

Jüvenil Miyoklonik Epilepsilerde Prognoz

Prognosis of Juvenile Myoclonic Epilepsy

Alper ARSLAN,^a
Ülkü TÜRK BÖRÜ,^a
İlknur GÜÇLÜ ALTUN,^a
Cem BÖLÜK,^a
Mustafa TAŞDEMİR^b

^aNöroloji Kliniği,
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
^bSağlık Yönetimi Bölümü,
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 25.03.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 13.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
İlknur GÜÇLÜ ALTUN
Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Nöroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
ilknuclu@yahoo.com

ÖZET Amaç: Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME) en sık görülen idiyopatik jeneralize epilepsi sendromudur. JME'nin uzun dönem sonuçları hâlâ tartışmalıdır. Prognozu etkileyen nedenler tam tanımlanamamıştır. Bu çalışmanın amacı, en az beş yıldır takip edilen JME'li hastaların prognozlarını ve nöbet sonuçlarını etkileyen faktörleri belirlemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde JME tanısı alan 83 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya epilepsi polikliniğinde en az beş yıl takip edilen hastalar dâhil edilmiştir. Hastaların dosyaları incelenmiştir; telefonla görüşmeye çağırılmış ve gelebilen hastalar muayene edilmiştir, gelemeyenlerle de telefonla görüşülmüştür. Hastaların tüm bulguları JME'li hasta takibi için hazırlanmış formlara kaydedilmiştir. **Bulgular:** JME tanısı alan 83 hastanın 51 (%61,4)'i kadın, 32 (%38,6)'si erkek olup, hastaların nöbet başlangıç yaş ortalaması 14,2±3,4 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %100'ünde miyoklonik, %55,4'ünde jeneralize tonik klonik (JTK) ve %22,9'unda ise absans nöbetlerin olduğu belirlenmiştir. Takip edilen 83 hastanın 41'inin (%49,4) nöbet geçirmediği tespit edilmiştir, 83 hastanın 12 (%14,4)'sinin antiepileptik ilaç tedavisi nöbet geçirmediği için kesilmiştir. Yirmidokuz hastanın (%35) ise antiepileptik tedavi altında nöbetsiz olduğu gözlenmiştir. Tedavi alan 71 hastanın 52 (%73)'sinin nöbetleri monoterapi, 19 (%26) hastanın nöbetleri ise politerapi ile kontrol altına alınmıştır. Yapılan analizlerde nöbet tipi, elektroensefalografi bulguları ve aile öyküsünün prognoza etkili olmadığı bulunmuştur. **Sonuç:** Bu çalışma, JME'nin eskiden bilinenin aksine kötü gidişatlı bir hastalık olmadığını ve yaşam boyu tedavinin gerekli olmadığını düşündürmektedir. Prognoz üzerine etkili herhangi bir faktör bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Epilepsiler, miyoklonik; miyoklonik epilepsi, jüvenil; prognoz

ABSTRACT Objective: Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is the most common idiopathic generalized epilepsy in adults. The prognosis of JME is still controversial and the predictive factor for seizure outcome remains unclear. The aim of this study is both to investigate the prognosis in patients with JME and to identify predictive factors for the seizure outcome. **Material and Methods:** Kartal Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital Neurology Clinic, 83 patients diagnosed with JME data were analyzed retrospectively. Epilepsy outpatient clinic were included in the study, patients who were followed for at least five years. They were reevaluated with a review of their medical records and telephone interview or face to face interview. All patients had been recorded on prepared forms for patient follow-up. **Results:** JME diagnosed in 83 patients, 51 (61.4%) were female and 32 (38.6%) patients were male and the average age of seizure onset was 14.2 ± 3.4 years. It was determined that 100% of patients with myoclonic, 55.4% generalized tonic-clonic (JTK) 22.9% absence of the seizure. Forty one patients (49.4%) had been identified as seizure-free, in 12 of them (14.4%) antiepileptic drug treatment was discontinued because of seizure-free. Twenty nine patients under treatment with antiepileptic drugs were found to be seizure-free. The seizure of 52 patients (73%) monotherapy, 19 patients (26%) seizures were controlled with the polytherapy. The type of seizure, the EEG findings and family history have not been found to be effective on the prognosis. **Conclusion:** This study shows that JME is a bad disease as previously thought and that lifelong treatment is not necessary. The predictive factors were not identified on prognosis.

