

MODIFICAREA CRIZELOR EPILEPTICE GENERALIZATE CLONICOTONICE ŞI CRIZELOR ABSENŢĂ: CARACTERISTICE CLINICE ŞI ELECTROENCEFALOGRAFICE

**Victoria Duca – doctorand catedra de Neurologie nr. 1, USMF „Nicolae Testemiţanu”,
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, Chişinău
Mihail Gavriluc – prof. univ., şef catedră USMF „Nicolae Testemiţanu”,
Institutul de Neurologie şi Neurochirurgie, Chişinău**

069115829 neurov@yahoo.com

Rezumat

Scopul studiului este de a examina şi compara modificarea caracteristicilor clinice şi electroencefalografice (EEG) ale crizelor epileptice generalizate tonicoclonice (CGTC) şi crizelor absenţă (CA) în evoluţia bolii epileptice. S-a monitorizat dinamica fenomenologiei crizei epileptice [CE] şi activităţii electrice cerebrale. S-au selectat pacienţii cu CGTC şi CA. Au fost analizate datele a 2 examinări clinico - neurologice şi EEG la interval de 3 ani. Pacienţii sunt femei cu vârsta între 15–49 ani, vârsta de debut a CE în limitele 2–15 ani. În funcţie de vârstă pacienţii au fost repartizaţi în 3 grupe şi în funcţie de tipul CE [8] la prima vizită în 2 grupuri: I grupă - pacienţi cu CTCG, II grupă – CA. Înregistrarea EEG la debut a confirmat CA prin paroxisme de vârfuri ascuţite şi unde lente câte 3/secundă; ulterior înregistrările EEG au arătat o trecere a paroxismelor patologice vârf-ascuţit/undă de 3 Hz/sec în ritm alfa de fond cu secvenţe diminuate ale amplitudinii, supresia ritmului beta, unde ascuţite unice EEG înregistrate interictal. La debutul CTCG EEG a arătat descărcări de vârfuri ascuţite generalizate, polivârfuri, unde-vârf-undă multiple şi unde lente; ulterior s-a înregistrat modificarea EEG prin apariţia paroxismelor de unde ascuţite focale, alternând cu unde lente specifice CFC. Conform datelor de literatură şi a studiului dat observaţional putem spune că, activitatea epileptică cerebrală este un fenomen modificabil [2]. În baza observării crizelor epileptice din studiul dat, am putea remarca faptul, că activitatea epileptica electroencefalografică care determină apariţia crizelor poate diminua. În acelaşi timp, se poate modifica caracterul paroxismelor EEG epileptice. Ceea ce s-a observat este că, descărcările patologice generalizate se pot focaliza şi invers.

Cuvinte-cheie: crize epileptice generalizate, crize epileptice focale, evoluţia bolii, dinamica EEG

Summary. Generalized tonic-clonic and absence seizures changes: clinical and electroencephalographic characteristics

The role of this study is to examine and compare the changes of clinical and electroencephalographic particularities of generalized tonic-clonic seizures (GTCS) and absence seizures (AS) during the evolution of the epileptic disease. The patients were included in the study in order to observe the dynamics of epileptic seizures and cerebral electric activity phenomenology. The data represent the patients with GTCS and AS, collected during a 3 year period in 2 clinical, neurological and electroencephalographic follow-ups. The patients are women in the age range of 15 and 49 years old, with the onset of the disease between 2 and 15 years old. The patients were assigned to 3 groups according to the age factor and according to the type of seizure present at the first follow-up they were divided into 2 groups. The onset EEG confirmed the diagnose of AS by the presence of 3Hz/s of paroxysmal sharp spike and wave complexes; afterwards the EEG showed a transition of the complexes to alpha rhythm background activity with diminished amplitude, the beta rhythm suppression and single sharp waves interictal. At the onset of GTCS the EEG pattern showed epileptic discharges in the form of generalized sharp spikes, polyspikes, multiple wave-spike-wave complexes and slow waves; the follow-up showed EEG changes as paroxysmal focal sharp waves alternating with slow waves specific to complex focal seizures. According to literature data and this observational study the cerebral epileptic activity is a modifiable phenomenon [2]. By analyzing the pattern of the epileptic seizures from this study we can conclude that the epileptic activity on EEG which induces the clinical seizure, can diminish in time and the generalized discharges can become focalized and vice-versa.

