

# CARACTERISTICI TERAPEUTICO-EVOLUTIVE ÎN ENCEFALOPATIILE EPILEPTICE ALE SUGARULUI ȘI COPILULUI

C. MICHEU<sup>1</sup>

Spitalul Clinic Județean Mureș

**Cuvinte cheie:** rezistență la tratament, eșec terapeutic, medicamente antiepileptice, encefalopatii epileptice, controlul crizelor

**Keywords:** resistance to treatment, treatment failure, antiepileptic drugs, epileptic encephalopathies, seizure control

**Rezumat:** Obiectivul studiului. Plecând de la faptul bine cunoscut că una dintre caracteristicile de definire a encefalopatiilor epileptice (EE) o reprezintă rezistența la tratament, implicând asocieri ale medicamentelor antiepileptice (MAE) în bi și cel mai des politerapie, am încercat să identificăm pe de o parte factorii care contribuie la acest mecanism, iar pe de altă parte schemele de tratament care și-au dovedit eficacitatea în cele mai frecvent întâlnite forme de EE: sindromul West (SW), sindromul Lennox-Gastaut (SLG) și sindromul Lennox-Gastaut evoluat din sindromul West (SW-SLG). Material și metodă. Lotul studiat a cuprins 28 de pacienți cu vârste între 2 luni și 6 ani. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 10 ani, între 1999 și 2009, pacienții fiind internați periodic, în cea mai mare parte la un interval de 3 luni, în Clinica de Neuropsihiatrie pediatrică din Târgu-Mureș. Cu ocazia fiecărei internări, pacienții au beneficiat de examen neuropsihic complet, înregistrare/înregistrări EEG, stabilirea cât mai exact posibil a tipurilor de crize și tuturor parametrilor cuantificabili ai acestora, ajustarea schemelor de MAE în funcție de caracteristicile defnitorii ale fiecărui caz, analize de sânge care să evalueze potențialitatea de toxicitate ale MAE, dar mai ales a combinării acestora. Pentru a atinge obiectivele propuse s-au aplicat metode de analiză statistică univariate, iar acolo unde coeficientul p nu a fost semnificativ statistic s-a folosit regresia multivariată. Informațiile obținute au fost organizate în reprezentări grafice elocvente. Rezultate și concluzii. Rezultatele au evidențiat, chiar și înainte de aplicarea rigorilor statistice, o implicare foarte semnificativă a preparatelor de acid valproic (VPA), în oricare dintre asocierile pe care le-a realizat cu celelalte MAE. După VPA s-a constatat o frecvență bună în asocieri a nitrazepam (NTZ), lamotriginei (LTG) și topiramatulului (TPM). Cu toată această implicare, situațiile foarte dificile au fost ameliorate temporar de asocierea corticosteroizilor, fiind un fapt deja clar demonstrat că în SW, sindromul Lennox/Gastaut (LGS), Landau-Kleffner (SLK), statusul epileptic electric în somnul cu unde lente, reprezintă medicația de elecție. Concluzia care se desprinde se referă la marea variabilitate a controlului atât din punct de vedere clinic, cât și EEG a acestor forme de EE foarte rezistente la tratament.

