

## Laporan Kasus

# Epilepsi Refrakter dengan Gangguan Neuropsikiatri pada Kompleks Tuberosklerosis: Kasus Jarang

## *Refractory Epilepsy with Neuropsychiatric Disorders in Tuberous Sclerosis Complex: a Rare Case*

Hendra Yusirizal<sup>1</sup>, Sri Handayani<sup>1</sup>, Yusril<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen/KSM Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Hendra Yusirizal; [yusirizalhendra@gmail.com](mailto:yusirizalhendra@gmail.com)

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.N.

Hak Cipta © 2025 Hendra Yusirizal 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

*Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is an autosomal dominant neurocutaneous syndrome characterized by the development of benign congenital tumors in multiple organs. The incidence of TSC associated with neuropsychiatric disorders (TAND) is rare, occurring 1:100,000 to 1:200,000 live births. TSC is associated with epilepsy, autism, and neurodevelopmental disorders. TSC is caused by mutations chromosome 9q34 (TSC1) or chromosome 16p13 (TSC2). Dysregulated tumor suppressor proteins hamartin and tuberlin, which interact with the mTOR protein complex. This disruption leads to dysregulated cell growth and protein synthesis, resulting in the formation of tumors in multiple organs including the brain, where subependymal nodules and cortical tubers are characteristic findings.*

*The diagnosis of TSC is made through clinical evaluation, histopathological examination, electroencephalography (EEG), and neuroimaging. Effective management of refractory epilepsy is critical to preventing seizure recurrence and mitigating neurodevelopmental and neuropsychiatric complications. The appropriate use of anti-seizure medications of refractory epilepsy with TSC can effectively control seizures. Neuropsychiatric disorders managed with behavioral therapy multidisciplinary approach.*

*We report a case of 24 yo female patient with seizures of various semiology, since aged 7 months. Seizures and papular lesions nasal region with autism spectrum disorder. The diagnosis was established based on clinical findings, EEG showing epileptiform activity in both hemispheres, histopathological of nasal papules supported the diagnosis of TSC, neuroimaging presence of calcified subependymal nodules and multiple cortical tubers. Differential diagnoses including neurofibromatosis and Fahr's disease were excluded.*

**Keywords:** *Refractory Epilepsy, TAND, Tuberous Sclerosis Complex*

### ABSTRAK

*Tuberous sclerosis complex (TSC) merupakan sindrom neurokutan autosom dominan berupa munculnya tumor jinak kongenital pada beberapa organ. Insidensi TSC associated neuropsychiatric disorders (TAND) sekitar 1:100,000 hingga 1:200,000 kelahiran hidup. TSC teridentifikasi penyebab epilepsi, gangguan kognitif, autisme, dan gangguan perkembangan saraf. TSC terjadi kelainan pada kromosom 9q34 (TSC1) atau kromosom 16p13 (TSC2). Mutasi menyebabkan tidak terbentuknya hamartin atau tuberlin yang berfungsi tumor suppressor berikatan dengan kompleks protein mTOR, terganggu dalam mengendalikan supresi pertumbuhan sel menyebabkan pertumbuhan tumor di berbagai organ termasuk di otak berupa nodul subependimal dan tuber kortikal.*

*Diagnosis TSC memerlukan evaluasi klinis, histopatologi jaringan, elektroensefalografi (EEG) dan neuroimaging. Penatalaksanaan epilepsi refrakter yang tepat dan efektif mencegah terulangnya kejang serta mencegah gangguan perkembangan dan gangguan neuropsikiatrik. Penggunaan obat anti kejang yang tepat pada epilepsi refrakter dengan TSC dapat mengendalikan kejang secara efektif. Gangguan neuropsikiatri ditangani dengan pendekatan multidisiplin terapi perilaku.*