Key words: seizures dynamics, generalized seizure, complex focal seizure, disease evolution, EEG dynamics

Резюме: Модификация генерализованных тоникоклонических эпилептических приступов и абсансов: клинические и электроэнцефалографические характеристики

Цель данной работы изучать и сравнивать изменение клинических и электроэнцефалографических характеристик эпилептических генерализованных приступов – тонико-клонических и абсансов. В данном исследовании были включены пациентки репродуктивного возраста с целью изучать динамику феноменологии эпилептических приступов и электрической активности мозга. Были выбраны пациентки с генерализованными тонико-клоническими судорогами и абсансами. Анализированы 2 клиничко-неврологические и электроэнцефалографических (ЭЭГ) обследования: при первичном осмотре и через 3 года. Пациентки в возрасте 15–49 лет, у которых первый эпилептический приступ был в возрастных пределах 2–15 лет были распределены в 2х группах по типу приступа и 3х группах в зависимости от возраста. Первичные данные ЭЭГ подтвердили характер приступов: при абсансах зарегистрированы пароксизмы острых пиков и медленных волн 3/секунду, которые в динамике уступили место альфа – ритму уменьшенной амплитуды и подавленному бета ритму. ЭЭГ тонико-клонических судорог показала генерализованные острые волны, полифазные волны - острая - волна-медленная-волна и медленные волны, которые в эволюции болезни стали локализованными. По литературным данным и согласно данному исследованию можно сказать, что эпилептическая активность мозга является модифицируемым процессом, которая может уменьшаться в динамике. В то же время наблюдалось, что генерализованные эпилептические разряды могут локализоваться.

Ключевые слова: динамика приступа, генерализованные приступы, сложный парциальный приступ, динамика ЭЭГ, эволюция болезни

Introducere

Epilepsia și crizele epileptice (CE) sunt determinate de anomalii electrice cerebrale, care induc dezorganizarea funcției electrice sumare a creierului într-un mod diferit. În funcție de factorii endogeni, cum ar fi predispoziția genetică, specificitatea metabolismului cerebral și comorbiditatea și a celor exogeni, ca de exemplu medicația antiepileptică, evoluția bolii este diferită. Caracterul CE generalizate primar sau secundar dețin un rol-cheie în definirea prognosticului bolii epileptice [9]. Una dintre caracteristicile importante ale CE este aceea, că acestea sunt instabile, involuntare, spontane, variabile și se pot transforma din una în alta. Care este cauza transformării CGTC și CGA în unele grupe de pacienți și în altele nu, este un subiect în curs de cercetare. La baza acestor modificări stau procese complexe cerebrale, reprezen-

tate de neuroplasticitate – capacitatea creierului de a-și modifica structura și funcția [5]. Stadiul actual al neuroștiinței evidentiază că, pentru cele mai multe focare epileptice cronice este posibil a fi identificate diferențe multiple de la nivelul țesutului cerebral normal, atât în funcția cât și structura neuronilor, a rețelelor neuronale și gliei [3]. Un fenomen care ar explica prezenta evoluției benefice a bolii epileptice este toleranță epileptică a creierului-fenomen, care exprimă capacitatea unei sau mai multe CE scurte să activeze programele protectoare endogene cerebrale, care determină regiuni selective ale creierului să fie mai puțin susceptibile acțiunii CE prelungite sau a unui episod de SE ce urmează să aiba loc. Acest fenomen ar reprezenta o evoluție benefică a bolii epileptice [4]. Studiul dat încearcă să monitorizeze cazurile de trecere a CTGC și CA în crize focale într-un lot de femei

de vârstă reproductivă, care au prezentat un prognostic benefic al bolii, ținând cont de faptul, că medicația antiepileptică s-a administrat în funcție de tipul crizei.