**Abstract:** The objective of the study. Starting from the well known fact that one of the defining characteristics of epileptic encephalopathies (EE) is the resistance to treatment, involving combinations of antiepileptic drugs (AED) in bitherapy and most often polytherapy, we attempted to identify, on one hand, the factors which contribute to this mechanism, and on the other hand the treatment protocols that have proven effective in the most common forms of EE: the West syndrome (WS), Lennox-Gastaut syndrome (LGS) and Lennox-Gastaut syndrome evolved from the West syndrome (WS-LGS). Materials and methods. The study group included 28 patients aged from 2 months to 6 years old. The study was conducted over a period of 10 years, between 1999 and 2009, the patients being admitted regularly, mostly at intervals of 3 months, to the Child Neuropsychiatry Clinic of Târgu Mureș. On each admittance, the patients received complete neuropsychiatric examination, EEG recordings, all types of seizures and their measurable parameters were determined as accurately as possible, AED schemes were adjusted to each particular case, blood tests were done to evaluate the toxicity potentiality of AED, especially of their combination. To achieve our goals, we applied univariate statistical analysis methods and where the coefficient p was not statistically significant, multivariate regression was used. The obtained information was organized in eloquent graphics. Results and conclusions. The results showed, even before applying the statistical rigors, a very significant involvement of valproic acid (VPA) in any associations with the other MAE. A good frequency was noticed in associations of nitrazepam (NTZ), lamotrigine (LTG) and topiramate (TPM). With all this involvement, very difficult situations were temporarily solved by the association of corticosteroids. It is already a fact clearly demonstrated that the West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, is the medication of choice. The conclusion that emerges relates to a great variability regarding both clinically and EEG of these forms of EE, very resistant to treatment.

## INTRODUCERE

Tratamentul în epilepsie, dar mai ales în

encefalopatiile epileptice reprezintă o provocare prin rezistența deosebită, uneori descurajantă a crizelor la încercările repetate,

<sup>1</sup>Autor Corespondent: C. Micheu, str. Baladei nr. 6, Târgu-Mureș, România, e-mail: micheucristian@yahoo.com, tel +40745660526  
 Articol intrat în redacție în 12.10.2011 și acceptat spre publicare în 31.01.2012  
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2012; 2(1)89-92

în asocieri diverse, dar nu întâmplătoare a MAE, în bi sau politerapie. (1) Caracterul polimorf al crizelor, variabilitatea acestora în timpul tratamentului, susținută de controlul medicamentos insuficient asupra crizelor și de menținerea pentru perioade îndelungate a patternurilor EEG caracteristice în cele mai multe cazuri, fac din aceste forme de EE adevărate redute, uneori de netrecut. (2) Formele cele mai frecvente din acest grup sunt sindromul West (SW), sindromul Lennox-Gastaut (SLG) și sindromul Lennox-Gastaut evoluat din sindromul West (SW-SLG). (2)

Diagnosticul în SW se bazează pe triada spasme infantile (simetrice, asimetrice, asincrone, focale, combinate cu crize focale sau precedate de acestea, subtile, subclinice sau precedate de atonie scurtă), pattern EEG caracteristic, hipersaritmia (clasică, fragmentată, asimetrică unilaterală, atipică) și retard psihomotor inițial sau dezvoltat și accentuat pe parcurs. (3, 4)

Diagnosticul în SLG se bazează, de asemenea, pe o triadă, și anume: crize polimorfe (în cea mai mare parte generalizate, tonice, tonico-clonice și amiotonice, dar și absențe atipice și statusuri epileptice), pattern EEG caracteristic, descărcări generalizate de complexe vârf-undă lente, cu caracter periodic, pseudoritmice și regres psihomotor după debutul crizelor (există forme care evoluează din SW și în care atât din punct de vedere clinic, cât și EEG are loc o tranziție a tipurilor de crize, respectiv a aspectului EEG). (5, 6)

Monoterapia este un concept utopic, iar bi sau politerapia reprezintă regula. Asocierile medicamentoase au la bază principii obiective, reprezentate de respectarea recomandărilor prevăzute în *ghidurile de tratament* în epilepsii elaborate de organisme internaționale recunoscute și principiile *politerapiei raționale*, care presupun combinarea MAE cu mecanisme de acțiune diferite. (7, 8) Cu toate acestea, există multe situații în care tratamentul medicamentos nu și-a dovedit pe deplin eficacitatea, fiind nevoie să se apeleze la metode nemedicamentoase, cum ar fi: chirurgia epilepsiei (transecție subpială multiplă, calosotomie, hemisferectomie) (9), dieta ketogenică, stimularea vagală intermitentă, stimularea cerebelară, stimularea nucleului centro-median talamic (după încercările eșuate de stimularea nucleului anterior talamic). (10, 11)

