

Jüvenil Myoklonik Epilepsi

Dr. Hacer ERDEM TİLKİ¹, Dr. Melek COŞKUN²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji¹ ve Halk Sağlığı² Anabilim Dalları,
SAMSUN

- ✓ Jüvenil myoklonik epilepsi (JME) genetik olarak belirlenmiş primer jeneralize epileptik bir sendromdur. JME sendromu myoklonik sıçramalar, sıklıkla buna eşlik eden jeneralize tonik-klonik nöbetler (JTKN) ve tipik absans nöbetleri ile karakterizedir. JME primer jeneralize epilepsilerin nispeten benign bir formudur ve tipik olarak adölesan çağda görülür. JME yüksek prevalansına, tipik klinik ve elektroensefalografi (EEG) bulgularına rağmen sıklıkla yanlış tanı alabilen bir durumdur. Valproik asid ile tedaviye genellikle iyi yanıt verir. Bu yazıda JME'nin klinik ve elektroensefalografik özellikleri, tanısal hataları azaltma yolları ve klinik tedavinin düzenlenişi gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Primer jeneralize epilepsi, myoklonik sıçramalar, absans, elektroensefalografi, patogenez, ayırıcı tanı, tedavi

- ✓ Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) is a genetically determined primary generalized epileptic syndrome. JME syndrome is characterized by myoclonic jerks often associated with generalized tonic clonic seizures and typical absence seizures. JME is a relatively benign form of idiopathic generalized epilepsy and typically occurs in adolescence. JME is often misdiagnosed despite its high prevalence, typical clinical and electroencephalography (EEG) findings. It usually responds well to treatment with valproic acid. The article reviews the clinical and electroencephalographic features of JME and ways to reduce diagnostic errors and to optimize clinical management.

Key words: Primary generalized epilepsy, myoclonic jerks, absence, electroencephalography, pathogenesis, differential diagnosis, treatment

JME başlıca kollarda olmak üzere, iki taraflı oluşan, tek ya da tekrarlayıcı, aritmik, irregüler myoklonik sıçramalar ile karakterizedir⁽¹⁾. Myoklonik sıçramaların epilepsinin bazı tiplerinin bir özelliği olabileceği tanımı üzerinden yüzyıldan fazla zaman geçmiştir⁽²⁾. Buna karşın hastalığın bugün bilinen karakteristik semptomları, 1957'de Janz ve Christian tarafından bir grup hastada "impulsiv petit mal" olarak takdim edilmiştir⁽³⁾. "Jüvenil myoklonik epilepsi" terimi ise 1975'te Lund ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır⁽⁴⁾. Aslında bu isim sendromu tam olarak tanımlamamaktadır. Çünkü JME yaşam boyu sürebilir ve absans nöbetlerinin ilk çocukluk çağında başlaması ile erken yaşlarda görülebilir⁽²⁾.

PREVALANS

JME, çocukluk çağı absans (ÇÇA) epilepsisi ve uyanınca gelen grand mal nöbetli epilepsisi (UGME), idiyopatik jeneralize epilepsinin en yaygın formlarıdır. JME'nin tüm epilepsilerin %10'unu oluşturduğu tahmin edilir⁽⁵⁾. Bu oran Janz'ın serilerinde %7-9^(6,7); Asconape ve Penry'nin serisinde ise %4 olarak bildirilmiştir⁽⁸⁾.

JME gözden kaçabilen bir sendromdur. Çoğu hastada myokloniler yalnızca tekrarlanan görüşmelerle ve video-EEG kayıtlarında nöbetlerin görülebilmesi ile tanınabilir. JME'li hastaların %3-5'inde myoklonik sıçramalar tek nöbet tipidir ve genel popülasyonda sendromun bu görüntüsünün prevalansını araştır-

mak oldukça güçtür. Çünkü hastaların çoğu bu sızramaları beceriksizlik, sakarlık, sinirlilik ya da tik olarak yorumlarlar. Bu, JME'nin prevalansının genel olarak tahmin edilenden daha fazla olduğunu düşündürür⁽⁵⁾.

JME'nin cinsiyet dağılımı tüm serilerde hemen hemen eşit olarak bulunmuştur⁽⁵⁾.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Janz'a göre, JME olgularının %79'u 12-18 yaş (ortalama 14,6) arasında başlar^(5,6). JME'de görülen absans nöbetleri, myoklonik sızramalar ve JTKN'ler karakteristik olarak yaşla ilişkili bir başlangıç gösterirler^(7,9,10). Absans nöbetleri 5 ila 16 yaş arasında başlar. Bunu 1-9 yıl (ortalama 4) sonra myoklonik sızramalar izler. Myoklonik sızramalar genellikle 15 yaş civarında, nadiren de yaşamın ikinci on yılından sonra başlar. JTKN, genellikle, myoklonik sızramalardan birkaç ay sonra ortaya çıkar⁽²⁾.