Material și metode

Au fost selectate 53 paciente cu vârsta între 15-49 ani, cu caracteristici clinice și electroencefalografice pentru CTCG și CA. Istoric familial pozitiv a fost prezent la 7 paciente. S-a înregistrat pentru fiecare pacientă și pentru fiecare tip de criză semnele semiologice clinice și electroencefalografice, au fost verificate toate înregistrările medicale din evidența de ambulator, care se referă la epilepsie. S-a revizuit diagnosticul inițial de epilepsie și criză epileptică (la momentul debutului și adresării la medic), vârsta de debut a crizei epileptice, tipul crizei, durata și frecvența crizelor, factorii de risc pentru epilepsie. Datele clinice-demografice sunt relatate în *tab. 1*. Astfel, s-a selectat tipul de criză generalizată: absență și tonico-clonice generalizate. S-a efectuat EEG de rutină, prin deprivare de somn și video-monitorizare pe durate diferite de timp, începând cu 1 oră până la 24 ore. Graficul de monitorizare a inclus consulturi repetate la fiecare 6 luni, mai frecvent la necesitate. La fiecare consult medical s-a înregistrat tipul crizei, frecvența crizelor, durata perioadelor constituente ale crizei, corelarea cu regimul somn-veghe, respectiv, la fiecare consult a fost înregistrată EEG. S-au luat în considerație pentru analiză datele clinico-electroencefalografice, la includerea în studiu și după 3 ani de observație.

EEG s-a efectuat conform Sistemului Internațional standart 10/20, aplicând fotostimularea și hiper-ventilația. Au fost examinate toate înregistrările interictale precedente.

Rezultate

A fost analizată fenomenologia clinică și electroencefalografică a CTCG și CA la 53 femei cu epilepsie, de vârstă reproductivă în intervalul de vârstă 15-49 ani. S-au selectat 3 grupe de vârstă, care a cuprins perioada de la prepubertate la menopauză, respectiv 15-49 ani. Vârsta medie de debut a crizelor a fost de 10.2 ani. CTCG și CA au debutat la vârste diferite. CTCG predomină în toate grupele selectate,

respectiv, la I vizită s-a identificat o grupă cu 44 femei cu CTCG, a doua grupă – 9 femei cu CA; În funcție de vârsta de admitere în studiu, pacientele au fost împărțite în 3 grupe: I grupă a inclus vârsta de 15-24 ani (dar s-a luat în evidență și evoluția CE până la 15 ani), a II grupă cu vârsta de 25-34 ani și grupa a III de 35-44 ani; A predominat vârsta de pubertate cu CTCG cu 27 de paciente. Aproximativ de 5 ori mai puține au fost pacientele din perioada premenopauză.

Au fost identificate la prima vizită 9 femei cu CA și tablou – EEG exprimat prin complexe 3Hz vârf – ascuțit/undă lentă, 44 femei – CTCG primar și secundar cu date EEG sub formă de paroxisme de vârf – ascuțit – undă, polivârf – undă și unde lente.

La a II-a vizită, pe durata unui interval de 3 ani, în grupul de femei cu CA, 8 femei au rămas cu CA modificându-se frecvența crizelor, la o pacientă CA s-a substituit cu criză focală complexă. În a II-a grupă de paciente cu CTCG, 27 paciente au continuat să prezinte același tip de criză, dar cu frecvența diferită, la 18 paciente CTCG nu s-au repetat, fiind înlocuite de CFC. În total, după o perioadă de 3 ani de observație au fost înregistrate 27 paciente cu CTCG, 8 paciente cu CA și 18 paciente cu CFC.

