

DIFERENCIJALNO DIJAGNOSTIČKI PROBLEM GRAND MAL NAPADAJA U PUBERTETU KOD NEUROLOŠKI ZDRAVE DJECE

LJILJANA POPOVIĆ MIOČINOVIĆ, MIRJANA MLADIN ČIKARA, KATARINA BOŠNJAK NAĐ*

Epileptički sindromi koji se javljaju u pubertetu s grand mal (GM) napadajima mogu biti dijagnostički problem. Često se „veliki“ napadaj označi kao početak bolesti. Juvenilnu miokloničku epilepsiju (JME) karakterizira u pubertetu najprije pojava miokloničkih trzaja većinom ruku, a tek kasnije GM-om i rijetko tipični apsans. Cilj je prikazati tijek iste bolesti, JME-a, u sestre i brata, ali s različitim dijagnostičkim pristupom i shodno tome različitim uspjehom liječenja. Sestra, u dobi od 14 godina zatečena je u grand mal napadaju (GM), u vrijeme popodnevnog spavanja. Najprije joj je dijagnosticirana parcijalna epilepsija s generalizacijom, a zatim generalizirana epilepsija. Tijekom dvije godine liječenja topiramatom, GM-i se nisu ponavljali, rutinski EEG je bio bez epileptiformnih promjena i adolescentica nije bila motivirana nastaviti liječenje i traži drugo mišljenje. U donešenoj medicinskoj dokumentaciji nalazimo evidentiran i trajno zanemarivan problem jutarnjeg nevoljnog „ispadanja“ predmeta iz ruku, osobito nakon naglog buđenja i kraćeg spavanja. Videopolisomnografskim EEG-om uz metode provokacije (jutarnje buđenje i aktivna manipulacija predmetom, objema šakama) snimili smo miokloničke trzajeve ruku uz iktalni EEG. Dijagnosticirali smo JME, uveli valproat, lijek prvog izbora (uz kasnije kombinacije lijekova), ali kontrola miokloničkih napadaja nije postignuta. Ciljano smo tražili „male“ napadaje u ostalih članova obitelji. Kratko vrijeme nakon pojave „treptanja“ u brata (tada 13,5- godišnjaka) dijagnostičkom obradom i gore navedenom tehnikom EEG snimanja, registrirali smo miokloničke trzaje ruku i započeli prije dvije i pol godine liječenje valproatom. Napadaji su potpuno prestali. Epileptički sindrom se nije manifestirao u punoj kliničkoj slici. Dječaka bi, vjerujemo, „veliki“ napadaj spriječio da nastavi željenu profesionalnu karijeru sportaša. Neprepoznat i dugo vremena neadekvatno liječen sestrin JME doveo je do nemogućnosti potpune kontrole napadaja. Rano započetim adekvatnim liječenjem bratovog JME-a postignuta je potpuna kontrola napadaja.

Deskriptori: DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA; NAPADAJI – dijagnoza, terapija; PUBERTET; DIJETE

UVOD

Dijagnoza se juvenilne miokloničke epilepsije (Janzov sindrom) vrlo često previdi (1, 2, 3). Od pojave prvih napadaja i ispravno postavljene dijagnoze kašnjenje je prosječno oko 8 godina (3). Različiti su uzroci kašnjenja: nedostatno znanje o ovom sindromu i tipični tijek JME-a (3, 4). Tipično je za JME da se naj-

prije pojave mioklonički trzaji, ali ih bolesnici obično previde i javljaju se liječniku nakon prvog grand mal (GM) napadaja. Rijetko spontano spominju jutarnje miokloničke trzajeve (MT) ruku, osim na izravan upit. Često to bude registrirano kao nevažan, usputan podatak.

Jednostrani i asimetrični MT, uvjerljivi GM i asimetrične EEG promjene obično dovedu do dijagnoze parcijalne epilepsije (5, 6). Uredan EEG nalaz također može zbuniti. Pogrešno postavljena dijagnoza može dovesti do neodgovarajućeg liječenja, a time i do nekontrolirane epilepsije (7).

JME je čest oblik epilepsije (5-11% svih epilepsija) i vjerojatno najčešća idiopatska generalizirana epilepsija (20,6-23,3%). Budući da je JME često nepre-

poznat ili pogrešno dijagnosticiran, razlikuje se učestalost ispravno dijagnosticiranog JME-a u kliničkim bolnicama (11,5% svih epilepsija), privatnim klinikama (4,8%) i općim bolnicama (3,5%) (8).

