

## DISFUNCTII ENDOCRIN-REPRODUCTIVE LA O PACIENTĂ EPILEPTICĂ TRATATĂ CU LAMOTRIGINĂ

Corina Roman-Filip<sup>1</sup>, Adina Roceanu<sup>2</sup>, V. Horhoianu<sup>3</sup>, O. Băjenaru<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica de Neurologie, Universitatea „Lucian Blaga”, Sibiu

<sup>2</sup>Clinica de Neurologie, Spitalul Universitar de Urgență București

<sup>3</sup>Clinica de Obstetrică-Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București

### REZUMAT

Disfuncțiile endocrin-reproductive au fost raportate la pacientele epileptice adolescente și adulte în perioada fertilă. Atât epilepsia prin ea însăși cât și medicația antiepileptică – pot avea interacțiuni complexe cu sistemul reproductiv. Perturbările endocrin-reproductive pot avea impact negativ asupra fertilității pacientelor epileptice, de aceea este importantă depistarea precoce și tratarea acestor disfuncții. Prezentăm cazul unei paciente cu epilepsie primar generalizată idiopatică, tratată cu Lamotrigină în ultimele 12 luni, la care s-au identificat perturbări endocrin reproductive (cicluri menstruale neregulate, creșterea supraunitară a raportului LH/FSH, ovare polichistice).

**Cuvinte cheie:** epilepsia la femei; disfuncții endocrin-reproductive; medicație antiepileptică

### ABSTRACT

Reproductive endocrine dysfunction has been reported during adolescence and adulthood in female subjects with epilepsy. Epilepsy itself and antiepileptic drugs (AEDs) may have complex interactions with reproductive system. Reproductive endocrine disorders may have an impact on fertility in women with epilepsy, and therefore it is important to identify the possibly treatable disorders.

We report a young epileptic woman, with idiopathic primary generalized seizures, treated with lamotrigine in the last 12 months, without seizures, who presented endocrine-reproductive dysfunction (irregular menstrual cycles, elevated estradiol levels and LH/FSH ratio, and polycystic ovaries).

**Key words:** women epilepsy; endocrine-reproductive dysfunction; antiepileptic drugs

### INTRODUCERE

Perturbările endocrin-reproductive sunt mai frecvente la epileptice față de femeile din populația generală. Studiile clinice recente au demonstrat că epilepticele au mai frecvent amenoree, oligomenoree, cicluri menstruale neregulate și anovulatorii sau menopauză precoce față de femeile din populația generală (1, 3). De asemenea, acestea dezvoltă mai frecvent sindromul ovarelor polichistice a cărui prevalență în populația generală este de 4-7% și ovare polichistice a căror prevalență în populația generală este de 17-22% (3, 7). Rata fertilității este redusă la epileptice cu 30-60% față de femeile din populația generală (2).

Epilepsia însăși și medicația antiepileptică pot genera aceste disfuncții endocrin-reproductive. De aceea este importantă depistarea precoce și tratarea acestor disfuncții.

### PREZENTAREA CAZULUI

Este prezentat cazul unei paciente epileptice în vârstă de 20 de ani, cunoscută cu epilepsie primar generalizată idiopatică (crize tonico-clonice primar generalizate) debutată de la vârsta de 15 ani.

În primii 4 ani de la debutul bolii a fost tratată cu valproat de sodiu 1 g/zi, asociat cu carbamazepină 600 mg/zi, dar a prezentat crize frecvente (8-10 crize/lună, sub medicația corect urmată).

Pacienta a prezentat cicluri menstruale neregulate, semne clinice de hiperandrogenism (hirsutism, acnee), cu o creștere în greutate de 9 kg în 4 ani, având indexul de masă corporală IMC 26 kg/m<sup>2</sup> (se consideră supraponderali pacienții cu IMC > 25).

În ultimul an s-a introdus treptat tratament cu lamotrigină, ajungând la 250 mg/zi în monoterapie, cu scoaterea treptată din tratament a carbamazepinei și a valproatului, pacienta nemaiprezentând crize epileptice. După 1 an de tratament cu lamotrigină, pacienta a scăzut în greutate 5 kg, IMC = 24 kg/m<sup>2</sup>, a continuat însă să aibă cicluri neregulate, fără hirsutism sau acnee.

Pacienta nu a folosit contraceptive hormonale. Examenul fizic general și neurologic au fost normale.

Evaluarea imagistică prin IRM cerebral a evidențiat atrofie corticală. Examenul EEG a pus în evidență un ritm alfa, cu descărcări difuze de polivârfuri și unde lente. La stimularea prin hiperventilație apar descărcări paroxistice de grafoelemente patologice (descărcări sincrone de vârfuri și unde ascuțite în derivațiile centro-temporale anterioare bilaterale).

