

Identificatie van epileptogene tubers bij patiënten met tubereuze sclerose complex

F.E. Jansen

Op 13 maart 2007 promoveerde mw. drs. F.E. Jansen aan de Universiteit van Utrecht op het promotieonderzoek, getiteld 'Identification of epileptogenic tubers in patients with tuberous sclerosis complex', onder begeleiding van de promotoren prof. dr. O. van Nieuwenhuizen en prof. dr. A.C. van Huffelen. Het proefschrift beschrijft de waarde van verscheidene bronlokalisatietechnieken bij de identificatie van epileptogene tubers met als doel patiënten te selecteren die in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. De resultaten van epilepsiechirurgie bij deze groep patiënten worden in het proefschrift besproken. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2007;108:200-2)

Inleiding

Tubereuze sclerose complex (TSC), ook bekend als de ziekte van Bourneville-Pringle, is een neurocutane aandoening met een autosomaal dominant overervingspatroon. De ziekte komt voor bij 1:6.000 pasgeborenen en heeft een prevalentie van 1:15.000 tot 1:30.000.

Het is een multisysteemziekte waarbij de karakteristieke hamartomen zich in alle mesenchymale en neuronale weefsels kunnen manifesteren. De expressie is echter zeer variabel. Een definitieve klinische diagnose vereist de aanwezigheid van 2 hoofdsymptomen of 1 hoofdsymptoom en 2 nevensymptomen.¹

TSC wordt veroorzaakt door mutaties in het *TSC1*-gen dat voorkomt op chromosoom 9q34 of door mutaties in het *TSC2*-gen dat voorkomt op chromosoom 16p13.^{2,3} De genen coderen voor de eiwitten hamartine en tuberine die samen een eiwitcomplex vormen dat een belangrijke rol speelt bij celgroei, stabilisatie van eiwitten en voedingsopname.

Cerebrale laesies ontstaan bij TSC door een stoornis van proliferatie, migratie en differentiatie, en bestaan uit subependymale noduli, heterotopieën en (sub)cortical tubers. Tubers zijn aggregaten van dysplastische cortex waarin zich aberrante en dysmorphe neuronen bevinden.⁴

TSC gaat gepaard met een verscheidenheid aan neuro-

logische symptomen, zoals epilepsie, mentale retardatie en gedragsstoornissen.⁵ Epilepsie is vaak het eerste symptoom en komt voor bij 80-90% van de patiënten. Verschillende aanvalstypen en epilepsiesyndromen komen, afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, voor. Het natuurlijke ziektebeloop van patiënten met TSC en epilepsie is vaak ongunstig, vooral als de epileptische aanvallen in het eerste levensjaar optreden.⁶ Epileptische aanvallen reageren bij 50% van alle TSC-patiënten onvoldoende op medicijnen. Niet-medicamenteuze behandelingen zijn een ketogeen dieet, nervus-vagusstimulatie en epilepsiechirurgie.

Prechirurgisch onderzoek

Het gunstigste uitgangspunt voor epilepsiechirurgie is het voorkomen van 1 laesie (goed zichtbaar op een MRI) in de niet-eloquente cortex, die een goede samenhang vertoont met de aanvalsbeschrijving en de resultaten van klinisch neurofysiologisch onderzoek. Bijna alle TSC-patiënten hebben echter verscheidene wijdverspreide tubers en multifocale epileptiforme EEG-afwijkingen. Bij veel patiënten wordt verschuiving van epileptogeniciteit van de ene tuber naar een andere gevreesd, leidend tot terughoudendheid ten aanzien van epilepsiechirurgie.

Een retrospectief klinisch-elektrografisch onderzoek

Auteur: mw. dr. F.E. Jansen, AIOS neurologie, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel: +31 (0)30 250 91 11, e-mailadres: f.e.jansen@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 24 april 2007, geaccepteerd 14 mei 2007.

