

## Laporan Kasus

# Diagnosis Dan Tatalaksana Epilepsi Pada Subcortical Band Heterotopia

## *Diagnosis And Treatment Of Epilepsy In Subcortical Band Heterotopia*

**Stella<sup>1</sup>, Gilbert Tangkudung<sup>2</sup>, Herlyani Khosama<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Residen Neurologi, Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

<sup>2</sup>Staff Pengajar, Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Stella; stella.natadidjaja@yahoo.com

Editor Akademik: Dr. dr. Jimmy FA Barus, M.Sc, Sp.N

Hak Cipta © 2022 Stella dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

*Subcortical band heterotopia (SBH) is characterized by symmetrical and bilateral bands of heterotopic gray matter, located between the ventricular wall and the cortical mantle, and clearly separated from both. It is caused by genetic mutations. It's a rare disorder with only a few hundred cases reported in literature till now and most of the patients were females. Clinical symptoms typically include recurrent seizures and intellectual delay. Treatment is mainly symptomatic and may include antiepileptics, although some cases may be refractory to medical therapy. Here we report a rare case of 13-year old girl with SBH in Indonesia with seizures that was responded to anti epileptic medication.*

**Keywords:** *double cortex syndrome, epilepsy, subcortical band heterotopia*

### ABSTRAK

*Subcortical band heterotopia (SBH) merupakan bands of heterotopic dari substansi grisea yang simetris dan bilateral, yang berlokasi di antara dinding ventrikel dan lapisan kortikal, dan terdapat pemisah yang jelas di antara keduanya. Subcortical band heterotopia disebabkan oleh mutasi genetik. Subcortical band heterotopia merupakan kelainan langka dengan hanya beberapa ratus kasus yang dilaporkan sampai saat ini di literatur dan kebanyakan pasien SBH adalah wanita. Gejala klinis biasanya merupakan bangkitan rekuren dan keterlambatan intelektual. Saat ini, terapi terutama simpomatik dan dapat diberikan obat antiepileptik, walaupun pada beberapa kasus dapat refrakter terhadap terapi medis. Kami laporkan sebuah kasus SBH yang langka pada anak perempuan berusia 13 tahun di Indonesia dengan bangkitan yang berespons terhadap obat anti epilepsi.*

**Kata Kunci:** *epilepsi, sindrom double cortex, subcortical band heterotopia*

## 1. Pendahuluan

*Subcortical band heterotopia* (SBH), juga diketahui sebagai sindrom 'double cortex', dikarakteristikan oleh *bands of heterotopic* dari substansia grisea yang simetris dan bilateral, berlokasi di antara dinding ventrikel dan lapisan kortikal pada substansia alba, terjadi ketika neuron neokortikal gagal untuk bermigrasi ke lokasi yang benar.<sup>[1,2]</sup> Disabilitas intelektual ditemukan pada sekitar 68% pasien, epilepsi pada 85-96% pasien dan dengan proporsi bangkitan resistan obat yang tinggi sekitar 78% pasien.<sup>[3]</sup> Pasien dengan SBH memiliki perjalanan klinis yang bervariasi dari gangguan ringan sampai gangguan berat.<sup>[4]</sup>

Pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) merupakan pencitraan awal yang paling disarankan, karena gambaran kontras yang detail dari MRI dapat menganalisis korteks serebral jauh lebih baik dibandingkan teknik pencitraan lain.<sup>[5]</sup> Bentuk bangkitan dan gambaran elektroensefalografi (EEG) yang ditemukan pada SBH bervariasi.<sup>[3]</sup>

Tujuan utama terapi epilepsi adalah bebas bangkitan dengan efek samping obat antiepilepsi (OAE) seminimal mungkin. Tidak ada satu OAE yang ideal untuk semua pasien.<sup>[6]</sup> Keputusan untuk memulai terapi OAE harus diambil setelah diskusi menyeluruh terkait resiko dan manfaat dari terapi.<sup>[7]</sup> Kami melaporkan kasus langka SBH pada anak perempuan yang dirujuk ke rumah sakit kami dengan presentasi klinis bangkitan berulang.

