

Zespół Jeavonsa - od patofizjologii do leczenia

Jeavons syndrome - from pathophysiology to treatment

Zuzanna Niwińska 

Szpital Kliniczny im. Heliodora Świąćckiego UM w Poznaniu, Oddział Kliniczny Neurologii Dzieci i Młodzieży
DOI:10.20966/chn.2020.59.472

STRESZCZENIE

Zespół Jeavonsa (ZJ) to rzadki, genetycznie uwarunkowany zespół padaczkowy charakteryzujący się miokloniami powiek z upośledzeniem świadomości lub z jej zachowaniem. Napady mogą wystąpić pod wpływem fotostymulacji lub zostać wyindukowane przez pacjenta poprzez zamknięcie powiek. Mioklonie powiek stanowią główny typ napadów, ale zwykle są błędnie interpretowane lub przeoczone, dopóki nie rozwiną się inne typy napadów lub nie zostanie wykonane wideo-EEG. Najskuteczniejszymi lekami wydają się być kwas walproinowy i lewetyracetam, często jednak dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej. Duża różnica między wiekiem wystąpienia pierwszych objawów a postawieniem prawidłowego rozpoznania potwierdza fakt, iż choroba ta stwarza istotne problemy diagnostyczne.

Słowa kluczowe: zespół Jeavonsa, mioklonie powiek, napady nieświadomości

ABSTRACT

Jeavons syndrome (JS) is a rare genetically determined epilepsy syndrome characterized by eyelid myoclonia with or without absences. Seizures may occur under the influence of photostimulation or be induced by the patient by closing the eyelids. Eyelid myoclonia is the main type of seizures, but they are usually misinterpreted or overlooked until other seizure types develop or video-EEG is performed. The most effective drugs seem to be valproic acid and levetiracetam, however, drug-resistant epilepsy often develops. The large difference between the age of onset and correct diagnosis confirms that this disease poses serious diagnostic problems.

Key words: Jeavons syndrome, eyelid myoclonia, absences

WPROWADZENIE:

W roku 1977 P. M. Jeavons opisał napady padaczkowe pod postacią mioklonii powiek, której towarzyszyć mogą napady nieświadomości. Autor zakwalifikował zespół jako podtyp padaczki fotowrażliwej [1]. Wydaje się, że M. M. Radovici 1932 roku, wzmiankując o przypadku 20-letniego mężczyzny, u którego od 10 roku życia obserwowano „częste, spazmatyczne i rytmiczne mruganie powiekami z obracaniem i unoszeniem głowy w kierunku słońca”, spostrzegł tożsamą jednostkę chorobową [2]. W 2001 roku padaczka z miokloniami powiek z zaburzeniami świadomości lub bez, została po raz pierwszy włączona do raportu ILAE (Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej International League Against Epilepsy) jako samoograniczający się zespół z napadami typu uogólnionego [3]. W 2010 r. uznana została jako napady nieświadomości uogólnione z cechami szczególnymi [4]. W 2017 roku ILAE skategoryzowała ją jako typ napadów uogólnionych niemotorycznych (pod postacią napadów nieświadomości) z miokloniami powiek [5]. Niezależnie ZJ zaliczamy również do grupy padaczek odruchowych, w tym wypadku napady są prowokowane przez bodźce wzrokowe. Obraz w zapisie EEG sprowokowany stymulacją świetlną zależy od wieku i płci pacjenta oraz od sposobu wykonywania stymulacji; nieprawidłowości występują najczęściej u dzieci i młodzieży, zwłaszcza dziewcząt [6].

WYSTĘPOWANIE

ZJ może stanowić od 2,7% do 12,9% wszystkich genetycznie uwarunkowanych padaczek uogólnionych (ang. generalized epilepsies, GE), od 0,56% do 2,7% wszystkich padaczek [7-8] oraz nawet do 13% wszystkich padaczek z zaburzeniami świadomości. Wiek wystąpienia pierwszych objawów przypada na 2-14 rok życia, ze szczytem w 6-8 roku życia [9]. Wcześniejsze rozpoczęcie objawów (poniżej 10 r.ż.) predysponuje do rozwoju padaczki lekoopornej [10]. U wszystkich pacjentów stwierdza się fotowrażliwość, a u 20-50% obecność podobnych napadów w rodzinie [11]. Występowanie tego zespołu ma genetyczne uwarunkowanie [10-15]. Około dwukrotną przewagę wśród pacjentów stanowią kobiety [9], choć prace azjatyckich autorów wykazują znacznie bardziej wyrównane rozłożenie wśród płci [16]. Przebieg choroby u mężczyzn wydaje się być łagodniejszy [10-16]. U około ¼ pacjentów w wywiadzie występują drgawki gorączkowe [7].