*Dilaporkan seorang wanita 24 tahun keluhan kejang dengan banyak bentuk bangkitan, dialami sejak umur 7 bulan. Pasien dengan lesi kulit papula multipel daerah hidung disertai autisme. Diagnosis ditegakkan berdasarkan temuan klinis, EEG menunjukkan gelombang epileptiform pada kedua hemisfer, histopatologi papula daerah hidung menyokong TSC serta pemeriksaan neuroimaging menunjukkan adanya nodul subependimal terkalsifikasi dan multipel tuber korteks. Diagnosis banding termasuk neurofibroma dan Fahr disease telah disingkirkan*

**Kata Kunci:** *Epilepsi Refrakter, Kompleks Tuberosklerosis, TAND*

## 1. Pendahuluan

*Tuberous Sclerosis Complex* (TSC) merupakan kelainan genetik neurokutan autosomal dominan yang ditandai oleh pembentukan tumor multipel pada berbagai organ termasuk sistem saraf pusat, kulit, ginjal, paru, jantung maupun organ lainnya.<sup>[5]</sup> Frekuensi kejadian jarang terjadi sekitar 1:100.000 sampai 1:200.000 kelahiran hidup.<sup>[1,2]</sup>

Variabilitas manifestasi klinis yang luas dan persisten pada TSC menyebabkan tantangan dalam mendiagnosis dini dan tatalaksana multidisiplin bidang ilmu kedokteran.<sup>[1]</sup> TSC teridentifikasi menjadi penyebab epilepsi, gangguan kognitif, autisme, dan gangguan perkembangan saraf yang berhubungan dengan tuber korteks serebri. Kelainan ini dapat diidentifikasi dengan *computed tomography* (CT) scan sejak awal. Lesi di korteks ini lebih mudah diidentifikasi dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) dengan intensitas signal abnormal. Kelainan ini disebabkan oleh mutasi pada kromosom 9q34 (gen TSC1) atau pada kromosom 16p13 (gen TSC2) yang mengakibatkan disregulasi jalur mTOR sehingga memicu proliferasi sel abnormal.<sup>[1,2]</sup> Epilepsi merupakan salah satu manifestasi neurologis utama pada TSC dengan prevalensi lebih dari 80% pada pasien TSC. Epilepsi dengan hampir semua jenis bangkitan. Sekitar dua pertiga di antaranya berkembang menjadi epilepsi refrakter.<sup>[1,3,4]</sup> Epilepsi refrakter berhubungan dengan perkembangan jumlah tuber dan perkembangan spasme infantil. Epilepsi refrakter pada TSC sulit untuk dikendalikan walaupun dengan pengobatan anti epilepsi kombinasi sehingga harus dilakukan tindakan reseksi pembedahan.<sup>[1,4]</sup>

TSC *associated neuropsychiatric disorders* (TAND) mencakup berbagai gangguan neuropsikiatri serta gejala *neurobehaviour*, termasuk juga masalah perilaku, gangguan tidur, gangguan spektrum autisme, gangguan kognitif, dan *mood disorders*. Studi telah menunjukkan bahwa anak-anak dengan TSC yang mengalami onset kejang pada usia yang lebih awal berhubungan dengan defisit kognitif yang lebih signifikan dan komorbiditas neuropsikiatri. Penilaian TAND memiliki komponen perilaku, psikiatrik, intelektual, akademik, neuropsikologi, dan psikososial.<sup>[1,7]</sup> Laporan kasus ini bertujuan menyajikan kasus TSC dengan epilepsi refrakter dan komorbiditas neoplasma intraabdomen sebagai ilustrasi klinis kompleksitas manajemen penyakit ini.

