

EPILEPTOGENEZA PROCESULUI CAUZAT DE NEUROCISTICERCOZĂ – NOI CONCEPȚII ȘI ABORDĂRI

Stanislav Groppa¹, Nadejda Gorincioi²,

¹Academician al AȘM, prof. univ, dr. hab. șt. med., șeful Catedrei de Neurologie și Neurochirurgie și FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova,

²Medic-neurolog, IMSP IMU, Chișinău, Moldova

Rezumat

Neurocisticercosa (NCC) este documentată ca una dintre cele mai frecvente infecții helmintice și importante cauze ale epilepsiei în țările în curs de dezvoltare, inclusiv și Moldova. Factorii cei mai importanți, ce contribuie la menținerea procesului de epileptogeneză în cadrul NCC, sunt chisturile în faza de degenerare și calcificatele intracerebrale. Este dovedită și asocierea între NCC și scleroza hipocampală (SH), ce favorizează apariția epilepsiei farmacorezistente. Tehnicile moderne de evaluare vor permite detectarea bazei structurale a epilepsiei datorate NCC, evoluției ei și asocierii cu SH.

Cuvinte-cheie: neurocisticercoză, epilepsie, crize epileptice, scleroză hipocampală

Summary: Epileptogenesis in neurocysticercosis – new conceptions and approaches

NCC is one of the most frequent helminthic infections and an important cause of symptomatic epilepsy in developing countries, as well as in Republic of Moldova. The most important factors which contribute to the persistence of epileptogenesis are intracerebral degenerating and calcified cysticercus cysts. There are studies, which demonstrate an association between NCC and hippocampal sclerosis, which lead to intractable epilepsy. Modern techniques will permit to detect structural basis of epilepsy due to NCC, its evaluation and association with hippocampal sclerosis.

Резюме: Эпилептогенезис процесса, вызванный нейроцистицеркозом (НЦЦ) – новые концепции и подходы

Нейроцистицеркоз считается одной из самых частых гельминтиоз и одной из важных причин, ведущих к симптоматической эпилепсии. Самые важные факторы, которые поддерживают процесс эпилептогенеза при НЦЦ являются кисты в фазе дегенерации и внутривисцеральные кальцификаты. Доказана ассоциация между НЦЦ и гиппокампальным склерозом, что способствует появлению фармакорезистентной эпилепсии. Новейшие техники позволят установить структурную базу эпилепсии, вызванной НЦЦ, эволюцию процесса и ассоциацию с гиппокампальным склерозом.

Noțiuni generale

Neurocisticercosa (NCC), o infecție helmintică datorată invaziei sistemului nervos central (SNC) de către *T. Soleum*, este documentată ca una dintre cele mai importante cauze ale epilepsiei în țările în curs de dezvoltare ale Americii Centrale și de Sud, India, China, Africa și unele țări europene, inclusiv și Moldova. Datele epidemiologice sugerează faptul, că mai

mult de o treime din epilepsia activă din regiunile endemice, se atribuie NCC [2].

A fost efectuat un studiu, ce a revizuit publicații din PubMed din anul 1966 până în 2008, referitor la identificarea lucrărilor cu parametrii de „epilepsie/crize epileptice/pierderi de conștiință/convulsii + helmintiaze [1]. Din numărul total de publicații (circa 1000), 679 au fost consacrate problemei epilepsiei datorate NCC.

Crizele epileptice și NCC

Crizele epileptice sunt cel mai frecvent simptom întâlnit în cadrul NCC la circa 80% din pacienți [3]. Conform definiției emise de Comisia de Epidemiologie și Prognostic a ILAE (1997) crizele epileptice definite de NCC se pot clasifica în: 1. Crize provocate (simptomatice, acute), datorate reacției inflamatorii a chisturilor localizate cortical/subcortical – în faza a II coloidală și a III - granulară; 2. Crize datorate compresiei mecanice prin chisturile cu cisticerci viabili (în faza I - veziculară) și prin calcificate (în faza a IV - de calcificare).

Inflamația asociată cu NCC este complexă. Este o componentă necesară în evoluția parazitului, ce duce la moartea lui. Este minimă în jurul paraziților în faza veziculară și maximală în cazul chisturilor în faza degenerativă și prezentă în leziunile calcificate. În parenchimă, inflamația e factorul trigger pentru crize epileptice, iar extraparenchimos – duce la arahnoidite, ependimite, vasculite.