Problem prepoznavanja JME-a nalazi se i u zanimljivoj povijesti „otkrivanja“ JME-a. Više puta je ponovo otkrivan. Prvi je opisuje Francuz Theodore Herpin (1867.), a po Nijemcu Janzu (1957.) dobila je ime (8). U Međunarodnu klasifikaciju epilepsija i epileptičkih sindroma uvrštena je 1989. godine kao idiopatska generalizirana epilepsija (IGE) (9). Prema novom Prijedlogu radne skupine Međunarodne lige protiv epilepsije klasificirana je u skupinu IGE-a s varijabilnim fenotipovima (uz juvenilnu apsans i epilepsiju s GM-om kod buđenja) (10).

*Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Goljak

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Ljiljana Popović Miočinović, Specijalna bolnica za zaštitu djece s neurorazvojnim i motoričkim smetnjama, Zagreb, Goljak 2, e-mail: ljiljana.miocinovic@gmail.com

Etiologija JME-a je nasljedna. U obitelji bolesnika oko dvije trećine rođaka ima epilepsiju. Trećina rođaka ima isti tip epilepsije kao i bolesnik, a druga trećina rođaka neki drugi oblik IGE-a (11). Članovi obitelji u 6-15% slučajeva mogu imati samo asimptomatske epileptiformne promjene na EEG-u (šiljci i mnogostruki šiljak-valovi). U epileptičkim sindromima s apsans napadajima 16-27% rođaka ima JME. Nasuprot tome, 27% rođaka bolesnika s JME-om ima apsans sindrome (11).

Model nasljeđivanja je složen i još neistražen. JME se može nasljeđivati autosomno-dominantno, recesivno i maternalno. Povezan je s lokusima na kromosomima 6p11 i 15q. Produkt gena na kromosomu 6p11 nazvan je mioklonin JME1 (12). Mutacija gena *EFHC1* kalcijevih kanala na kromosomu 6p11 povezana je s JME-om (13, 14). Višestruke genetičke promjene udružene s JME-om upućuju na različite patofiziološke uzroke. Klinička slika JME-a je slična kod svih bolesnika, ali je značajna razlika u patofiziološkoj podlozi. Zbog toga je kod ove epilepsije nedovoljno jasan mehanizam djelovanja antiepileptičkih lijekova (8).

Za dijagnozu JME-a vodeći simptom su mioklonički trzaji (MT). Javljaju se unutar pola sata od jutarnjeg buđenja, osobito nakon kraćeg noćnog spavanja, rjeđe nakon popodnevnog buđenja. MT su iregularni i aritmički klonički pokreti distalnih i proksimalnih mišića uglavnom gornjih ekstremiteta, s fleksijom i vanjskom rotacijom podlaktice, obično obostrani, jednokratni ili ponavljajući. Nema promijene svijesti. Bolesnici nevoljno ispuštaju predmete kojima se služe u jutarnjim aktivnostima (četkica za zube, šalica, pribor za uređivanje) i nespretnost ih obično uvelike ljuti. Minimalni MT-i katkad su nezamjetljivi okolini, ali ih bolesnik osjeća kao vibracije, intermitentni tremor ili privremenu nespretnost. MT-i se rijeđe mogu javiti i u dugim mišićima. Ako su zahvaćene veće skupine mišića donjih ekstremiteta bolesnik uz krik pada, slijedi kratkotrajni osjećaj umora koji se pogriješno shvati kao gubitak svijesti. Bolesnici padaju „kao pogođeni gromom“, ali trenutačno ponovo uspostavljaju ravnotežu (8, 15).

Generalizirani toničko klonički napadaji (GTK) javljaju se u 80-95% bolesnika, iste su dnevne distribucije i uz iste provocirajuće faktore kao i MT-i. Tipičan GTK napadaj slijedi MT. Najprije se javi MT-i u klasterima, dužeg trajanja nego inače, s povećanjem amplitude i frekvencije

i zatim MT-i prelaze u toničku fazu GTK-a, to su tzv. kloničko-toničko-klonički generalizirani napadaji. Zapravo su sinonim za JME, osobito kad se javljaju u tipičnoj dobi u neurološki zdrave djece. GTK-i se javljaju jedan do dva puta na godinu. U adolescenata se mogu javiti i češće, osobito uz „neuredan“ način života. Ovo također može dovesti do pogriješne dijagnoze i pogriješnog liječenja (8, 14, 15, 16).

Tipični apsans (TA) prisutan je u 10%-38% bolesnika (učestalost od 38% registrirana je tijekom dugotrajnijeg video EEG monitoriranja). TA se rijetko javlja, slabog je intenziteta, kratko traje i uglavnom s blago poremećenom svijješću. Zbog toga ih bolesnici češće zanemaruju i često se dijagnosticiraju tek video EEG snimanjem (8, 15, 16). Mioklonički status je rijedak, ali vjerojatno češći nego što se procjenjuje (8, 16).

