

Młodzieńcza padaczka miokloniczna

Juvenile myoclonic epilepsy

WŁODZIMIERZ KURAN, KRYSZYNA NIEDZIELSKA

Z Kliniki Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego i Zakładu EEG/EMG IPiN w Warszawie

STRESZCZENIE: Autorzy opisują młodzieńczą padaczkę miokloniczną (JME) - zespół należący do grupy padaczek uogólnionych, idiopatycznych. Klinicznie zespół ten charakteryzuje się występowaniem trzech rodzajów napadów padaczkowych: napadów nieświadomości, mioklonii i napadów GM - pojawiających się chronologicznie w tej kolejności w okresie młodzieńczym oraz charakterystycznym obrazem zapisu EEG. Mimo dość dużej częstości występowania, JME jest rozpoznawana zbyt rzadko. Autorzy analizują przyczyny tej sytuacji, podają także dokładne wskazówki terapeutyczne oraz omawiają rokowanie.

SUMMARY: *Juvenile myoclonic epilepsy (JME), a syndrome belonging to the group of generalized idiopathic epilepsy, is described. Clinical characterization of the syndrome includes three types of epileptic fits: loss of consciousness, myoclonic fits, and GM attacks - occurring in this order in adolescence, together with a specific EEG pattern. Despite its rather high prevalence rate, JME is seldom recognized. Reasons for this failure are analyzed. Moreover, detailed therapeutic recommendations are given and prognostic perspectives are outlined.*

Słowa kluczowe: młodzieńcza padaczka miokloniczna / diagnostyka / leczenie

Key words: juvenile myoclonic epilepsy / diagnostics / treatment

Młodzieńcza padaczka miokloniczna (*juvenile myoclonic epilepsy* - JME) jest jednym z zespołów padaczkowych, który ze względu na swoją symptomatologię kliniczną, obraz elektrofizjologiczny, możliwości terapeutyczne i względnie dobre rokowanie przyciąga coraz większą uwagę epileptologów i ogółu neurologów. Według Międzynarodowej Klasyfikacji Padaczek i Zespołów Padaczkowych (4), JME jest zaliczana do padaczek pierwotnie uogólnionych, idiopatycznych. Częstość występowania tego zespołu ocenia się na 4-11% wśród ogółu chorych na padaczkę (12, 13, 14, 25, 31), jednak do tej pory, również i w Polsce, JME jest rozpoznawana zbyt rzadko, między innymi z powodu nieznanomości symptomatologii klinicznej i charakterystycznego obrazu EEG tego zespołu nie tylko wśród neurologów, ale nawet i epileptologów (12, 19, 25). Te błędy diagnostyczne w rozpoznawaniu

JME dają w konsekwencji niewłaściwie zastosowane, nieskuteczne leczenie (często karbamazepiną). W efekcie, choroba ta jest przez wiele lat traktowana jako padaczka częściowa lekooporna. Obecnie dzięki postępowi technicznemu w diagnostyce (neuroobrazowanie, telemetria, całodobowe monitorowanie EEG, video-EEG, automatyczna analiza EEG) możliwe jest szybsze, dokładniejsze i precyzyjniejsze rozpoznanie wielu zespołów padaczkowych, w tym również JME, a co za tym idzie, wdrożenie prawidłowego, celowanego leczenia i uzyskanie dobrych wyników terapeutycznych.

OBRAZ KLINICZNY

W 1957 roku Janz i Christian (13), a w 1960 roku Lennox (17) opisali grupy chorych, którzy, jak obecnie wiemy, mieli JME.