Smith i wsp. w pracy z 2018 roku, w której analizowano 30 przypadków ZJ, wykazała, że wśród pacjentów objętych badaniem, rozpoznanie kliniczne było opóźnione o 9,6 lat od wystąpienia pierwszego napadu (5,8-13,4 lat). Chorzy diagnozowani byli wówczas w średnim wieku 17 lat (14,2-20,4 lat) [10]. W związku z powyższym możliwym wydaje się, że ZJ jest raczej niedodiagnozowany niż rzadko występujący [17].

OBRAZ KLINICZNY

Na obraz ZJ składa się triada objawów: napady padaczkowe pod postacią mioklonii powiek z napadami nieświadomości lub bez, fotowrażliwość oraz okoliczności wystąpienia napadów lub zmian napadowych w EEG, które prowokowane są przez zamknięcie powiek [9].

Mioklonie powiek stanowią najbardziej typową i charakterystyczną komponentę ZJ. Napady prowokowane są dobrowolnym, mimowolnym lub odruchowym zamknięciem powiek w oświetlonym pomieszczeniu, fotostymulacją (światłem stałym lub migoczącym) lub hiperwentylacją [9, 12]. Napady pojawiają się z maksymalnym opóźnieniem do 3 sekund od incydentu zamknięcia powiek. Obligatoryjnie pojawiające się mioklonie składają się z szybkich (8–10 Hz), symetrycznych, wyraźnych i rytmicznych szarpnięć powiek, którym towarzyszyć mogą odchylenia gałek ocznych lub głowy ku górze [18]. Epizody mogą powtarzać się wielokrotnie w ciągu dnia, nawet od 10 do 100 razy na dobę [7]. Brak napadów w zaciemnionych pomieszczeniach podkreśla istotny aspekt fotowrażliwości w tym zespole padaczkowym [13]. Napady padaczkowe pod postacią mioklonii powiek są z reguły odporne na leczenie. Objawy te mogą towarzyszyć pacjentowi przez całe życie [9]. Istnieją jednakże doniesienia, mówiące że u niektórych chorych mioklonie powiek mogą zaniknąć w okresie dojrzewania lub po nim [18].

Miokloniom powiek mogą towarzyszyć napady nieświadomości. Incydenty są krótkie, trwają przeważnie od 3 do 6 sekund i występują głównie po zamknięciu oczu, wiele razy dziennie. Zaburzenia świadomości w trakcie trwania mioklonii oraz bezpośrednio po nich mogą być krótkie. Z obserwacji wynika, że pacjenci przeważnie szybko uzyskują zdolność odpowiadania na proste pytania [13,18]. Częstość występowania napadów nieświadomości może zmniejszać się z wiekiem. W ZJ napady nieświadomości bez mioklonii powiek nie występują. Łagodniejsze epizody mioklonii powiek bez utraty świadomości stanowią najpowszechniejszą grupę napadów, stąd mogą być często przeoczone zarówno podczas badania neurologicznego, jak i przez samego pacjenta oraz jego rodzinę. Napadom mogą towarzyszyć szarpnięcia kończyn, choć te pojawiają się dość rzadko [9]. Nadwrażliwość na światło występuje prawie niezmiennie, chociaż jej ekspresja kliniczna i manifestacja w zapisie EEG zwykle zmniejsza się wraz z wiekiem i może poddawać się modyfikacji lekami przeciwpadaczkowymi [18].

Pacjenci są w stanie samodzielnie wyindukować napad, np. poprzez patrzenie na źródło światła lub powolne zamykanie powiek. Jednak na podstawie nagrań video-EEG i wywiadów Panayiotopoulos uważa, że napady samoindukowane pojawiają się rzadko [9]. Istnieje teza mówiąca, że część pacjentów z ZJ może odczuwać kompulsywną potrzebę samoindukowania napadów [2-9].

W pracy Capovilli wykazano, że u 77% pacjentów z ZJ poza napadami z miokloniami powiek występowały również napady toniczno-kloniczne [18]. Epizody te wywołane fotostymulacją lub występujące spontanicznie są prawdopodobnie nieuniknione w dłuższej perspektywie przebiegu

choroby. Ten typ napadów może pojawić się nawet z kilkuletnim opóźnieniem w stosunku do napadów mioklonii powiek [13]. Możliwe jest ich wywołanie szczególnie przez czynniki takie jak np. brak snu, stres, niepokój, infekcje, niesystematyczność stosowania leków, miesiączka, światło słoneczne, kąpiel, spożycie alkoholu, oglądanie telewizji [7,17]. Napady toniczno-kloniczne mogą powtarzać się z częstotliwością od comiesięcznej do corocznej, również w czasie snu. W połowie analizowanych przez Capovillę przypadków napady te utrzymują się pomimo leczenia przeciwpadaczkowego. Capovilla zauważył również, że częstość występowania napadów toniczno-klonicznych u części pacjentów zmniejszyła się po trzeciej dekadzie życia, a u niektórych całkowicie ustąpiły. [18]

Reyhani i Ozkara w pracy z 2020 roku, w której analizowano 32 przypadki ZJ, wykazały, że mioklonie powiek jako jedyny typ napadu, odnotowano tylko u jednego (3,1%) pacjenta. Dwudziestu dziewięciu pacjentów (90,6%) miało współwystępujące napady nieświadomości, dwudziestu pięciu (78,1%) towarzyszyły uogólnione napady toniczno-kloniczne, czternaścioro (43,7%) prezentowało dodatkowo napady miokloniczne, u jednego (3,1%) doszły napady atoniczne, a jeden pacjent (3,1%) demonstrował współwystępujące automatyzmy oralne. U siedmiorga (21,8%) chorych odnotowano drgawki gorączkowe w wywiadzie [17].

