

Artículo de presentación de casos clínicos

Síndrome de Janz: Reporte de un Caso Clínico en Ecuador
Janz Syndrome: Clinical Case Report in Ecuador.

Juan Fernando Pupiales Paucar* Susana Margoth López Chipantasi** Maiwa Jessica Chela Tualombo***
Víctor Manuel Pérez Rumipamba****

*Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0002-1822-9271>

**Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0002-7945-8772>

***Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0003-0651-8751>

****Universidad Nacional de Chimborazo. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0002-7176-4038>

juanpupiales20@gmail.com

Recibido: 15 de septiembre del 2021

Revisado: 22 de septiembre del 2021

Aceptado: 30 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: El Síndrome de Janz o Epilepsia Mioclónica Juvenil se inicia generalmente en la pubertad o adolescencia, tiene una etiología idiopática-hereditaria que presenta sacudidas mioclónicas, crisis generalizadas tónico-clónicas que se producen por la privación del sueño, la ingesta de alcohol entre otras. Se han reportado pocos casos a nivel internacional dando un estimado de 1 caso por cada 1000-2000 personas, actualmente no hay casos reportados en Ecuador, esto debido a que en muchos casos esta enfermedad es infra diagnosticada. El tratamiento de elección es el Ácido Valpróico aunque se ha evidenciado que el tratamiento con Levetiracetam ha dado buenos resultados.

Objetivo: Describir un caso clínico de una paciente joven, que presenta Epilepsia Mioclónica Juvenil analizando las características clínico-electroencefalográficas y enfatizar en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados: Se presenta un caso clínico de una paciente femenina de 24 años con antecedentes patológicos de Mioclonias esenciales de los brazos desde los 16 años de aparición esporádica la cual acude a médico particular quien prescribe Ácido Valpróico 500 mg vía oral 2 veces al día con aparente mejoría, a los 4 años posteriores, aparece un episodio de convulsión tónico clónica generalizada, este mismo episodio se repite por 9 ocasiones durante 2 años, actualmente en tratamiento con Levetiracetam 2000 mg vía oral cada día.

Conclusiones: Se puede concluir que el Síndrome de Janz es una patología de difícil diagnóstico, que es importante realizar una adecuada historia clínica que permita orientar un tratamiento adecuado logrando una adecuada calidad de vida y evitando complicaciones innecesarias en los pacientes.

Palabras clave: Síndrome, Epilepsia, Convulsiones, Mioclonía, Diagnóstico, Adolescente.

Abstract

Introduction: Janz Syndrome or Juvenile Myoclonic Epilepsy generally begins in puberty or adolescence, it has an idiopathic-hereditary etiology that presents myoclonic jerks, generalized tonic-clonic seizures that are produced by sleep deprivation, alcohol intake, among others. . Few cases have been reported internationally, giving an estimated 1 case per 1000-2000 people, currently there are no cases reported in Ecuador, this because in many cases this disease is underdiagnosed. The treatment of choice is Valproic Acid, although it has been shown that treatment with Levetiracetam has given good results.

Objective: Describe a clinical case of a young patient who presents Juvenile Myoclonic Epilepsy, analyzing the clinical-electroencephalographic characteristics and emphasize the need for an adequate diagnosis and treatment.

Material and methods: Retrospective descriptive study, clinical case presentation.

Results: A clinical case of a 24-year-old female patient with a pathological history of essential myoclonus of the arms from the age of 16 with sporadic appearance is presented, who visits a private doctor who prescribes Valproic Acid 500 mg orally 2 times a day with apparent improvement, 4 years later, an episode of generalized tonic clonic seizure appears, this same episode is repeated 9 times during 2 years, currently being treated with Levetiracetam 2000 mg orally every day.

Conclusions: It can be concluded that Janz Syndrome is a pathology that is difficult to diagnose and that with proper treatment there is a favorable response to the different anticonvulsants, achieving an adequate quality of life

Key words: Syndrome, Epilepsy, Seizures, Myoclonus, Diagnosis, Adolescent

Introducción.

De acuerdo a la International League Against Epilepsy se define a los síndromes epilépticos como un conjunto de uno o más tipos de epilepsias que comparten tanto signos, síntomas y alteración en exámenes complementarios, dentro de los síndromes epilépticos del escolar y adolescente se encuentra la epilepsia mioclónica juvenil, que fue descrita desde 1957 por el profesor Janz el mismo que lo denominó “el pequeño mal impulsivo” debido a las sacudidas mioclónicas que presentaban los pacientes (1), además la Epilepsia Mioclónica Juvenil forma parte de las epilepsias generalizadas idiopáticas (2) (3).

