

Juvenil Myoklonik Epilepsi (Janz Sendromu)

Mustafa ÜLKER *, Dilek ATAKLI *

ÖZET

Juvenil myoklonik epilepsi (JME) pubertede ortaya çıkan, özellikle kollarda olmak üzere bilateral tek veya tekrarlayan, düzensiz, aritmik myoklonik jerkler ile karakterize bir sendromdur. JME, epilepsilerin oldukça sık rastlanan bir tipi olup tüm epilepsilerin % 5-11'ini oluşturur. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aile öyküsü vardır. Hastaların % 80-95'inde jeneralize tonik-klonik nöbetler, % 10'unda absans nöbetler tabloya eşlik eder. Uykusuzluk ve yorgunluk en önemli nöbet tetikleyicileridir. Karakteristik EEG bulgusu frontosantral bölgelerde daha belirgin, bilateral, senkron simetrik çok dikenli dalga deşarjlarıdır. Tedavide ilk seçilecek ilaç valproik asit (VPA)'tir. Tedavisi hayat boyu olup, ilaç kesilmesi ile relaps riski çok yüksektir.

Anahtar kelimeler: Myoklonik jerkler, EEG, valproik asit

Düşünen Adam; 2004, 17(2):131-134

ABSTRACT

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a syndrome characterized by irregular, arrhythmic, myoclonic jerks especially in arms appearing in puberty. JME is a common epilepsy syndrome, consisting 5-11 % of all epilepsias. 1 per 3 patients has family history. Coexisting generalized tonic-clonic and absence seizures are seen in 80-95 % and 10 % of patients respectively. Most important triggering factors of seizures are sleep deprivation and fatigue. Characteristic EEG findings are bilateral syncrone, symmetric, polyspike and wave discharges more prominent in frontocentral regions. The first choice in treatment is valproic acid. The treatment is lifelong and relapse risk is very high with cessation of therapy.

Key words: Myoclonic jerks, EEG, valproic acid

GİRİŞ

Epilepsi ile birlikte olan bir semptom olarak myokloni ilk defa 1822 yılında Pritchard tarafından tarif edilmiş, Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) ise ilk kez 'maladie de secousse' adı ile 1867 yılında Herpin tarafından kendi oğlunda myoklonik jerkleri (secousse) görmesi sonrası tanımlanmıştır (1,2,3). İlk detaylı tanımlama, 1957 yılında Janz ve Christian tarafından yapılmış ve impulsif petit mal olarak isimlendirilmiştir.

özellikle kollarda olmak üzere bilateral, tek veya tekrarlayan, düzensiz, aritmik myoklonik jerkler ile karakterizedir. Jerkler sırasında bilinç etkilenmez. Beraberinde sıklıkla Jeneralize Tonik-Klonik (JTKN), daha nadiren absans nöbetler izlenir. Nöbetler genellikle uykudan uyandıktan kısa bir süre sonra, sıklıkla uyku deprivasyonundan sonra ortaya çıkar. Fizik muayene ve kraniyal görüntüleme normaldir. EEG'de hızlı, jeneralize, sıklıkla düzensiz diken dalga ve çok dikenli dalga deşarjları izlenir, sıklıkla fotosensitivite vardır.

Juvenil Myoklonik Epilepsi pubertede ortaya çıkan,

Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME), epilepsilerin ol-

* Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Uzman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği

dukça sık rastlanan bir tipidir, tüm epilepsilerin % 5-11'ini İdiyopatik Jeneralize Epilepsi (IJE)'lerin de 1/4 veya 1/5 'ni oluşturur. Öyküde % 4-10 oranında tespit edilen febril nöbet dışında nörolojik bir öykü yoktur, muayenede saptanabilecek minor veya major anomaliler tesadüfidir.

Genetik

Juvenil myoklonik epilepside güçlü bir genetik komponent vardır. Bir çok hasta izole vakalar olarak görülmele beraber, yaklaşık hastaların 1/3'ünde aile öyküsü vardır (4,5).