JME'de başlangıç yaşı esasen tanının konduğu yaştan ayrılır. Çünkü JME genellikle ilk nöbet oluşuktan yıllar sonra tanı alır⁽⁵⁾. Sendromun beklenmedik yaşlarda geliştiği bildirildiği için, JME her yaş grubunda düşünülmelidir⁽¹¹⁾.

Nöbetler

Myoklonik sızramalar: Karakteristik myoklonik sızramalar başlıca üst ekstremiteleri etkileyen, proksimal ve distal kasların kısa süreli, tek, eşzamanlı ve şok benzeri klonik hareketleridir⁽²⁾. Genellikle iki taraflı oluşur, ancak tek taraflı da olabilir^(2,12). Üst ya da alt ekstremiteleri tek başına tutabilir⁽²⁾. Sızramalar tek ya da tekrarlayıcı olabilir. Tekrarlayıcı olduğunda ritmik değildir ve genellikle birkaç hareketten daha fazla olmaz⁽⁵⁾.

Göğüs ve larinks kaslarının tutulumu nedeni ile hasta ses çıkarabilir⁽²⁾. Video çalışmaları ile yüz tutulumunun nadir olduğunu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Sızramalar hafif olabilir ve yalnızca üst ekstremitede distal kaslarını etkileyebilir, bu nedenle de yalnızca beceriksizlik ya da titreme olarak yorumlanabilirler⁽²⁾. Üst ekstremitedeki myoklonik sızramalar sıklıkla hasta-

nın elindeki nesnelere düşürmesine neden olup, yemek yeme, diş fırçalama gibi sabah aktiviteleri sırasında rahatsızlık verir⁽⁵⁾.

Sızramanın amplitüdü aynı hastada ve hastadan hastaya değişiklik gösterir ve sızramalar hastayı yere düşürecek şiddette olabilir⁽²⁾. Yine de çok güçlü ve ağır sızramalara rastlanmaz ve kısa sürede iyileşme görülür. Bu myokloniler, semptomatik Lennox-Gastaut Sendromu ve progresif myoklonik epilepsilerde (PME) olduğu gibi, hastayı hızla yere düşüren ani, güçlü myoklonilerden ayırt edilmelidir⁽⁵⁾.

Nadir görülen myoklonik absans epilepsisinin aksine, JME'nin myoklonik sızramaları süresince bilinç bozukluğu olmaz⁽¹⁴⁾. Bazı hastalarda myoklonik sızramalar hastalığın tek klinik özelliği olabilir^(7,10,12,15). Ancak sıklıkla iki yıl içinde JTKN'ler başlar^(7,12). Bu tür myoklonik sızrama serisi nadir değildir ve saatlerce 2-3 dakikada bir meydana gelebilir (myoklonik status)⁽²⁾. Karakteristik olarak bilinç çok az bozulur⁽¹⁶⁾, ancak myoklonik status bir JTKN ile sonlanabilir⁽²⁾.

Absans nöbetleri: JME'de absans nöbetleri çok belirgin olmasa da, hastaların %10-33'ünde görülür^(10,12,17). Bu nöbetler, eğer varsa, genellikle myoklonik sızramalardan ortalama 4-5 yıl önce gelerek JME'nin ilk klinik bulgusunu oluştururlar. Günde birkaç kez meydana gelebilir ve şiddeti yaşa bağlıdır^(12,17). On yaşından önce başlayan hastalarda absans nöbetleri, ÇÇA'ya benzeyebilir. Fakat bilinç bozukluğu o kadar şiddetli değildir, sık olarak nöbetin bir kısmı hatırlanır ve otomatizmler de son derece nadirdir⁽¹⁸⁾. Geç başlayan (10 yaş üzerinde) hastalarda ise absans nöbetlerinin sıklığı daha az olabilir, fiziksel aktivitenin devamına çok az engel olabilir ya da hiç olmaz. Bu nöbetler sadece kısa bir konsantrasyon bozukluğu olarak tanımlanabilir, genellikle sık değildirler ve yalnızca video-EEG ile görünür hale gelebilirler⁽²⁾.