## 2. Kasus

Seorang wanita usia 24 tahun, tidak pernah mengenyam pendidikan formal, tinggal bersama kedua orang tua dan belum menikah. Pasien dibawa ke RS Moehammad Hoesin Palembang dengan kejang berulang. Kejang dialami setiap hari. Frekuensi kejang 10 sampai 15 kali perhari, terutama saat tidur. Durasi kejang rata-rata sekitar 2 menit. Preiktal pasien sadar, aura tidak diketahui. Iktal pasien mengalami kejang dengan banyak bentuk kejang. Bangkitan berupa fokal, mioklonik, tonic, *figure of four* dan *fencer's posture*. Pada bangkitan yang terjadi saat aktifitas pasien tidak sadar dengan mata mendelik keatas. Post iktal pasien sadar kembali. Riwayat kejang pertama kali dialami saat usia 7 bulan berupa kejang kaku tiba-tiba pada keempat anggota gerak (*spasme infantil*). Riwayat kejang pada saudara kandung tidak ada. Riwayat trauma kepala tidak ada. Riwayat saat balita, keluarga pasien mencari pengobatan dengan dokter spesialis anak dan dokter spesialis saraf dengan keluhan kejang setiap hari, diberikan terapi obat anti epilepsi frekuensi kejang berkurang namun pasien tetap mengalami kejang setiap hari. Sejak usia 2 tahun pasien mengalami keterlambatan bicara hanya beberapa kata dan kurangnya interaksi terhadap orang tua dan lingkungan sekitar. Sejak pasien usia 8 tahun sampai dengan umur 19 tahun keluarga pasien tidak mencari pengobatan dan pasien mengalami kejang setiap hari. Pasien sering melakukan gerakan berulang, menghindari kontak mata, dan tidak ada interaksi sosial dengan lingkungan sekitar.

Pada pemeriksaan menunjukkan adanya retardasi mental dengan nilai IQ 36-67 (retardasi mental derajat sedang). Pemeriksaan dermatologis ditemukan gejala khas TSC berupa angiofibroma daerah hidung, makula hipomelanotik, hamartoma periungual, *fibrous plaque*, dan *shagreen patch* (Gambar 1). Pemeriksaan penunjang pada pemeriksaan *electroencephalography* (EEG) didapatkan aktivitas epileptiform pada kedua hemisfer. Gelombang kompleks paku ombak berfrekuensi lambat saat tidur (Gambar 2). Pada pemeriksaan histopatologi jaringan papula hidung didapatkan hasil yang menyokong TSC yaitu tampak bundel-bundel fibrokollagen mengandung pembuluh darah kecil-kecil proliferasi, dan jaringan fibrosis tebal mengandung bundel-bundel kolagen (Gambar 5). Pada pemeriksaan neuroimaging CT kepala didapatkan nodul subependimal terkalsifikasi dan fokus tuber korteks (Gambar 3). Pada pemeriksaan *magnetic resonance imaging* (MRI) pada potongan T1W1 *slight* hipointens dan pada potongan T2W1 dan Flair hiperintens didapatkan kecurigaan suatu displasia kortikal yang merupakan multipel tuber kortikal dengan diagnosis banding kompleks tuberosklerosis (Gambar 4). Pada pasien ini juga terdapat massa abdomen yang membesar sejak 1 tahun ini dan telah dilakukan pengambilan sampel jaringan dengan hasil pemeriksaan patologi jaringan berupa leiomiomasarkoma.

Pasien ini didiagnosis suatu *definite TSC*. Pasien sebelumnya pasien ini sudah mendapat politerapi obat anti epilepsi (OAE) yaitu asam valproat, karbamazepin dan fenitoin kejang tetap terjadi 1–2 kali per minggu. Selama pemantauan pasien dilakukan optimalisasi dosis OAE dan penggantian OAB dengan asam valproat, karbamazepine, dan klobazam. Setelah dilakukan penyesuaian jenis obat epilepsi dan besarnya dosis, efektif mencegah terulangnya kejang setiap hari meskipun kontrol penuh belum tercapai. Penanganan epilepsi refrakter pada TSC memerlukan pendekatan multimodal. Diagnosis ditegakkan sebagai epilepsi simtomatik akibat TSC dengan epilepsi refrakter. Tatalaksana dengan terapi perilaku untuk latihan kebutuhan hidup dasar. Tatalaksana suportif dan edukasi keluarga diberikan untuk mengevaluasi secara berkala *Tuberous Sclerosis Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders* (TAND) dengan kuesioner TAND. Terapi pada kelainan kulit dilakukan reseksi total pada papul di hidung. Pada pasien ini juga diberikan terapi sistemik berupa kemoterapi dikarenakan adanya massa di intraabdomen.