Key Words: Epilepsies, myoclonic; myoclonic epilepsy, juvenile; prognosis

doi: 10.5336/neuro.2016-51463

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Neur 2016;11(2):41-5

Jüvenil miyoklonik epilepsi (JME), tüm epilepsi hastalarının %5-10'unu ve idiyopatik jeneralize epilepsilerinin %26'sını oluşturan, erişkinlerde en sık görülen epilepsi türlerinden biridir.^{1,2} JME'de puberte civarında ortaya çıkan, daha çok üst ekstremitelerde gözlenen, bilateral, tek veya tekrarlayan, aritmik, düzensiz miyoklonik jerkler (MJ) karakteristik nöbet tipidir.³ Uygun anti-epileptik tedavi verildiği takdirde hastaların çoğu remisyona girmesine rağmen anti-epileptik tedavi kesildikten sonra %90'ına yakın kısmında nöbetler nüksedebilmektedir. Tedavinin ne zaman kesileceği konusu tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar yaşam boyu tedavi gerektiğini bildirmektedirler.^{4,5} JME'nin uzun süreli prognozu konusunda dünya genelinde yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Türkiye'de ise konuyla ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.⁶

Bu çalışmanın amacı, JME'nin uzun süreli prognozunu ve prognoza etki eden faktörleri belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma retrospektif olarak düzenlenmiştir. Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniği'nde 1995-2010 yılları arasında sürekli takip edilen 2.311 epilepsi hastasının dosyaları incelenerek JME tanısı olanlar çalışmaya alınmıştır. Dâhil edilme ölçütleri şunlardır: Uluslararası Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflandırması [International League Against Epilepsy (ILAE-1989)]'na göre JME tanısı alanlar ve en az 5 yıldır takip edilen hastalar. Çalışmadan dışlama ölçütleri ise; JME başlamadan önce enfeksiyona bağlı beyin hasarı veya travmatik beyin hasarı geçirilmiş olması ve beyin tomografisi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de yapısal hasar görülmesidir.

Hastaların bütün bulguları JME'li hasta takibi için hazırlanmış formlara kaydedilmiştir; JME alt nöbet tipleri, elektroensefalografi (EEG) bulguları, kullandığı ilaçlar, tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir.

Hastaların telefon numaraları alınarak polikliniğe davet edilmiştir, gelen hastalar muayene edilerek, gelemeyen hastalara telefonla ulaşılarak bilgileri formlara kaydedilmiştir.

Bu formda hastaların; yaş, cinsiyet, nöbet başlangıç yaşı, JME alt grupları ile klinik özellikleri, ilaca başlandıktan sonra en son nöbet geçirme tarihi, kullanılan tedavi, anti-epileptik ilaçların kullanım süresi, hastaların tedaviye yanıtı, tedavinin başlangıcındaki interiktal EEG incelemesi, ailede epilepsi öyküsü sorgulanmıştır.

Hastaların tedaviye yanıtları dörde ayrılarak değerlendirilmiştir:

1. İlaç kesildikten sonra nöbet yok,
2. İlaç kullanırken nöbet yok,
3. İlaç kullanırken nöbet sayısında azalma var,
4. İlaç kullanırken nöbet sayısında azalma yok.

İkinci olarak prognozu etkileyen nedenler incelenmiştir. JME alt grupları olan jeneralize tonik klonik nöbet (JTK), absans, miyoklonik nöbetlerin ve EEG bulgularının, ışığa duyarlılığın, ailede epilepsi öyküsünün uzun süreli prognoz üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılmış ve "Statistical Package for Social Sciences (SPSS)" 11.5 istatistik paket programında analiz edilmiştir. Analiz ve değerlendirmede oran karşılaştırmaları için Fisher'in kesin testi (Fisher's exact test) kullanılmıştır.