Janz'a göre, ÇÇA olgularının %4,6 kadarında hasta JME'nin başlangıç yaşına eriştiğinde, JME gelişir. Bu gözlem, UGME gibi, bu iki sendromun da aslında aynı genotipin farklı görüntüleri olduğu varsayımını destekler⁽⁵⁾.

Jeneralize tonik-klonik ve klonik-tonik-klonik nöbetler: Hastaların %90-95'inde JTKN'ler olur⁽⁵⁾. Genellikle bir seri myoklonik sıçramayı izler⁽²⁾. Myoklonik sıçramaların şiddeti ve sıklığı arttığında, bir klonik-tonik-klonik nöbet meydana gelir ve bu da JTKN'ye ilerler⁽¹⁹⁾. Myoklonik sıçramalar süresince bilinç korunduğundan hasta JTKN öncesi kendisini koruyacak bir pozisyon alabilir. Baş, yüz, boyun ve gövde tonik bir kasılma ile gerildiğinde bilinç aniden bozulur. Bu tonik faz 10-20 saniye sürer ve gövdede klonusun ve ekstremitelerde sıçramaların olduğu bir evre ile sona erer⁽⁵⁾. Bu, jeneralize status epileptikusa da ilerleyebilir⁽²⁾. JTKN'ler ve klonik-tonik-klonik nöbetler de, myoklonik nöbetler gibi, sıklıkla uykudan uyandıktan hemen sonra görülme eğilimindedirler (5). Ancak uyku sırasında ya da gün boyu herhangi bir saatte de meydana gelebilirler⁽¹²⁾.

Nöbeti tetikleyen faktörler: Myoklonik nöbetler genellikle uykudan uyanırken meydana gelir, bu nedenle de sabahları daha sık görülür⁽²⁾. Sıçramaların ve JTKN'lerin en güçlü tetikleyicileri, uykusuzluk ve yorgunluktur^(5,20). Hastaların %76'sında atakların ellerin kullanımını gerektiren aktivitelerle (yazı yazma, çizme gibi) kolaylaştığı bulunmuştur. JME'li adölesanda ve genç erişkinde gece partilerinin ve geç saatlere dek ders çalışmanın bir sonucu olarak uykusuzluğa oldukça sık rastlanır⁽⁵⁾. Uykusuzluk JME'nin ilk tanınan kriterleri arasında da kullanılmıştır⁽⁷⁾.

Alkol, stres, güçlü duygulanımlar, anksiyete, menstrüasyon, yanıp sönen ışıklar ve video oyunlarının da bazı hastalarda nöbetleri kolaylaştırdığı bildirilmiştir^(12,13,21). JME'li hastalarda alkol myoklonik sıçramaları, JTKN'leri ve klonik-tonik-klonik nöbetleri tetikler. Menstrüasyon süresince dört kadın hastadan üçünde sıçramaların sayısında artış olduğu bildirilmiştir. Sıçramalar premenstrüel olarak da ortaya çıkabilir ya da sayılarında artış olabilir. Ayrıca gebeliğin de JME nöbetlerini etkilediği biliniyor. Castells ve Mendilaharsu, 1958'deki çalışmalarında bazı gebe hastalarda myoklonik nöbetlerin kaybolduğunu ya da azaldığını,

doğumdan sonra ise kötüleştiğini bildirmişlerdir⁽²²⁾. Bazı hastalarda gebelik süresince valproik asit tedavisi kesilebilir ve doğuma dek nöbet olmayabilir⁽²³⁾. EEG'de sendromun tanınmasına yardımcı olarak da kullanılan hiperventilasyon da bir diğer etkili uyarıcı faktördür⁽²⁾.

JME'li hastalarda absans nöbetleri bazen heyecan ve dikkatin bir konuda yoğunlaştırılması ile tetiklenebilir⁽¹²⁾, ancak genelde absans nöbetleri myoklonik sıçramaları ve JTKN'leri kolaylaştıran faktörlere o kadar hassas değildir⁽²⁾.

Fizik ve Nörolojik Muayene

Nörolojik muayenede herhangi bir anormal bulguya rastlanmaz^(5,7). JME'li hastalarda zeka normaldir. Yine de JME şüphesi olan hastalara nöropsikolojik bir değerlendirme yapılmalıdır. Böylece hastanın daha sonraki izlemindeki sonuçları ile karşılaştırılarak PME tanısı dışlanabilir. Nörolojik bozulma PME tanısını destekler⁽⁵⁾.