Recurența crizelor epileptice

Recurența crizei epileptice după prima criză acută simptomatică se estimează la 22% în primele 6 luni, 32% - la 12 luni, 39% - la 24 luni și 49% - la 48 și 84 luni. La pacienții cu NCC în fazele active ale infecției (fazele I-II) factorul de risc cel mai important în recurența crizelor epileptice se consideră a fi persistența leziunilor active (chisturile viabile, granulomele inflamatorii), demonstrate prin metode neuroimagistice - tomografia computerizată a creierului (CT) și rezonanță magnetică nucleară (RMN) [4].

Datele recente sugerează, că unii paraziți pot evolua direct în faza granular-nodulară – III, ocolind fazele tradiționale I și II (veziculară și coloidală), ce decurge, de obicei, cu trecerea barierei hematoencefalice și un răspuns inflamator florid al gazdei (Figura 1) [5]. Răspunsul inflamator și implicarea moleculară și celulară, probabil, sunt răspunzătoare pentru declanșarea crizelor epileptice în faza degenerativă a NCC [6].

Calcificatele intracerebrale și recurența crizelor

Riscul recurenței crizelor epileptice este mare, de asemenea, în forma inactivă sau de calcificare. Au fost evaluate trei studii ce au vizat riscul recurenței crizelor epileptice pe parcurs a 12-24 de luni a perioadei de rezoluție a granulomei solitare cisticerciale (GSC) în corelare cu durata administrării terapiei antihelmintice. În fiecare dintre studii s-a dovedit, că calcificatele reziduale sunt factorul de risc major pentru recurența crizelor epileptice [7,8,9] și acești pacienți necesită tratament antiepileptic de lungă durată.

Calcificatele cerebrale singulare sau multiple sunt un potențial important epileptogenic și este datorat edemului perilezional din perimetrul calcificatelor, vizualizat în special, în secvențele T2 RMN (Fig. 1) [10].

Nash și alții au demonstrat într-un studiu instituțional evolutiv, că printre pacienții cu calcificate, o treime prezintă cel puțin o criză epileptică în decurs de 5 ani. Aceste crize sunt datorate răspunsului inflamator cauzat de substanța antigenică eliminată de cisticerci, aparent considerați morți [11].

Glioza perilezională

Unele studii retrospective sugerează, că prezența semnalului hiperintens residual în jurul cisticercului, demonstrat în imaginile RMN-T1, este asociat cu recurența crizelor epileptice după sistarea tratamentului antiepileptic la pacienții cu GSC [12]. A fost sugerată ideea, că semnalul residual abnormal prezentat prin tehnicile de transfer magnetizat imagistic, reprezintă glioza perilezională, ce se manifestă prin neurodegenerare, proliferare microglială, depozitare de b-amyloid și astroglioza [13]. Dezvoltarea gliozei nu depinde de stadiul de dezvoltare a parazitului, de tipul crizelor epileptice, de durata tratamentului antiepileptic și de prezența sau absența fazei de calcificare.

Se presupune, că nu există diferență în dezvoltarea gliozei în cadrul leziunilor ce persistă și cele care devin invizibile la RMN (Fig. 2).

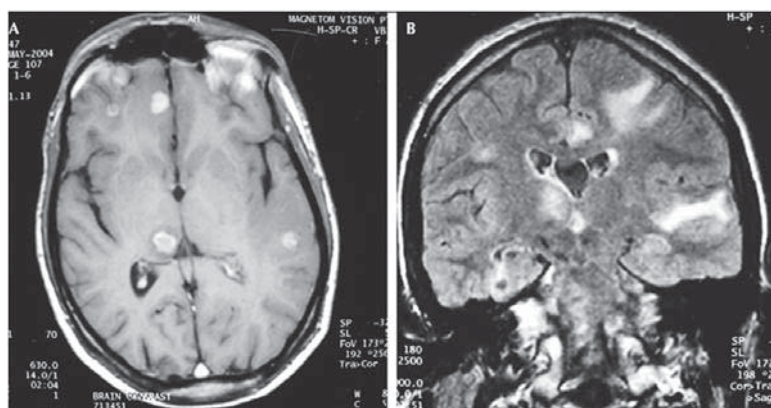


Fig. 1. Chisturi cu edem perilezional.

