

VIGABATRINA NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE EM PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST E ESCLEROSE TUBEROSA

Newra Tellechea Rotta¹, Alexandre Rodrigues da Silva², Lygia Ohlweiler³, Rudimar Riesgo³

RESUMO - *Objetivo* é relatar a eficácia da vigabatrina no controle das convulsões, bem como as alterações eletrencefalográficas em crianças com esclerose tuberosa e síndrome de West. *Método*: Estudo retrospectivo, com dados clínicos, de neuroimagem e de eletrencefalograma. *Resultados*: Sete pacientes foram acompanhados e o tempo médio de seguimento foi 10 anos. Dos pacientes, quatro eram do sexo feminino e todos eram de cor branca. A média de idade de início das convulsões foi 3,4 meses. Todos usaram associações de vários anticonvulsivantes; no mínimo duas drogas por esquema terapêutico, e cada paciente utilizou pelo menos dois esquemas diferentes. O uso de vigabatrina como monoterapia ou em associação iniciou em média aos 7 anos de idade ou 4 anos após início dos sintomas. Cinco dos sete pacientes que iniciaram vigabatrina ficaram sem crise. *Conclusão*: Vigabatrina mostrou-se eficaz no controle das crises, levando a um melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: vigabatrina, esclerose tuberosa, síndrome de West, epilepsia.

Vigabatin in the treatment of epilepsy in patients with West syndrome and tuberous sclerosis

ABSTRACT - *Purpose*: To report the efficacy of vigabatin in seizures control, as well as the electroencephalographic abnormalities in children with tuberous sclerosis and West syndrome. *Method*: Retrospective study, with clinical, neuroimaging, and electroencephalographic data. *Results*: Seven patients were followed, and the median time of follow-up was 10 years. Four of them were females and all were white. The mean age of seizures onset was 3.4 months. All patients used antiepileptic drugs associations, at least 2 drugs each therapeutic scheme, each one of the patients have used at least two different schemes. Vigabatin as monotherapy or adjuvant was started in a mean age of seven years or 4 years after the onset of symptoms. Five from seven patients on vigabatin became seizure free. *Conclusion*: Vigabatin was efficient in seizures control, leading to a better prognosis.

KEY WORDS: vigabatin, tuberous sclerosis, West syndrome, epilepsy.

Espasmos infantis são o principal achado clínico na síndrome de West, uma síndrome epilética relacionada com a idade que afeta 1 em cada 2000 a 4000 crianças¹. O diagnóstico da síndrome de West é feito pela associação de episódios de espasmos em flexão, em extensão ou mistos, associados a EEG hip-sarrítmico e, na maioria dos pacientes, retardo no desenvolvimento neuropsicomotor. Sua etiologia pode variar desde causas infecciosas, tais como do grupo TORCH, passando por malformações cerebrais e até causas idiopáticas. Esclerose tuberosa é um grupo de desordens autossômicas caracterizada por pela presença de manchas hipocrômicas e tubérculos na pele e por hamartomas e lesões neoplásicas que invariavelmente afetam o sistema nervoso central². Pou-

co se sabe a respeito de suas bases fisiopatológicas e o tratamento permanece problemático³. As principais alterações anatomopatológicas principais são tubérculos corticais, nódulos gliais e subependimários e tumores de células gigantes^{2,4}. Está frequentemente associada a síndrome de West, o que piora tanto o prognóstico por suas consequências como pela ocorrência da síndrome epilética^{3,5}. Mesmo assim, possui características clínicas e eletrográficas distintas da síndrome de West que ocorre por outras etiologias⁴.

O objetivo deste estudo é relatar a eficácia da vigabatrina no controle das crises convulsivas e nas alterações eletrencefalográficas em pacientes com esclerose tuberosa e síndrome de West refratários

Unidade de Neurologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre RS, Brasil: ¹Livre Docente em Neurologia, Chefe da Unidade de Neurologia Infantil; ²Residente de Neurologia Infantil; ³Neuropediatra, Doutor em Pediatria

Recebido 10 Fevereiro 2003, recebido na forma final 29 Maio 2003. Aceito 1 Julho 2003.

Dr. Alexandre Rodrigues da Silva - Rua Sofia Veloso 46/402 - 90050-140 Porto Alegre RS - Brasil. E-mail: alex164@ig.com.br

ao tratamento com outros anticonvulsivantes, seja em mono ou politerapia.