ELEKTROENSEFALOGRAFİK BULGULAR

İstirahatta ve uyanıkken zemin aktivitesi daima aynı şekilde, 10-11 Hz'lik bir alfa ritmindedir. JME'nin karakteristik EEG örneği, yaygın bilateral, simetrik ve eş zamanlı, 4-6 Hz'lik tek ya da çok sayıda diken-dalga yayan komplekslerinden ibarettir. Deşarjlar frontosantral bölgeler üzerinde daha belirgin olabilir⁽⁵⁾. Delgado-Escueta ve arkadaşları 4-6 Hz'lik çok sayıda diken-dalga kompleksini tedavi edilmemiş tüm hastalarda; Janz ise hastaların %52'sinde bulmuştur^(6,13). Bunlar 1 ila 20 saniye sürer⁽²⁾. Dikenlerin sayısı ve amplitüdüleri değişir: Bir yavaş dalgadan hemen önce 1-8 adet diken-dalga görülür ya da bu diken-dalgalar yavaş dalganın üzerine eklenir ve dikenlerin karakteristik bir görünüşü olabilir ("solucanvari" ya da "sıkıştırılmış W'lar")^(17,18). Jüvenil absans epilepsidekinin (JAE) aksine, deşarj süresince sıklığında sabit bir düşüş yoktur⁽¹⁷⁾. Tipik bir özelliği ritmik deşarjların yavaş dalgalarla ya da bir duraklama ile kesilmesidir, bunu paroksizmal hızlı aktivite takip

eder^(12,18). Paroksizmal teta ya da delta aktivitesi de yaygındır ve jeneralize anormaliteler sıklıkla amplitüd bakımından asimetriktir. Hiperventilasyon belirgin olarak deşarjları kolaylaştırır⁽²⁾.

Fokal anormallikler yaygındır (hastaların %50'sinden fazlasında) ve yanlış yorumlanabilir^(12,24,25). Bunlar, jeneralize deşarjların fokal başlangıcı ya da fokal yavaşlamalarından ibarettir. Fokal dikenler ve/veya keskin dalgalar da görülebilir⁽²⁾. Fokal anormallikler, jeneralize deşarjlar ile birlikte olduğunda, bunların yorumu sıklıkla zor olabilir. Fokal anormallikler ya da asimetrik nöbetlerin fokal başlangıcını gösteriyor gibi yorumlanabilir ve bu yanlış tanı JME'deki tipik absans nöbetlerinin sıklıkla kompleks parsiyel nöbet gibi tanınması şeklindeki klinik yanılı ile desteklenebilir⁽²⁶⁾.

Janz'a göre, EEG'de ışığa duyarlılık ya da aralıklı ışık uyarımı ile bilateral eş zamanlı diken-dalga örneklerinin ortaya çıkarılması, JME'de oldukça sık bir bulgudur^(6,10). Wolf ve Goosses, serilerinde ışığa duyarlılığı JME'de %30 oranında bulmuşlar ve tüm epileptik sendromlar arasında en yüksek oran olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kadınların erkeklerden iki kez daha fazla ışığa duyarlı olduğu bulunmuştur⁽²⁷⁾. Son yıllardaki çalışmalarda ise ışığa duyarlılık prevalansının daha yüksek olduğu ve bunun hem aralıklı ışık stimülasyonunun süresi, hem de yaş ile ilgili olabileceği ileri sürülmüş; JME tanısı düşünüldüğünde, EEG çekimi sırasında beş dakika aralıklı ışık stimülasyonu önerilmiştir⁽²⁸⁾. Işığa duyarlılığın 15 yaşına dek arttığı ve 20 yaşından sonra da aniden azaldığı bildirilmiştir⁽²⁹⁾.

Dhanuka ve arkadaşları, olguların tamamında uyku EEG'sinin, %73.33'ünde ise rutin EEG'nin anormal olduğunu, bu nedenle de JME tanısında uyku EEG'sinin daha sensitif ve spesifik bir araç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Uyku EEG'sinde deşarj oranları uykudan uyanıklığa geçen dönem süresince artar⁽²⁰⁾.

EEG bulguları uygun anti-epileptik ilaç (AEİ) tedavisi ile sıklıkla tümüyle normale dönebilir. Bu tür durumlarda da EEG anormalitelerini ortaya çıkarmak için uykusuzluk EEG'si gereklidir⁽²⁾.

PATOGENEZ

JME'de beyindeki fiziksel ve biyokimyasal anormallikler hakkında çok az şey bilinmektedir. Klinik ve radyolojik muayeneler tipik olarak normal bulunur. Ancak bazen muhtemelen travmaya ya da uzamış nöbetlere bağlı olarak beyin hasarı olabilir⁽²⁾. Meencke ve Janz, 3'ü JME'li toplam 15 idiyopatik jeneralize epilepsili hastanın histolojik çalışması sonucunda, hastaların hepsinde "mikrodisgenesis" in morfolojik bulgularının olduğunu göstermişlerdir^(30,31). Ancak bunun önemi tam anlaşılamamıştır. Bu bulguların diğer nörolojik bozukluklarda ve sağlıklı bireylerde de görülebileceği bildirilmiştir⁽³²⁾.