Metodele anterior amintite se adresează în special acestui grup de *epilepsii rezistente*, reunite sub termenul de EE. Pentru adoptarea și respectarea unui limbaj comun privind definirea cât mai exactă a unor termeni operaționali în tratamentul epilepsiilor, la Congresul Internațional de Epilepsie din anul 2009 care a avut loc la Budapesta, Comitetul Executiv al ILAE (International League Against Epilepsy) a definit *rezistența la tratament* folosind 2 nivele ierarhice. (12)

Primul nivel avansează o schemă generală, pentru a include în categorii răspunsurile la fiecare intervenție terapeutică, pe baza unui set minim de date referitoare la necesitatea intervenției. Al doilea nivel propune esența definiției de rezistență la tratament: „eșecul unor încercări adecvate cu unul sau două droguri antiepileptice atent alese, bine tolerate și în mod obișnuit folosite, de a obține controlul total asupra crizelor”. (12)

Această definiție s-a impus ca o necesitate în adoptarea unui limbaj comun, în condițiile în care opțiunile terapeutice avansează rapid. Definierea *controlului asupra crizelor* a reprezentat de asemenea, un subiect important aflat în dezbatere și care în final a fost definit ca și: „controlul asupra tuturor tipurilor de crize pentru o perioadă de 12 luni sau echivalentul unei perioade de 3 ori mai lungă decât intervalul de timp dintre crize înainte de o nouă intervenție terapeutică, oricât ar reprezenta acesta.” (12)

### OBIECTIVUL STUDIULUI

Plecând de la faptul bine cunoscut că una dintre caracteristicile de definire a encefalopatiilor epileptice (EE) o reprezintă rezistența la tratament, implicând asocieri ale medicamentelor antiepileptice (MAE) în bi și cel mai des politerapie, am încercat să identificăm pe de o parte factorii care contribuie la acest mecanism, iar pe de altă parte schemele de tratament care și-au dovedit eficacitatea în cele mai frecvent întâlnite forme de EE: sindromul West (SW), sindromul Lennox-Gastaut (SLG) și sindromul Lennox-Gastaut evoluat din sindromul West (SW-SLG).

### MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Lotul de pacienți incluși în acest studiu s-a constituit după diagnosticarea și încadrarea într-una dintre formele de EE abordate în cadrul studiului. Pentru realizarea acestei etape, s-au folosit criteriile valabile fiecărei entități în parte, atât din punct de vedere clinic, cât și electroencefalografic, dar și pe criteriul terapeutic-evolutiv. Au fost astfel incluși în lot un număr de 28 de pacienți, astfel repartizați: 12 pacienți diagnosticați cu sindrom West, 8 pacienți cu sindrom Lennox-Gastaut și 8 pacienți cu sindrom Lennox-Gastaut evoluat din sindrom West.

Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 10 ani, între 1999 și 2009, pacienții fiind internați periodic, în cea mai mare parte la un interval de 3 luni, în Clinica de Neuropsihiatrie pediatrică din Târgu-Mureș. În timpul internărilor, un obiectiv foarte important l-a reprezentat evaluarea cât mai exactă posibil a parametrilor cuantificabili privind crizele epileptice: tipurile de crize, frecvența, durata și intensitatea fiecărui tip în parte, modul de desfășurare incluzând: debutul, continuarea, finalul și nu în ultimul rând perioada post criză, cu referire la durata acesteia și gradul de alterare al conștiinței.

Pentru a evidenția diferențiat controlul asupra diferitelor tipuri de crize, am format 3 categorii: crize generalizate, crize focale și spasme infantile. Fiecare pacient a beneficiat de analize de sânge specifice în vederea realizării unui control riguros al potențialității toxice cunoscute și recunoscute al MAE. Pacienții au beneficiat de examen neuropsihic complet, prin care a putut fi apreciat nivelul de performanțe psihomotorii și de limbaj la acel moment, ceea ce a permis compararea cu examinările precedente și concluzii privind evoluția pacienților pe fondul nivelului de control medicamentos al parametrilor crizelor epileptice.

