 ani) este similară cu cea din populația generală cu epilepsie (25-31%) (39). Recăderile apar mai frecvent la fete, în perioada pubertară, și în



**FIGURA 4.** Rezonanță magnetică nucleară (RMN) – tuberii corticali cerebrali, multipli (la 5 ani, 13 ani) la un pacient de sex masculin cu ST forma sporadică, cu spasme infantile în perioada sugar (controlate cu ACTH), retard psihic mediu, câteva crize parțiale motorii drepte la 5 ani vârstă (controlate cu CBZ în monoterapie), oprire tratament la 13 ani, EEG normal la oprirea tratamentului, fără crize până la 18 ani

medie după 5 ani de la oprirea tratamentului, controlul crizelor fiind posibil la reluarea tratamentului AE (39). Dar controlul crizelor este prezent și la 47% dintre pacienții cu anomalii EEG, cât și la unii pacienți cu tuberi multipli și la alții cu istoric de spasme infantile (39) (Fig. 4).

### IMPORTANȚA ANOMALIILOR ELECTROENCEFALOGRAFICE LA PACIENȚII CU ST

Anomaliile electroencefalografice sunt implicate în evoluția ulterioară a pacienților cu ST din punct de vedere al epilepsiei, severității afectării cognitive și dezvoltării comportamentului autist. Riscul apariției epilepsiei rezistente la tratament este asociat cu prezența descărcărilor multifocale și/sau a sincroniei secundare bilaterale, dar și cu apariția de noi focare epileptogene electroencefalografice în timpul evoluției (16,38,43). Tuberii corticali frontali induc sincronie bilaterală mai mare, asocierea sincroniei bilaterale secundare cu tuberi frontali indicând risc crescut de rezistență la tratament (43).

Prezența hipsaritmiei nu constituie un element de prognostic nefavorabil (44). Hipsaritmia reprezintă cel mai negativ pattern pentru retard mental,

ea fiind observată doar la circa 11% dintre pacienții cu ST și spasme infantile (44). Prezența descărcărilor epileptiforme la nivelul lobilor temporali, a tuburilor corticali în lobul temporal și a debutului precoce al crizelor în special cu aspect de spasme, persistente, constituie indicatori utili privind prognosticul comportamental cognitiv în ST (45,46) (Fig. 5, Fig. 6 și Fig. 7). Prezența anomaliilor epileptiforme precoce (în primul an viață) și localizarea lor temporală este asociată cu risc crescut de apariție a autismului la pacienții cu scleroză tuberoasă (46).

### DISCUȚII

Istoricul natural al epilepsiei la pacienții cu ST și epilepsie din perioada de sugar sau copil mic tinde să fie unul cu creștere a frecvenței și severității crizelor, cu răspuns prost la medicația antiepileptică și diminuarea calității vieții din cauza crizelor și reacțiilor adverse ale multiplelor antiepileptice folosite (16). În ciuda folosirii noilor antiepileptice, 25 până la 50% dintre pacienții cu ST dezvoltă **epilepsie rezistentă la tratament** (16). Crizele ce debutează la vârstă mică sunt de obicei rezistente la tratament, un număr semnificativ de pacienți dezvoltând crize necon-



**Figura 5.** Vârfuri bifazice fronto-temporale bilateral – C.D., fem., caz familial, spasme infantile cu debut precoce la 3 luni, inițial cu hipsaritmie, remise după 4 săptămâni de la începerea tratamentului, reapariție ulterioară și persistente încă 8 luni, în ciuda tratamentului variat; crize parțiale complexe frontale de la 1 an 6 luni, rezistente la tratament; retard sever, autism



**FIGURA 6.** EEG: vârfuri ascuțite bifazice frontal dreapta – R.A., sex fem., caz familial, epilepsie rezistentă, retard sever, crize parțiale simple, complexe și secundar generalizate, cu debut de la 2 luni, spasme infantile la 3 luni, autism



**FIGURA 7.** EEG, Vârfuri bifazice, multifocale, unde lente delta predominant pe derivațiile drepte: pacient S.I., de sex feminin, crize parțiale motorii cu debut la 1 lună și jumătate, spasme infantile de la 3 luni, retard sever, autism, SEGA, deces la 9 ani