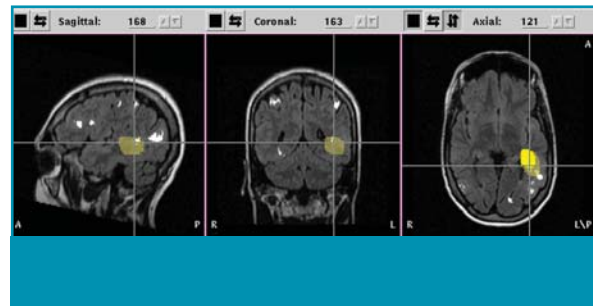
toonde een groep TSC-patiënten bij wie de interictale epileptiforme activiteit consistent is tijdens het verloop van de ziekte.⁷ De klinische verschijnselen van patiënten met 1 of 2 consistente EEG-bronnen werden vergeleken met die van patiënten met 3 of meer lokalisaties van interictale epileptiforme activiteit. De eerste groep patiënten had significant later epileptische aanvallen (debuut 1,5 versus 0,7 jaar), vaker complex partiële aanvallen (versus infantiele spasmen) bij debuut en tijdens het verloop van de ziekte (versus gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen) en een hogere intelligentie-equivalent (94 versus 48). Gemiddeld nam het aantal bronnen toe in de tijd, echter bij 19 van de 21 patiënten bleek 1 lokalisatie consistent in alle EEG's aanwezig te zijn. Deze consistentste bronnen werden rechts fronto-temporaal gelokaliseerd.

Alvorens een TSC-patiënt voor epilepsiechirurgie in aanmerking komt, is het identificeren van 1 epileptogene tuber vereist. Gezien de vaak teleurstellende respons op medicamenteuze behandeling is uitgebreide preoperatieve diagnostiek essentieel. Enkele niet-invasieve preoperatieve elektrofysiologische en beeldvormende technieken bleken waardevol.

Het belang van magneto-encefalografie (MEG) werd aangetoond door het registreren van interictale epileptogene activiteit met MEG en deze te vergelijken met de registratie van het hoge resolutie (HR)-EEG. De geregistreerde bronnen werden vervolgens geïntegreerd in een 3D FLAIR-MRI en de afstand tot de rand van de dichtstbijzijnde tuber werd berekend en vergeleken tussen HR-EEG en MEG.

MEG bleek ten minste even goed als het HR-EEG in het identificeren van epileptogene bronnen (zie *Figuur 1*). MEG detecteerde vaker unifocale epileptiforme activiteit. De MEG-bronnen bleken bovendien dicht bij tubers gelegen dan de EEG-bronnen (13,8 versus 24,7 mm). Slechts bij 2 patiënten identificeerde het MEG een andere tuber dan het HR-EEG.⁸

In een andere studie werd diffusiegewogen MRI (DWI) verricht met het doel diffusiekarakteristieken van epileptogene tubers te vergelijken met die van niet-epileptogene tubers. De diffusie wordt uitgedrukt in de 'apparent diffusion coefficient' (ADC) en is groter bij een toename aan extracellulaire ruimte, bijvoorbeeld in laesies met verlies van normale hersenstructuur en veranderde myelinisatie, wat histopathologische kenmerken zijn van tubers (zie *Figuur 2*). De ADC van niet-epileptogene tubers bleek significant hoger dan die van normale cortex. Bovendien was de ADC van epileptogene tubers significant hoger dan van niet-epileptogene tubers. Of een hogere ADC in

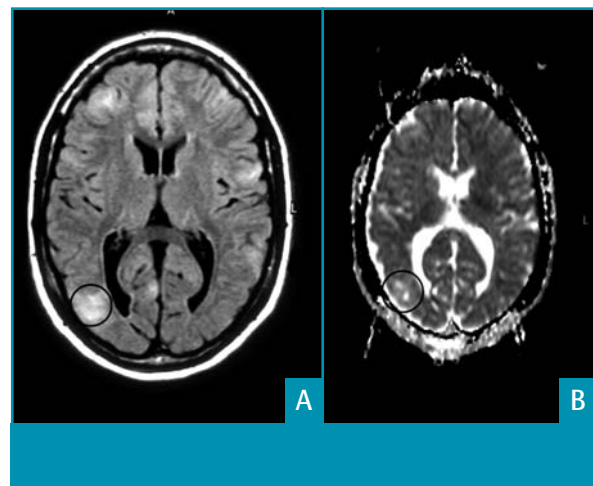


Figuur 1. Integratie van MEG-bron (gele vlek) in 3D FLAIR-MRI. Het kruispunt van de lijnen geeft de rand van de dichtstbijzijnde tuber aan.

epileptogene tubers een uiting is van een verschil in histopathologische kenmerken dan wel het gevolg is van de epileptische aanvallen zelf, moet verder worden onderzocht.⁹ De waarde van deze studieresultaten ten aanzien van het verbeteren van aanvalscntrole post-operatief moet worden afgewacht.