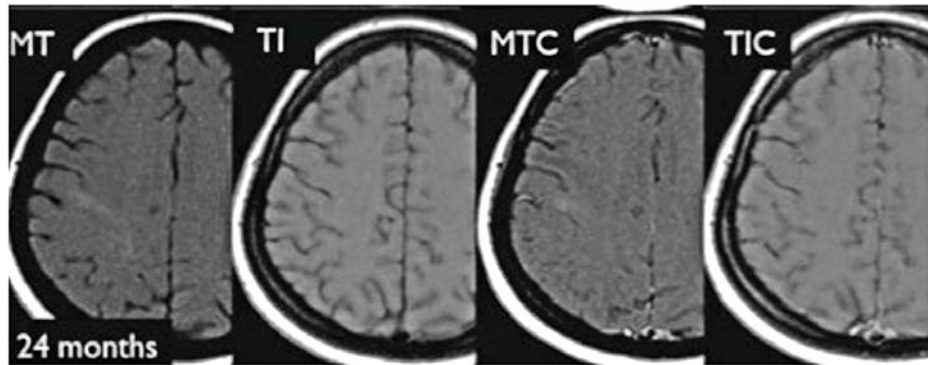


Fig. 2. Glioză perifocală.

Fenomenul gliozei perilezionale duce la menținerea crizelor epileptice și la modificarea strategiilor de tratament, ce implică o durată mai lungă de utilizare a preparatelor antiepileptice și manifestă un prognostic mai rezervat.

Nu există o corelare certă între apariția leziunilor tisulare datorate cisticercului și severitatea epilepsiei. De exemplu, pacienții cu un calcificat intracerebral pot prezenta crize epileptice severe refractare la tratament, iar pacienții cu multiple chisturi sau calcificate - pot să nu dezvolte crize.

Potențialul epileptogen al leziunii depinde de localizarea intracerebrală a focarelor infecțioase, deoarece este cunoscut faptul, că unele zone ale creierului sunt mai susceptibile în producerea descărcărilor epileptiforme decât altele.

Scleroza hipocampală și NCC

Studii recente [14] demonstrează asociere în circa 40% între scleroza hipocampală (SH) și cisticercoză, în special la pacienții cu leziuni calcificate și anamneză de epilepsie a lobului temporal, cu debut precoce al crizelor epileptice și epilepsie refractară la tratament (Fig. 3).

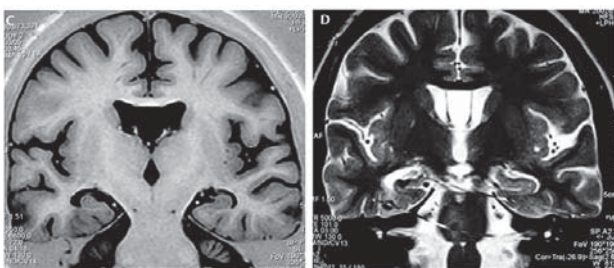


Fig. 3. Calcificat parahipocampal și scleroză hipocampală.

Alte studii au prezentat diferențele profilului clinic la pacienții cu NCC și SH și separat doar SH [15]. Pacienții cu NCC asociată cu SH nu remarcă în anamneză convulsii febrile sau careva maladii înainte de vârsta de 5 ani; sunt mai în vârstă la debutul crizelor parțiale complexe (≤ 45); prezintă frecvent crize epileptice în cluster și au descărcări epileptiforme interictale bitemporale la evaluarea prechirurgicală.

Strategiile de tratament, în așa mod, vor fi diferite de tactica chirurgicală în SH separată și vor cuprinde în afară de amigdal-hipocampectomia clasică, încă și exereza focarelor de calcificate.

Ipoze avansate privind asocierea între NCC și SH au presupus posibilitatea dezvoltării activității electrice în hipocamp prin intermediul fenomenului de "kindling" [16], iar crizele epileptice prolongate în cadrul NCC pot deveni un trigger în instituirea SH. Se sugerează ideea afectării directe a hipocampului de un răspuns inflamator datorat granulomei cisticerciale localizate în vecinătate sau calcificatelor localizate nemijlocit în structurile hipocampului.