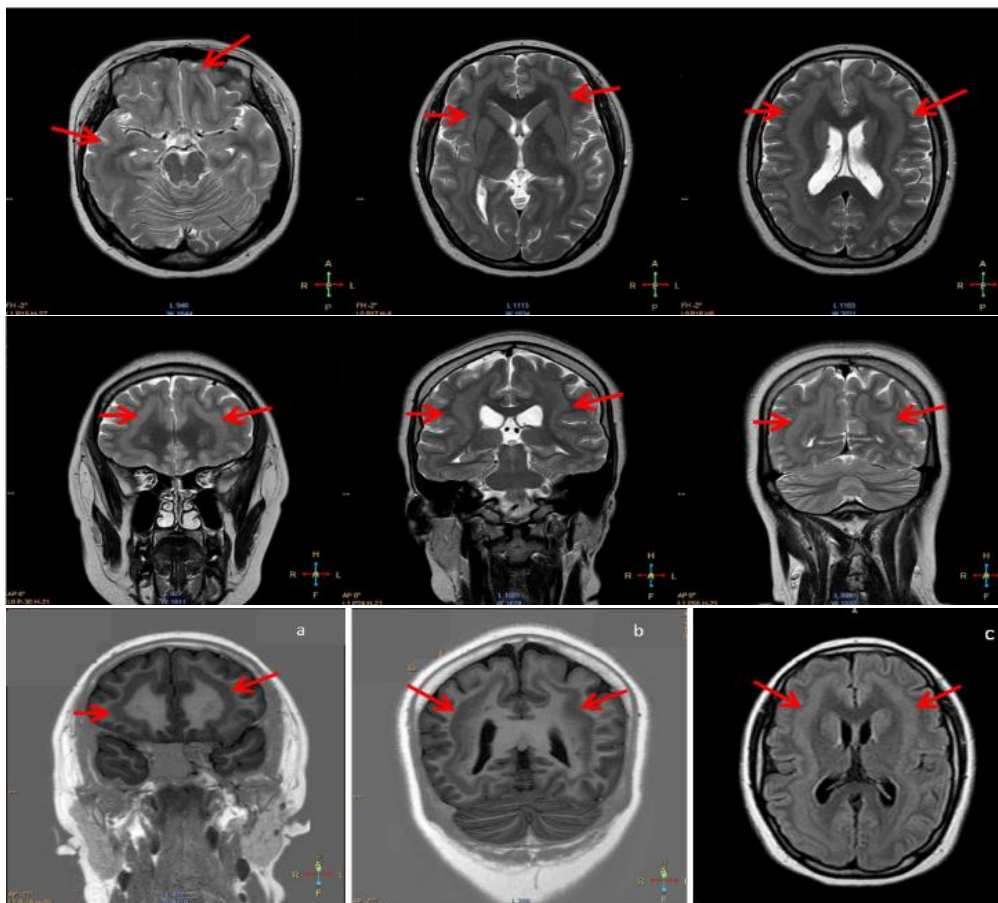
## 2. Kasus

Seorang anak perempuan berusia 13 tahun dari suku Minahasa, Indonesia, dirujuk dengan bangkitan sejak 3 bulan yang

lalu. Orangtua menjelaskan bangkitannya berupa *focal onset impaired awareness seizure* motorik berupa tonik dengan semiologi praiktal pasien sadar penuh, tidak ada keluhan spesifik sebelum bangkitan. Iktal berupa kepala menoleh ke kiri, mata terbuka melihat ke atas, mulut tertarik ke kiri, lengan kiri terlipat kaku, lengan kanan dan kedua tungkai lurus. Pascaiktal tampak mengantuk, pasien terlihat bingung sekitar 10 menit, kemudian dapat kontak penuh dan beraktivitas seperti biasa, dengan frekuensi 1 kali dalam 1 bulan, durasi 2-3 menit. Keluhan lain disangkal. Semua bangkitan terjadi ketika pasien menggunakan telepon selular. Pasien dapat pergi ke sekolah normal, tidak memiliki masalah dalam nilai tetapi merupakan seorang anak yang pendiam dan pemalu.