Profilul hormonal, endocrin-reproductiv, determinat în faza foliculară a ciclului menstrual a evidențiat:

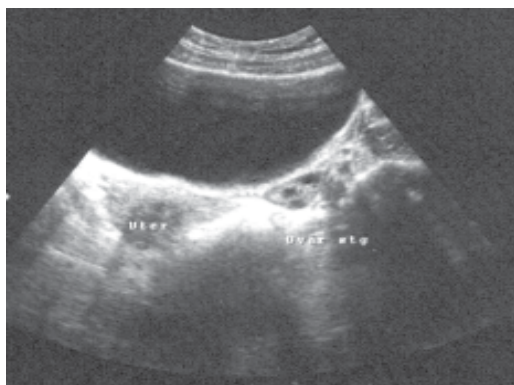
- valori normale ale testosteronului plasmatic total 28,2 ng/dl (valoarea normală 18-80 ng/dl),
- estradiolul plasmatic a fost crescut 157 pg/ml (valorile normale: 84-114 pg/ml),
- SHBG (sex hormone binding globuline) – normal 38 mmol/l (valorile normale fiind între 18-114 mmol/l),
- hormonul luteinizant LH a fost 10 mUI/ml (val. normală: 1,1-11,6 mUI/l),
- hormonul foliculostimulant FSH a fost 3,3 mUI/l (val. normală 2,8-11,3 mUI/l),
- raportul LH/FSH a fost 3,06 (normal acesta fiind subunitar).

Concentrația serică a hormonilor s-a determinat prin chemiluminiscentă.

Examenul ultrasonografic pelvin, a evidențiat 8 foliculi cu diametrul între 2 și 8 mm în corticala ovarului stâng, o imagine similară evidențindu-se și în ovarul drept. Examinarea ultrasonografică ovariană s-a efectuat în faza foliculară precoce a ciclului menstrual, cu ecograf General Electric Voluson 730 Pro, cu transductor curb, multifrecvență (2-6 Mhz), protocol pentru uter.

## DISCUȚII

Pacienta epileptică, cu crize primar generalizate, tratată în ultimul an cu Lamotrigina în monoterapie, nu a prezentat crize în ultimele 12 luni. Sub tratamentul actual, ea prezintă disfuncții reproductive: cicluri menstruale neregulate, creșterea raportului LH/FSH la 3,03 (normal acesta fiind subunitar); ceilalți hormoni reproductivi dozați (testosteronul, SHBG-ul – au fost în



**Figura 1**

*Pacienta PC, 20 ani, epilepsie primar generalizată idiopatică, cu crize tonico-clonice, examenul ultrasonografic ovarian pune în evidență multiple imagini chistice în corticala ambelor ovare*

limite normale). Morfologic, ovarele au aspect polichistic. Sindromul ovarelor polichistice nu a fost diagnosticat în cazul descris, neîntrunindu-se criteriile de diagnostic.

În literatura de specialitate, disfuncțiile endocrin-reproductive la epileptice s-au raportat în special la pacientele tratate cu valproat (1, 2, 3). Reducerea SHBG (globulina plasmatică care leagă hormonii sexuali) s-a întâlnit la pacientele epileptice tratate cu Carbamazepina, fiind legată probabil de inducția enzimatică hepatică indusă de Carbamazepină (4). În studiile raportate, Lamotrigina nu induce disfuncții endocrin-reproductive, nu influențează morfologia ovariană (5, 6).

Epilepsia însăși, independentă de tratament, poate induce perturbări endocrin-reproductive (2, 7).

La pacienta prezentată, considerăm că disfuncțiile endocrin-reproductive au fost generate mai degrabă de epilepsia însăși decât de medicația antiepileptică actuală.

## BIBLIOGRAFIE

1. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV – Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*, 1993, 329, 1383-1388.
2. Morrell M J, Giudice L, Flynn KL et al – Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol*, 2002, 52, 704-711.
3. Bauer J, Isojärvi JI, Herzog AG et al – Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73, 121-125.
4. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV – Menstrual disorders in women with epilepsy receiving carbamazepine. *Epilepsia*, 1995, 36, 676-789.
5. Roste LS, Taubell E, Berner A, Isojärvi JI, Gjerstad L – Valproate, but not lamotrigine, induces ovarian morphological changes in Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 52, 545-552.
6. Isojärvi JI, Rattya J, Myllyla VV et al – Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 1998, 21, 52-58.
7. Morrell MJ – Predictors of ovulatory function in women with epilepsy-25<sup>th</sup>. International Epilepsy Congress 2003, Posterbook, Lisbon.