Structura crizelor la prima și a doua vizită diferă. În spectrul crizelor epileptice la a II-a vizită apar crize focale complexe (CFC) în grupul de paciente, care au prezentat CTCG la prima vizită. O singură pacientă cu CA la prima vizită, a prezentat CFC la a doua vizită. 2 paciente au avut crize mioclonice. În grupul de paciente cu CA 5 din 9 femei crizele nu s-au repetat, obținându-se o perioadă lipsită de crize 3 ani; în grupul pacientelor cu CTCG perioada lipsită de criză s-a observat în 2 cazuri;

Factorii de risc identificabili au fost traumatismul cranio-cerebral închis, encefalita limbică, leziunea perinatală, factorul ereditar.

EEG la debut a confirmat CA prin paroxisme de vârfuri ascuțite și unde lente câte 3/secundă; ulterior înregistrările EEG au arătat o trecere a paroxismelor patologice 3 Hz vârf-ascuțit/undă/sec în ritm alfa de fond cu secvențe diminuate ale amplitudinii, supresia ritmului beta, unde ascuțite unice în perioadele libere

Tabelul 1

Datele clinice. I vizită

Nr.	Ge-nul	Vârsta I/consult	Vârsta debut	Tipul crizei		Frecvența crizelor										Factorii de risc				
						CTCG					CA									
				CTCG	CA	s	l	f3l	f/a	p	z	s	l	p	P	T	I	S	E	
27	F	15-24	2-14	22	5	8	3	4	4	3	1	3	0	1	+	+	+	-	+	
21	F	25-34	5-17	18	3	0	3	5	7	2	0	2	0	2	+	+	+	+	+	
5	F	35-44	3-15	4	1	0	0	1	1	1	0	0	2	0	-	+	+	+	-	
53																				

F – femei; CTCG – crize tonico clonice generalizate, CA – crize absențe, z-zilnice, s-săptămânale, l-lunare, f-fiecare, a-anuale; P-perinatal, T-traumatism cranio-cerebral, I-infecție, S-stres, E-ereditate;

de crize. În perioadele *libere de crize* cu durata de până la 3 ani și în crizele cu frecvență rară, EEG și-a păstrat caracteristicile pentru crize absență mult mai puțin exprimate, asociate cu o aplatizare a ritmului de fond.

EEG înregistrată interictal, la debutul CTCG a arătat descărcări de vârfuri ascuțite generalizate, polivârfuri, unde-vârf-undă multiple și unde lente; ulterior s-a înregistrat modificarea EEG prin apariția paroxismelor de unde ascuțite focale, alternând cu unde lente sau unde lente specifice CFC. O parte de CTCG și-au modificat fenotipul în CFC, unele s-au transformat în crize refractare; perioade libere de crize s-au înregistrat la 2 pacienți.

Concluzie

Toate pacientele au fost diagnosticate cu crize epileptice generalizate: crize tonico-clonice generalizate și crize absență. Nu s-a făcut referință la tratament, ținându-se cont de faptul că medicația antiepileptică s-a administrat în funcție de tipul crizei, aceasta neavând acțiune modificatoare a evoluției bolii. În rezultat, după cum s-a observat, predominant a avut loc substituția CTCG prin CFC, mult mai probabil, că CFC a evoluat în criza tonico-clonică generalizată și invers. Astfel, crizele focale complexe au reprezentat 34% din întreg lotul de pacienți la a II-a vizită. Totuși, CTCG a predominat în toate grupurile de vârstă.

Dintre cele 2 tipuri de crize generalizate: absență și tonico-clonice generalizate, crizele absență sunt cu prognostic favorabil. CA înregistrate la 9 femei la

prima vizită nu s-au repetat în perioada de 3 ani la 5 femei și au apărut mai rar la alte 3 femei. CA au fost cu o frecvență redusă. Conform datelor de literatură, dintre toate tipurile de crize generalizate, CA prezintă un deficit selectiv al conștienței cu implicare minimă a componentei motore [6,7]. Examinând literatura de specialitate privind crizele de tip absență, constatăm evidența unei ipoteze elaborate pe baza studiilor comportamentale, electrofiziologice, investigațiilor neuroimagistice și moleculare recente că, criza de tip absență afectează rețeaua electrică corticotalamică focal, în timp ce alte rețele sunt cruțate [6,7].