BULGULAR

DEMOGRAFİK VERİLER

JME tanısı alan 121 hastanın 83'ü 5 yıl ve üzerinde takip edilen ve gerekli bilgi toplanabilen hastalardır. Kalan 38 hasta, dosyalarında eksiklik ve takiplerinde düzensizlik olduğu için çalışmaya alınmamıştır. Toplam 83 hastanın 51 (%61,4)'i kadın, 32 (%38,6)'si erkek ve kadın-erkek oranı 1,6'dır. Nöbet başlangıç yaş ortalaması 14,2 ±3,4 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların 13 (%15,6)'ünde nöbetler 11 yaş altında, 30 (%36,2)'ünde 11-14 yaş arasında, 40 (%48,2)'inde 15 yaş üstünde başlamıştır. Bu hastaların ortalama takip süreleri 9,4±3,9 yıldır.

TABLO 1: Toplam 83 hastanın demografik ve klinik bilgileri.

Başlangıç yaşı (Ort±S)	14,2±3,4 yıl
Cinsiyet (K/E) (n) (%)	51 (%61,4)/32(%38,6)
Heredite varlığı (n) (%)	22 (%26,5)
Fotosensitivite varlığı (n) (%)	27 (%32,5)
Yaş grupları	
11 yaş altı(n)(%)	13 (%15,6)
11-14 yaş(n)(%)	30 (%36,2)
15 yaş ve üstü(n)(%)	40 (%48,2)
Tedavi protokolü (Tedaviye devam eden 71 hastada)	
<i>Tekli ilaç (n) (%)</i>	59 (%83,0)
Valproik asit	55 (%77,4)
Levetirasetam	3 (%4,2)
Lamotrijin	1 (%1,4)
<i>İkili ilaç (n) (%)</i>	11 (%15,4)
Valporik asit + Levetirasetam	4 (%5,6)
Valporik asit + Fenitoin	3 (%4,2)
Valporik asit + Lamotrijin	2 (%2,8)
Levetirasetam + Lamotrijin	1 (%1,4)
Valporik asit + Topiramet	1 (%1,4)
<i>Üçlü ilaç (n) (%)</i>	1 (%1,4)
Valproik asit + Levetirasetam+Lamotrijin	1 (%1,4)

Ailede epilepsi öyküsü araştırıldığında, hastaların 14 (%16,9)'ünde birinci derece, 8 (%9,6)'inde ikinci derece akrabalarda epilepsi öyküsü saptanmıştır. Bu hastaların epilepsi öyküsü olan akrabalarının %31,8'inde JME tanısına varılmıştır.

NÖBET TİPLERİ

Seksen üç hastanın tamamında tanıdan hemen sonra en az bir antiepileptik ilaçla tedaviye başlanmıştır. Yetmiş bir hasta hala antiepileptik ilaç almakta, bunların 59 (%83)'u monoterapi, 12 (%16,8)'si politerapi almaktadır. Monoterapi ve politerapide en çok kullanılan ilaç valproat, ikinci sıklıkta lamotrijindir (Tablo 1).

Hastaların 38 (%45,8)'inde JTK ve miyoklonik; 26 (%31,3)'sında miyoklonik; 11 (%13,3)'inde miyoklonik ve absans nöbetleri, 8 (%9,6)'inde JTK, miyoklonik ve absans görülmüştür. Bununla birlikte hastaların %100'ünde miyoklonik, %55,4'ünde JTK, %22,9'unda ise absans nöbetlerin olduğu belirlenmiştir (Tablo 2).

NÖBET PROGNOZU

Seksen üç hastanın 41 (%49,4)'inde nöbetlerin tam kontrol altına alındığı görülmüştür. Seksen üç hastanın 29 (%34,9)'u hala antiepileptik ilaca devam etmekte idi. Bu hastaların tedaviye başladıktan sonra tamamıyla nöbetsiz kalma süreleri 4,9±1,7 yıl olarak bulunmuştur. On iki (%14,4) hasta ise tamamıyla ilaçsız ve nöbetsiz idi. Bu hastalarda tedaviye başlangıç ile en son nöbet geçirme arasında geçen süre 3,1±2,4 yıl olarak bulunmuştur. Her iki grubun tedavi süreleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmuştur (p<0,005).

Tedaviyi bıraktıktan sonraki ilk iki yıl içinde hastaların %7,9'unda nöks görülmüştür.