Riwayat trauma kepala, infeksi, tumor atau penyakit lain disangkal. Pasien memiliki riwayat kejang demam sederhana ketika bayi. Pasien anak pertama dari tiga bersaudara. Tidak ada riwayat keluhan serupa di keluarga. Riwayat tumbuh kembang dan intelektual normal.

Pada pemeriksaan umum, ditemukan pasien *overweight* (berat badan 60kg, tinggi badan 150cm, dan indeks massa tubuh 26kg/m<sup>2</sup>). Pemeriksaan umum lain dalam batas normal. Pada pemeriksaan neurologis, pasien sadar penuh dan pemeriksaan saraf kranial, motorik, sensorik, koordinasi dan keseimbangan dalam batas normal. Pemeriksaan fungsi luhur menunjukkan disfungsi eksekutif dengan nilai Mini Mental Status Examination (MMSE) 27/30 dan Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-INA) 23/30. Hasil laboratorium dan pemeriksaan rontgen dada dalam batas normal. Hasil MRI otak nonkontras (gambar 1) menunjukkan *double band cortex*.



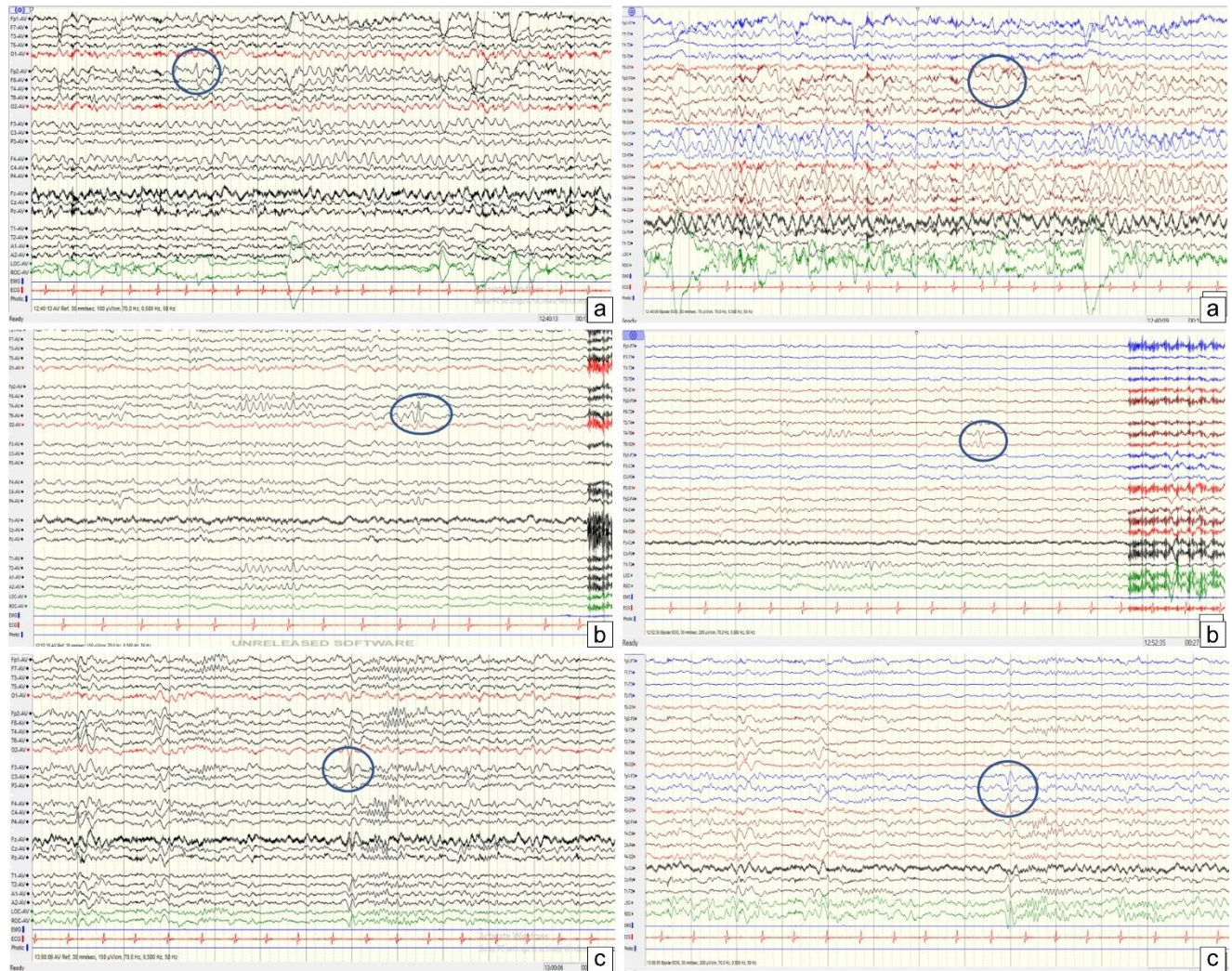
Gambar 1. MRI Otak Non Kontras