Llama la atención la baja incidencia en la población, siendo probable la presencia de 1 caso por cada 1000 – 2000 personas por año, sin embargo, no resulta del todo certero debido al infra diagnóstico de dicho síndrome asociado a su difícil diagnóstico; de allí la importancia del reporte de caso clínico y la necesidad de mayor investigación, ya que una inadecuada terapéutica puede desencadenar en complicaciones (4), esta enfermedad comprende del 5 al 10% de todos los tipos de epilepsias (3) (5).

A nivel de América Latina se ha encontrado que la mutación de la mioclonina (EFHC1) “relacionado con EMJ” se ha encontrado en el 9-20% de las familias México - Americanas, pero solo en el 3% de las familias japonesas con este trastorno, esto podría orientar hacia un componente de raza y etnias en donde la Epilepsia Mioclónica Juvenil es más frecuente dentro de la población americana (6). Genéticamente, la EMJ tiene una herencia poligénica o monogénica autosómica dominante, hasta el momento se han relacionado 29 loci cromosómicos y se han identificado variaciones en varios genes (CACNB4, CASR, GABRA1, GABRD, CLCN2,

SLC2A1 y EFHC1), además de microdeleciones cromosómicas en 15q13.3, 15q11.2 y 16p13.11 que se asocian a EMJ, la región 22q11.22 también se ha relacionado con alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas, que van desde la epilepsia hasta la esquizofrenia las mismas que comparten alteraciones de la conducta, déficit de atención, hiperactividad (7) (8) . Sin embargo, la mayoría de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tienen mutaciones en EFHC1 la misma que codifica una proteína que participa en la corticogénesis durante el desarrollo cerebral (9). Los familiares de primer grado tienen un mayor riesgo de epilepsia con hasta un 6% de ser afectados que otros familiares de segundo o tercer grado (10) (11).

La Epilepsia Mioclónica Juvenil es un síndrome que aparece en la pubertad, y se caracteriza por crisis con sacudidas mioclónicas irregulares, arrítmicas, únicas o repetidas, bilaterales, de predominio en miembros superiores, y que pueden determinar una caída brusca en algunos pacientes, con frecuencia se agregan crisis mioclónicas generalizadas y, en menor proporción ausencias esporádicas (12).

Las crisis ocurren habitualmente poco después del despertar, y son desencadenadas por la privación del sueño (13). El EEG muestra complejos de punta – onda y polipunta – onda generalizada, rápida, frecuentemente irregular; no existe una correlación de fase entre las puntas electroencefalografías y las sacudidas, además frecuentemente los pacientes son fotosensibles (12). Aunque los hallazgos de las neuroimágenes pueden ayudar a dilucidar algún tipo de trastorno cerebral relacionado a EMJ, se necesita una relación con las manifestaciones clínicas del paciente para tener un diagnóstico definitivo (14). Se comunica el caso de una paciente adulta joven sin hijos con crisis epilépticas tónico clónicas

generalizadas con diagnóstico de Síndrome de Janz con deseo genésico por lo que se decidió administrar Levetiracetam; ya que en relación al tratamiento hay varios medicamentos antiepilépticos que se usan como por ejemplo, Carbamazepina, Ácido Valproico, Lamotrigina, Levetiracetam, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MRHA) indicó que el valproato no debe ser prescrito a niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren, debido a sus efectos adversos teratogénicos (15) (16).

En el Ecuador, no hay registro estadístico de la Epilepsia Mioclónica Juvenil, tampoco hay estudios o revisiones bibliográficas donde se dé a conocer esta enfermedad.

En América Latina son escasos los estudios sobre la EMJ, sin embargo en el año 2002 se realizó un seguimiento a 13 pacientes venezolanos cuya edad promedio fue de 14 años y el tiempo de seguimiento fue de 9 años que reunían todos los criterios diagnósticos de esta enfermedad en donde el cuadro clínico se caracterizaba por sacudidas mioclónicas matutinas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, las mismas que se presentaron en vigilia, especialmente al despertar que iniciaron tratamiento con Ácido Valpróico demostrando mejoría de los síntomas (17) (18), este estudio demuestra la importancia de un diagnóstico adecuado ya que el desconocimiento o infravaloración del cuadro clínico, puede generar dudas diagnósticas y tratamientos inapropiados para este síndrome.

La importancia de esta infra diagnosticada y poco comprendida enfermedad radica en que tanto los pacientes como su entorno familiar y social conozcan que con un tratamiento adecuado pueden lograr una buena calidad de vida, teniendo en cuenta que en la revisión de varios estudios a largo plazo que examinan los resultados farmacológicos, indican la necesidad de iniciar el tratamiento farmacológico de manera oportuna (14,15).

Existen pocos datos estadísticos reportados de este síndrome en Ecuador y Latinoamérica, por esto la importancia de iniciar publicaciones y estudios que ayuden con el avance etiológico y genético que permitan un diagnóstico y tratamiento precoz.