PRIKAZ BOLESNIKA

Prvi bolesnik, sestra, tada 16-godišnjakinja, liječena dvije godine topiramatom, jer je nakon popodnevnog spavanja zatečena u GM napadaju, nepoznatog početka i trajanja, postiktalno umorna. Bolnički je obrađena u mjestu boravka. Obiteljska anamneza negativna u smjeru epilepsije. Djevojka ima dva brata (tada u dobi od 16 i 12 godina). Somatski i neurološki status bio je uredan. Laboratorijske pretrage bile su bez osobitosti. EEG sniman u budnosti, drugi dan nakon GM-a i ordinirane antiedematozne terapije bio je „lakše dizritmički promijenjen CFP i uz nešto zašiljenih formacija PO-a obostrano u HV-u“. EEG nakon depri-vacije spavanja bio je „paroksizmalno dizritmički promijenjen uz fokus CPF-a“. Postavljena je dijagnoza parcijalna epilepsija sa sekundarnom generalizacijom. U drugoj bolnici ponovljeni EEG bio je „paroksizmalno dizritmički promijenjen uz fokus desno CTO“. MR mozga je bio uredan. Postavljena je dijagnoza generalizirana epilepsija (klinička slika), ordiniran topiramat, 100 mg na dan podijeljeno u dvije doze. U prvom mjesecu terapije izgubila je 4 kilograma. Tijekom dvogodišnjeg liječenja GM-i se nisu ponavljali, a zanemaruje se problem koji je ponavljano evidentiran u medicinskoj dokumentaciji, da bolesnica „ujutro osjeti slabost u rukama i ispadne joj predmet iz ruke, uglavnom kad je premorena i ima više obveza u školi. Kad je odmorna i za vrije-

me školskih praznika nema navedene tegobe“. Kontrolni nalazi EEG-a (snimani u budnosti) bili su bez epileptiformnih abnormalnosti. Bolesnica nije bila motivirana nastaviti liječenje topiramatom, s obrazloženjem da „nema napadaje dvije godine i EEG nalazi su normalni“. Dolazi po drugo mišljenje. Na prvom pregledu u našoj bolnici spontano ne navodi problem „jutarnjih ruku“. Tek na upit potvrđuje da je to vrlo ljuti, a i ukućani joj prigovaraju što joj sve ispada iz ruku. Tijekom upoznavanja i u prvim minutama intervjua, djevojčica ima jasno uočljive, kratkotrajne mioklonizme perioralnih mišića. Posumnjali smo na JME i snimili EEG po sljedećem protokolu:

1. Digitalni polisomnografski video EEG (16- kanalni EEG uz EKG, EOG, EMG desni i lijevi deltoidni mišić).
2. Bolesnik je pod kontinuiranim nadzorom EEG tehničara, roditelj je prisutan.
3. Početak EEG snimanja u vrijeme uobičajenog odlaska na spavanje, uz depri-vaciju spavanja prethodne noći.
4. Provokacija buđenjem ujutro, snimanje u mirovanju, tijekom pokreta i tijekom kognitivnih i motoričkih zadataka, koji uključuju obje ruke (kutije i boce sa zatvaračima, igranje karata).
5. Primjena clobazama 0,5 mg/kg ako se zabilježe ponavljajući mioklonički trzaji.

Budući da postoji rizik dobivanja GTK napadaja, ovu tehniku snimanja primjenjujemo u strogo indiciranim slučajevima, radi postavljanja ili diferenciranja dijagnoze.

Interiktalni EEG nalaz bio je sljedeći: osnovna moždana aktivnost bila je normalna, uz rijetka i kratka, paroksizmalna izbijanja multiplih-polišiljaka te šiljak val kompleksa, 4-6 Hz, najjače izraženih u frontalnim regijama, kraćeg trajanja.

Iktalni nalaz bio je sljedeći: Na video snimci nakon jutarnjeg buđenja registrirani su mioklonički trzaji prstiju i obje šake, kojima su prethodila iktalna bilateralna, sinhrona, simetrična polišiljak-val izbijanja, 5-20 šiljaka, s karakterističnim „worm-like“ (crvolikim) ili „compressed capital W“ (stiješnjeno slovo W) s frekvencijama od 12-16 Hz. Amplitude šiljaka se povećavaju, najveće su iznad frontalnih regija, dosežu 200-300mV, trajanja dvije sekunde. Slijede spori valovi frekvencije

3-4 Hz i amplitude 200-350 mV, što rezultira polišiljak-val kompleksima, koji traju dulje nego MT-i, četiri sekunde (slika 1).