trolate medicamentos sub vârsta de 1 an (40). Evoluția nefavorabilă este atribuită prezenței crizelor generalizate la debut, cele parțiale având o evoluție mai bună. Prognosticul spasmelor infantile este în general prost, marea majoritate a pacienților cu ST și spasme infantile prezentând ulterior crize parțiale simple, complexe sau secundar generalizate (16). Evoluția epilepsiei depinde de tipul crizelor dezvoltate în cursul evoluției. Într-un studiu ce urmărește evoluția a 50 de pacienți cu ST și sindrom West s-a observat modificarea aspectului crizelor în 14% dintre cazuri și evoluție nefavorabilă cu epilepsie necontrolată la pacienții ce au prezentat crize generalizate (47). În ST, crizele epileptice își modifică aspectul în evoluție, de cele mai multe ori din crize generalizate în parțiale (25). Un număr de pacienți cu ST, cu crize parțiale sau spasme infantile la debut dezvoltă mai târziu crize intratabile cu anomalii electroencefalografice multifocale asociate cu descărcări de complex vârf undă bilateral sincrone și pattern electroclinic asemănător sindromului Lenox-Gastaut (16;38). La acești pacienți controlul total al crizelor este imposibil (16). Riscul apariției crizelor rezistente la tratament este corelat cu numărul mare al tuberilor corticali, cu localizarea lor în arii epileptogene, cu tipul crizelor la debut și timpul scurs de la începerea tratamentului antiepileptic până la controlul crizelor (38;41). Tipul anomaliilor electroencefalografice influențează evoluția crizelor. **Factori de prognostic neavorabil al epilepsiei în ST** sunt: **debutul precoce al crizelor, sub vârsta de 1 an, prezența mai multor tipuri de crize** (spasme infantile, crize parțiale simple sau complexe, drop attack, absențe atipice), modificări electroencefalografice de tip **descărcări multifocale și/sau secundar bilateral sincrone, apariția de noi focare epileptogene electroencefalografice în timpul evoluției** (16;38). Pacienții cu epilepsie refractară la tratament medicamentos necesită evaluare pentru chirurgia epilepsiei (48).

Studii recente atestă efectul benefic asupra crizelor epileptice, dar și asupra modificărilor electroencefalografice al inhibitorilor de mTOR (rapamicina și derivații săi), tratamentul cu inhibitori de mTOR putând constitui o alternativă pentru tratamentul epilepsiei refractare în ST. Se știe că mutația oricărei gene TSC determină inactivarea proteinelor sintetizate de aceste gene, hamartina și tuberina, consecința fiind hiperactivarea căilor semnalizatoare pentru ținta mamaliană a rapamicinei (mTOR), ce are ca efect creștere celulară anormală, proliferare în exces și geneză tumorală. Rapamicina antagonizează efectul pierderii funcției proteinelor genelor TSC (inhibă căile mTOR), eficiența ei în tratamentul tumorilor asociate sclerozei tuberoase

(AML renal, limfangioleiomiomatoza pulmonară, SEGA) fiind dovedită de mai mulți ani (49;50). Mecanismul prin care rapamicina determină prevenirea crizelor epileptice nu este încă suficient cunoscut. Studii efectuate pe modele animale au arătat că efectul este dependent de doză și de momentul administrării ei (49). Astfel, administrarea precoce, la șoarecii presimptomatici, înainte de apariția semnelor neurologice, previne dezvoltarea epilepsiei, dezvoltarea anomaliilor celulare și moleculare la nivel cerebral, precum și decesul precoce, și determină normalizarea activității EEG. În schimb, tratamentul tardiv aplicat după debutul semnelor neurologice determină doar scăderea numărului crizelor și ameliorarea parțială a anomaliilor histologice subiacente, prelungind supraviețuirea șoarecilor deja simptomatici. Nu este încă bine cunoscut momentul optim al administrării rapamicinei la pacienții cu ST și epilepsie. Se ridică întrebarea dacă tratamentul trebuie inițiat profilactic, la toți pacienții cu scleroză tuberoasă și anomalii electroencefalografice chiar înainte de apariția crizelor și dacă administrarea precoce de inhibitori mTOR ar putea evita apariția spasmelor infantile și, implicit, afectarea cognitivă (49). Pe de altă parte, efectele adverse ale terapiei de lungă durată cu inhibitori de mTOR nu sunt suficient cunoscute.

## CONCLUZII

Anomaliile electroencefalografice și aspectul clinic al crizelor epileptice în ST sunt dependente de localizarea tuberilor corticali cerebrali și de procesul de maturare cerebrală. Ele sunt implicate în evoluția epilepsiei și în severitatea afectării comportamental-cognitive. Descărcările multifocale și/sau sincronia secundară bilaterală, cât și apariția de noi focare epileptogene electroencefalografice, vârsta precoce de apariție a anomaliilor epileptiforme, cât și debutul precoce al crizelor epileptice în timpul evoluției constituie factori de risc asociați cu evoluția către epilepsie rezistentă la pacienții cu scleroză tuberoasă. Severitatea afectării comportamental-cognitive în ST este semnificativ determinată de prezența anomaliilor multifocale și a sincroniei bilaterale secundare. Prezența hirsutismului nu influențează însă semnificativ evoluția ulterioară a copiilor cu ST și spasme infantile/epileptice. Controlul precoce al crizelor și ameliorarea modificărilor electroencefalografice interictale ar putea ameliora evoluția epilepsiei și a aspectului comportamental cognitiv la pacienții cu scleroză tuberoasă. În acest sens, este necesară îmbunătățirea terapiei antiepileptice prin decelarea unor noi medicamente care să permită un control mai bun al crizelor epileptice la pacienții cu