JME kompleks bir kalıtım modeli gösterir. 6p ve 15q kromozomlarında JME'yi predispoze eden lokuslar için kanıt elde edilmiştir^(33,34). Bu, biri kromozom 6'da diğeri kromozom 15'te karşılıklı etkileşen iki lokusun var olduğu ya da JME'deki genetik heterojenite hipotezine uygun olabilir⁽³⁴⁾.

Son çalışmalar, JME'nin esas olarak maternal kalıtılmış olabileceği ve insan lökosit antijeni-bağımlı formların Avrupalı ailelerde meydana gelme olasılığının daha fazla olduğu yolundadır⁽³⁵⁾.

AYIRICI TANI

JME kesin klinik profil gösterse de, sıklıkla yanlış tanı alır. Tanıda ayları yılları bulan bir gecikme olabilir⁽³⁶⁾. Literatürde JME tanısında 3,5-14,5 yıllık gecikmeler bildirilmiştir^(20,36-39). Tanıdaki gecikme hasta morbiditesini artırır, dahası yanlış tedavi ile nöbet sıklığı artabilir⁽⁹⁾. JME'deki yanlış tanının önemli nedeni, sendromun tanınmamasıdır⁽¹⁾. Epilepsilerin sendrom sınıflamasının önemi, hiçbir yerde JME'deki kadar belirgin değildir. Bu, JME'de uygun tedavi ile nöbet kontrolünü sağlar ve nöbeti presipite eden faktörler ve olası genetik risk hakkında hastanın bilgilendirilmesini sağlar⁽²⁾. Sendrom sınıflaması için tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda, öncelikle primer JTKN'lerin, basit ve/veya kompleks parsiyel nöbetlerden sekonder olarak jeneralize olmuş olan tonik-klonik nöbetlerden, ayırt edilmesi gereklidir⁽⁹⁾.

Nöbet bozukluğunun primer jeneralize epilepsi olduğu anlaşıldığında, bir sonraki aşama belirli sendromun tanınmasıdır. JME için ayırıcı tanı ÇÇA, JAE ve UGME ile yapılmalıdır. Çünkü bu sendromlar yalnızca bazı JME özelliklerini paylaşmaz, aynı zamanda çatışan özellikler gösterip, bu bozukluğun parçası da olabilirler⁽⁹⁾.

ÇÇA (piknolepsi), orta yaş çocukluk çağında meydana gelen absans nöbetleri ile karakterizedir. Bu nöbetler küme halinde gelir. Nöbet sırasında EEG klasik 3 Hz diken-dalga aktivitesi gösterir. Yaş ilerledikçe ya nöbetlerin sıklığı azalır ya da nöbetler kaybolur.

JAE, ÇÇA'dan ayrı bir sendromdur. Pubertede başlar. Nöbetler sporadiktir, ÇÇA'daki gibi kümeleşme göstermez ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlere dönüşmez. JAE erişkin yaşta da devam edebilir.

UGME, çocukluk çağından erişkin yaşa dek geniş bir yaş grubunda meydana gelir. JME'den esas olarak myoklonik nöbetlerin olmayışı ile ayrılır. Yine de iki sendrom arasında başlama yaşı, nöbetlerin uykusuzluk ve alkol tüketimi ile artışı ve AEİ tedavisinin kesilmesinden sonra nöbetlerin sıklaşması gibi benzerlikler vardır⁽⁹⁾.

JME'nin sendrom olarak tanımlandığı ilk yıllarda ayırıcı tanısında esas olarak PME göz önüne alınmıştır⁽¹⁾. PME'ler semptomatik jeneralize epilepsilerdir⁽⁴⁰⁾ ve Unverricht & Lundborg tarafından tanımlanan PME'nin Baltık formu, Lafora Hastalığı, nöronal seroid lipofusinozis, sialidozis ve mitokondriyal ensefalomyopatileri içerir^(5,40). Bu hastalıklarda nöbetler belirgin bir özellik olsa da, ataksi, demans ve progresif nörolojik bozulma da meydana gelir. Hastalığın erken dönemlerinde zeka ve nörolojik durum normalken, klinik tablo JME'ye benzeyebilir. PME'den yalnızca nörolojik bozulma ve tedaviye dirençli nöbetler aşikar olduğunda şüphelenilir⁽⁵⁾. Buna karşın, yanlış antiepileptiklerle tedavi edilen ve bu ilaçlarla intoksikasyon gelişen JME'li hastalar, PME semptom ve bulgularını taklit edebilir ve ataksi, bozulmuş mental fonksiyon ve kontrol edilemeyen nöbetler geliştirebilir⁽⁴¹⁾. JTKN'nin,