## 3. Pembahasan

Epilepsi pada TSC umumnya dimulai pada masa kanak-kanak, dengan bentuk spasme infantil atau kejang fokal.<sup>[1,4]</sup> Pada kasus ini bangkitan pertama terjadi sejak bayi dan bersifat refrakter hingga dewasa. Epilepsi refrakter dengan obat anti epilepsi kombinasi dosis maksimal dalam waktu lama tidak menunjukkan perbaikan. Epilepsi refrakter menandakan prognosis neurologis buruk.<sup>[1,2,4,7]</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa keterlibatan banyak lesi tuber kortikal dan adanya nodul subependimal berkorelasi kuat dengan epilepsi refrakter.<sup>[1,4]</sup> Adanya perubahan atau perkembangan bentuk bangkitan yang diawali dengan kejang kaku tiba-tiba pada keempat ekstremitas (*spasme infantil*) pada usia 7 bulan, lalu berkembang sampai dewasa dengan berbagai bentuk kejang berupa bentuk fokal, mioklonik, *figure of four* dan *fencer's posture*. Pada pasien TSC disertai kemunduran perkembangan baik keterampilan motorik maupun fungsi kognitif.<sup>[2,7]</sup>

Pada pemeriksaan menunjukkan adanya retardasi mental sedang dengan nilai skor IQ 36-67. Pemeriksaan dermatologis ditemukan gejala khas pada TSC berupa angiofibroma pada hidung yang merupakan neoplasia endokrin, hamartoma periungual kuku lebih dari 2 jari. Makula hipomelanotik di dapatkan pada dada, perut, punggung dan kaki. Lesi *fibrous plaque* pada dahi dan puncak kepala serta lesi *shagreen patch* pada punggung dan pinggang.

Pada pemeriksaan EEG didapatkan adanya gelombang kompleks paku ombak lambat (*slow spike and wave complex*) pada kedua hemisfer. Pada pemeriksaan histopatologi jaringan di hidung menunjukkan suatu angiofibroma nasalis yang mendukung suatu TSC. Pada pemeriksaan imaging menggunakan *computed tomography scanning* kepala menunjukkan adanya nodul subependimal pada periventrikular dan subkorteks. Pada hasil MRI 1,5 T potongan T1W1, Flair dan T2W1 didapatkan gambaran lesi multipel fokal berbatas tegas yang difus di kedua korteks serebri yang mengesankan kompleks tuberosklerosis. Lesi ini mengalami degenerasi kalsifikasi ataupun sklerotik.

Diagnosis TSC pada pasien ini berdasarkan *Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations* memenuhi kriteria *definite TSC* dengan memenuhi sekurangnya 2 kriteria mayor dengan 2 kriteria minor.<sup>[1,2]</sup> Pada pasien ini didapatkan 6 kriteria mayor yaitu makula hipomelanotik, angiofibroma daerah hidung, hamartoma periungual, *Shagreen patch*, multipel tuber kortikal dan nodul subependimal. Untuk menegaskan diagnosis secara genetik perlu konfirmasi pemeriksaan genetik.<sup>[1,2]</sup> TSC juga berkorelasi dengan gangguan neuropsikiatrik terkait kompleks tuberosklerosis (TAND) seperti yang ditunjukkan oleh retardasi mental dan gangguan spektrum autisme pada pasien ini.<sup>[2]</sup> Leiomyosarkoma intraabdomen pada pasien ini merupakan manifestasi langka. Meskipun tidak khas pada TSC, tumor ini kemungkinan muncul akibat disregulasi proliferasi sel oleh jalur mTOR.<sup>[4,5]</sup>