Wcześniejsze opisy kazuistyczne datowane są nawet na rok 1867 (Herpin cyt. wg 12). Później ten rodzaj padaczki opisywało wielu autorów, z których niemal każdy nadawał jej własną nazwę. Powstało więc wiele synonimów, takich jak: *motor petit mal*, *epileptic myoclonias*, *intermittent sporadic myoclonus epilepsy*, *myoclonic epilepsy*, *jerk epilepsy*, *impulsive petit mal*, *bilateral and conscious myoclonic epilepsy* i inne (cyt. wg 7). Termin JME wprowadził Lund w 1957 roku i przyjął się on w całym światowym piśmiennictwie. Klinicznie zespół ten charakteryzuje się następującymi cechami:

1. występowaniem trzech rodzajów napadów padaczkowych: napadów nieświadomości (NN), napadów mioklonicznych, napadów dużych toniczno-klonicznych (GM); nie u wszystkich chorych muszą występować wszystkie trzy rodzaje i nie jednocześnie,
2. prawidłowym stanem neurologicznym i prawidłowym rozwojem umysłowym,
3. prawidłowym obrazem OUN w badaniu CT mózgu,
4. nieprawidłowym zapisem EEG (u chorych nie leczonych) z uogólnionymi zespołami iglica-fala wolna (ZIF) i wieloiglica-fala wolna 3-7 Hz (ZWF),
5. podatnością na różnorodne czynniki prowokujące występowanie napadów,
6. charakterystyczną poranną porą (po obudzeniu) występowania mioklonii i napadów GM,
7. pozytywną odpowiedź kliniczną (u większości chorych) na leczenie pochodnymi kwasu walproinowego (VPA),
8. utrzymywaniem się skłonności do nawrotu napadów po przerwaniu leczenia, przez niemal całe życie.

Ciekawa jest *chronologia pojawiania się kolejnych rodzajów napadów padaczkowych*. Napady nieświadomości pojawiają się najwcześniej pomiędzy 5 a 16 rokiem życia (średnio ok. 10 roku życia) (25). W kilka lat później, pomiędzy 12 a 17 rokiem życia pojawiają się mioklonie (3, 25, 28), a potem dość szybko, po kilku miesiącach, czy 1-2 latach napady *grand mal* (GM) (12, 14, 19, 25).

Wszystkie trzy rodzaje występują tylko u części chorych (około 20% - wg 25), mioklonie u prawie 100% chorych, a napady nieświadomości (łącznie z miokloniami lub GM) u około 8-40% chorych (6, 12, 13, 25, 27). Najliczniejszą grupę stanowią chorzy z miokloniami i napadami GM (ponad 50% chorych - wg 25). Charakterystyczny jest *dobowy rytm występowania różnych rodzajów napadów*. Napady miokloniczne z reguły występują rano, po obudzeniu ze snu nocnego lub też po obudzeniu z drzemki w ciągu dnia. Również napady GM częściej występują rano po obudzeniu, choć są też chorzy bez typowego, ustalonego dobowego rytmu pojawiania się GM. Napady nieświadomości w tej postaci padaczki występują w ciągu całego dnia bez porannego nasilania się częstości napadów; występowanie ich zależy raczej od czynników wywołujących.

Różnorodne czynniki prowokujące występowanie napadów stwierdza się w JME u większości chorych. Są to najczęściej: niedobór snu, zmęczenie fizyczne, napięcie emocjonalne, alkohol, menstruacja, nadwrażliwość na światło (6, 7, 12, 13, 24, 27). U niektórych chorych czynnikiem wywołującym jest zbyt długie oglądanie TV lub też gry video, kiedy to dochodzi do skomasowania czynników prowokujących (napięcie emocjonalne, niedobór snu) (2). Podobne nagromadzenie czynników prowokujących występuje u młodych ludzi, np. podczas sesji egzaminacyjnych (2, 6, 12, 25).

Mioklonie występują głównie rano i po obudzeniu. Mogą być symetryczne, obustronne, występujące częściej w kończynach górnych; czasem dotyczą tylko dłoni lub palców, powodując wypadanie przedmiotów, czy pewną, jak opisują to chorzy, "niezgrabność poranną". U części chorych mioklonie mogą być tak gwałtowane, że powodują upadki. Nie obserwuje się raczej mioklonii powiek i mięśni twarzy. U około 15-25% chorych mioklonie mogą być asymetryczne i dotyczyć jednej kończyny lub też napad mioklonii zaczyna się jednostronnie (16, 25). Takie przypadki często są błędnie rozpoznawane jako padaczka częścio-

wa, zwłaszcza gdy w badaniu EEG stwierdzi się obok typowego zapisu zmiany ogniskowe (2, 16, 19, 24).