myoklonik sızramalardan daha önce oluştuğu PME'li hastalarda tanı güçtür. PME'li hastaların EEG'lerindeki belirgin zemin aktivitesi bozukluğu ve paroksizmler tanıda yardımcıdır⁽²⁾.

Yanlış tanı için başlıca faktörler, sendromun tanınmaması ve öyküde myoklonik sızramaların açığa çıkarılmasındaki başarısızlıktır⁽⁴²⁾. Myoklonik sızramalar hasta tarafından inkar edilebilir ya da sorulduğunda doğru ifade edilemeyebilir; sinirlilik, sabah gerginliği, sakarlığı gibi yorumlanabilir⁽³⁹⁾. Hekim tarafından da sıklıkla basit parsiyel nöbet olarak yanlış yorumlanabilir⁽⁴²⁾. Absans nöbetleri de kompleks parsiyel nöbetlerle karıştırılabilir⁽³⁹⁾. Sonuç olarak JME'nin doğru tanısı esasen sendromun bilinmesine ve myoklonik sızramaların doğru yorumlanmasına bağlıdır. EEG ise yalnızca tanıya yardımcı bir araçtır⁽⁴²⁾. Görüntüleme yöntemleri ile incelenmesi ise gereksizdir⁽⁴³⁾.

Her hasta sendrom sınıflamasına göre değerlendirilmeli, düzenli takip edilmelidir. Yıllar önce epilepsi tanısı almış hastalarda bile klinik ve EEG özellikleri, JME tanısı olasılığı ile gözden geçirilmelidir⁽²⁾. Hatta JME yaşlılarda sık görülmediği halde, tedaviye dirençli nöbetleri olan tüm hastalarda akla getirilmelidir⁽⁴⁴⁾.

TEDAVİ

Hastalara mümkün olduğu kadar nöbeti aktive eden etkenlerden kaçınması öğütlenmelidir⁽²⁾. VPA olguların %86-90'unda etkin bulunmuştur^(8,13,45,46). VPA'nın tedavi edici dozları 20 ila 30 mg/kg arasındadır. Çoğu hasta VPA'nın 40-100 mg/l serum seviyesi ile kontrol edilir, fakat dirençli olgularda VPA serum seviyesinin 150 mg/l'ye dek arttırılması gerekebilir⁽⁵⁾.

Şiddetli myoklonik sızramaları ya da JTKN'lerin kontrolüne rağmen devam eden sızramaları olan hastalar, VPA dozunun arttırılmasından çok, tedaviye klonazepam ilave edilmesinden yarar görürler^(12,47,48). Ancak klonazepam tek başına kullanıldığında JTKN'leri arttırır⁽⁴⁸⁾. Bununla birlikte, yalnızca myoklonik sızramaları ve absansı⁽⁴⁹⁾ olan hastalarda muhtemelen güvenlidir⁽¹²⁾.

Panagariya ve arkadaşları, 2 yıllık nöbet-siz bir dönemden sonra VPA'nın çok küçük dozları ile idame tedavisinin sürdürülebileceğini bildirmişlerdir. VPA'nın 15 mg/kg/gün dozu ile, nöbetleri %63,1 oranında kontrol ettiği bildirilmiş ve 2 yıllık nöbetsiz bir dönemden sonra ise, VPA'nın çok küçük dozları ile (3-5 mg/kg/gün ila 6-8 mg/kg/gün) idame tedavisini önermişlerdir⁽⁵⁰⁾.

İkinci aşamada kullanılacak ilaçlar ise primidon ve fenobarbitaldir⁽²⁾. Karbamazepin etkili değildir^(12,39), hatta nöbetleri arttırabilir, bu etki fenitoinde daha az görülür^(51,52) ve başlıca myoklonik sıçramaların artışı şeklindedir⁽⁵¹⁾.

Yeni antiepileptik ilaçlardan lamotrijinin etkin olduğu, topiramate ile de iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir^(53,54).

Tedaviye dirençli olgularda JTKN'lerin tedavisi için asetazolamid de kullanılabilir. Ancak asetazolamid myoklonus üzerine VPA kadar etkili olmadığından, VPA'ya ek bir ilaç olarak düşünülmelidir⁽⁵⁾.