Otuz dokuz (%47,0) hastanın nöbetleri kısmen kontrol edilebilmiştir ve hastalar antiepileptik tedavi altındadır. Üç (%3,6) hastada ise nöbetlerin aynı sıklıkta devam ettiği ve antiepileptik tedavi altında oldukları görülmüştür. Bu hastaların biri üçlü antiepileptik, ikisi ise ikili antiepileptik kullanmıştır.

PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Nöbet tipleri ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Prognoz ile cinsiyet, ailede epilepsi öyküsü, EEG bulguları, fotik stimülasyona duyarlılık arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p>0,05). Sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, JME'li hastaların yaklaşık yarısının ilaçlı veya ilaçsız remisyonda olduğu gösterilmiştir. Bütün hastaların %14'ünün ilaç kesildikten sonra tam remisyonda, %35'inin ise ilaçla remisyonda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, JME'lerin

TABLO 2: Nöbet tipleri ve prognozla ilişkisi.

	Tam düzelme (n) (χ ²)	Kısmi düzelme (n) (χ ²)	Aynı (n) (χ ²)	Toplam (n)
M+JTK	19 (18,77)	18 (17,86)	1 (1,37)	38
M	13 (12,84)	12 (12,22)	1 (0,94)	26
M+A	6 (5,43)	4 (5,17)	1 (0,40)	11
M+JTK+A	3 (3,95)	5 (3,76)	0 (0,29)	8
Toplam	41	39	3	83

χ² :2,2792 p:0,892311.

M: Miyokloni, JTK: Jeneralize tonik klonik, A: Absans.

iyi bir prognoza sahip olduğunu ve ömür boyu ilaç kullanmanın gerekli olmadığını düşündürmüştür.

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmaların büyük bir kısmında JME'de prognozun iyi olmadığı ve ömür boyu tedavi gerektirdiği belirtilmiştir.^{2-4,7} Fakat son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda JME'nin iyi bir prognoza sahip olduğu, hastaların ilaç kesildikten sonra uzun süre nöbetsiz dönemlerinin olduğu ve yaşam boyu ilaç kullanmanın gereksiz olduğu ileri sürülmüştür.⁸⁻¹⁰ Bu çalışmanın sonuçları, sürekli ilaç kullanmanın gerekli olmadığını savunan çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

Almanya'da yapılan uzun süreli bir çalışmada; ilk kez JME'yi özel bir sendrom olarak tanımlayan Janz tarafından, 6 yıl süreli nöbetsiz remisyon %60 civarında bulunmuş ve ilaçsız remisyon hastaların yaklaşık beşte birinde gösterilmiştir.^{3,11}

Türkiye'deki bir epilepsi merkezinde yapılan bir çalışmada 48 hasta düzenli olarak 20 yıl takip edilmiş, miyoklonik nöbeti olan hastaların yarısından fazlasının nöbetlerinin azaldığı gösterilmiştir. Baykan ve ark.nın yaptığı bu çalışmanın sonuçları çalışmamız ile uyumludur.⁶

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, JME'li hastaların yaklaşık 40 yıllık takibi sonucunda üçte ikisinin antiepileptik ilaç altında nöbetsiz olduğu, bunların %30'unun ilaç kesildikten sonra nöbet geçirmediği tespit edilmiş ve hayat boyu antiepileptik ilaç kullanmanın gereksiz olduğu ifade edilmiştir. Yine, Senf ve ark.nın yaptığı çalışma ile bu çalışmanın sonuçları uyumlu görünmektedir.⁹

Çalışmamızda nöbet tipinin remisyon üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Baykan ve ark.nın yaptığı çalışmanın sonuçları da bu çalışmada olduğu gibi nöbet tipi ile JME'nin prognozu arasında ilişki bulunmamıştır.⁶⁻⁸ Janz ve Christian'ın yaptığı çalışmada, tek başına miyoklonik nöbeti olanların daha iyi prognoza sahip olduklarına işaret edilmiştir.³ Senf ve ark.nın yaptığı çalışmada ise absans nöbeti ile birlikte olan JME'lerin daha az remisyonla girdiği gösterilmiştir, bazı çalışmalarda hastalık başladığında üç nöbet tipinin (JTK, absans, miyoklonik) birlikte olmasının prognoza olumsuz etkisi olduğu belirtilmiştir.^{9,10}