Bu konuda yapılan bir çok çalışma göz önüne alındığında, JME hastalarının ailelerinde epilepsi insidansının genel populasyondan daha yüksek olduğu kesindir, ama bu birebir mendelian monozigotik bir geçiş olmayıp, daha kompleks bir tablodur. İlk linkage çalışmaları 1988 yılında Greenberg ve ark. tarafından yapılmış ve EEG anomalisi olan asemptomatik bireyleri de çalışmaya dahil ederek, klasik protein polimorfizm markırlarını (HLA ve B properdin) kullanarak 6p kromozomununun kısa kolunda EJM-1 olarak adlandırılan lokusu saptamışlardır (6,7). Daha sonra Weissbecker ve Durner (8) aynı sonuçları elde etmişlerdir. Whitehouse ve arkadaşları ise 6p ile bir ilişki bulamamış ve genetik bir heterojenite olduğunu düşünmüşlerdir. Daha sonra Delgado-Escuta ve arkadaşları da tüm JME ailelerinde 6p kromozomunda genetik lokus olmadığını bulmuşlar ve genetik heterojenite fikrini desteklemişlerdir (9). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda 6q21.3, 6p11-12, 6q24, 15q14 ve 15q.37 bölgelerinde yatkınlık genleri saptanmıştır (1,10).

KLİNİK

Başlangıç Yaşı

JME başlangıcı yaşa bağlı bir sendromdur, 8-26 yaşları arasında başlayabilmekle beraber, % 79'u 12-18 yaşlarında başlar (5). Hastalar genellikle JTKN'den sonra doktora başvurumaktadırlar, ancak sorgulanırsa öyküden aylardır, belki de yıllardır myoklonik jerk (MJ)'leri olduğu öğrenilir.

Myoklonik Jerkler (MJ)

Juvenil Myoklonik Epilepsi tanısı için mutlaka olma-

sı gereken en önemli bulgudur. MJ'ler tamamen bilinç korunmuş olarak, genellikle omuzlarda ve kollarında izlenen çok benzeri ani sıçramalardır. Bunlar, spontan olarak ortaya çıkar, değişik amplitütlerde, istemsiz, ani, kısa, senkron ve kabaca simetrik olarak izlenir, tek olabildikleri gibi, düzensiz aralıklarla, değişen frekanslarla tekrarlayabilirler. Tipik olarak sabah uyandıktan sonraki ilk yarım saat içinde olur. Özellikle gece az uyunduysa ve alkol alındıysa MJ'ler daha fazla izlenir. Daha nadiren gün içinde sporadik olarak görülebilir. Şiddeti objektif ve subjektif olarak değişkendir. Bazen yakınlarının dahi fark edemeyeceği kadar hafif olup, sakarlık şeklinde yorumlanır ve kolaylıkla gözden kaçar ve özellikle sorulmadığı takdirde şikayet olarak söylenmez. Bazen de hastanın elindeki şeyleri düşürmesine, hatta fırlatmasına sebep olacak kadar şiddetli olurlar, bacakları da etkileyip hastayı yere düşürülebilirler. Myokloniler sorgulanırken, özellikle sabahları sakarlık olup olmadığı, sabahları ellerinde titreme olup olmadığı mutlaka sorulmalıdır. Myokloniler özellikle sadece alkol alımı, uykusuzluk gibi uyarılara bağlı ortaya çıkıyorsa, hasta tarafından herkeste olan, bu uyarıcı faktörlere normal bir cevap olarak da düşünülebilir.

Jeneralize Tonik-Klonik Nöbetler (JTKN)

Hastaların % 80-95'de JTKN vardır (11). Hastayı genellikle hekime getiren JTKN'lerdir. Jeneralize nöbetler de myokloniler ile aynı faktörlerle uyarılır ve genellikle günün aynı saatlerinde ortaya çıkmakla beraber, % 20 oranında uykuda da olabilir.

Absanslar

% 10-40.8 arası sıklıkla bildirilmektedir (11,12). JME'de izlenen absans nöbetler, basit absans nöbetler olup, hafif bilinç etkilenimi ile giden oldukça kısa nöbetlerdir, hasta sadece kısa süreli bir konsantrasyon kaybından şikayet eder, sıklıkla hasta yakınları tarafından da pek fark edilmez, ancak EEG kayıtları sırasında izlenebilir.