Po nalazu psihologa pacijentica je prosječnih intelektualnih sposobnosti uz blaže sniženu razinu motivacije za postignućem, niže razine intencionalnosti, blaže povišene anksioznosti. Nalaze se i emocionalno blaže konverzivne smetnje, simptomi straha i nekompetentnosti. Nalaz genotipizacije citokroma P-450 (CYP) i P-glikoproteina (MDR1) upućuje na intermedijarni metabolički fenotip za CYP2C9 i brzi metabolički fenotip CYP2C19 te intermedijarnu ekspresiju P-glikoproteina. Pri standardnim dozama mogu se očekivati umjereno povišene koncentracije lijekova supstrata CYP2C9.

Temeljem neurološke obrade dijagnosticiran je JME, savjetovan je uredan način života i nastavljane liječenje valproatom uz prethodno ordinirani topiramat. Tijekom četverogodišnjeg praćenja jutarnji mioklonizmi su se znatno prorijedili, slabijeg su intenziteta, ali potpuna kontrola napadaja nije postignuta, osobito u stresnim situacijama, pred ispit. Sad je studentica.

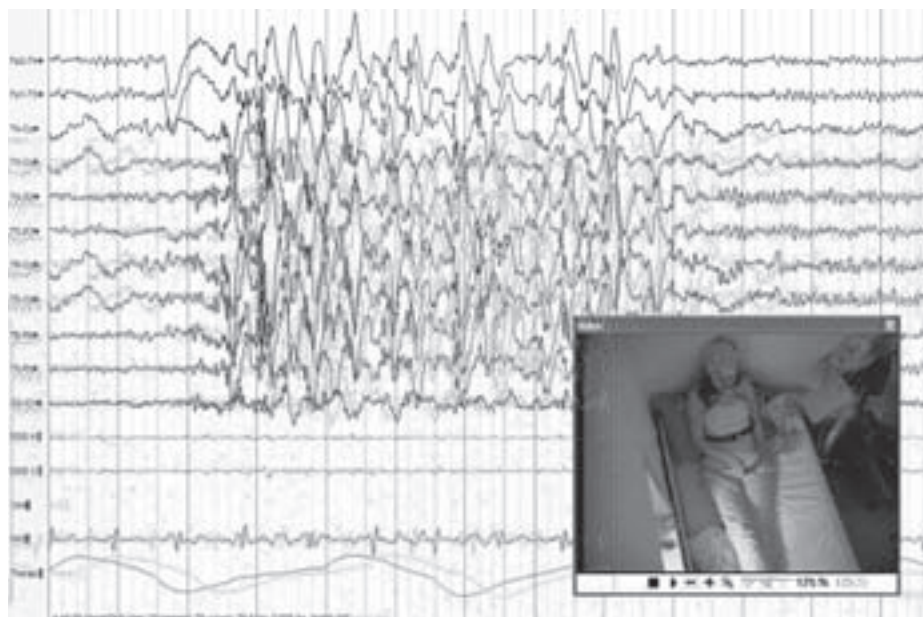
Drugi bolesnik je brat prve bolesnice. Na kontrolnom pregledu prve bolesnice, na ciljano pitanja o članovima obitelji, tada 18-godišnja sestra odgovara da njen mlađi brat otprilike nekoliko mjeseci učestalo trepće, kod kuće i u školi. U dijagnostičkoj obradi nalazimo da je riječ o 13,5-godišnjem neurološki zdravom dječaku. Videopoligrafskom EEG snimkom registriran je interiktalni i iktalni zapis s miokloničkim trzajevima ruku (slika 2) i apsans napadajima. Slikovne pretrage mozga nisu urađene.

Dijagnosticirali smo JME s mioklonizmima ruku i apsans napadajima. Na terapiji valproatom tijekom dvije i pol godine praćenja nije imao napadaje, interiktalni EEG je poboljšao. Bavi se športom, želi biti profesionalni nogometaš.