ST.  
BIBLIOGRAFIE

1. **Cheadle J.P., Reeve M.P., Sampson J.R., Kwiatkowski D.J.** (2000). Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*, 107:97-114
2. **Kandt R.S.** (1993). Tuberous sclerosis: the next step. *J Child Neurol*, 8:107-110, 1993
3. **Kandt R.S., Pericak-Vance M.A., Hung W.Y. și alții** (1989). Absence of linkage of ABO blood group locus to familial tuberous sclerosis. *Exp Neurol*, 104:223-228
4. **Curatolo P., Verdecchia Magda** (2003). Neurological manifestations. In Tuberous sclerosis complex. *Curatolo P. edited. Mac Keith Press*, 2003, pg. 26-45
5. **Kandt R.S.** (2002). Tuberous sclerosis complex and neurofibromatosis type 1: the two most common neurocutaneous diseases. *Neurol Clin N Am* 20 (2002), 941-964
6. **Sancak O., Goedbloed M.A., Nellist M., van den Ouweland A.M.W., Halley D.J.J.** (sept 2004). Mutation analysis in Tuberous Sclerosis Complex in a Diagnostic Setting. TSC International Research Conference. Cambridge, UK, 2004, Abstract
7. **Ewalt D.H., Sheffield E., Sparagana S.P. și colab** (1998). Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998; 160: 141-5
8. **Rakowski S.K., Winterhorn E.B., Paul E., Steel D.J., Halpern E.F., Thiele E.A.** (2006). Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis and predictive factors. *Kidney International*, 70,1777-1782
9. **Bernstein J., Robbins T.O.** Renal involvement in tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1991; 615:36-49
10. **Bjornson J., Henske E.P.** Renal manifestations. In: Gomez MR, Sampson JR, Whittemore VH ( eds). Tuberous sclerosis complex. New York: Oxford University Press, 1999; pg.181-93
11. **Roach E.S., van Miller S.** Tuberous sclerosis complex. In Neurocutaneous Disorders, *Cambridge University Press*, 2004; 60-65
12. **Franz D.N., Glauser T.A.**, 14 feb 2007. Tuberous sclerosis, preluat pe 22 nov. 2008 de pe eMedicine
13. **Dabora S.L., Joswiak S., Franz D.N. și colab.** Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC 2 compared with TSC1 disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001, 68: 64-80
14. **Dan H., Sun M., Zang L., et al.** (2002). Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway regulates tuberous sclerosis tumor suppressor complex by phosphorylation of tuberin. *J Biol Chem*, 277:35364-70
15. **Nyboer J.H., Robertson D.M., Gomez M.R.** (1976). Retinal lesions in tuberous sclerosis. *Arch Ophthalmol*, 94:1277-80
16. **Curatolo P., De Luca D., Verdecchia M.** (2000). Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *International Pediatrics*, Vol. 15, No. 3, 2000, pag. 137-142
17. **Gomez M.R.** (1988). Neurologic and psychiatric features. În M. Gomez, Tuberous sclerosis. (pg. 21-36). New York, 1988: Raven Press
18. **Roger J., Dravet C., Bonivier C., Magaouda A., Bureau M., Fernandez-Alvarez E., și colab.** (1984). L'épilepsie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville. *Boll Lega It Epil* 1984; 45: 33-8
19. **Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R.** (2001). Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Develop*, 173; 502-507
20. **Jozwiak S., Kwiatkowski D.J., Kasprzyk-Obara J. et al.** (2001). Epilepsy and especially infantile spasms are more frequent among patients with TSC2 mutations. *J Child Neurol*, 16: 675
21. **Dulac O., Lemaitre A., Plouin P.** (1984). The Bourneville syndrome: clinical and EEG features of epilepsy in the first year of life. *Boll Lega It Epil* 1984, 45/46: 39-42
22. **Gomez M.R., Kuntz N.L., Westmoreland B.F.** (1982). Tuberous sclerosis, early onset of seizures, and mental subnormality: study of discordant homozygous twins. *Neurology*, 1982; 32 (6): 604-11
23. **Miller S.P., Tasch T., Sylvain M., Farmer J.P., O'Gorman A.M., Shevell M.I.** (1998). Tuberous sclerosis complex and neonatal seizures. *J Child Neurol* 1998, 13:619-23
24. **Curatolo P., Bombardieri R., Cerminara C.** (2006). Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr Opin Neurol*, apr; 19(2):119-123
25. **Ohtsuka Y., Ohmori I., Oka E.** (1998). Long term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia*, 39: 1158-1163