Înregistrările EEG au fost realizate cu un aparat marca Nihen-Koden. S-au utilizat montaje longitudinale și referențiale în sistemul 10-20. Înregistrările au fost realizate pe 16 canale, în condiții de somn indus medicamentos cu soluție de Cloral-hidrat în concentrație de 10% administrată intrarectal, calculând doza necesară cu 1 ml/kg corp. (13)

În situațiile în care pacientul nu s-a aflat într-o stare de somn corespunzătoare realizării unei înregistrări nealterate de artefacte de diferite tipuri, s-a procedat la repetarea înregistrării, dar adăugând la condițiile menționate deprivarea de somn. Pentru o analiză facilă și cât mai obiectivă cu puțință a aspectelor EEG în dinamică, s-a stabilit selectarea unui număr de 5 înregistrări, cele mai sugestive, atât în ce privește patternul EEG, cât și gradul de comparare cu celelalte înregistrări. Aspectele surprinse au putut fi comparate cu cele precedente, folosind acest fapt în luarea deciziilor terapeutice, respectând principiile care stau la baza strategiei de tratament în epilepsie în general și în EE în special.

Așa cum s-a menționat anterior, în cadrul grupului EE monoterapia este un deziderat utopic, iar bi, dar mai ales politerapia reprezintă regula, cu toate riscurile pe care le presupun asocierile MAE, potențial generatoare de interacțiuni medicamentoase. Medicamentele antiepileptice disponibile (cu

## ASPECTE CLINICE

mențiune specială pentru vigabatrin și clobazam) au fost folosite în diferite combinații, justificate de criterii obiective (nivelul controlului crizelor, al aspectului patternului EEG și al parametrilor calității vieții pacientului).

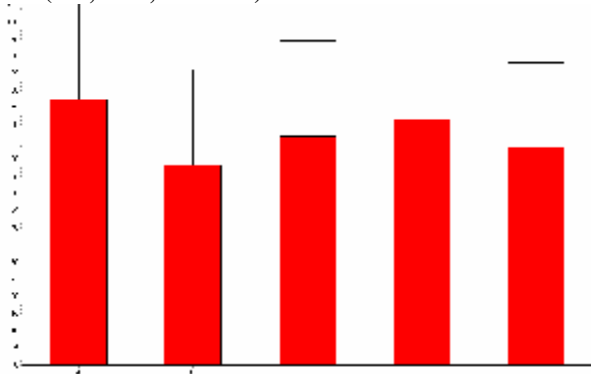
### REZULTATE ȘI CONCLUZII

Evaluarea cât mai exactă posibil a parametrilor cuantificabili privind crizele epileptice: tipurile de crize, frecvența crizelor, durata și intensitatea fiecărui tip în parte, modul de desfășurare incluzând debutul, continuarea, finalul și nu în ultimul rând perioada post criză, cu referire la durata acesteia și gradul de alterare al conștienței, a evidențiat frecvența variabilă a diferitelor tipuri de crize, cu grade de control diferite și variate, privind parametrii anterior menționați.

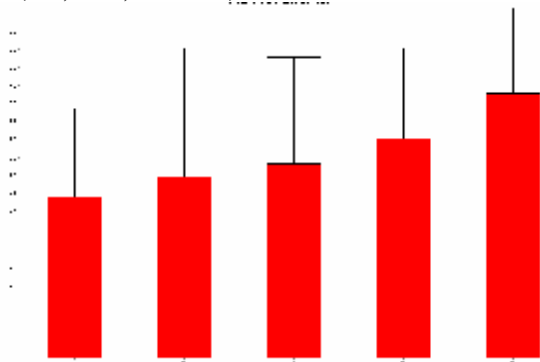
Aceste aspecte au impus decizii terapeutice noi, ținând cont și de aspectele EEG surprinse. Cele mai frecvente tipuri de crize în SW au fost *spasmele infantile*, indiferent că s-au produs în flexie sau extensie, în salve sau izolate, simetrice sau asimetrice, precedate sau nu de crize focale, puternic manifeste sau cu aspect subclinic, fiecare dintre aceste caracteristici reprezentând un criteriu valabil într-o etapă determinată.