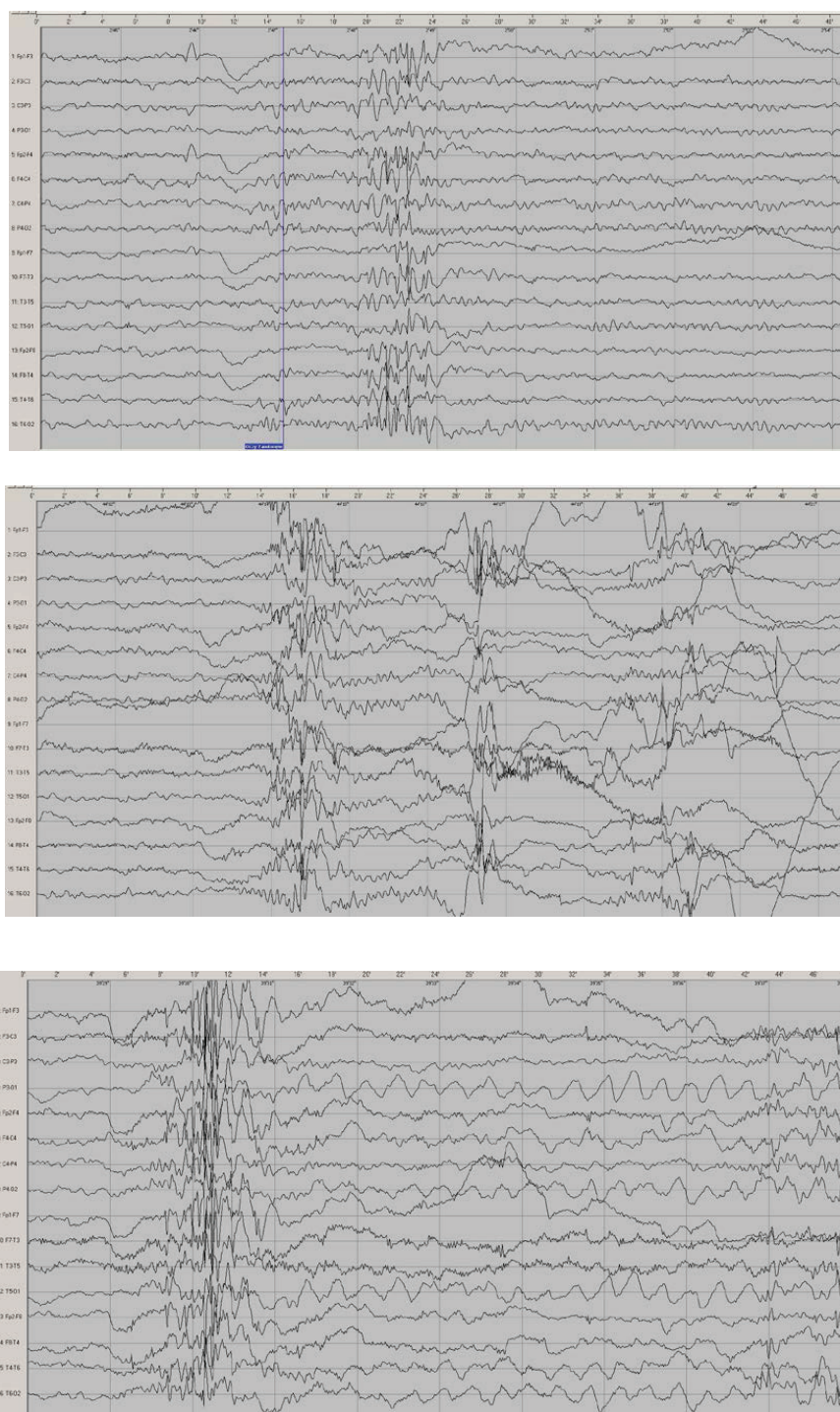
Istnieją doniesienia o współwystępowaniu ZJ z innymi zespołami padaczkowymi. W pracach wykazano, że mioklonie powiek z napadami nieświadomości lub bez mogą pojawiać się u pacjentów z młodzieńczą padaczką miokloniczną (ang. juvenile myoclonic epilepsy, JME) i innymi typami GE [7,19,20].

Badanie neurologiczne i funkcje poznawcze pacjentów są zazwyczaj prawidłowe [10,16]. Zgłaszano jednak przypadki współwystępowania ZJ z niepełnosprawnością intelektualną [7,21-23].