Resultaten van epilepsiechirurgie

Met behulp van deze en andere geavanceerde preoperatieve technieken heeft chirurgische behandeling van TSC-patiënten met medicamenteus onbehandelbare epilepsie de laatste decennia aan terrein gewonnen.¹⁰⁻¹³ In een systematisch literatuuronderzoek werden de resultaten van epilepsiechirurgie beschreven.¹⁴ Epilepsiechirurgie resulteerde in aanvalsvrijheid bij 101 van de 177 patiënten (57%), afkomstig uit 25 studies. Bij nog eens 32 patiënten (18%) was er een aanvalsvermindering van >90% het resultaat. De follow-upperiode varieerde van enkele maanden tot 47 jaar.



Figuur 2. FLAIR-MRI (A) en overeenkomstige 'apparent diffusion coefficient' (ADC)-map (B). De epileptogene tuber is omcirkeld.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. MEG en DWI dragen bij aan de identificatie van de epileptogene tuber bij patiënten met tubereuze sclerose complex en medicamenteus onbehandelbare epilepsie.
2. Epilepsiechirurgie kan overwogen worden bij alle medicamenteus onbehandelbare patiënten met tubereuze sclerose complex.
3. Bij TSC-patiënten die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie moeten andere behandelingsmogelijkheden worden onderzocht.

Patiënten bij wie aanvallen persisteerden ondanks operatie hadden significant vaker tonische aanvallen en een matige tot ernstige ontwikkelingsachterstand. De debuutleeftijd, de duur van de epilepsie, de aanwezigheid van verscheidene aanvalstypen, multifocale EEG-afwijkingen, en multiële tubers toonden geen relatie met operatieresultaten. De resultaten van epilepsiechirurgie bij TSC-patiënten in Nederland zijn vergelijkbaar met de gegevens uit de literatuur; bij 4 van de 6 patiënten die een operatie ondergingen (follow-up 15 maanden tot 5,5 jaar) werd een goed resultaat bereikt.¹⁵

Conclusie

Hoewel epilepsiechirurgieprogramma's de laatste jaren veel hebben bereikt, ook ten aanzien van TSC-patiënten, zal ook bij een positieve benadering niet meer dan 10% van de TSC-patiënten voor epilepsiechirurgie in aanmerking komen. Andere behandelingsmogelijkheden voor patiënten met deze aandoening moeten verder worden onderzocht.

Referenties

1. Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberos sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
2. Van Slegtenhorst M, De Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberos sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277:805-8.
3. Identification and characterization of the tuberos sclerosis gene on chromosome 16. The European Chromosome 16 Tuberos Sclerosis Consortium. *Cell* 1993;75:1305-15.
4. Crino PB, Trojanowski JQ, Dichter MA, Eberwine J. Embryonic neuronal markers in tuberos sclerosis: single-cell molecular pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:14152-7.
5. Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberos sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:15-23.
6. Yamamoto N, Watanabe K, Negoro T, Matsumoto A, Miyazaki S, Kumagai T, et al. Long-term prognosis of tuberos sclerosis with epilepsy in children. *Brain Development* 1987; 9:292-5.
7. Jansen FE, Van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Van Nieuwenhuizen O. Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberos sclerosis complex. *Epilepsia* 2005;46:415-9.
8. Jansen FE, Huiskamp GJ, Van Huffelen AC, Bourez-Swart M, Boere E, Gebbink T, et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberos sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 2006;47:108-14.
9. Jansen FE, Braun KP, Van Nieuwenhuizen O, Huiskamp G, Vincken KL, Van Huffelen AC, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberos sclerosis. *Arch Neurol* 2003;60:1580-4.
10. Kagawa K, Chugani DC, Asano E, Juhasz C, Muzik O, Shah A, et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberos sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 2005;20:429-38.
11. Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, Whiting SE, Resnick TJ, Alvarez LA, et al. Epilepsy surgery in children with tuberos sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000;41:1206-13.
12. Weiner HL, Carlson C, Ridgway EB, Zaroff CM, Miles D, Lajoie J, et al. Epilepsy surgery in young children with tuberos sclerosis: results of a novel approach. *Pediatrics* 2006;117: 1494-502.
13. Lachhwani DK, Pestana E, Gupta A, Kotagal P, Bingaman W, Wyllie E. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberos sclerosis. *Neurology* 2005;64:1651-4.
14. Jansen FE, Van Huffelen AC, Algra A, Van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberos sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007 May 1;[Epub ahead of print].
15. Jansen FE, Van Huffelen AC, Van Rijen PC, Leijten FS, Jennekens-Schinkel A, Gosselaar P, et al. Epilepsy surgery in tuberos sclerosis: The Dutch experience. *Seizure* 2007 April 3; [Epub ahead of print].