Au urmat crizele generalizate, tonico-clonice, tonice, amiotonice (indiferent că au presupus flexia capului pe trunchi sau flexia trunchiului) și statusurile epileptice convulsivante (în câteva cazuri neconvulsivante) caracteristice în SLG. După cum se poate observa din figurile 1, 2 și 3, controlul medicamentos s-a dovedit progresiv constant favorabil în spasmele infantile (figura nr. 2), pe când la celelalte două categorii (crizele generalizate și cele focale) controlul s-a dovedit variabil în diferitele etape (figura nr. 1, respectiv nr. 3).

**Figura nr. 1. Controlul în dinamică al crizelor generalizate în EE (SW, SLG, SW-SLG)**



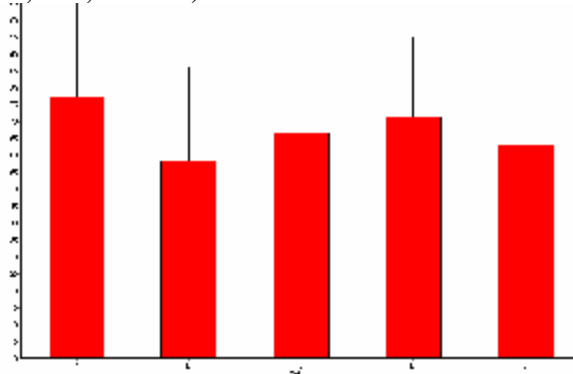
**Figura nr. 2. Controlul în dinamică al spasmelor infantile în EE (SW, SLG, SW-SLG)**



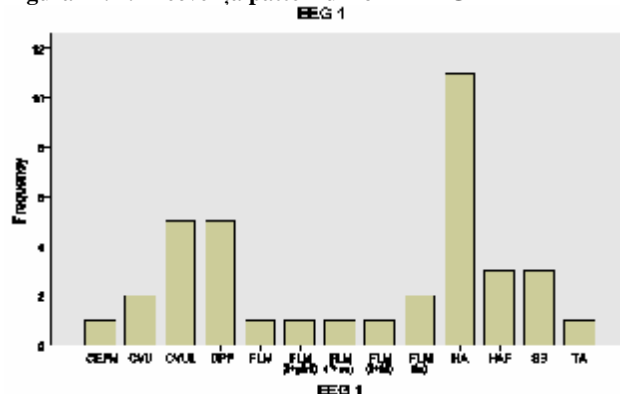
În urma aplicării programelor statistice *patternurile EEG* surprinse au fost reprezentate în proporții considerabile de

hipsaritmie (HA), care a înregistrat în funcție de momentul evaluării procente diferite (aproape 30% la prima înregistrare, 12% la a doua, apoi procente în scădere, sub 10%), înlocuită în final de complexe V-U lente (CVUL) și una dintre variantele HA (hipsaritmia fragmentată - HAF, având o evoluție opusă, cu valori procentuale în creștere progresivă de la valori sub 10%, la peste) (figurile 4-8).

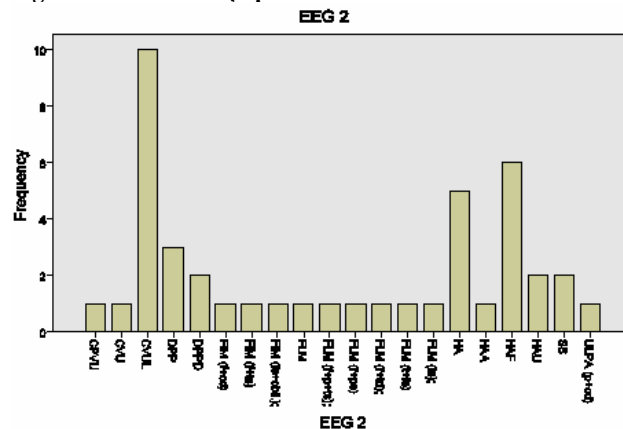
**Figura nr. 3. Controlul în dinamică al crizelor focale în EE (SW, SLG, SW-SLG)**