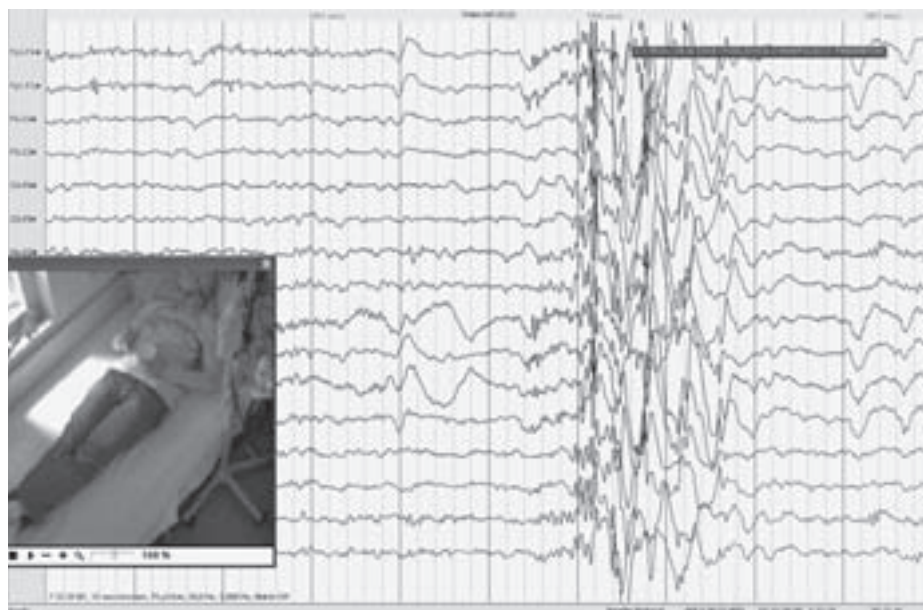
RASPRAVA

Naša bolesnica je dobila prvi (i jedini) GM s punih 14 godina u vrijeme popodnevnog buđenja, a mioklonične trzaje ruku nekoliko mjeseci prije. Kod brata bolesnice "treptanje" se javilo u dobi od 13,5 godina, a video EEG-om uz provokaciju buđenjem i manipulacijom predmetom, registrirani su ponavljani mioklonizmi ruku.

JME se javlja najčešće od 12.-18. godine, s vrhom pojavnosti oko 14. godine.



Slika 1. Video EEG uz metode provokacije (jutarnje buđenje i aktivna manipulacija predmetom objema šakama) snimljen mioklonički trzaj ruku uz iktalni EEG
Figure 1. Video EEG with provocation methods (morning awakening and active manipulation of objects with both hands) to record myoclonic hand jerks along with ictal EEG



Slika 2. Video EEG uz metode provokacije (jutarnje buđenje i aktivna manipulacija predmetom objema šakama) snimljen mioklonički trzaj ruku uz iktalni EEG
Figure 2. Video EEG with provocation methods (morning awakening and active manipulation of objects with both hands) to record myoclonic hand jerks along with ictal EEG

MT-i se javljaju kod djevojčica nešto ranije (od 12.-14. godine) nego kod dječaka (od 14.-16. godine), vjeruje se da je to ovisno o hormonalnoj maturaciji (8). U većini tipičnih slučajeva bolesnici „blijede“ prvi GM, kao i naša bolesnica, iako mjesecima prije postoje MT-i. Prvi veliki napadaj može biti provociran brojnim čimbenicima: deprivacijom spavanja (84%), alkoholom (51%), stresom (70%),

umorom, menstruacijom, rjeđe ukidanjem lijekova, lakim drogama, psihotropnim lijekovima (amitriptilin), pojačanom koncentracijom, iznimnom mentalnom i emocionalnom uzbuđenošću, zatim čitanjem, pisanjem i proprioceptivnom stimulacijom, videoigricama zbog svjetlosne stimulacije (8, 15, 16).

Sestra je imala tri vrste napadaja: jedan put GTK, učestale MT-e i rijetko (u

uzbuđenju) perioralni mioklonus. Brat je imao MT-e i tipične apsans napadaje. Većina bolesnika (58%) ima učestale MT-e i rijetke GTK-e. Trećina bolesnika ima sve tri vrste napadaja. GTK-i se javljaju obično nakon 1,3 do 3,3 godine nakon MT-a. Vjeruje se da neki bolesnici imaju samo MT-e te ostaju neotkriveni i neliječeni. Samo rijetki bolesnici imaju kombinaciju MT-a i TA-a (2,4%)(8, 15, 16). Kod JME-a se mogu javiti i druge vrste napadaja. Naša bolesnica je na prvom pregledu imala jasno uočljive, kratkotrajne mioklonizme perioralnih mišića tijekom pričanja. Wolfi Mayer (2000.) našli su u 23% bolesnika s JME-om perioralni refleksni mioklonus izazvan pričanjem. Može se jednostavno otkriti ako se duže razgovara s bolesnicima. To su većinom pojedinačni munjeviti oro-lingvalni -facijalni mioklonizmi. Istog su tipa kao oni karakteristični za primarnu epilepsiju kod čitanja. Kod epilepsije čitanja mioklonus je precipitiran glasnim i tihim čitanjem, a vrlo rijetko pričanjem. Ovi provocirajući faktori mogu upućivati na odnos između JME-a i refleksnih epilepsija, koje provocira računanje, pisanje, donošenje odluka, igranje šaha i karata (8).

Sestra i brat su prosječnog intelektualnog statusa. Sestra ima blaže izražene promjene osobnosti i emocionalnosti. JME nije povezan s neurološkim ili mentalnim propadanjem bolesnika. Neki bolesnici imaju „atraktivnu i nezrelu“ osobnost, s posljedičnim problemima u društvenoj integraciji, abnormalnim načinom života i nedostatnom suradljivošću u liječenju. Smatra se da bi to moglo biti povezano s disfunkcijom prefrontalnog korteksa (8, 15, 16). MR mozga sestre je uredan, a bratu nije urađen.