Sekuens MRI T2W1 (baris pertama dan kedua), T1 (baris ketiga poin a dan b), dan *Fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) di baris ketiga poin c menunjukkan lesi berbentuk *band* dengan intensitas sinyal sama dengan *gray matter* yang berjalan paralel dengan korteks pada kedua hemisfer serebri dengan kesan *double band cortex*.



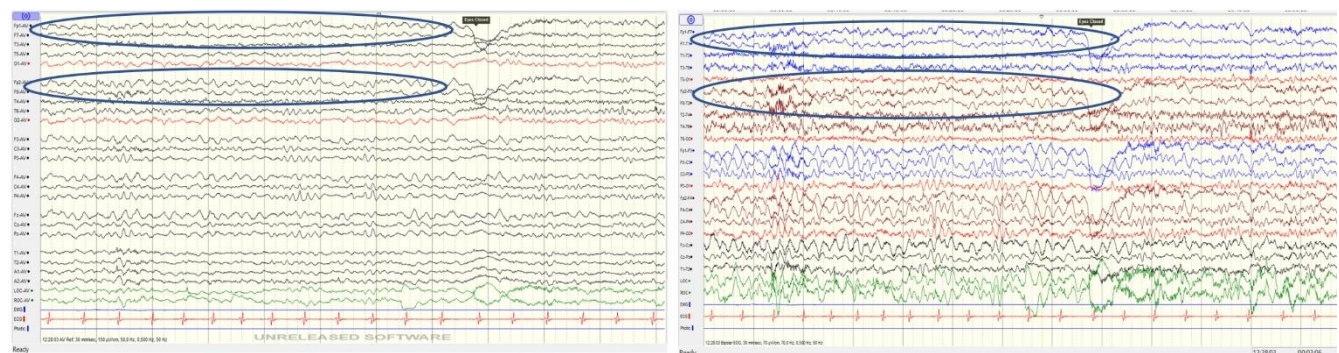
Hasil pemeriksaan EEG (gambar 2 dan 3) menunjukkan gelombang epileptiform multifokal pada frontal kiri, temporal kanan, dan frontal kanan, serta gelombang ritmik teta 4,5-7Hz

beramplitudo tinggi pada frontal bilateral. Temuan ini sesuai dengan multifocal seizure disorder dengan lesi struktural.



Gambar 2. Gelombang epileptiform multifokal pada EEG Pasien

Hasil EEG pasien menunjukkan gelombang epileptiform (yang dilingkar) multifokal pada frontal kanan (a), temporal kanan (b), dan frontal kiri (c).



Gambar 3. Gelombang ritmik teta pada EEG Pasien

Hasil EEG pasien menunjukkan gelombang ritmik teta 4,5-7 Hz beramplitudo tinggi pada frontal bilateral (yang dilingkar).