**Figura nr. 4. Frecvența patternurilor în EEG 1**



**Figura nr. 5. Frecvența patternurilor în EEG 2**



Descărcările generalizate de complexe vârf-undă lente având un caracter periodic pseudoritmice, uneori intricate cu focare cu localizări variate, dar în cea mai mare parte frontal și/sau temporal, caracteristice în SLG, au avut o evoluție oscilantă, inițial cu reprezentare procentuală de 14%, urmate de creșteri succesive la 24%, menținere în platou la înregistrările 3 și 4 și creștere în final la aproape 30%, la a cincea înregistrare

(figurile 4-8).

Figura nr. 6. Frecvența patternurilor în EEG 3

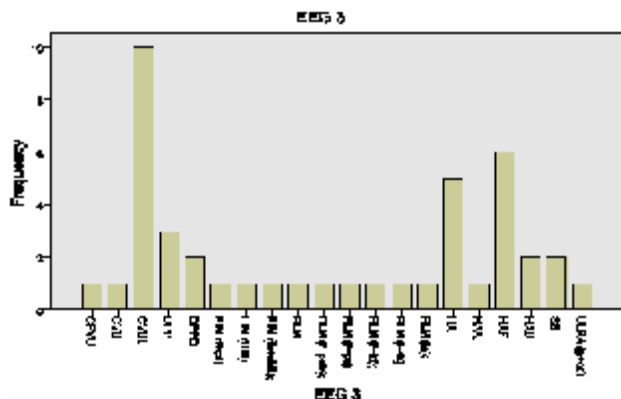


Figura nr. 7. Frecvența patternurilor în EEG 4

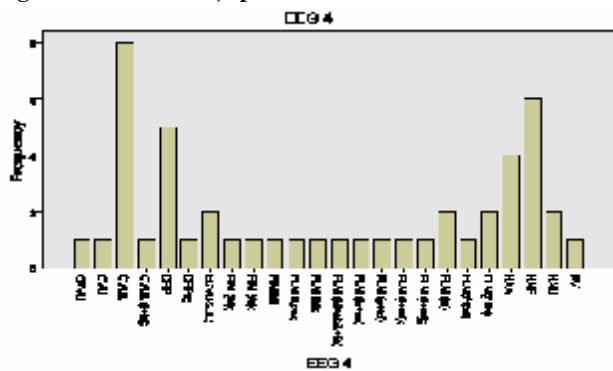
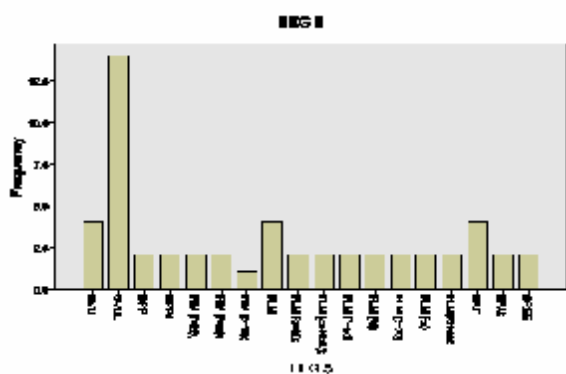


Figura nr. 8. Frecvența patternurilor în EEG 5



Într-un singur caz am surprins status epileptic electric în somnul cu unde lente. *Combi-națiile terapeutice* au evidențiat un aspect important prin implicarea frecvență a acidului valproic în foarte multe combinații, în timp ce celelalte MAE, cum ar fi lamotrigina și topiramatul, folosite conform recomandărilor ca medicație adjuvantă, s-au regăsit în procente mai mici, fără o semnificație statistică deosebită.

