

Comunicaciones breves

Epilepsia mioclónica juvenil: benigna y crónica

Juvenile myoclonic epilepsy: benign and chronic

Dres. Jorge Grippo* y Tomás Mariano Grippo**

RESUMEN

La epilepsia mioclónica juvenil representa el 4,3-10,7% de todas las epilepsias y se manifiesta en la segunda década de la vida. Es de base genética con el locus en el cromosoma 6p. El curso es benigno, no afecta el área cognitiva.

El tratamiento es fármacodependiente (crónico) y tiene períodos de remisión prolongados. Los EEG suelen presentar alteraciones persistentes.

En los tres pacientes presentados la duración del tratamiento (durante el período de seguimiento) fue 11, 15 y 16 años. Las drogas de elección fueron ácido valproico y lamotrigina.

Palabras clave: epilepsia mioclónica juvenil, tratamiento crónico, cognición normal.

SUMMARY

Juvenile myoclonic epilepsy represents 4.3-10.7% of all the epilepsies and it is pronounced at the beginning of the second decade of life. It is a genetic form with locus in the chromosome 6p. The evolution of the process is benign and the treatment is chronic with prolonged remission periods. The EEGs are abnormal.

We described the evolution of three patients of reference with myoclonic crisis and treatment durations of 11, 15 and 16 years, respectively.

The election drugs were valproic acid and lamotrigine.

Key words: juvenile myoclonic epilepsy, chronic treatment, normal cognition.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia mioclónica juvenil fue descripta en 1867 por Herpin. Janz y Christian en 1957 hicieron una descripción detallada y presentaron la entidad como "petit mal impulsivo".¹

La frecuencia de este tipo de epilepsia genética representa el 4,3-10,7% de todas las epilepsias con distribución similar en ambos sexos. Alrededor del 80% comienza entre las 12 y 18 años de edad. El síndrome se caracteriza por sacudidas mioclónicas que suelen tener carácter simétrico, de duración breve, y variables en amplitud y frecuencia; afectan

miembros superiores e inferiores y respetan los músculos de la cara. En algunos se producen sacudidas propulsivas. Generalmente, la conciencia está conservada y las mioclonías aparecen luego del despertar. Tienen breve duración e inicialmente no son referidas por los pacientes. Pueden transcurrir algunos meses hasta que aparecen ataques tónico-clónicos generalizados, asociados a crisis de ausencias. Existen antecedentes familiares de epilepsia: se trata de una forma genética con el locus en el cromosoma 6p.²

Los pacientes poseen nivel intelectual normal. El tratamiento es crónico y fármacodependiente.

En esta presentación evaluamos tres pacientes de referencia que expresan la orientación general de esta forma de epilepsia crónica.

HISTORIAS CLÍNICAS

Paciente 1

Varón de 13 años de edad que presenta mioclonías. En el EEG aparecen breves paroxismos generalizados. Se indica ácido valproico con buena respuesta. Las mioclonías reaparecieron especialmente en situaciones conflictivas. Se orienta a psicología y técnicas de *biofeedback* y relajación. Hubo mejoría pero las crisis reaparecieron cuando voluntariamente discontinuaba la medicación. Durante unos meses presentó fenómenos vasomotores (hiperhidrosis) y mioclonías sin manifestaciones clínicas. Durante el seguimiento del proceso se utilizó ácido valproico, lamotrigina y benzodiacepinas. El paciente cursó estudios universitarios y realizó actividad laboral en forma adecuada. La duración del tratamiento actual es de 16 años.

Paciente 2

Mujer de 17 años con crisis que comenzaron 4 años antes, exacerbadas durante la menstruación y estados emocionales alterados.

Las mioclonías predominaban al despertar, asociadas a crisis de ausencias, propulsivas y tónico-clónicas generalizadas. Presentaba frecuentes cefaleas.

Los EEG fueron patológicos, con normalización durante períodos prolongados de remisión.

En el curso del seguimiento aparecieron cua-

* Hospital Alemán. Departamento de Pediatría.

** The New York Eye and Ear Infirmary.

Correspondencia:

grippo@fibertel.com

tomasmgrippo@yahoo.com

dros de depresión, orientándose a psiquiatría. Las drogas utilizadas durante el seguimiento (15 años) fueron ácido valproico, lamotrigina, levopiracetam, etosuximida y benzodiazepinas. Sus estudios universitarios fueron adecuados.

Paciente 3

Niña que a los dos años de edad tuvo una convulsión febril con aparición de mioclonías a los 10 años de vida. El padre padecía tics de variable presentación. La paciente se quejaba de cefaleas frecuentes con aparición de tics. Los EEG exhibían paroxismos generalizados con epicentro en áreas anteriores que alternaban con períodos de normalidad.

Es una estudiante universitaria con buen rendimiento. Durante el tratamiento se utilizaron ácido valproico, lamotrigina, oxcarbazepina, con períodos de remisión de las mioclonías.

En los tres pacientes referidos los exámenes neurológicos y la RMN fueron normales. No se realizaron estudios moleculares.