Napady nieświadomości występują u części chorych jako chronologicznie pierwszy rodzaj napadów. Jeżeli pojawią się przed 10 rokiem życia są bardzo podobne do napadów *absence* w padaczce dziecięcej z napadami nieświadomości (*childhood absence epilepsy* - CAE), choć wyłączenie świadomości jest nieco płytsze. Napady nieświadomości pojawiające się później, po 10 roku życia, występują przeważnie rzadziej, mogą nawet nie przerywać wykonywanej czynności i często są możliwe do stwierdzenia dzięki zastosowaniu Video-EEG (2, 12, 18, 19, 22). *Napady duże (GM)* występują częściej w godzinach rannych, często są poprzedzone pojedynczymi miokloniami czy też ich seriami.

Ważną cechą kliniczną JME jest jej *podłoże genetyczne*. U znacznej części chorych stwierdza się rodzinne występowanie JME lub innych rodzajów padaczki. Częstość ta wynosi wg różnych autorów od 13 do 50% (6, 7, 13, 27, 31), a w rodzinach spokrewnionych nawet do 60% (12). W związku z tymi obserwacjami postulowano sposób dziedziczenia autosomalny recesywny (23) lub poligeniczny (27), z czym jednak nie wszyscy badacze się zgadzają (10). Pojawiły się doniesienia, że gen związany z powstawaniem JME znajduje się na krótszym ramieniu chromosomu 6 (9, 29), ale i to stwierdzenie nie zostało potwierdzone (30).

ROZPOZNANIE

Stan neurologiczny chorych z JME jest z reguły prawidłowy, choć u niektórych pacjentów obserwuje się niekiedy postawne drżenie rąk, przypominające drżenie samoistne. Występuje ono jeszcze przed rozpoczęciem terapii, a więc nie może być objawem niepożądanym, związanym ze stosowaniem VPA (25).

Zapis EEG w tym zespole jest dość charakterystyczny. U chorych nieleczonych, nawet

w okresie międzynaпадowym, stwierdza się częste występowanie zespołów iglica-fala wolna (ZIF) lub wieloiglica-fala wolna (ZWF) trwających od 1 do 20 sek, o częstotliwości 3-7 Hz, najczęściej 3-5 Hz. Napadowi mioklonii towarzyszą zawsze serie ZIF i ZWF o zmiennej częstotliwości i amplitudzie (6, 7, 14, 18, 19, 25, 31). Dość typowa jest nagła przerwa w czynności napadowej i ponowne pojawienie się wyładowań (tzw. fragmentacja) (12). Czynniki prowokującymi wyładowania napadowe w zapisie EEG u części chorych są: fotostymulacja (FS), hiperwentylacja (HW), zapis po bezsennej nocy. Mimo że JME należy do grupy padaczek uogólnionych, u około 30-50% chorych oprócz wyładowań uogólnionych notuje się również w zapisie EEG zmiany ogniskowe, głównie w okolicach skroniowych. Mogą to być fale wolne, fale ostre lub iglice lub też ogniskowy początek wyładowania uogólnionego (1, 14, 16, 18). Nierzadko obserwowana jest asymetria wyładowań napadowych polegająca na wyładowaniach jednostronnych lub na różnicy w woltażu wyładowań. Tego typu asymetrie często są zmienne i zanikające (12, 16). Te zmiany ogniskowe i asymetrie w zapisie EEG mogą być niekiedy przyczyną nieprawidłowej diagnozy syndromalnej (2, 12, 18, 24, 25).