Fernando-Dongas ve arkadaşları, 33 JME'li hastada JME'de klinik parametreleri, EEG bulgularını ve MRG verilerini incelemişlerdir⁽⁵⁵⁾. Bu özellikleri VPA'ya hassas ve dirençli JME hastalarında karşılaştırmışlardır: 23 hastanın %70'inin VPA'ya hassas, %10'unun ise VPA'ya dirençli olduğunu bulmuşlardır. VPA'ya dirençli grupta EEG asimetrisinin, atipik nöbet karakteristiklerinin ve entellektüel yetersizliğin daha sık olduğu bulunmuştur. EEG verileri ile klinik özellikler VPA'ya yanıt verecek JME hastalarını tanıma da yardımcı olabilir⁽⁵⁶⁾.

JME'li hastaların tedaviye dirençli bir alt grubunun olduğu kesindir ve bu olguların prevalansı, muhtemelen epilepsi merkezlerinin artan tecrübesi ile daha da artacaktır.

Aile öyküsü, nöbetlerin başlangıç yaşı, cinsiyet, ışığa duyarlılık, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) sonuçları ve tanıda gecikme ile ilaç rezistansı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir⁽⁵⁵⁾.

PROGNOZ

JME genellikle VPA tedavisine oldukça iyi yanıt verir, hastaların %80-90'ında nöbetler kaybolur^(12,15,57). Ancak JME'de tedavinin sonlandırılması önerilmez. Çünkü tedavi uzun süren nöbetsiz bir dönemden sonra bile kesilse, nöbetler tekrar ortaya çıkar^(5,57). Bu nedenle JME yaşam boyu süren bir hastalıktır⁽²⁾ ve yaşam boyu tedavi gerektirebilir⁽⁵⁷⁾.

Özellikle şu durumlarda JME ayrıntı tanıda düşünülmelidir: [1] sabahları olan JTKN'ler [2] karbamazepin ile kontrol edilemeyen JTKN'ler [3] uykusuzluk ve alkol alımı ile ilişkili JTKN'ler⁽²⁾.

Nöbet epileptik sendromun yalnızca bir semptomu olduğu için, sendromun doğru olarak tanınması ve sınıflandırılması gereklidir. Sendrom tanısı ise tedaviye yanıtı ve prognozu belirler. Bu nedenle JME tanısı için EEG ve klinik tanımlamaların ötesine geçip, aile öyküsü, nöbetin şiddeti, süreğenliği, nöbeti kolaylaştıran etkenler ve hastalığın doğal öyküsü gibi faktörler göz önüne alınmalıdır⁽⁹⁾.

Geliş Tarihi : 26.02.2002

Yayına kabul tarihi : 01.08.2002

Yazışma adresi:

Dr. Hacer ERDEM TILKI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Nöroloji Anabilim dalı

55139 SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al (eds.) *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (2nd ed). Vol. 2. Cornwall, John Libbey & Co. 1992; 313-327.
2. Grünwald RA, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 1993; 50: 594-598.
3. Janz D, Christian W. Impulsiv-petit mal. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1957; 176: 348-386.
4. Lund M, Reintoft H, Simonsen N. Ein kontrolleret social og psychologisk Undersgelse af Patienter med Juvenil Myoklon Epilepsi. *Ugeskr Laeg* 1975; 137: 2415-2418.
5. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Blume Wvlhe (ed.) *The treatment of*