Penanganan epilepsi refrakter pada TSC memerlukan pendekatan multimodal termasuk terapi pembedahan dengan metode reseksi terhadap tuber di korteks yang diduga sumber epileptogenesis dan terapi target seperti everolimus ataupun sirolimus yang juga dapat menghambat perkembangan tumor di berbagai organ maupun perkembangan nodul subependimal.<sup>[4,5]</sup> Namun keterbatasan sumber daya, kondisi klinis yang sudah lanjut, disertai keterlibatan multisistem organ menjadi hambatan terapi definitif.

#### 4. Kesimpulan

*Tuberous Sclerosis Complex* (TSC) merupakan kelainan genetik neurokutan autosomal dominan yang ditandai oleh pembentukan tumor multipel pada berbagai organ termasuk sistem saraf pusat, kulit, ginjal, paru, jantung maupun organ lainnya. Manifestasi pada korteks cerebri dapat bermanifestasi dalam

berbagai bentuk bangkitan.<sup>[4,5]</sup> Gangguan neuropsikiatrik pada TSC secara berkala harus dinilai minimal satu kali dalam setahun dengan kuesioner TAND.<sup>[7]</sup> Proses mendiagnosis dan tatalaksana kasus ini begitu kompleks dengan adanya epilepsi refrakter pada TSC dengan komplikasi sistemik berupa neoplasma intraabdomen. Penatalaksanaan optimal membutuhkan pendekatan multidisipliner dan dukungan keluarga dalam terapi individual yang berkelanjutan. Deteksi dini serta terkontrolnya kejang dan konseling informasi edukasi keluarga sangat penting dalam meningkatkan kualitas hidup pasien TSC. Semakin cepat terdiagnosis dan pengobatan maka akan semakin cepat proses pemantauan dan tindakan yang dilakukan, yang nantinya diharapkan menghasilkan luaran klinis yang lebih baik.

#### 5. Ucapan Terima Kasih

Seluruh tim dan Departemen Dermatologi dan Venereologi Estetik, Departemen Penyakit Dalam, Departemen Radiologi, Departemen Bedah Plastik RS Moehammad Hoesin Palembang yang berpartisipasi dalam penanganan kasus ini.

#### 6. Daftar Pustaka

- [1] Northrup H, Koenig MK, Pearson DA, et al. Updated international tuberous sclerosis complex diagnostic criteria and surveillance and management recommendations. *Pediatr Neurol*. 2021; 123:50–66.
- [2] Specchio N, Moavero R, Cappelletti S, et al. Updated clinical recommendations for the management of tuberous sclerosis complex associated epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2023; 47:25–34.
- [3] Report S. Cardiovascular Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex and. 2014;1–11.
- [4] De Ridder J, Verhelle B, Vervisch J, Lemmens K, Kotulska K, Moavero R, et al. Early epileptiform EEG activity in infants with tuberous sclerosis complex predicts epilepsy and neurodevelopmental outcomes. *Epilepsia*. 2021;62(5):1208–19.
- [5] Jurca AA, Jurca AD, Petchesi CD, Bembea D, Jurca CM, Severin E, et al. Tuberous Sclerosis Complex: New Insights into Pathogenesis and Therapeutic Breakthroughs. *Life*. 2025;15(3):1–20.
- [6] Zimmer TS, Broekaart DWM, Gruber V Elisabeth, Vliet EA Van. Tuberous Sclerosis Complex as Disease Model for Investigating mTOR-Related Gliopathy During Epileptogenesis. 2020;11(September):1–18.
- [7] de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, et al. Tuberous sclerosis associated neuropsychiatric disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr Neurol*. 2015;52(1):25–35.