Concluzii

Necâtând la faptul că epilepsia și crizele epileptice în cadrul neurocisticerozei au un prognostic favorabil, există o serie de pacienți ce prezintă rezistență la tratamentul antiepileptic clasic. Formele farmacorezistente ale epilepsiei sunt datorate în mare parte factorilor de risc cum ar fi glioză perilezională, calcificatele intracerebrale cu edem perifocal, asocierea NCC cu SH și alți factori, care necesită evaluări ulterioare fundamentale.

Bibliografie

1. Wagner R.G., Newton C.R., *Do helminths cause epilepsy?* Parasite Immunology, 2009, 11:697-705.
2. Singh G., Bawa J., Chinna D., Chaudhary A., Sagar K., Modi M., Sander J.W., *Association between epilepsy and cysticercosis and toxocariasis: a population-based case-control study in a slum in India*, Epilepsia, 2012, 12: 2203-8.
3. Carabin H., Ndimubanzi P.C., Budke C.M., Nguyen H., Qian Y., Cowan L.D., Stoner J.A., Rainwater E., Dickey M., *Clinical manifestations associated with neurocysticercosis: a systematic review*, PLoS Neglected Tropical Diseases, 2011, 5:1152-1163.
4. Carpio A. and W. Allen Hauser., *Prognosis for seizure recurrence in patients with newly diagnosed neurocysticercosis*, Neurology, 2002, 11:1730-4.
5. Del Brutto V.J., Del Brutto O.H., Ochoa E., García H.H., *Single parenchymal brain cysticercus: relationship between age of patients and evolutive stage of parasites*, Neurological Research, 2012, 10:967-970.

6. Singh G., Burneo J.G., Sander J.W., *From seizures to epilepsy and its substrates: Neurocysticercosis*, *Epilepsia*, 2013, 54(5): 783-792.
7. Gupta M., Agarwal P., Khwaja G.A., Chowdhury D., Sharma B., Bansal J., Anand S., *Randomized prospective study of outcome of short term antiepileptic treatment in small single enhancing CT lesion in brain*, *Neurology India*, 2002, 2:145-7.
8. Thussu A., Arora A., Prabhakar S., Lal V., Sawhney I.M., *Acute symptomatic seizures due to single CT lesions: how long to treat with antiepileptic drugs?* *Neurology India*, 2002, 2:141-4.
9. Verma A., Misra S., *Outcome of short-term antiepileptic treatment in patients with solitary cerebral cysticercus granuloma*, *Acta Neurologica Scandinavica*, 2006, 3:174-177.
10. Nash T.E., Pretell E.J., Lescano A.G., Bustos J.A., Gilman R.H., Gonzalez A.E., Garcia H.H.; Cysticercosis Working Group in Peru., *Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study*, *Lancet Neurology*, 2008, 12:1099-1105.
11. Nash T.E., Del Brutto O.H., Butman J.A., Corona T., Delgado-Escueta A., Duron R.M., Evans C.A., Gilman R.H., Gonzalez A.E., Loeb J.A., Medina M.T., Piet-sch-Escueta S., Pretell E.J., Takayanagui O.M., Theodore W., Tsang V.C., Garcia H.H., *Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis*, *Neurology*, 2004, 62(11):1934-1938.
12. Agarwal A., Raghav S., Husain M., Kumar R., Gupta R.K., *Epilepsy with focal cerebral calcification: role of magnetization transfer MR imaging*, *Neurology India*, 2004, 52(2):197-199.
13. de Souza A., Nalini A., Kovoov J.M., Yeshraj G., Siddalingaiah H.S, Thennarasu K., *Perilesional gliosis around solitary cerebral parenchymal cysticerci and long-term seizure outcome: a prospective study using serial magnetization transfer imaging*, *Epilepsia*, 2011, 52(10):1918-1927.
14. Leite et al., *Calcified neurocysticercotic lesions and postsurgery seizure control in temporal lobe epilepsy*, *Neurology*, 2000, 55: 1485-1491.
15. Rathore C., Thomas B., Kesavadas C., Radhakrishnan K., *Calcified neurocysticercosis lesions and hippocampal sclerosis: potential dual pathology?* *Epilepsia*, 2012, 53(4):60-62.
16. Singla M., Singh P., Kaushal S., Bansal R., Singh G., *Hippocampal sclerosis in association with neurocysticercosis*, *Epileptic Disorders*, 2007, 9(3):292-299.