Pasien sempat diberikan asam valproate (VPA) 2x500mg dan asam folat 1x1mg. Sayangnya setelah 1,5 bulan, ibu pasien melaporkan peningkatan berat badan yang signifikan (4kg dalam 1 bulan), peningkatan nafsu makan, dan gangguan pada siklus

menstruasi. Kami memutuskan untuk mengganti VPA dengan levetirasetam 2x500mg. Bangkitan terkontrol dan tidak ditemukan peningkatan berat badan serta nafsu makan lagi. Pasien kembali mengalami siklus menstruasi yang normal.



### 3. Pembahasan

Bangkitan sering merupakan manifestasi pertama dari SBH, sering dimulai pada dekade pertama kehidupan, dapat menjadi berbagai jenis bangkitan dan biasanya berevolusi menjadi epilepsi refrakter dan multifokal.<sup>[2,8]</sup> Usia rata-rata onset epilepsi adalah masa anak-anak akhir sampai remaja awal.<sup>[8]</sup> Bangkitan parsial sederhana atau kompleks adalah yang paling sering didekripsikan (68-69%).<sup>[3]</sup> Deskripsi ini sesuai dengan pasien yang memiliki bangkitan parsial kompleks dengan hasil EEG menunjukkan kelainan bangkitan multifokal.

Kebanyakan anak-anak dengan SBH memiliki berbagai derajat retardasi mental, masalah pembelajaran, dan keterlambatan bahasa dan motorik, walaupun gejala memiliki rentang dari tidak ada sampai berat.<sup>[4,9]</sup> Pasien kami memiliki riwayat tumbuh kembang yang diakui normal oleh ibu pasien dan dapat mengikuti pelajaran di sekolah dengan nilai yang cukup baik. Namun, pasien memiliki nilai MOCA-INA 23/30 yang menunjukkan gangguan kognitif ringan, dimana domain yang terganggu adalah domain visuospasial/eksekutif dengan skor 3 dari 5 (pasien kesulitan menyalin gambar kubus dan salah menggambarkan jarum jam pada gambar jam), pengurangan berurutan dengan angka 7 dengan skor 0 dari 3, domain bahasa pada bagian penyebutan sebanyak mungkin kata yang dimulai dari huruf s dengan skor 0 dari 1, dan domain abstraksi dengan skor 1 dari 2. Kami juga menemukan gangguan kognitif berupa disfungsi eksekutif pada pasien ini terutama untuk inisiasi tugas, organisasi dan pergeseran tugas (*task shifting*), sesuai dengan laporan kasus yang melaporkan salah satu sekuele neuropsikologis SBH dapat berupa gangguan dalam fungsi eksekutif.<sup>[9]</sup> Laporan kasus melaporkan anak-anak dengan SBH mengalami kesulitan sosial, sesuai dengan pasien ini yang mengalami kesulitan dalam bersosialisasi di sekolah.<sup>[10]</sup>

Pemeriksaan MRI otak lebih superior dari *computed tomography* (CT) dalam identifikasi dan karakterisasi *heterotopia*.<sup>[11]</sup> CT sering tidak mampu mendeteksi malformasi kortikal pada >30% pasien yang terkena.<sup>[5]</sup> Kami melakukan MRI otak pada pasien ini dengan hasil *double band cortex*.

Pada pencitraan, *band heterotopia* tampak sebagai pita homogen dari substansia grisea yang terletak di antara ventrikel lateral dan korteks serebral dan dipisahkan dari keduanya oleh lapisan substansi alba yang tampak normal, menunjukkan karakteristik isointensitas dari *heterotopic band* dengan korteks pada semua sekuens pencitraan.<sup>[5,12]</sup> Korteks di atasnya dapat normal atau mengalami peningkatan ketebalan dengan sulkus dangkal.<sup>[5]</sup> Hal ini dideskripsikan sebagai penampakan "*double cortex*". Lapisan atau *band* ini tidak berkelanjutan dengan korteks yang tumpang tindih di atasnya, dan semakin dibedakan dengan tidak adanya pembuluh darah dan cairan serebrospinal.<sup>[11]</sup> Ketebalan dan luas *band* dapat bervariasi, sementara penampakan lapisan kortikal yang tumpang tindih pada MRI dapat normal, atau menunjukkan pola *gyral* yang sederhana, atau yang jarang, berupa *true pachygyria*.<sup>[13]</sup> Pada pasien ini, kami temukan *band* homogen dari substansia grisea yang isointens dengan korteks pada semua sekuens pencitraan yang simetris dan bilateral dan ditemukan ketebalan *band* bervariasi, dengan yang paling tipis 2,04 mm dan paling tebal 11,32 mm.