Nöbet uyarıları

Nöbetleri tetikleyen en önemli faktör uyku deprivasyonu olup, ardından yorgunluk gelir. Nöbetler en sık olarak sabah uyandıktan sonra olmakla beraber, öğ-

leden sonra kestirmelerinden sonra da olabilir, özellikle ani uyandırılmalarla kendiliğinden uyanmaya göre daha sık nöbet ortaya çıkar. Gece uykusunda da aralarda uyanmakla myokloniler izlenebilir (2,3).

Diğer nöbet tetikleyiciler stress, duygusal tarafı ağır olaylar, süprizler, TV-video oyunları, menstruasyon, alkol, ses, mental işlevler, özellikle ellerin kullanıldığı, yazma, yazarak hesap yapma, karar verme, uzaysal konstrüksiyon ve satrançtır (3,13). Video oyunları sadece fotosensitivite açısından değil, oyuna dalarak uykusuz kalınması, yorulma, güçlü emosyonlar ile de hastayı etkiler. Hastaların nöbet uyarılarını konusunda bilgilendirilmeleri gereklidir.

EEG

Uyku ve uyanıklıkta temel aktivite normaldir. Karakteristik EEG görüntüsü frontosantral bölgelerde daha belirgin olan, bilateral, senkron, simetrik çok dikenli dalga deşarjlarıdır. İktal dönemde, EEG deşarjında 12-16 Hz frekansında 5-20 arasında dikenler olup, amplitüdüleri sentrofrontal alanlarda en yüksektir. Çok dikenlerin önünden veya arkasından değişik frekansta (3-4.5 HZ) ve amplitüdde yavaş dalgalar olur. İnteriktal çok dikenli dalga deşarjlarında diken sayısı daha azdır. Deşarjın fragmantasyonu siktir ve bu bulgu karakteristiktir. Fragmantasyon, diken dalga komplekslerin kısa bir süre ara vermesi veya deşarjın dominant frekansındaki ani değişiklikler ile deşarjın geçici olarak kesilmesidir (2).

Epileptik sendromlar arasında JME fotosensitivitenin en belirgin olduğu tiptir. Hastaların yaklaşık % 25-48'inde fotoparoksizmal cevap vardır (5,11). Bayan hastalarda fotosensitivite erkeklere göre yaklaşık 2 kat daha siktir (13). İzole olarak göz kapama da çok dikenli dalga deşarjlarını ve myoklonileri provoke edebilir (4,14). Hastaların % 15-55'inde fokal değişiklikler bildirilmektedir (11,15,16). Bunlar asimetrik ve/veya asenkron deşarjlar, en sık oksipital ve frontoparietal bölgelerde rastlanan fokal anomaliler, bir kayıttan diğerine, bazen aynı kayıttan yer değiştiren fokal yavaş dalgalarıdır. Birlikte jeneralize yavaş dalga ve çok dikenli dalga deşarjları olduğundan fokal epilepsiden uzaklaşılır. JME'de asimetri çok sık rastlanan bir bulgu olmamakla beraber, yanlış tanının en önemli nedenlerinden biri olduğundan önemlidir.

Uyku EEG'sinde; geçiş dönemlerinde örneğin uykudan uyanıklığa geçerken deşarj oranları belirgin artar, özellikle aralarda uyanmalarda veya uyandırılma sonrası deşarjlara uyanıklık EEG'sine göre daha sık rastlanır, uyandıktan sonra ilk 10 dakika içinde deşarj izlenmesi JME tanısı için oldukça yardımcıdır (17). Deşarjlar gece uyanmalarında sabah uyanmalarına göre daha siktir.

Görüntüleme

Ek bir nörolojik problem yoksa JME tanısı için görüntüleme gerekli değildir, elektroklinik veriler yeterlidir (18). Woermann ve ark. (19) mesial frontal bölgede gri madde de kalınlaşma bazen de anormal kortikal organizasyon saptamışlardır. Bu da JME'de mesiofrontal kortikal yapıları etkileyen yapısal bir serebral anomali olduğunu düşündürmektedir.