Bu çalışmada cinsiyet, fotik stimülasyona hassasiyet, ailede epilepsi anamnezi, EEG bulgularının

prognoza etkisi gösterilememiştir. Diğer çalışmalarda fotosensitivitenin prognostik bir faktör olmadığı gösterilmiştir.^{6,8,10} Bu çalışmada hastaların 27 (%32,5)'sinde fotosensitivite saptanmış ve bu hastaların 7 tanesi nöbetsiz seyretmiştir. Yapılan çalışmalarda bu oranlar %8-90 arasında değişmektedir.¹² Literatürde fotosensitivitenin kadınlarda daha sık olduğu ve bu hastalarda valproik aside yanıtın iyi olduğu belirtilmiştir.

Bazı çalışmalarda EEG'nin çekilme zamanının önemli olduğu, sabahları EEG çekiminin metodolojik olarak fotik stimülasyona hassasiyeti artıran sonuçlar ortaya çıkardığı belirtilmiştir.¹⁰ Ayrıca, uyku deprivasyonu ile çekilen EEG'de fotosensitivitenin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada fotik stimülasyona hassasiyetin az çıkmasının nedeni, EEG çekiminin rutin şartlarda yapılmış olması ve uyku deprivasyonu gibi yöntemlerin daha az kullanılması olabilir.

Bir prospektif çalışmada; refleks davranışlarının, göz kırpması, hesap yapma, konuşma gibi mental işlevlerin EEG bozukluğunu ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, göz kırpması olan hastaların fotik stimülasyona hassasiyeti ortaya çıkarılmış ve bunun uzun süreli prognozda kötü etkisi olduğu belirtilmiştir.¹⁰

Bazı araştırmacılar, kötü prognoz üzerine depresyon gibi psikolojik problemler, işsizlik, ilaç ya da alkol kullanımının etkili olduğunu belirtmişlerdir.^{6,13-15} Bu çalışmada bu faktörler araştırılmamıştır, bu da çalışmamızın zayıf yönlerinden biridir. Fakat bu çalışma hastane kayıtlarından yapılan retrospektif bir çalışma olduğu için bu etkenlerin dosyadan bakılarak değerlendirilmesi doğru sonuç vermeyebilir. Buna rağmen çalışmamız hasta sayısı ve takip süresi göz önüne alındığında iyi bir çalışma olarak değerlendirilebilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın sonuçları, JME'nin iyi prognozlu bir epilepsi olduğunu, çok uzun süreli ilaç kullanımına gerek olmadığını düşündürmektedir. Prognozu etkileyen faktörler konusunda hâlâ tartışmalar sürmektedir. Prospektif ve daha uzun süreli çalışmalar bu konunun daha iyi aydınlanmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Engel Jr J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. 1sted. Philadelphia: Lippincott-Raven Press; 1998. p.2389-400.
2. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994;35(2):285-96.
3. Janz D, Christian W. Impulsive-petit mal. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R. *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetic Aspects*. 1sted. London: John Libbey; 1994. p.229-51.
4. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006;129(Pt 5):1269-80.
5. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia* 1989;30(Suppl 4):S19-23.
6. Baykan B, Altındag EA, Bebek N, Ozturk AY, Aslantas B, Gurses C, et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70(22 Pt 2):2123-9.
7. Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia* 1989;30(Suppl 4):S1-S7.
8. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53(8):1379-86.
9. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 2013;81(24):2128-33.
10. Höfler J, Unterberger I, Dobsberger J, Kuchukhidze G, Walsler G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy-Along term observational study. *Epilepsy Res* 2014;108(10):1817-24.
11. Janz D, Kern A, Mössinger HJ, Puhmann U. [Relapse prognosis following reduction of drugs in epilepsy treatment]. *Nervenarzt* 1983;54(10):525-9.
12. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000;9(2):108-11.
13. Trinka E, Kienpointner G, Unterberger I, Luef G, Bauer G, Doering LB, et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(12):2086-91.
14. Filho GM, Rosa VP, Lin K, Caboclo LO, Sakamoto AC, Yacubian EM. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):196-201.
15. Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(2):240-3.