MÉTODO

Foram selecionados 7 casos de esclerose tuberosa e síndrome de West de um universo de 84 pacientes com síndrome de West do ambulatório de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos pacientes de 0 a 12 anos com diagnóstico de esclerose tuberosa de acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pelo Comitê de Critérios da Associação Americana de Esclerose Tuberosa e que apresentavam também quadro compatível com síndrome de West^{2,4}.

Até o controle das crises, os pacientes foram acompanhados de três em três meses, e após, semestralmente, tendo sido submetidos de forma periódica a exames clínicos, laboratoriais, eletrencefalográficos e de neuroimagem. Avaliou-se a evolução clínica, a partir dos esquemas de anticonvulsivantes utilizados, bem como o uso de vigabatrina, tanto em monoterapia, como em terapia adjuvante.

RESULTADOS

Sete pacientes com esclerose tuberosa e síndrome de West tiveram seguimento ambulatorial regular e usaram vigabatrina. A Tabela 1 mostra os dados demográficos desta amostra. A Tabela 2 mostra o resultado clínico do uso de vigabatrina. Desse grupo, quatro pacientes eram do sexo feminino e todos eram de cor branca. Os sintomas iniciais foram de espasmos em flexão dos membros em 4 pacientes e em extensão nos demais. A média de idade de início dos sintomas foi 3,4 meses (variando de 2 a 8 meses), e o achado eletrencefalográfico inicial foi hip-sarritmia. Em todos os casos os exames de tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética de encéfalo foram compatíveis com esclerose tuberosa. O tempo médio de acompanhamento

ambulatorial foi 10 anos (variando de 27 meses a 17 anos). Na avaliação neurológica, 5 pacientes apresentavam retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, sendo que um deles apresentou evolução compatível com síndrome de Lennox-Gastaut no decorrer do acompanhamento (paciente 5), um desenvolveu conduta dentro do espectro do autismo (paciente 1) e outro apresentou sintomas psicóticos (paciente 7).

A história familiar era positiva para epilepsia em 2 casos, mas em nenhum havia diagnóstico de esclerose tuberosa. Todos apresentavam variados graus de comprometimento cutâneo, desde tubérculos na face a manchas hipocrômicas no tronco ou a associação de ambas. Um paciente teve um astrocitoma subependimário de células gigantes. Todos usaram esquema com vários anticonvulsivantes; no mínimo 2 drogas por esquema terapêutico, sendo que cada paciente utilizou pelo menos 2 esquemas diferentes, que incluíam ácido valproílico, carbamazepina, oxacarbamazepina, fenobarbital, primidona, nitrazepan e corticóides. O uso de vigabatrina como monoterapia ou adjuvante a outros anticonvulsivantes iniciou em média aos 7 anos (variação de 2 - 17 anos) ou 42 meses após início dos sintomas (variação de 20 - 82 meses). Os pacientes que iniciaram vigabatrina tiveram pronta melhora das crises, tanto em quantidade como em intensidade e duração. Cinco dos 7 pacientes que iniciaram vigabatrina ficaram sem crise. Um caso (paciente 4) no qual não houve melhora completa das crises tinha tumor cerebral e foi o de início mais tardio do uso da vigabatrina - 82 meses -, tendo sido tentados três esquemas de anticonvulsivantes anteriormente. Após o início da vigabatrina, as crises, que eram de frequência diária (3-4/dia), começaram se tornar semanais, com menor duração cada uma.

Tabela 1. Dados demográficos.

Paciente	Sexo	Início dos sintomas (meses)	História familiar	Tempo de seguimento (meses)
1	F	8	5 primos com epilepsia	204
2	F	8	Irmão com hamartoma de hipófise	27
3	F	4	-	164
4	M	3	-	182
5	F	3	2 tios paternos com epilepsia	63
6	M	3	-	47
7	M	2	Primo com síndrome de Down	130

Tabela 2. Tratamento anticonvulsivante.

Pacientes	Esquema de pré-vigabatrina	Padrão EEG Pré-vigabatrina	Início da vigabatrina	Uso prévio de corticóide	Estado pós-vigabatrina	Tempo de Acompanhamento pós-vigabatrina
1	VPA+CBZ+FNB	Parox Temporal D	17 anos	+	sem crises	2 anos
2	CBZ+VPA	Parox Frontal bilateral	34 meses	-	sem crises	1 ano
3	VPA+CBZ+primidona	Parox Multifocal	-	+	-	
4	CBZ+VPA	Parox Temporal E	9 anos	+	- crises	8 anos
5	FNB+VPA+nitrazepam	Lennox-Gastaut	23 meses	-	sem crises	7 anos
6	FNB+VPA	Parox Temporal D	47 meses	-	sem crises	7 anos
7	FNB + CBZ	Parox Multifocal	7 anos	-	sem crises	4 anos

F, frontal; T, temporal; D, direito; E, esquerdo.