Klasične slikovne pretrage mozga (CT i MR) uredne su kod JME-a, pa se smatra da pretrage nisu potrebne. U novije vrijeme, uz primjenu sofisticiranih protokola MR-a, opisane su abnormalnosti cerebralne strukture (zamućenje sive tvari) u mezo-frontalnoj regiji, katkad udružene i s abnormalnom kortikalnom i subkortikalnom arhitekturom, dok je patološki mehanizam nepoznat (17, 18, 19).

Sestra i brat su imali tipični iktalni i interiktalni EEG nalaz uz fotoparoksizmalna izbijanja. Postojanje interiktalnih EEG promjena, paroksizmalna izbijanja multiplih polišiljaka te šiljak val kompleksa 2-4 Hz upućuje na dijagnozu JME-a, ali ju ne potvrđuje. Ova izbijanja

nisu patognomonična za JME, mogu se naći kod dječjih i juvenilnih apsans epilepsija (u 50% slučajeva), u epilepsijama s GM-om kod buđenja i drugim IGE-ima. Interiktalne promjene mogu se češće naći kad se snima rano ujutro, nakon deprivacije spavanja i hiperventilacije (8, 15, 16). Kod naše bolesnice prvi EEG nalaz bio je očitao kao žarišno promijenjen CPF uz paroksizmalnu dizritmiju. Žarišne se promjene mogu naći kod 15-50% bolesnika, u 29% slučajeva kod prvog EEG snimanja. To su asimetrična iktalna izbijanja, ili žarišni spori valovi, koji mijenjaju stranu od jednog do drugog snimanja ili kod istog snimanja. Dijagnoza žarišne epilepsije može se isključiti, jer su žarišne promjene udružene s generaliziranim izbijanjem šiljak, polišiljak vala (4-8). EEG u spavanju (noćnom ili popodnevnim), a posebno nakon provociranog buđenja, češće je abnormalan nego u budnosti. EEG promjene su jasnije tijekom dubokog spavanja, a nestaju tijekom REM-a. Cirkardijarna aktivacija EEG promjena ista je kao i napadaja (4-8, 15, 16). U sestri i brata je registriran u EEG-u fotoparoksizmalni odgovor polišiljak valova, a nalazi se u oko 30%-48% bolesnika s JME-om. Žene imaju dva puta češće fotoparoksizmalni odgovor nego muškarci. U fotosenzitivnih bolesnika s IFS-om mogu se izazvati MT-i, kao u naše bolesnice (8, 16). U brata je izolirano otvaranje-zatvaranje očiju aktiviralo poli šiljak-val izbijanja. U JME-u je učestalost kliničke fotosenzitivnosti znatno manja u prirodnom okruženju nego fotosenzitivnost u EEG laboratoriju (8).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Hipnagogni MT-i su učestali i normalni u mladim ljudima. Mioklonički trzajevi javljaju se i u drugim epilepsijama. Progredivne miokloničke epilepsije u adolescenciji manifestiraju se psihomotornim propadanjem (Laforajeva bolest, Unverricht-Lundborgova bolest). Epilepsija s mioklonoastatskim napadajima (Dooseov sindrom) počinje u ranom djetinjstvu, a i tip mioklonizama je različit. U čistim fotosenzitivnim idiopatskim epilepsijama MT-i se javljaju samo uz svjetlosnu stimulaciju: televizija, videoigre, intermitentnu sunčevu svjetlost i kontrastne uzorke. U primarnoj epilepsiji čitanja MT-a su ograničeni na mišić glave, provocirani su glasnim čitanjem (8, 14-16). U epileptičkim sindromima s miokloničkim apsansom (mioklonija očnih kapaka s ap-

sansom, perioralna mioklonija s apsansom) MT-i su udruženi u EEG-u s ritmičkim šiljak-val izbijanjima, 3 Hz/sek i s jasnom alteracijom svijesti. Dječja apsans epilepsija počinje ranije od JME-a i obilježena je učestalim, „piknoleptičkim“ ponavljanjima TA-a (pyknos-blizu spojeno). Diferencijalna dijagnoza JME-a i juvenilne apsans epilepsije (JAE) može značiti problem, obje počinju u pubertetskom razdoblju. JAE-a obilježavaju rijetki, „spanioleptički“ TA-i, GM-i se javljaju u većine bolesnika, a MT-i rijetko (8, 15, 16). Katkad se javljaju intermedijarni oblici koji imaju obilježja JMA-a, dječje i JAE i tada zaista postoji poteškoća u klasifikaciji. Diferenciranje JME-a i epilepsija s GM-om kod buđenja može biti problem. Ista je dob početka napadaja, cirkardijarna distribucija napadaja i provocirajući faktori. Diferencijalna dijagnoza je otežana, jer se u ovoj epilepsiji, prema definiciji Međunarodne komisije za klasifikaciju epilepsija ne isključuje postojanje MT-a i TA-a (8). Na dijagnozu JME-a tada može uputiti samo količina predominantnih MT-a i činjenica da GTK napadaju prethodi povećanje broja MT-a (8, 16).