DIAGNOSTYKA

Wyniki badania neurologicznego i neuropsychologicznego u pacjentów z rozpoznaniem ZJ są zazwyczaj prawidłowe [7]. Tomografia magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI) mózgowia przeważnie nie ujawnia obecności patologii lub uwidacznia niespecyficzne dla etiologii padaczkowej nieprawidłowości strukturalne mózgu [10]. Wywiad okolicy porodowy oraz rozwój psychomotoryczny nie wykazują nieprawidłowości, choć opisywano pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną [17,18].

Najistotniejszym badaniem służącym rozpoznaniu ZJ jest rejestracja zapisu wideo-EEG w oświetlonym pomieszczeniu z zastosowaniem czynności zamykania powiek, fotostymulacji (światłem jednolitym lub migoczącym) lub hiperwentylacji [9,12]. W trakcie tak wykonywanego badania obserwujemy występowanie napadowej czynności wysokonapięciowych zespołów iglicy i wieloiglicy-fali o częstotliwości 3-6 Hz. Zamknięcie oczu w zaciemnionym pomieszczeniu nie wywołuje żadnych zmian w EEG [1,9,11,18]. Na ryc. 1 przedstawiono fragmenty zapisów EEG u 11-letniej pacjentki z ZJ, u której rozpoznano napady padaczkowe pod postacią mioklonii powiek z napadami nieświadomości.



Ryc. 1-3. Czynność podstawowa EEG prawidłowo zróżnicowana przestrzennie, składająca się w odprowadzeniach ciemieniowo-potylicznych z rytmu alfa 8 Hz o amplitudzie do 80 μ V, z grup fal theta 6-7 Hz o podobnej amplitudzie oraz z serii niskonapięciowego rytmu beta. Na tym tle rejestrują się uogólnione wyładowania napadowe w postaci serii wysokonapięciowych zespołów wieloglicy z falą wolną, wieloglic, zespołów fali ostrej z falą wolną, zespołów iglicy z falą wolną, fal ostrych, iglic oraz fal wolnych. Hiperwentylacja nasila wyżej opisane zmiany. W czasie badania wideo-EEG podczas próby zadawania pytań obserwowano napady w postaci mioklonii powiek z obecnością uogólnionych zmian napadowych o morfologii jak wyżej opisano.

Fig. 1-3. Correctly spatially differentiated basic EEG function, consisting in parieto-occipital leads of the alpha 8 Hz rhythm with amplitude up to 80 μ V, of theta wave groups 6-7 Hz with similar amplitude, and of a series of low-voltage beta rhythms. Against this background, generalized paroxysms are recorded in the form of a series of high-voltage multi-spike slow wave complexes, multi-spikes, sharp wave and slow wave complexes, slow wave spike complexes, sharp waves, spikes and slow waves. Hyperventilation exacerbates the changes described above. During video-EEG, while trying to ask questions, eyelid myoclonia seizures were observed with the presence of generalized seizure lesions of morphology as described above.

Odpowiedź fotonapadowa w EEG obecna jest u wszystkich nieleczonych pacjentów z ZJ. Podczas snu zapis EEG zazwyczaj jest w normie, choć pojawić się mogą uogólnione zespoły iglica-fala. We śnie wyładowania te są krótsze i nieprzekładające się na występowanie jakichkolwiek manifestacji klinicznych [9].

Zapis spoczynkowy EEG w większości przypadków wykazuje prawidłowy tylny dominujący rytm alfa z zachowaną reakcją zatrzymania [24]. W międzynapadowym zapisie EEG widoczne mogą być uogólnione iglice i zespoły wieloiglica-fala, głównie w obszarach przednich [7]. U niektórych pacjentów opisano także ogniskowe wyładowania padaczkowe w tylnych obszarach mózgu [11, 25]. Na morfologię wyładowań międzynapadowych może wpływać zmiana stosowania leków przeciwpadaczkowych, może się ona także zmieniać wraz z wiekiem. Capovilla opisał przypadek chorego, u którego na przestrzeni lat obraz EEG zmienił się jedynie w zakresie zmniejszenia amplitudy iglic [18].

U pacjentów z ZJ w odprowadzeniach potylicznych obserwuje się wzmożoną aktywność w zakresie rytmu alfa. Należy ją odróżnić od łagodnego wariantu wysokoamplitudowej aktywności rytmu alfa, która reprezentuje normalny rytm tła czuwania. Aktywność ta związana jest z zamknięciem oka i może trwać 1–2 sekund i rozprzestrzeniać się na obszary czołowe [24]. Tylnie dominujące wyładowania zdają się występować częściej u kobiet [11,16].

W pracy Viravan u 10 z 12 pacjentów (83%) z ZJ objętych badaniem, stwierdzono uogólnione wyładowania padaczkowe charakteryzujące się rozproszonymi zespołami iglica-fala o wysokiej amplitudzie i wieloiglicami lub zespołami iglica-fala o częstotliwości 3,5–5 Hz, trwającymi dłużej niż 1 sekundę bez manifestacji jakichkolwiek objawów klinicznych. Krótkie uogólnione wyładowania padaczkowe poniżej 1 sekundy obserwowano u 7 na 10 pacjentów [24].