Referitor la crizele tonico-clonice primar și secundar generalizate monitorizate în studiu, care la 18 femei (34%) nu s-au repetat pe această perioadă, dar s-au înregistrat crize focale complexe, urmează de a monitoriza ulterior dacă aceasta modificare aparține ambelor tipuri de CTCG. În lotul cu CTCG s-a descris perioadă lipsită de crize la 2 pacienți.

Ca urmare a monitorizării crizelor epileptice generalizate în studiu de tip observațional se pune în evidență capacitatea crizelor de a se modifica după tip, frecvență și intensitate în evoluția bolii epileptice.

Studierea factorilor care determină evoluția crizelor epileptice, pe lângă, medicația antiepileptică simptomatică, constituie un subiect actual în domeniul epileptologiei. Luând în considerație, că medicația antiepileptică cunoscută nu este una cu acțiune modificatoare a bolii, fenomenul toleranței epileptice devine un subiect de o importanță majoră în unele forme de epilepsie.

Tabelul 2

Date clinice Vizita II

Nr	Ge- nul	Vârsta II con- sult	Vârsta de de- but	Tipul crizei			Frecvența crizelor														
				CTCG	CFC	CA s	CTCG					CFC					CA				
							l	f3	fa	p	s	l	f3	fa	p	z	s	l	a	p	
27	F	15-24	2-14	13	10	5	3	4	1	6	1	2	2	4	0	0	0	1	1	0	3
21	F	25-34	5-17	11	7	2	1	3	2	3	1	3	2	2	1	0	0	0	0	0	2
5	F	35-44	3-15	3	1	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
53				49%	34%																

CFC – crize focale complexe

Tabelul 3

Caracteristice EEG

Nr.		EEG interictal			EEG de fond		
Vârsta		15 – 24 ani	25 – 34 ani	35 – 44 ani	15 – 24 ani	25 – 34 ani	35 – 44 ani
Tipul CE	CTCG	Gen. VA, VAM, UA	Gen. VA, VAM, UA	Gen. VA, VAM, UA, UL	Gen. VA, VAM, UA, UL	Gen. VA, VAM, UA, UL	Gen. VA, VAM, UA, UL
	CFC	Focal UA, Focal VA	Focal UA	Focal UL	Unice Focal UA sau Focal VA. UL	Unice Focal UA sau Focal VA, UL	Focal UA sau Unice Focal VA, UL
	CA	VF/UL	VF/UL	VF/UL	Norma	Norma	Norma

UA – undă ascuțită, VA - vârf ascuțit, UL – unde lente, VAM – vârf ascuțit multiplu,

Bibliografie

1. Snead OC. *Basic mechanisms of generalized absence seizures*. Ann Neurol. 1995 Feb;37(2):146-57.
2. Christina Mayville, Toyfic Fachoury and Bassel Abou-Khalil. *Absence seizures with evolution into generalized tonic-clonic activity: clinical and EEG features*. Epilepsia 41(4):391-394,2000.
3. John G.R. Jefferys. *Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures*. Seizure 19 (2010) 638–646.
4. Eva M. Jimenez-Mateos, David C. Henshall. *Seizure preconditioning and epileptic tolerance: models and mechanisms*. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2009;1:180-191.
5. Michael G.Sumner. Paul A.Hwang. *Neuroplasticity, epilepsy and neuroplasticity as a potential treatment for some forms of epilepsy*. Clinical Neurophysiology. Volume 124, Issue 6, June 2013, Page 3.
6. Hal Blumenfeld. *Consciousness and epilepsy: why are patients with absence seizures absent?* Prog Brain Res. 2005; 150: 271–286. doi:10.1016/S0079-6123(05)50020-7.
7. Aarts JHP, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. *Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity*. Brain. 1984; 107:293–308.
8. Anne T. Berg, PhD. *Classification and Epilepsy: The Future Awaits*. Epilepsy Curr. 2011 Sep-Oct; 11(5): 138–140.
9. Sander JW. *Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review*. Epilepsia 1993;34:1007-16.