DISCUSIÓN

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), de comienzo en la adolescencia, se caracteriza primariamente por crisis mioclónicas y ataques tónico-clónicos generalizados y ausencias. Otros elementos importantes para el diagnóstico son la falta de signos neurológicos alterados, inteligencia normal y la influencia que tiene en la evolución del proceso la privación del sueño y los factores negativos emocionales, la estimulación fótica y el consumo de alcohol. Cuando las mioclonías aparecen exclusivamente al despertar, el diagnóstico puede ser demorado. Los pacientes deben ser medicados prolongadamente por la tendencia a la cronicidad.³

Las drogas epilépticas de elección son el ácido valproico y la lamotrigina, que abarcan en la práctica el espectro terapéutico de todos los tipos de epilepsias. Cuando no responde a estos medicamentos de primera elección, el topiramato, la zonisamida y el levotiracetam son las drogas de segundo orden que pueden ser efectivas. La última se emplea especialmente en las crisis mioclónicas.⁴

La EMJ constituye un síndrome epiléptico de base genética. En escasos casos, los estudios histopatológicos han demostrado neuronas distróficas en el hipocampo y corteza cerebelosa. Estas microdisgenesias pueden ser interpretadas como manifestación de trastornos menores del desarrollo neuronal.

La EMJ es de carácter genético autosómico rece-

sivo. En alrededor de un tercio de los pacientes hay familiares con historia de epilepsia.^{5,6}

El diagnóstico de la EMJ es de orden clínico³ y su causa es desconocida. Las mutaciones de genes que codifican los canales iónicos han sido asociadas a esta forma de epilepsia, incluidas las subunidades de los canales CACNB4, el receptor de la subunidad del ácido gamma-aminobutírico CLCN2. Cada una de estas canalopatías han sido descritas en la EMJ.⁴

Hay tres focos posibles adicionales descritos en la EMJ1, en la región del cromosoma 6p 12-p11, EMJ2 en el 15 y el EFHC1 en el EMJ1 del cromosoma 6p12-p11.

El gen causal del locus EMJ2 no ha sido identificado. Pero mutaciones en el EFHC1 del cromosoma 6p12-p11 (EMJ1) causan síntomas compatibles con EMJ.⁷

Se ha identificado un nuevo gen EMJ que implica reducción de la apoptosis neuronal.

A pesar de aislados casos de microdisgenesias celulares,⁸ los estudios por imágenes (RMI) son normales.

En referencia a los EEG, un registro normal no descarta EMJ. Las anomalías típicas consisten en descargas generalizadas de ondas agudas de 4-6 Hz / seg., también son comunes las poliespigas que preceden a ondas lentas. Cuando predominan las ausencias puede haber descargas de complejos poliespiga-onda lenta. La fotoestimulación puede favorecer la aparición de descargas paroxísticas. Ocasionalmente se encuentran signos focales en el EEG.^{9,10}

El pronóstico de la EMJ es favorable con medicación; su suspensión en forma programada alcanza un 80% de reaparición de crisis.^{11,12}

En este tipo de epilepsia, de curso crónico, se deben evitar los factores de riesgo: privación del sueño, alcohol y situaciones emocionales especiales.

Cuando se controlan las crisis puede autorizarse la licencia para conducir. La institución de un tratamiento prolongado no debe afectar la calidad de vida. Este aspecto debe ser discutido ampliamente con el paciente.

Aparentemente, la lamotrigina podría ser una droga de elección para las mujeres en período de procreación.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las encefalopatías mioclónicas de comienzo temprano, cuando la edad de los pacientes es menor.

CONCLUSIÓN

La epilepsia mioclónica juvenil, de base genética, comienza a principios de la segunda década de la vida. Es de curso crónico, tratamiento-depen-

diente y no altera las funciones cognitivas. El gen afectado (EMJ) se ubica en el cromosoma 6.

Tiene períodos de remisión, que suelen ser prolongados, y se presenta con crisis mioclónicas que definen el proceso, asociadas a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y crisis de ausencias. Existen formas fotosensibles y la falta de sueño reparador y las condiciones emocionales adversas son factores disparadores de crisis epilépticas. Las drogas de primera elección son el ácido valproico y la lamotrigina. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985; 72:339-359.
 2. Suzuki T, Delgado Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36(8):842-9.
 3. Panayiotopoulos CP, Grunewald RA, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error diagnosis. *Epilepsia* 1991; 32(5):672-6.
 4. Grünwald RA, Salas-Puig J, Genton P, Panayiotopoulos CP. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2004; 61(8):1328.
 5. Taske NL, Williamson MP, Makkoff A, et al. Evaluation of the positional candidate gene CHRNA7 at the juvenile myoclonic epilepsy locus (EJM2) on chromosome 15q13-14. *Epilepsy Res* 2002; 49(2):173-7.
 6. Suzuki T, Ganesh S, Agarwala KL, et al. A novel gene in the chromosomal region for juvenile myoclonic epilepsy on 6p12 uncodes a brain-specific lysosomal membrane protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288(3):626-36.
 7. Delgado-Escueta AV, Medina MI, Senatasa JM, et al. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonus epilepsy and childhood absence epilepsy. *Adv Neurol* 1999; 79:351-74.
 8. Wallace R. Identification of a new JME gene implicates reduced apoptotic neuronal damage. *Epilepsy Curr* 2005; 5(1):11-3.
 9. Casaubon L, Wennberg R. Video-EEG Recordings in idiopathic generalized epilepsy, including juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(3):664.
 10. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, et al. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006; 77(1):56-60.
 11. Andermann F, Berkovic S. The idiopathic generalized epilepsies across life. *Suppl. Clin Neurophysiol* 2004; 57:408-14.
 12. Zikkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(2):147-53.
-