Właściwe rozpoznanie JME, mimo charakterystycznego obrazu klinicznego, jak i zapisu EEG, w praktyce okazuje się bardzo trudne. Na przykład, w Wielkiej Brytanii stwierdzono, że między początkiem choroby a postawieniem prawidłowej diagnozy mija średnio aż 14,5 roku (11). Większość chorych z JME kierowanych do specjalistycznych klinik czy ośrodków epileptologicznych nie ma postawionej prawidłowej diagnozy (2, 11, 12, 18, 24), a nawet w tych ośrodkach diagnoza wymaga niekiedy dłuższej obserwacji (25). Opóźnienie lub utrudnienie procesu diagnostycznego i postawienie właściwego rozpoznania syndromalnego może powodować wiele czynników. Najważniejsze z nich są następujące (wg 24).

-
1. pacjenci lub ich rodziny nie relacjonują występowania mioklonii (często nie uważając, iż jest to objaw choroby),
 2. lekarze badający nie zadają pytania o występowanie mioklonii,
 3. chory, mimo zadanego pytania, odpowiada negatywnie, nie rozumiejąc, o jaki objaw chodzi,
 4. mioklonie jednostronne są traktowane jako ogniskowe objawy ruchowe, co prowadzi do fałszywego rozpoznania padaczki częściowej,
 5. nieuchwycenie (np. u chorych już leczonych) lub niewłaściwe zinterpretowanie zmian w EEG,
 6. występowanie zmian ogniskowych w EEG, co również może spowodować rozpoznanie padaczki częściowej.
-

Tak więc większość tych błędów jest spowodowana niezajomością symptomatologii klinicznej i możliwych zmian w zapisie EEG w JME.

LECZENIE

Lekiem z wyboru u wszystkich chorych z JME są preparaty VPA w indywidualnie dobranych dawkach dobowych. Właściwie dobrana dawka VPA pozwala uzyskać długie okresy beznapadowe (dotyczy to wszystkich trzech rodzajów napadów) u około 70-80% chorych (8, 12, 25, 26). U pozostałych chorych, u których nadal występują mioklonie zaleca się dołączenie klonazepamu w wieczornej dawce 0,5-2 mg/dziennie (20, 25). Monoterapia klonazepamem może być stosowana tylko u chorych, u których występują jedynie napady miokloniczne, ale nie zapobiega on wystąpieniu napadów GM (12, 20). W wypadku utrzymywania się napadów GM możliwe jest dołączenie do VPA leków II rzutu, jak fenytoina, fenobarbital, primidon (pod kontrolą poziomu leków w surowicy krwi), natomiast karbamazepina (CBZ) raczej nie jest polecana (12, 25), choć opisywane są pojedyncze kazuistyczne przypadki, kiedy to właśnie po zastosowaniu CBZ jako II leku (łącznie z VPA) uzyskano poprawę (15). U niewielkiej części

chorych z JME nie udaje się uzyskać, mimo politerapii, zasadniczej poprawy (5). Mimo początkowych bardzo optymistycznych oczekiwań (zwłaszcza po wprowadzeniu do terapii VPA), obecnie, po długich okresach obserwacji dużych grup chorych, okazało się, że leczenie, mimo uzyskiwania wieloletnich okresów beznapadowych, winno być kontynuowane niemal przez całe życie. Wycofanie leków nawet po wielu latach bez występowania napadów u większości chorych powoduje nawrót napadów i to z reguły - napadów GM, także w postaci stanu padaczkowego (2, 12, 25). Możliwe i wskazane natomiast jest znaczne obniżenie dawki VPA u chorych z bardzo rzadkimi napadami, zwłaszcza po 40 roku życia (12).