Czołowe wyładowania padaczkowe mają wyższą amplitudę w porównaniu z wyładowaniami w innych regionach. Ich występowanie staje się bardziej prawdopodobne u mężczyzn z ZJ. [16]

Chociaż ZJ zaliczany jest do typu GE, ogniskowe nieprawidłowości obserwuje się 31–66% pacjentów [17,24,25].

PATOFIZJOLOGIA/PATOMECCHANIZM

Na podstawie objawów wywołanych zamknięciem powiek oraz nadwrażliwością na światło, wysoce prawdopodobna wydaje się teza, że kora potyliczna odgrywa istotną rolę w patofizjologii tego zespołu. Giráldez i Ser-ratosa w 2015 r. opisali pacjenta ze zdiagnozowanym ZJ, u którego występowały napady padaczkowe wywodzące się z płata potylicznego indukowane przerywaną stymulacją świetlną [17,26]. Inne badanie wykazało znaczące zmniejszenie fizjologicznej aktywności alfa nad płatem potylicznym u pacjentów z ZJ łącznie z nieobligatoryjnie występującą obniżoną czynnością stwierdzoną w aktywowanych obszarach [27].

Z drugiej strony pobudzenie korowego ośrodka skojarzonego spojrzenia w bok zlokalizowanego w korze pła-

tów czołowych (8. pole wg Brodmanna) odpowiadało za pionowe ruchy gałek ocznych, a jeśli bodziec pozostawał przedłużony, pojawiała się retropulsja głowy, co jest zgodne z cechami napadów w ZJ [17,28].

Badanie przeprowadzone na 50 pacjentach z ZJ wykazało, że ruch gałek ocznych ku górze obserwowano u 14 z 32 pacjentów z dominującymi czołowymi wyładowaniami oraz tylko u jednego z 18 pacjentów z dominującymi wyładowaniami potylicznymi [16].

Wykazano, że we wrażliwość zamknięcia oczu zaangażowana jest kora wzrokowa, wzgórze oraz połączenia płata czołowego, a także, przy nadmiernym pobudzeniu płatów potylicznych, zobrazowano wpływ odmiennej aktywności mózgu w szlakach kontroli ruchu oczu oraz ich zamykania [30]. Uważa się, że punkt spustowy napadu znajduje się w korze czołowej lub potylicznej. Impuls wywodzący się z jednego z tych płatów rozprzestrzenia się do innych obszarów mózgu poprzez szlaki transkorowe lub wzgórzo-korowe, przekształcając się z napadu częściowego w napad uogólniony [16,30,31].

GENETYKA

Napady pod postacią mioklonii powiek z napadami nieświadomości lub bez są uwarunkowane genetycznie. Rodzinne występowanie ZJ potwierdzone jest u 20–50% pacjentów [10–15]. ZJ jest prawdopodobnie heterogennym pod względem dziedziczenia zespołem genetycznym. Zwrócono uwagę na skopiowanie wariantu numerycznego chromosomu 15q26 oraz na częstość unikalnych zmian w obrębie genu CHD2 (z ang. chromodomain helicase DNA binding protein 2). CHD2 był jedynym wspólnym genem spośród dotychczas odnotowanych przypadków padaczek fotowrażliwych z delecją w ramieniu długim w regionie chromosomu 15q26.1 [10]. Częstość występowania zmienności CHD2 była najwyższa w ZJ w porównaniu z innymi zespołami padaczkowymi z fotowrażliwością [10,32]. Duże nadzieje pokłada się w kolejnych badaniach nad mutacjami genu CHD2 i fotowrażliwością z nimi związanymi. Wówczas dowiemy się więcej o patofizjologii i być może będziemy w stanie opracować nowe docelowe metody leczenia tej światłoczułej padaczki [33].

Pomimo braku cech dysmorficznych, u części pacjentów (15 z 18), biorących udział w badaniu Capovilli, wykonano badanie kariotypu o wysokiej rozdzielczości lub porównawczą hybrydyzację genomową macierzy (CGH) z powodu obecności zaburzeń poznawczych. Ponadto 10 pacjentów zbadano również pod kątem łamliwego chromosomu X, zespołu Angelmana i zespołu Retta. Jednak badania genetyczne nie wykazały nieprawidłowości we wszystkich tych przypadkach [18].

Aby zrozumieć rolę, jaką genetyka odgrywa w ZJ potrzebne są dalsze badania. Pokłada się duże nadzieje w testach genetycznych, tj. wykorzystanie paneli genetycznych w kierunku padaczki. Być może dopiero sekwencjonowanie całego genomu przyniesie nam odpowiedź [10]. Znając podstawy molekularne, być może będziemy w stanie lepiej sklasyfikować tę światłozależną genetycznie uwarunkowaną padaczkę [7].