LJEČENJE

Kontrola napadaja postiže se dvojako, primjerenim načinom života i dugotrajnom (čak doživotnom) primjenom anti-epileptičkih lijekova. Bolesnici trebaju izbjegavati deprivaciju spavanja (dugotrajne noćne zabave s fotostimulacijom), uzimanje alkohola, kofeina, teina, nagla buđenja, vožnju u ranim jutarnjim satima, osobito nakon nedovoljnog spavanja.

Lijek izbora je valproična kiselina, jer je učinkovita kod sve tri vrste napadaja u JME-u (MT, GTK i TA). U 85% bolesnika postiže se kontrola napadaja, uobičajena doza je 20-30 mg/kg, ali se preporučuju i niže doze s jednokratnim davanjem valproata produženog djelovanja. Valproati, nažalost, imaju dosta neželjenih nuspojava (pospanost, tremor, ataksija, alopecija, povećanje mase (kod 50-70% > 4 kg), u žena i trudnica: neredovite menstruacije, sindrom policističnih jajnika, smanjenje mineralizacije kostiju, malformacije fetusa (rascjep usne i nepca, defekt neuralne cijevi). Kod trudnica nije posve zabranjeno davati valproate, ali je potreban nadzor i dodavanje folne kiseline.

Lamotrigin bi mogao biti alternativa valproičnoj kiselini, osobito u žena reproduktivne dobi. Kontrola napadaja postiže

se u oko 76% bolesnika (8, 16), no u nekih bolesnika lamotrigin može dovesti do pogoršanja GTK napadaja (8). Kombinacija valproata i lamotrigina je učinkovita. Topiramat je djelotvoran u kombinaciji s valproatom, ali zbog kognitivnih nuspojava nije lijek izbora za bolesnike s JMA-om. Fenobarbiton i primidon su bili lijekovi izbora prije valproata. Alternativa valproatu mogu biti zonisamid i levitiracetam. Benzodiazepami su učinkoviti za MT-e, ali ne za GTK-e, mogu se dati bolesnicima koji imaju samo MT-e. Lorazepam i diazepam su učinkoviti kod epileptičkog statusa u JME-u. Lijekovi koje treba izbjegavati zbog mogućeg pogoršanja, osobito MT-a i TA-a su: karbamazepin, fenitoin, gabapentin, tiagabin i vigabatrin (8, 16).

EVOLUCIJA I PROGNOZA

Ranije se JME smatrao benignom epilepsijom. Međutim, češće prepoznavanje JME-a, sofisticirani neuroradiološki, neuropsihološki nalazi, česti relapsi nakon ukidanja lijekova, potreba dugotrajnog (čak doživotnog liječenja) malim jednokratnim dozama valproata pokazuju da JME nije benigna.

Liječenjem se postiže u 80-90% bolesnika dobra kontrola napadaja. Tijekom trudnoće i osobito nakon porođaja (zbog deprivacije spavanja) relapsi su česti. Nažalost, u oko 15% bolesnika JME postane farmakorezistentan, zbog više čimbenika: kašnjenja u dijagnosticiranju, neučinkovitog početnog liječenja, prisutnosti svih triju vrsta napadaja (62,5%) od svih rezistentnih JME-a), psihijatrijskih problema (58% od svih rezistentnih JME-a), slabe suradljivosti i neodgovornog načina života kod bolesnika s poremećajem osobnosti.

Moguće da je zakašnjelo adekvatno liječenje kod naše bolesnice dovelo do

slabije kontrole napadaja, jer nema druge čimbenike rizika za farmakorezistenciju.

ZAKLJUČAK

Obiteljska pojava JME-a je poznata. Prikazali smo sestru i brata sa svim oblicima JME-a, ali s različitim dijagnostičkim pristupom i shodno tome ishodu liječenja. Sestrin JME nije tijekom dviju godina prepoznat i liječen je topiramatom, koji nije bio lijek prvoga izbora za JME. Zakašnjelim dijagnosticiranjem sestrinog JME-a i kasnije započetim liječenjem valproatom postignuta je zadovoljavajuća, ali ne i potpuna kontrola miokloničkih napadaja u stresnim situacijama.