PIŚMIENNICTWO

1. Aliberti V. i wsp.: Focal electroencephalographic abnormalities in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 1994, 35, 2, 297.
2. Anonymous: Diagnosing Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Lancet* 1992, 340, 759.
3. Clement M.J., Wallace S.J.: Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Arch. Dis. Child.* 1990, 63, 1049.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989, 30, 4, 389.
5. Dasheiff R.M., Ritaccio A.L.: Characterization of intractable Juvenile Myoclonic Epilepsy: new perspectives on primarily generalized seizures. *Seizure* 1993, 2, 11.
6. Delgado-Escueta A.V., Enrile Bascal F.: Juvenile Myoclonic Epilepsy of Janz. *Neurology* 1984, 34, 285.
7. Dinner D.S. i wsp.: Juvenile Myoclonic Epilepsy. W: Luders H., Lesser R.R. (red.): *Electroclinical syndromes*. Springer Verlag, Berlin 1987.
8. Dreifuss F.E.: Juvenile Myoclonic Epilepsy: Characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989, 30, suppl. 4, 1.
9. Dumer M. i wsp.: Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of Juvenile Myoclonic Epilepsy patients. *Neurology* 1991, 41, 1651.
10. Greenberg D.A. i wsp.: Is Juvenile Myoclonic Epilepsy an autosomal recessive disease? *Ann. Neurol.* 1990, 28, 110.
11. Grunewald R.A. i wsp.: Delayed diagnosis of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992, 55, 497.
12. Grunewald R.A., Panayiotopoulos C.P.: Juvenile Myoclonic Epilepsy. A review. *Arch. Neurol.* 1993, 50, 594.

13. Janz D., Christian W.: Impulsive petit-mal. Dtsch. Z. Nerven. 1957, 176, 346.
14. Janz D.: Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile Myoclonic Epilepsy). Acta Neurol. Scand. 1985, 72, 449.
15. Knott C., Panayiotopoulos C.P.: Carbamazepine in the treatment of generalized tonic-clonic seizures in Juvenile Myoclonic Epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1994, 57, 503.
16. Lancman M.E. i wsp.: Clinical and EEG asymmetries in Juvenile Myoclonic Epilepsy. Epilepsia 1994, 35, 2, 302.
17. Lennox W.G.: Epilepsy and Related Disorders. Little, Brown, Boston 1960.
18. Niedzielska K. i wsp.: Diagnostyka kliniczno-elektroencefalograficzna mioklonii w różnych rodzajach padaczki. Neur. Neurochir. Pol. 1995 (w druku).
19. Niedzielska K. i wsp.: Ocena obrazu elektrofizjologicznego w młodzieńczej padaczce mioklonicznej. Neur. Neurochir. Pol. 1995 (w druku).
20. Obeid T., Panayiotopoulos C.P.: Clonazepam in Juvenile Myoclonic Epilepsy. Epilepsia 1989, 30, 603.
21. Oguni H. i wsp.: Video-polygraphic analysis of myoclonic seizure in Juvenile Myoclonic Epilepsy. Epilepsia 1994, 35, 2, 307.
22. Panayiotopoulos C.P. i wsp.: Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. Brain 1989, 112, 1039.
23. Panayiotopoulos C.P., Obeid T.: Juvenile Myoclonic Epilepsy: an autosomal recessive disease. Ann. Neurol. 1989, 25, 440.
24. Panayiotopoulos C.P. i wsp.: Juvenile Myoclonic Epilepsy: Factors of errors involved in the diagnosis and treatment. Epilepsia 1991, 32, 5, 672.
25. Panayiotopoulos C.P. i wsp.: Juvenile Myoclonic Epilepsy: A 5-year prospective study. Epilepsia 1994, 35, 2, 285.
26. Penry J.K. i wsp.: Juvenile Myoclonic Epilepsy: Long-term response to therapy. Epilepsia 1989, 30, suppl. 4, 19.
27. Tsuboi T., Christian W.: On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonus of impulsive petit mal type. Hum. Genet. 1973, 19, 155.
28. Tsuboi T.: Primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of myoclonic petit mal type. Thieme, Stuttgart 1977.
29. Weissbecker K.A. i wsp.: Confirmation of linkage between Juvenile Myoclonic Epilepsy locus and the HLA region on chromosome 6. Am. J. Med. Genet. 1991, 38, 32.
30. Whitehouse W.P. i wsp.: Linkage analysis for Juvenile Myoclonic Epilepsy: exclusion data for chromosome 6p including HLA. Seizure 1992, 1, suppl. A, 3.
31. Wolf P.: Juvenile Myoclonic Epilepsy. W: Roger J. i wsp. (red.): Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. John Libbey, London 1992.

*Adres: Dr Włodzimierz Kuran, Klinika Diagnostyki i Terapii Chorób Układu Nerwowego,
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*