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

Napady padaczkowe pod postacią mioklonii powiek z napadami nieświadomości często bywają niezauważone przez pacjenta i jego rodzinę. Przez lekarzy bywają mylone z typowymi napadami nieświadomości lub z rytmicznym bądź przypadkowym zamykaniem oczu, często obserwowanym w innych postaciach GE z napadami nieświadomości. Mioklonie powiek mogą wystąpić w początkowej fazie uogólnionych wyładowań iglica-fala w typowych napadach dziecięcej padaczki z napadami nieświadomości (z ang. childhood absence epilepsy, CAE). Należy zwrócić uwagę, iż w ZJ ruch powiek przypomina szybkie mruganie, a gałki oczne odchylają się zazwyczaj ku górze, w przeciwieństwie do subtelnego „migotania” powiek, które można zobaczyć podczas typowego napadu nieświadomości, kiedy gałki oczne zwrócone są na wprost. W przeciwieństwie do innych padaczek światłoczułych, gdzie napady indukowane zostają migoczącym światłem, pacjenci z ZJ wrażliwi są również na jasne, niemigoczące światło. Spory problem diagnostyczny stanowi również samoindukcja napadów [9].

Sama obecność mioklonii powiek nie wystarcza do zdiagnozowania tego zespołu padaczkowego, ponieważ może on również występować w padaczkach objawowych, w których występują objawy opóźnienia rozwoju, trudności w nauce, deficyty neurologiczne oraz nieprawidłowy obraz mózgowia w tomografii rezonansu magnetycznego i nieprawidłowości zapisu w spoczynkowym EEG [7,9].

ZJ jest często błędnie diagnozowany jako tiki ruchowe mięśni twarzy, czasami przez wiele lat. Uporczywe, częste, napadowe, niecharakterystyczne dla mioklonii i klonii ruchy powiek można odróżnić wykonując badanie wideo-EEG, nie obserwując wówczas typowych dla ZJ zmian [7,9].

Terapia lekami przeciwpadaczkowymi może również nasilić liczbę i zmodyfikować morfologię napadów, dlatego tak istotne jest szybkie postawienie prawidłowej diagnozy, przed włączeniem leczenia [9].

Diagnostyka ZJ i ostateczne rozpoznanie jest utrudnione ze względu na występowanie napadów padaczkowych z miokloniami powiek i zaburzeniami świadomości także w przypadku JME, co podkreślono w badaniu Caraballo [7].

W rozpoznaniu różnicowym oprócz powyżej wymienionych zespołów i objawów należy również wziąć pod uwagę napady ogniskowe, padaczki potyliczne, mioklonie niepadaczkowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne i schorzenia okulistyczne.

LECZENIE

ZJ jest trudny do leczenia i zwykle utrzymuje się do wieku dorosłego, z tego powodu najistotniejszym zaleceniem jest unikanie czynników wyzwalających napady [12]. Należy preferować leki przeciwpadaczkowe, które są skuteczne w tłumieniu napadów padaczkowych będących efektem fotowrażliwości. Jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się stosowanie kwasu walproinowego lub lewetyracetamu [34,35]. Skuteczne mogą okazać się benzodiazepiny, zwłaszcza klonazepam, a także fenobarbital oraz lamotrygina. Istnieje również doniesienie o skuteczności

leczenia lakozamidem w monoterapii [36]. Przy braku skuteczności monoterapii kwasem walproinowym albo lewetyracetamem zaleca się rozważanie leczenia łącznie dwoma tymi lekami. Etosuksymid przez niektórych badaczy [37,39] nie jest zalecany w monoterapii ze względu na ryzyko współwystępowania uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, ale może być stosowany jako lek dodany drugiego lub trzeciego rzutu. Zastosowanie kwasu walproinowego, lewetyracetamu, lamotryginy, etosuksymidu w różnych konfiguracjach u pacjentów objętych badaniem Smith i wsp. okazało się skuteczne w redukcji liczby napadów o ponad 50% u 20-41% pacjentów nim objętych [10].

Mimo prowadzonego leczenia u wielu osób z ZJ rozwija się padaczka lekooporna, w której przy stosowaniu leków przeciwpadaczkowych w odpowiednich dawkach, napady mioklonii powiek oraz toniczno-kloniczne nadal utrzymują się [18]. W badaniu Smitha padaczka lekooporna występowała u 80% (24/30) pacjentów z ZJ, z czego ośmiu pacjentów w sposób minimalny odpowiedziało na leczenie. 21,8% chorych podawało w anamnezie drgawki gorączkowe [10]. Warto również pamiętać, że wczesny wiek pojawienia się pierwszych objawów (poniżej 10. rż) predysponuje do rozwoju padaczki lekoopornej [10,39].

W skład alternatywnych metod leczenia wchodzi: dieta ketogenna, zmodyfikowana dieta Atkinsa, LGIT (dieta o niskim indeksie glikemicznym), które w badaniu Smitha zredukowały znacząco ilość napadów u odpowiednio 2 z 3 pacjentów objętych leczeniem dietą ketogenną oraz 3 z 6 pacjentów, u których włączono pozostałe wspomniane diety [10].