Se poate afirma pe baza rezultatelor prezentate că grupul EE reprezintă forme de epilepsie redutabile în fața opțiunilor terapeutice (cel puțin ca număr aflate într-un real progres), ceea ce se reflectă și în tablourile clinice, relevând în aproape toate cazurile retard sever mixt în dezvoltare (atât motor, cât și psihic și de limbaj), întreținut în mare parte de lipsa de control sau de controlul parțial, insuficient, asupra crizelor (prea multe, prea puternice, prea rezistente), ceea ce a impus necesitatea apelării la terapii nemedicamentoase. În acest context, chirurgia epilepsiei s-a dovedit foarte utilă în sindromul

West, pe când stimularea vagală intermitentă, stimularea cerebelară și neuromodularea nucleului talamic centromedian în principal în sindromul Lennox-Gastaut, prin controlul crizelor în proporție de 40-42%, îmbunătățesc calitatea vieții acestor pacienți.

**Abrevierea patternurilor EEG:** HA - hipsaritmie; HAF - hipsaritmie fragmentată; HAAs - hipsaritmie asimetrică; HAU - hipsaritmie unilaterală; SB - suppression burst; CVUL - complexe vârf-undă lente; ECVUSUL - epilepsie cu complexe VU în somnul cu unde lente; FLM - focare lezionale multiple; FIM - focare iritative multiple; BSS - bilateral sincron simetric; DPP - descărcări periodice pseudoritmice; CE - crize electrice; SRE - stare de rău epileptic.

**BIBLIOGRAFIE**

1. Arzimanoglou A, Aicardi J Epileptic Encephalopathies. Aicardi J (Ed) Disease of the Nervous System in Childhood, (3 Ed). Mac Keith Press, Cambridge. 2009:593-602.
2. Stavros MH, Epileptic and Epileptiform Encephalopathies, 2006, e- Medicine, <http://www.emedicine.com/neuro/topic547.htm>.
3. Aicardi J. Epilepsy syndromes of infancy and early childhood. Infantile spasms and related syndromes, in Aicardi J (Ed) Disease of the nervous system in childhood, (3 Ed) Mac Keith Press, Cambridge. 2009:581 – 585.
4. Holmes G, Dulac O, Vigeveno F Epileptic spasms, in: Engel J. Jr., Pedley TA. (Eds.) Epilepsy, a comprehensive textbook (2nd ed.), Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins. 2008:625-635.
5. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4th edition), Montrouge, John Libbey Eurotext. 2006:125 -148.
6. Kim A, Nordly RD Jr., Lennox-Gastaut Syndrome in: Panayotopoulos CP (Ed.) Atlas of Epilepsies, Springer-Verlag London Limited. 2010;2:899-905.
7. Chudomelova L, Scantlebury MH, Raffo E et al Modeling new therapies for infantile spasms Epilepsia. 2010;51(Suppl 3):27–33.
8. Lux AL, Osborne JP The influence of etiology upon ictal semiology, treatment decisions and long-term outcomes in infantile spasms and West Syndrome Ep Res. 2006:S77–S86.
9. Chuang CM, Harnod T, Wang PJ Effect of Multiple Subpial Transection on Patients with Uncontrolled Atypical Infantile Spasms Epilepsia. 2006;47:659–660.
10. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: Prospective single-center experience in 104 consecutive infants Epilepsia. 2010;51:403–1407.
11. Velasco AL, Velasco F, Jim´enez F et al Neuromodulation of the Centromedian Thalamic Nuclei in the Treatment of Generalized Seizures and the Improvement of the Quality of Life in Patients with Lennox–Gastaut Syndrome Epilepsia. 2006;47:1203–1212.
12. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on therapeutic strategies Epilepsia. 51(6):1069-1077.
13. Britton JW, Kosa SC The clinical value of chloral hydrate in the routine Electroencephalogram Ep Res. 2010;88:15-220.