26. **Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.** (1998). Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol*, 13: 624-628
27. **Wolf H.K., Birkholz T., Wellmer J., Blumcke I., Pietsch T., Wiestler O.D.** (1995). Neurochemical profile of glioneuronal lesions from patients with pharmacoresistant focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54, 689-697
28. **Crino P.B., Henske E.P.** New developments in the neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Neurology* 1999, 53: 1384-90
29. **White R., Hua Yue, Scheithauer B., Lynch D.R., Henske E.P., Crino P.B.** (2001). Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Ann Neurol*, 49: 67-78
30. **Olsen R.W., Avoli M.** (1997). GABA and epileptogenesis. *Epilepsia* 1997, 38: 399-407
31. **Concas A., Follesa P., Barbaccia M.L., Purdy R.H., Biggio G.** (1999). Physiological modulation of GABA(A) receptor plasticity by progesterone metabolites. *Eur J Pharmacol*, 375: 225-235
32. **Di Michele F., Verdecchia M., Dorofeeva M., Bernardi G., Curatolo P.** (2003). Gaba(A) receptor activ steroids are altered in epileptic patient with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:667-670
33. **Lazarowski A., Lubieniecki F., Camarero S., Pomata H., Bartuluchi M., Seveler G., Taratuto A.L.** (2004). Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatric Neurology* 30:102-106
34. **Domanska-Pakiela D., Jozwiak S.** (2007). Shall we treat epilepsy before it appearance? Lessons from EEG evolution in TSC Patients. International Research Symposium Tuberous Sclerosis Complex. Rome, 2007
35. **Curatolo P., Cusmai R., Jambaque I., Chiron C., Dulac O.** (1991). Neurologic and psychiatric aspects of tuberous sclerosis. *Ann NY Acad Sci*, 1991; 615: 8-16
36. **Cusmai R., Chiron C., Curatolo P., Dulac O., Tran Dinh S.** (1990). Topographic comparative study of magnetic resonance imaging and electroencephalography in 34 children with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1990, 31:747-55
37. **Seri S., Cerquillini A., Cusmai R., Curatolo P.** (1991). Tuberous sclerosis: relationships between topographic mapping EEG, VEPs and MRI findings. *Neurophysiol Clin*, 1991; 21:161-72
38. **Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R.** (2002). Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Ped Neurol*, 2002; 6:15-23
39. **Sparagana S.P., Delgado M.R., Batchelor L.L., Roach E.S.** (2003). Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Arch Neurol*, 60: 1286-1289
40. **Weiner H.L., Carlson C., Ridgway E.B., Zaroff C.M., Miles D., LaJoie J., Devinsky O.** (2006). Epilepsy Surgery in Young Children with Tuberous Sclerosis: Results of a Novel Approach. *Pediatrics*, 117; 1494-1502.
41. **Crino P.B., Nathanson K.L., Heske E.P.** (Sept 2006). The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl Med*. 1348-1351
42. **Quality Standards Subcommittee of the American Academy Neurology** (1996). Practice parameter: a guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Neurology*, 47: 600-602
43. **Baron Y., Barkovich A.J.** (Mai 1999). MR Imaging of Tuberous Sclerosis in Neonates and Young Infants. *Am J Neuroradiol*, 20: 907-916
44. **Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domanska-Pakiela D., și alții** (2011). Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, 52 (1):22-27
45. **Jambaque I., Cusmai R., Curatolo P. et al.** Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33 (8): 698-705
46. **Bolton P.F., Park R., Higgins P., Nicholas J., Griffiths P., Pickles A.** (2002). Neuroepileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*, 125: 1247-1255
47. **Fukushima K., Inoue Z., Fujiwara T., Zagi K.** (Nov 2001). Long term follow-up study of West syndrome associated with tuberous sclerosis. *Brain*, vol. 23, 7, 698-704
48. **Koh S., Jayakar P., Dunoyer C., et al.** (2000). Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia*, 41(9):1206-1213
49. **Zeng Ling-Hui, Xu L., Gutman D., Wong M.** (2008). Rapamycin Prevents Epilepsy in a mouse Model of Tuberous Sclerosis Complex. *Ann Neurol*, 63: 444-453
50. **Tee A.R., Fingar D.C., Manning B.D. și alții** (2002). Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Nat Acad Sci USA*, 99: 13571-13576