Przy braku skuteczności leczenia lekami przeciwpadaczkowymi, powinno rozważyć się wszczęcie stymulatora nerwu błędnego [9]. Badanie Reyhani i Özkara z 2020 roku wykazało, że u jednego na trzech pacjentów z VNS wystąpiła redukcja napadów, lecz czas potrzebny na osiągnięcie maksymalnego poziomu redukcji napadów rozciąga się na okres kilku lat [17], a metoda może mieć zastosowanie u pacjentów powyżej 12 r.ż. [40].

Obiecującą metodą elektrostymulacyjną wydaje się być zastosowanie obustronnej głębokiej stymulacji mózgu (DBS) w zakresie jądra brzuszno-bocznego i śródblaszkowego wzgórze. W jednorazowo opisanym przypadku z 2019 r. uzyskano zmniejszenie liczby napadów pod postacią napadów nieświadomości u pacjenta z ZJ z 60 na 10 w ciągu doby [41].

Uważa się, że ZJ utrzymuje się przez całe życie. W konsekwencji, pacjenci ci będą prawdopodobnie leczeni zarówno przez epileptologów dziecięcych, jak i dorosłych [7].

PODSUMOWANIE

ZJ jest rzadkim, jednorodnym zespołem padaczkowym bez wyraźnej granicy oddzielającej go od innych typów genetycznie uwarunkowanych padaczek uogólnionych (z ang. genetic generalized epilepsies, GGE). Mioklonie powiek są głównym typem napadów, ale bywają błędnie interpretowane lub przeoczone, dopóki nie zostaną wykonane wideo-EEG. Częstotliwość występowania napadów może ulec zmniejszeniu lub nawet całkowicie ustąpić wraz z wiekiem lub