Ayırıcı Tanı

JME tanısı sıklıkla atlanmaktadır. Bunun en önemli nedeni, klinisyenlerin sendromu bilmemesidir. Genellikle, hastalar sorulmadığı takdirde myoklonilerden ve absans nöbetlerinden şikayet etmezler. Bazen de tek taraflı veya asimetrik myoklonilerin varlığı, bazen de absans nöbetlerin kompleks parsiyel nöbet sanılması, özellikle asimetrik EEG bulguları da varsa hekimi yanlışlıkla fokal epilepsilere yönlendirebilir. Bazen de nöbetlerin tipik sirkadien ritminin olmaması JME tanısı ile uyumsuz olarak yorumlanabilir. Hipnagogik myokloniler, gençlerde siktir ve tamamen normaldir. Adolesan döneminde başlayan bazı progressif myoklonik epilepsiler (Lafora hast., Unverricht-Lundborg hast.) başlangıçta JME sanılabilir. Daha sonra myoklonik sendromun şiddeti, entellektüel yıkım olması, EEG'de temel aktivitenin yavaşlaması, ve karakteristik paroksizmal EEG değişiklikleri tanıyı koydurur.

Pür fotosensitif myoklonik epilepsilerde myokloniler, TV, video gibi visuel uyarılara cevap olarak ortaya çıkar. Okuma epilepsisinde MJ'ler baş bölgesine sınırlı olup, sesli okuma ile uyarılır.

Myoklonik absans epilepsi, göz kapağı myoklonili absans epilepsi, absanlarla beraber perioral myokloni gibi absans epilepsilerde de myokloniler olmakla beraber, burada absans komponenti daha belirgindir.

Bu sendromlarda myokloniler 3 Hz'lik ritmik diken dalga deşarjı ile beraberdir ve bilinçte etkilenme izlenir.

En büyük problem Juvenil Absans Epilepsi (JAE) ile ayırmadadır. JAE de aynı yaşta başlar, sık olmayan absans nöbetler vardır, hastaların çoğunda JTKN'ler, bir kısmında da myokloniler vardır. Bu sendromların ara formlarının olması, sendromların içiçe geçmesi nedeniyle bazen hastaları sınıflamak güç olmaktadır.

Juvenil Myoklonik Epilepsiyi, uyanırken olan JTKN'li epilepsiden ayırmak da güç olmaktadır. Başlangıç yaşı, sirkadien ritmi, tetikleyici faktörler benzerdir. Ayrıca bu sendromda da MJ veya absans olabilir. MJ'ler belirgin ise, JTKN öncesi giderek artan MJ'ler varsa tanı daha çok JME'ye yakındır.

TEDAVİ

Uyku deprivasyonu ve erken uyanmanın nöbetleri etkilediği gözönüne alınarak öncelikle, hastanın uykuyu, uyanıklık siklusunun düzenli olması önerilmelidir. Uykuyu kaçırabilecek, çay, kahve gibi içecekler geceleri içilmemelidir. Alkolün sadece sosyal olaylarda ve az miktarda içilmesine izin verilebilir. Eğer hasta fotosensitif ise visüel uyaranlardan kaçınmalıdır.

Hastanın JME tanısı almasından sonra diğer ilk nöbetlerde seçilecek yoldan farklı olarak, tekrarlar riskinin çok yüksek olmasından dolayı tedaviye erken başlanması önerilmektedir. JME tedavisinde tercih edilecek ilaç valproattır (VPA). Diğer etkili ilaçlar, klonazepam, barbituratlar, lamotrijin (LTG) ve topiramate'dır (TPM) (20,21,22,23,24). VPA ile cevap alınmadığı durumlarda bu ilaçlarla kombinasyonlar yapılabilir. Levitiracetam antimyoklonik etkisi ile bir tercih olabilir (23). Karbamazepin, fenitoin myoklonileri artırabilir, ancak JTKN'lerin iyi kontrol edilemediği durumlarda VPA, LTG ve TPM'a ek olarak verilebilir (21). Okskarbazepin, vigabatrin, gabapentin, tiagabine de nöbetleri artırabilir (21,23).

Juvenil Myoklonik Epilepside tedavi başarısı % 80-90'dır. JME tedavisi hayat boyu olmalıdır, tedavinin kesilmesi ile relaps insidansı çok yüksektir. Yıllarca tam nöbet kontrolünden sonra bile tedavi kesilmesine gidilse, neredeyse hastaların tümünde (% 92-95) nöbetler tekrarlar (4).