Masih belum jelas apakah SBH menghasilkan pola EEG yang spesifik. Beberapa kasus melaporkan aktivitas theta anterior atau aktivitas delta ritmik intermiten yang dideskripsikan sebagai komponen karakteristik dari EEG interiktal. Penemuan EEG interiktal cenderung berkorelasi dengan jenis dan keparahan bangkitan, dan biasanya bisa ditemukan gelombang epileptiform umum dan multifokal juga perlambatan umum, seperti yang sering ditemukan pada epilepsi umum simptomatik.<sup>[13]</sup> Pada SBH yang luas, fokus epileptik bisa ditemukan unilateral atau bilateral tergantung dari lokasi heterotopia, bisa dari frontal sampai temporal, parietal dan oksipital, namun area frontotemporal lebih sering terlibat.<sup>[8,14]</sup> Kami menemukan hasil EEG pasien ini konsisten dengan teori-teori ini.

Terapi lini pertama pada anak dengan bangkitan fokal yang baru didiagnosis dapat diberikan lamotrigin atau levetirasetam. Bila terapi lini pertama tidak berhasil, dapat diberikan karbamazepin, okskarbazepin, dan zonisamid. Regimen VPA merupakan pertimbangan salah satu alternatif *add-on* monoterapi lini kedua bila terapi lini pertama dan kedua, serta *add-on* lini pertama tidak berhasil, namun tidak dianjurkan diberikan pada wanita dewasa dan anak perempuan yang mampu memiliki anak.<sup>[7]</sup> Hubungan antara terapi VPA dan gejala seperti *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) dilaporkan pertama kali oleh Isojarvi dkk yang menemukan bahwa hampir 50% wanita yang diobati untuk epilepsi dengan VPA memiliki amenore, oligomenore, atau siklus menstruasi yang memanjang dibandingkan dengan 19% wanita yang menggunakan karbamazepin, obat anti epileptik lain.<sup>[15]</sup> Pasien mengalami gangguan dalam siklus menstruasi, peningkatan nafsu makan dan berat badan, dicurigai semuanya adalah efek samping dari VPA, dan VPA juga tidak dianjurkan untuk diberikan pada anak perempuan yang beresiko memiliki anak, sehingga kami mengganti obat menjadi levetirasetam yang merupakan salah satu terapi lini pertama pada bangkitan fokal.<sup>[7]</sup> Bangkitan pasien terkontrol dan pasien mengalami siklus menstruasi kembali dengan nafsu makan yang kembali normal.

Konseling genetik sebaiknya dilakukan, tetapi tetap merupakan area yang sulit pada SBH. Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan genetik karena keterbatasan fasilitas dan kami mempertimbangkannya sebagai keterbatasan dalam laporan kasus ini. Karier silent mutasi DCX telah dilaporkan. Pada kasus karier silent, diajukan bahwa terdapat 10% resiko memiliki anak kedua terkena setelah diagnosis anak pertama. Karena itulah, tes prenatal dan konseling genetik menawarkan manfaat yang besar dalam mencegah sindrom seperti ini untuk terjadi lagi di masa depan untuk anak-anak lain.<sup>[12]</sup>

### 4. Kesimpulan

*Subcortical band heterotopia* merupakan kasus langka dengan hanya ratusan kasus yang dilaporkan di literatur sampai saat ini. Di Indonesia, sejauh yang kami ketahui, ini merupakan laporan kasus pertama SBH. Gejala klinis umumnya adalah bangkitan berulang dan keterlambatan intelektual. Saat ini terapi utamanya simptomatik dan antiepilepsi pada pasien dengan bangkitan berulang, walaupun beberapa kasus dapat refrakter. Menariknya, pasien kami memiliki bangkitan fokal kompleks dengan SBH yang cukup tebal tetapi keterlambatan intelektualnya relatif ringan. Bangkitan terkontrol dengan levetirasetam.