po włączeniu farmakoterapii. Ponadto ogniskowe nieprawidłowości w EEG nie są rzadkie w tym uogólnionym typie padaczki, co może również utrudnić diagnostykę różnicową. Oszacowanie prawdziwej chorobowości ZJ nie jest łatwe do ustalenia i prawdopodobnie jest ona znacznie wyższa niż podawana w piśmiennictwie. Rozpoznanie ZJ stanowi wyzwanie, szczególnie u dorosłych pacjentów. W przypadku chorych dorosłych poddanych odpowiedniemu leczeniu z cechami elektroklinicznymi zgodnymi z ZJ, brak niektórych wykładników zespołu nie powinien bezpośrednio wykluczać jego rozpoznania. Pacjentów tych należy monitorować, pod kątem zademonstrowania pozostałych objawów. Przyszłe badania kliniczne i genetyczne pomogą lepiej wyjaśnić ten odrębny i rzadki rodzaj padaczki.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Jeavons P.M.: Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev. Med. Child Neurol.* 1977; 19: 3–8.
- [2] Radovici M.M., Misirlou V.L., Gluckman M.: Epilepsie reflexe provoquée par excitations optiques des rayons solitaires. *Revue Neurologique* 1932; 1: 1305-1308.
- [3] 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.
- [4] Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., et al.: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676–685.
- [5] Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al.: Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530.
- [6] Zifkin B.G., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.: Reflex epilepsy and reflex seizures of the visual system: A clinical review; *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 2000;2:129-136.
- [7] Caraballo R.H., Fontana E., Darra F., et al.: A study of 63 cases with eyelid myoclonia with or without absences: type of seizure or an epileptic syndrome. *Seizure* 2009; 18: 440-445.
- [8] Fournier-Goodnight A.S., Gabriel M., Perry M.S.: Preliminary neurocognitive outcomes in Jeavons syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015; 52 (Pt A): 260-263.
- [9] Panayiotopoulos C.P.: *A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, London, 2007, 453-457.
- [10] Smith K.M., Youssef P.E., Wirrell E.C., et al.: Jeavons syndrome: Clinical Features and Response to Treatment, *Pediatr. Neurol.* 2018; 86: 46-51.
- [11] Zawar I., Knight E.M.P.: An Overview of the Electroencephalographic (EEG) Features of Epilepsy with Eyelid Myoclonia (Jeavons Syndrome), *The Neurodiagnostic Journal*, 2020; 60: 2, 113-127.
- [12] Steinborn B.: *Neurologia wieku rozwojowego*, PZWL Warszawa 2017, 372.
- [13] Adachi M., Inoue T., Tsuneishi S., et al.: Eyelid myoclonia with absences in monozygotic twins, *Pediatrics International* 2005; 47: 343–347.
- [14] Yang T., Liu Y., Liu L., et al.: Absence status epilepticus in monozygotic twins with Jeavons syndrome. *Epileptic Disord.* 2008; 10: 227–230.
- [15] Sadleir L.G., Vears D., Regan B., et al.: Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia.* 2012; 53: 2141–2148.
- [16] Wang X.L., Bao J.X., Liang-Shi J.X., et al.: Jeavons syndrome in China. *Epilepsy Behav* 2014; 32: 64-71.
- [17] Reyhani A., Özkara Ç.: Pitfalls in the diagnosis of Jeavons syndrome: a study of 32 cases and review of the literature, *Epileptic Disord* 2020; 22: 281-290.
- [18] Striano S., Capovilla G., Sofia V., et al.: Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 5:15-19.
- [19] Yalçın A.D., Forta H., Kiliç E.: Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2006; 15: 359-365.
- [20] Beaumanoir A., Gastaut H., Naquet R.: Reflex seizures and reflex epilepsies. *Medecine & Hygiene, Geneve* 1989: 193-200.
- [21] Scuderi C., Musumeci S.A., Ferri R., et al.: Eyelid myoclonia with absences in three subjects with mental retardation. *Neurol Sci.* 2000; 21: 247-250.
- [22] Ogura K., Maegaki Y., Koeda T.: EEG evaluation of fixation-off sensitivity in eyelid myoclonia with absences. *Pediatr Neurol.* 2005; 33: 142-145.
- [23] Sevgi Demirci E.B., Saygi S.: Unusual features in eyelid myoclonia with absences: a patient with mild mental retardation and background slowing on electroencephalography. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 442–445.
- [24] Viravan S., Go C., Ochi A., et al.: Jeavons syndrome existing as occipital cortex initiating generalized epilepsy, *Epilepsia* 2011; 52: 1273-1279.
- [25] Topaloglu Tuac S., Yalcinkaya C., Demirbilek V.: Jeavons syndrome: 12 cases. *Epilepsi* 2017; 23: 72-76.
- [26] Giraldez B.G., Serratos J.M.: Jeavons syndrome as an occipital cortex initiated generalized epilepsy: further evidence from a patient with a photic-induced occipital seizure. *Seizure* 2015; 32: 72-74.
- [27] Giuliano L., Mostile G., Fatuzzo D., et al.: Abnormal visual sensitivity in eyelid myoclonia with absences: evidence from electrocortical connectivity and non-linear quantitative analysis of EEG signal. *Seizure* 2019b; 69: 118-124.
- [28] Kaiboriboon K., Luders H.O., Miller J.P., et al.: Upward gaze and head deviation with frontal eye field stimulation. *Epileptic Disord* 2012; 14: 64-68.
- [29] Vaudano A.E., Ruggieri A., Tondelli M., et al. The visual system in eyelid myoclonia with absences. *Ann Neurol* 2014; 76: 412-427.
- [30] Nar Senol P., Tezer F.I., Saygi S.: Eyelid myoclonia seizure in adults: an alternate look at the syndrome paradox. *Epilepsy Behav* 2015; 45: 265-270.
- [31] Takahashi S., Yamamoto S., Tanaka R., et al.: Focal frontal epileptiform discharges in a patient with eyelid myoclonia and absence seizures. *Epilepsy Behav Case Rep* 2015; 4: 35-37.
- [32] Galizia E.C., Myers C.T., Leu C., et al.: CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain.* 2015; 138: 1198–1207.
- [33] Sosa R.B., Nangia S., Photosensitivity and CHD2 Variants: *Pediatric Neurology Briefs* 2015; 29: 66.
- [34] Parissis D., Ioannidis P., Karacostas D.: Levetiracetam as alternative treatment in Jeavons syndrome. *J Neurol Sci.* 2014; 341: 147-149.
- [35] Striano P., Sofia V., Capovilla G., et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia.* 2008; 49: 425-430.
- [36] Zawar I., Franic L., Knight EP, Response to lacosamide monotherapy in a patient with medically refractory Jeavons syndrome: a case report and review of the literature, *Epileptic Disord* 2020; 22 (5): 643-647.
- [37] Tenney JR, Glauser TA. The Current State of Absence Epilepsy: Can we have your attention? *Epilepsy Currents* 2013; 13: 135-140.
- [38] Vrielynck P. Current and emerging treatments of absence seizures in young patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 963-975.
- [39] Incorpora G. Sofia V. Pavone P. Biondi R. Barone B. Parano E. Clinical heterogeneity in eyelid myoclonia, with absences, and epilepsy. *Eur J Pediatr.* 2002; 161: 175-177.
- [40] Greenberg M.S.: *Handbook of Neurosurgery* 9th Edition, Georg Thieme, New York, Stuttgart, Delhi, Rio de Janeiro 2019, 1678.
- [41] Kokkinos V., Urban A., Sisterson N.D., et al.: Responsive Neurostimulation of the Thalamus Improves Seizure Control in Idiopathic Generalized Epilepsy: A Case Report. *Neurosurgery*, 2020;87: 578–583.

Adres do korespondencji:

Zuzanna Niwińska, Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego UM w Poznaniu, Oddział Kliniczny Neurologii Dzieci i Młodzieży
ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
e-mail: zuzanna.niwinska@gmail.com