Três pacientes evoluíram com EEG mostrando alterações focais temporais, um frontal bilateral, e dois multifocais, além de um caso que evoluiu para EEG compatível com síndrome de Lennox-Gastaut.

DISCUSSÃO

Vários estudos têm demonstrado a eficácia da vigabatrina como monoterapia ou como fármaco adjuvante no tratamento da esclerose tuberosa associada a síndrome de West sendo bem tolerada e com poucos efeitos adversos⁶⁻¹¹. No entanto, um estudo de meta análise² não encontrou evidência de que a vigabatrina tivesse algum tipo de vantagem sobre as outras opções terapêuticas. Em casos refratários ao uso de vigabatrina e ACTH, opções como piridoxina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, dieta cetogênica, terapia com imunoglobulina, felbamato e hormônio liberador de tireotrofina têm sido relatadas¹.

No estudo de Husain³, uma série de 17 casos de esclerose tuberosa e síndrome de West na qual foi usada a vigabatrina, observou-se uma melhora estatisticamente significativa do padrão do EEG, com melhor controle das crises. Os autores concluíram que o EEG é o melhor indicador para o controle das crises. Outro fator de impacto prognóstico é a localização e o tamanho dos tubérculos intracerebrais^{4,8,12}, sendo que os episódios convulsivos mais precoces ocorrem quando os tubérculos estão localizados nas regiões posteriores. Não conseguimos estabelecer essa relação no nosso estudo. O estudo de Gonzalez¹³ correlaciona os casos de síndrome de West associados à esclerose tuberosa com uma maior prevalência de autismo, o que foi encontrado em um dos nossos pacientes. Concordamos que nesses casos de

esclerose tuberosa associados a síndrome de West deve-se sempre suspeitar dessa disfunção neurocomportamental, de maneira a proporcionar estimulação especial. Em conclusão, a vigabatrina mostrou-se eficaz no controle das crises convulsivas, nos casos de síndrome de West associada à esclerose tuberosa, do que resultou melhor prognóstico. Deve-se buscar sempre uma avaliação pormenorizada através do exame neurológico, de neuroimagem e eletrencefalográfico para melhor estabelecer o tratamento farmacológico e o prognóstico desses casos.

REFERÊNCIAS

- Mikati MA, Lepejian GA, Holmes GL. Medical treatment of patients with infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:61-70.
- Berg BO. Neurocutaneous syndromes: phacomatosis and aliend conditions. In Swaiman KF (ed.) *Pediatric neurology, principles and practice*. St. Louis Mosby, 1989;795-797.
- Reis-Filho JS, Montemor Netto MR, Loyola Netto JG, de Araujo JC, Antoniuk S, Torres LF. [Tuberous sclerosis: case report with histopathological and ultrastructural study]. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:671-676.
- Gomez MR. *Tuberous sclerosis*. New York Raven Press, 1979.
- Hancock E, Osborne JP, Milner P. Treatment of infantile spasms (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001770.
- Husain AM, Foley CM, Legido A, Chandler DA, Miles DK, Grover WD. West syndrome in tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol* 2000;23:233-235.
- Curatolo P, Seri S, Verdecchia M, Bombardieri R. Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2001;23:502-507.
- Lopez-Valdes E, Hernandez-Lain A, Simon R, Porta J, Mateos F. [Treatment of refractory infantile epilepsy with vigabatrin in a series of 55 patients]. *Rev Neurol (Barc)* 1996;24:1255-1257.
- Rufo M, Santiago C, Castro E, Ocana O. [Monotherapy with vigabatrin in the treatment of West's syndrome]. *Rev Neurol (Barc)* 1997;25:1365-1368.
- Hamano S, Tanaka M, Imai M, Nara T, Maekawa K. [Topography, and number of cortical tubers in tuberous sclerosis: comparison between patients with and without West syndrome] *No To Hattatsu* 1999;31:402-407.
- Chiron C. [Role of physiopathological hypotheses in therapeutic choice in epilepsy in children] : *Rev Neurol (Paris)* 1997;153 Suppl 1:S34-38.
- Ohtsuka Y, Ohmori I, Oka E. Long-term follow-up of childhood epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsia* 1998;39:1158-1163.
- Calderón González R, Treviño Welsh J, Calderón Sepúlveda A. Autismo en la esclerose tuberosa. *Gac Méd Méx* 1994;130:374-379.