- epilepsy: Principles and Practices. Philadelphia: Lea & Febiger 1993.
6. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Dam M, Gram L. (eds.) *Comprehensive Epileptology*. New York; NY: Raven Press 1990; 171-185.
 7. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy; epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med* 1989; 56 (suppl 1): 23-33.
 8. Asconape J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 108-114.
 9. Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 1-7.
 10. Kehr W. Effects of lisuride and ergot derivatives on monoammine mechanisms in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1977; 41: 261-273.
 11. Gram L, Alving J, Sagild JC, Dam M. Juvenile myoclonic epilepsy in unexpected age groups. *Epilepsy Res* 1988; 2: 137-140.
 12. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35(2): 285-296.
 13. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bascal FE. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34: 285-294.
 14. Yasuhara M, Naito H. Effects of TRH-T and DN-1417 on the central nervous system: an electrophysiologic study of arousal reaction and evoked muscular discharges. *Int J Neurosci* 1983; 21: 197-224.
 15. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia* 1989; 30 (suppl 4): 19-23.
 16. Dinner DS, Lüders H, Morris HH III, Lesser RP. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Lüders H, Lesser RP (eds.) *Epilepsy-Electroclinical syndromes*. New York, NY: Springer-Verlag NY Inc 1987.
 17. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol* 1989; 25: 391-397.
 18. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absences seizures in epileptic syndromes: a video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain* 1989; 112: 1039-1057.
 19. Delgado-Escueta AV, Treiman DM, Enrile-Bascal F. Phenotypic variations of seizures in adolescents and adults. In: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing JF (eds.) *Genetic Basis of the Epilepsies*. New York, NY: Raven Press 1982; 49-81.
 20. Dhanuka AK, Jain BK, Daljit S, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and sleep EEG study. *Seizure* 2001;10: 374-378.
 21. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32: 672-676.
 22. Castells C, Mendilaharsu C. La epilepsia mioclonica bilateral consciente. *Acta Neurol Latinoam* 1958; 4: 23-48.
 23. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 30: 389-399.
 24. Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 302-306.
 25. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy: a study Saudi Arabia. *Epilepsia* 1989; 29: 280-282.
 26. Aliberti V, Grünwald RA, Panayiotopoulos CP, et al. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 297-301.
 27. Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1386-1391.
 28. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9(2): 108-111.
 29. Shiraishi H, Fujiwara T, Inoue Y, et al. Photosensitivity in relation to epileptic syndromes: a survey from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia* 2001; 42: 393-397.
 30. Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsies: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25: 8-21.
 31. Meencke HJ, Janz D. The significance of microdysgenesis in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia* 1985; 26: 368-371.
 32. Lyon G, Gastaut H. Considerations on the significance attributed to unusual cerebral histological findings recently described in eight patients with primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 365-367.
 33. Gardiner RM. Impact of our understanding of the ge-

- netic etiology of epilepsy. *J Neurol* 2000; 247: 327-334.
34. Durner M, Shinnar S, Resor SR, et al. No evidence for a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Am J Med Genet* 2000; 96: 49-52.
35. Greenberg DA, Durner M, Keddache M, et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 508-516.
36. Gunatilake SB, Seneviratne SL. Juvenile myoclonic epilepsy: a study in Sri Lanka. *Seizure* 2000; 9: 221-223.
37. Sunquist A. Juvenile myoclonic epilepsy: events before diagnosis. *J. Epilepsy* 1990; 3: 189-192.
38. Salas Puig J, Gonzalez C, Tunon A, et al. Epilepsia mioclonica juvenil: aspectos electroclínicos. *Boll Lega It Epil* 1988; 62/63: 199-201.
39. Grünewald RA, Chroni E, Panayiotopoulos CP. Delayed diagnosis of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992; 55: 497-499.
40. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
41. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, et al. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986; 315: 296-305.
42. Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, et al. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001; 184: 65-70.
43. McAbee GN, Wark JE. A practical approach to uncomplicated seizures in children. *Am Fam Physician* 2000; 62: 1109-1116.
44. Grünewald RA, Panayiotopoulos CP. Diagnosing juvenile myoclonic epilepsy in an elderly patient. *Seizure* 1994; 3: 239-241.
45. Delgado-Escueta AV, Treiman DM, Walsh GO. The treatable epilepsies: part 1. *N Engl J Med* 1983; 308: 1508-1514.
46. Jeavons PM, Clerk JE, Maheshwari MC. Treatment of generalized epilepsies of childhood and adolescence with sodium valproate ("Epilim"). *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 9-25.
47. Nanda RN, Johnson RH, Keogh HJ, et al. Treatment of epilepsy with clonazepam and its effect on other anticonvulsants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 538-543.
48. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1987; 30: 603-606.
49. Panayiotopoulos CP. Treatment of typical absence seizures and related epileptic syndromes. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 379-403.
50. Panagariya A, Sureka RK, Sardana V. Juvenile myoclonic epilepsy-an experience from north western India. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 12-16.
51. Genton P, Gelisse P, Thomas P, et al. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000; 55: 1106-1109.
52. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22: 75-80.
53. Salas Puig X, Calleja S, Jimenez L, et al. Juvenile myoclonic epilepsy. *Rev Neurol* 2001; 32: 957-961.
54. French JA. The role of new antiepileptic drugs. *Am J Manag Care* 2001; 7 (7 Suppl): 209-214.
55. Gelisse P, Genton P, Thomas P, et al. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 240-243.
56. Fernando-Dongas MC, Radtke RA, VanLandingham KE, et al. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 385-388.
57. Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, et al. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001; 10: 424-427.