### 5. Deklarasi Patient Consent

Pengarang telah mendapatkan semua persetujuan tertulis dari keluarga pasien karena pasien masih dibawah umur. Orangtua setuju informasi klinis dan hasil pemeriksaan penunjang dipublikasikan dalam jurnal. Orangtua mengerti bahwa nama pasien tidak akan dipublikasikan dan pengarang akan melakukan segala usaha untuk menyembunyikan identitas pasien.

### 6. Deklarasi Bantuan Finansial

Tidak ada bantuan finansial.

### 7. Conflict of Interest

Semua pengarang tidak memiliki *conflict of interest*.

### 8. Daftar Pustaka

- [1] Létard P, Alison M, Laquerriere A, Gressens P, Passemard S. Double Cortex. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology [Internet]. Elsevier; 2017 [diunduh 2021 Apr 27]. p. B9780128093245020000. Tersedia dari: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128093245019489>

- [2] Franco A, Pimentel J, Campos AR, Morgado C, Pinelo S, Bentes C. Stimulation of the bilateral anterior nuclei of the thalamus in the treatment of refractory epilepsy: two cases of subcortical band heterotopia. *Epileptic Disord*. 2016;18(4):5.
- [3] Sahu S, Buhler E, Vermoyal J-C, Watrin F, Represa A, Manent J-B, et al. Spontaneous epileptiform activity in a rat model of bilateral subcortical band heterotopia. *Epilepsia*. 2018 Dec 7;13.
- [4] Watrin F. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2015: 112–122.
- [5] Barkovich AJ. Malformations of cortical development. In: *Magnetic Resonance in Epilepsy*. Second Edition. Academic Press; 2005. p. 221–248.
- [6] Kusumastuti K, Gunadharna S, Kustiowati E. Pedoman tatalaksana epilepsi kelompok studi epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). Edisi 6. Airlangga University Press; 2019. 110 p.
- [7] National Clinical Guideline Centre (UK). *Epilepsies in children, young people, and adults*. [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2022 [diunduh 2022 Des 10]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Tersedia dari: [www.nice.org.uk/guidance/ng217](http://www.nice.org.uk/guidance/ng217)
- [8] Porter BE, Brooks-Kayal A, Golden JA. Disorders of cortical development and epilepsy. *Arch Neurol*. 2002 Mar 1;59(3):361.
- [9] Beaudoin BS, Hill JM, Ming SX. Brief Report: The impact of subcortical band heterotopia and associated complications on the neuropsychological functioning of a 13-year-old child. *J Autism Dev Disord*. 2007;10.
- [10] Spencer-Smith M, Leventer R, Jacobs R, Luca CD, Anderson V. Neuropsychological profile of children with subcortical band heterotopia: Subcortical band heterotopia in children. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009 Nov;51(11):909–16.
- [11] Viterbo G. Band heterotopia in an adolescent female. 2018 [Diunduh 2021 Apr 26]; Tersedia dari: <http://www.eurorad.org/eurorad/case.php?id=15885>
- [12] Momen AA, Momen M. Double cortex syndrome (subcortical band heterotopia): A case report. 2015;9(2):5.
- [13] Bahi-Buisson N, Guerrini R. Diffuse malformations of cortical development. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2013 [Diunduh 2021 Apr 26]. p. 653–65. Tersedia dari: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444528919000683>
- [14] Dericioglu N, Oguz KK, Ergun EL. Ictal/interictal EEG patterns and functional neuroimaging findings in subcortical band heterotopia: report of three cases and review of the literature. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2008 Jan;39(1):43–9.
- [15] Glistler C, Satchell L, Michael AE, Bicknell AB, Knight PG. The anti-epileptic drug valproic acid (VPA) inhibits steroidogenesis in bovine theca and granulosa cells in vitro. Lambalk CB, editor. *PLoS ONE*. 2012 Nov 12;7(11):e49553.