KAYNAKLAR

1. Genton P: Gelisse p Juvenile myoclonic epilepsy Archives of Neurology 58:1487-1991, 2001.
2. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR: Juvenile Myoclonic Epilepsy; A 5 Year Prospective study. Epilepsia 35(2):285-296, 1994.
3. Resor SR, ve Resor LD: The Neuropharmacology of juvenile myoclonic epilepsy Clinal Neuropharmacology 13(6):465-491, 1990.
4. Canevini MP: Seizure 1:291-298, 1992.
5. Janz Dieter: Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenile Myoclonic Epilepsy) Acta Neurol Scand 72:449-459, 1985.
6. Greenberg DA, Delgado-Escueta VD: The chromosome 6p Epilepsy Locus: Exploring Mode of Inheritance and Heterogeneity Through linkage Analysis, Epilepsia 34(Suppl 3):S12-18, 1993.
7. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Liu A, Weissbecker K, Medina MT, Treiman LJ, Sparkes RS: Progress in mapping human epilepsy genes. Epilepsia 35(Suppl 1):S29-40, 1994.
8. Dumer M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D: Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. Neurology 41(10):1651-5, 1991.
9. Whitehouse WP, Rees M, Curtis D, Sundqvist A, Parker K, Chung E, Baralle D, Gardiner RM: Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region. Am J Hum Genet 53(3):652-62, 1993.
10. Suzuki T, Morita R, Sugimoto Y, Sugawara T, Bai D, Alanso M ve ark: Identification and mutational analysis of candidate gene for juvenile myoclonic epilepsy on 6p11-p12: LRRC1, GLCL, KIAA0057 and CLIC5 Epilepsy Res 50(3):265, 2002.
11. Ataklı D, Sözüer D, Atay T, Baybaş S, Arpacı B: Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy Seizure 7:63-66, 1998.
12. Panayiotopoulos C.P, Obeid T., Waheed G: Absences in Juvenile Myoclonic Epilepsy; A Clinical and Video-Electroencephalographic Study. Ann Neurol 25:391-397, 1989.
13. Janz D ve Dumer M: Juvenile Myoclonic Epilepsy Epilepsy; A Comprehensive Textbook edited by J.Engel and T.A.Pedley pp.2389-2400, 1997.
14. Gigli GL, Calia E, Luciani M, Diomed M, Pierre LD, Marciani MG, sasanelli F: Eye Closure Sensitivity Without Photosensitivity in Juvenile Myoclonic Epilepsy: Polysomnographic Study of Electroencephalographic Epileptiform Discharge Rates. Epilepsia 32(5):677-683, 1991.
15. Lancman ME, Asconope JJ, Penry JK: Clinical and EEG Asymetries in Juvenile Myoclonic Epilrpsy Epilepsi 35(2):302-306, 1994.
16. Aliberti V, Grünwald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E: Focal Electroencephalographic Abnormalities in Juvenile Myoclonic Epilepsy Epilepsi 35(2):297-301, 1994.
17. Fittipladi F, Curra A, Fusco L, Ruggieri S, Manfredi M: EEG discharges on awakening: a marker of idiopathic generalized epilepsy. Neurology 56(1):123-6, 2001.
18. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C: Do carbamazepine and phenytoin aggravate Juvenile myoclonic epilepsy ? Neurology 55(8):1106-9, 2000.
19. Woermannn FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiye SM, Duncan Js: Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI Brain 122(Pt 11):2101-8, 1999.
20. Gericke CA, Picard F, de Saint-Martin A, Strumia S, Marescaux C, Hirsch E: Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video -EEG-controlled, open study Epileptic Disorders 1(3):159-65, 1999.
21. Murphy K, Delanty N: Primary Generalized Epilepsies. Curr Treat Options Neurol 2(6):527-542 (Abstract), 2000.
22. Salas Puig X, Calleja S, Jimenez L, Gonzalez Delgado M: Juvenile myoclonic epilepsy Rev Neurol 32(10):957-961, 2001.
23. French JA: The role of new antiepileptic drugs Am J Manag Care 7(7 Suppl):S209-14, 2001.
24. Wheelless JW: Use of topiramate in children generalized seizure disorders. J Child Neurol 15(Suppl 1):S7-13, 2000.