Bolesničin brat ciljano je tražen i otkriven, kratko vrijeme nakon pojave apsans napadaja. Mioklonički napadaji su otkriveni videopoligrafskim EEG snimanjem uz provokaciju buđenjem i manipulaciju predmetima. Rano započetim liječenjem napadaji su potpuno prestali.

Kad se GM napadaji jave u pubertetu, kod neurološki zdrave djece, potreban je poseban oprez u postavljanju dijagnoze, jer je više epileptičkih sindroma koje obilježava GM. Odgovarajućom klasifikacijom epilepsije i odgovarajućim liječenjem može se izbjeći stvaranje farmakorezistencije kod epilepsija, koje bi u tipičnom tijeku mogle biti benigne, kao što je to JME.

LITERATURA

1. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984;34:285-94.
2. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-59.
3. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32:672-6.
4. Lancman ME, Asconapé JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:302-6.
5. Aliberti V, Grünwald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal electroencephalographic abnormali-

ties in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:297-301.

6. So GM, Thiele EA, Sanger T, Schmid R, Riviello JJ Jr. Electroencephalogram and clinical focalities in juvenile myoclonic epilepsy. *J Child Neurol* 1998;13:541-5.
7. Atakli D, Sözüer D, Atay T, Baybas S, Arpacı B. Misdiagnosis and treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1998;7:63-6.
8. Tomas P, Genton P, Gelisse Ph, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. U: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. John Libbey and Co Ltd, 2002:335-55.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
10. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
11. Kinirons P, Rabinowitz D, Gravel M, Long J, Winawer M, Sénéchal G et al. Phenotypic concordance in 70 families with IGE-implications for genetic studies of epilepsy. *Epilepsy Res* 2008;82:21-8.
12. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 1997;6:1329-34.
13. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004;36:842-9.
14. Barišić N. Cerebralni napadaji i epilepsije/epileptički sindromi. U: *Pedijatrijska neurologija*. Barišić N, ur. Medicinska naklada Zagreb, 2009:204-94.
15. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-59.
16. Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy, Janz syndrome. U: Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Bladon medical publishing, Oxfordshire, 2005:308-20.
17. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Sisodiya SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999;122:2101-8.
18. de Nijs L, Léon C, Nguyen L, Loturco JJ, Delgado-Escueta AV, Grisar T, Lakaye B. Interacts with microtubules to regulate cell division and cortical. *Dev Nat Neurosci* 2009;12:1266-74.
19. Wong M. Juvenile myoclonic epilepsy: is it an idiopathic epilepsy caused by a malformation of cortical development? *Epilepsy Curr* 2010;10:69-71.

Summary

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GRAND MAL SEIZURES DURING PUBERTY IN NEUROLOGICALLY HEALTHY CHILDREN

Lj. Popović Miočinović, M. Mladin Čikara, K. Bošnjak Nađ

Epileptic syndromes that occur during puberty with grand mal (GM) seizures can present a diagnostic problem. The beginning of the disease is often marked by "big attack". Juvenile myoclonic epilepsy (JME) in puberty is first characterized by the occurrence of myoclonic jerks mostly in the hand, then by GM, and more rarely by typical absence seizures. The aim is to describe the course of the same disease, JME, in a sister and brother but with a different diagnostic approach, and consequently different therapeutic success. The sister was found to have a GM attack during afternoon nap at the age of 14 years. She was first diagnosed with partial epilepsy with secondary generalization and then with generalized epilepsy. During two years of treatment with topiramate, GM did not recur; routine EEG did not show any epileptiform changes and she was not motivated to continue treatment, so she sought a second opinion. Medical documentation revealed a permanently neglected problem of objects "falling out" of her hand in the morning, especially after sudden awakening or short sleep. We used video EEG with provocation methods (morning awakening and active manipulation of objects with both hands) to record myoclonic hand jerks along with ictal EEG. We diagnosed JME, introduced valproate as the first choice drug (several drug combinations were tried later), but control of myoclonic seizures was never achieved. We did targeted search for "small" seizures in other family members. Shortly thereafter, "blinking" episodes were noticed in the brother; then aged 13.5; myoclonic jerks in his hands were recorded by diagnostic evaluation and video EEG, and valproate therapy was introduced. Seizures were completely stopped. Epileptic syndrome did not manifest the full clinical picture. The GM seizures would have likely prevented the boy from pursuing his desired professional athlete career. In conclusion, undetected and for a long time inappropriately treated JME in the sister resulted in inability to achieve complete seizure control. In her brother, complete seizure control was achieved by early introduction of appropriate JME treatment.

Descriptors: DIAGNOSIS, DIFFERENTIAL; SEIZURES – diagnosis, therapy; PUBERTY; CHILD

Primljeno/Received: 18. 10. 2010.

Prihvaćeno/Accepted: 11. 1. 2011.