Objetivo: Describir un caso clínico de una paciente joven, que presenta Epilepsia Mioclónica Juvenil analizando las características clínico-electroencefalográficas y enfatizar en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados

Se trata de una paciente femenina de 24 años de edad, mestiza, no refiere antecedentes patológicos familiares, alergias no refiere, antecedentes patológicos personales refirió, desde los 17 años, presencia de mioclonías de las extremidades superiores, sobre todo de la extremidad superior derecha de etiología idiopática, acompañadas de cefaleas de gran intensidad, de carácter frecuente, que se presentaban con mayor frecuencia cuando existía privación del sueño; por lo que en esa ocasión acudió a facultativo quien indico realización de electroencefalograma el mismo que reporto anormalidad epileptiforme focal frontal izquierdo, por lo que inició tratamiento con Ácido Valpróico en dosis de 500 mg vía oral 2 veces al día, durante 3 años, con lo que se obtuvo adecuada respuesta con cese de mioclonías durante un año por lo que se decide suspender toma de ácido valpróico.

Sin embargo cuatro años más tarde, la paciente acude al servicio de emergencia de un establecimiento de salud en compañía de familiar quien refiere como motivo de consulta pérdida de conocimiento relacionada a aparente crisis tónico clónico generalizada sin causa aparente, dicha crisis se acompañó de revulsión ocular, hipersalivación, movimientos involuntarios y espasmódicos que tuvo una duración de 1 a 2 minutos con posterior pérdida de conciencia, al recuperar la conciencia el familiar de la paciente refirió que se encontraba desorientada y con cefalea de gran intensidad, por lo que decidieron acudir a dicho establecimiento de salud, en el cual se le práctico exámenes de laboratorio los cuales fueron normales, se realizó una Resonancia Magnética con contraste (figura 1 y 2).

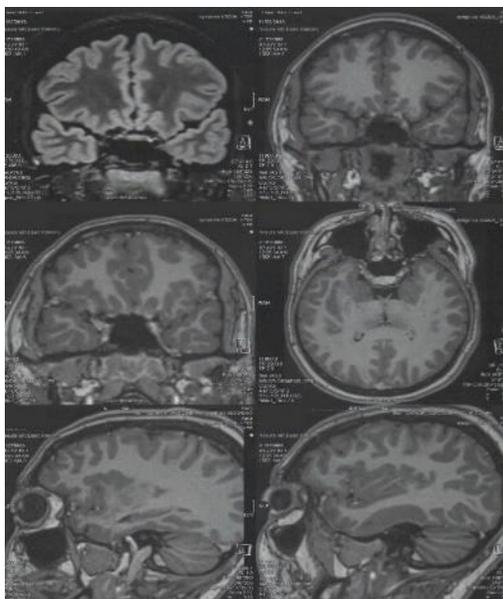


Figura 1. Resonancia Magnética de Cerebro Simple/Contrastado
Fuente: Historia Clínica de la Paciente

Resultado:
Pequeños focos de gliosis en sustancia blanca en su cortical frontal bilateral.
Impresiona existir aumento de la cortical por la circunvolución temporal y media, inferior y parahipocámpicas bilateral de predominio izquierdo, a descartar probable Displasia cortical.
Espacio perivascular es amplio en ganglios de la base.

Figura 2. Informe de Resonancia Magnética
Fuente: Historia Clínica de la Paciente

El tratamiento administrado fue hidratación por vía intravenosa más analgesia con paracetamol para posterior valoración por el servicio de neurología, quien solicitó un Electroencefalograma en donde se pudo apreciar un patrón de poli-puntas casi simétricas y de alta frecuencia seguidas de ondas lentas de baja frecuencia sobre todo en la región frontal izquierda (figura 3).

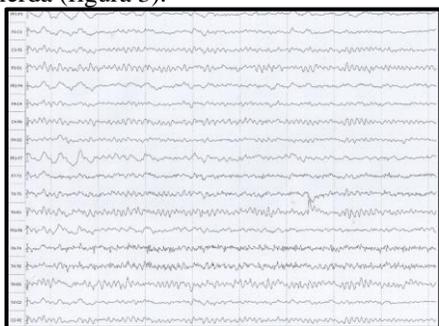


Figura 3. Electroencefalograma
Fuente: Historia Clínica de la Paciente

Se da seguimiento a la paciente por 3 meses durante los cuales vuelve a presentar una nueva crisis tónico-clónica generalizada por lo que se inicia levetiracetam 500 mg vía oral cada día, evitando el uso de ácido valproico debido a su efecto teratogénico se continuó seguimiento durante 2 años en los cuales han aparecido nuevas crisis tónico-clónicas generalizadas sumando un total de 9 hasta la actualidad, además de intensos dolores de cabeza y de privación del sueño.

Se llega al diagnóstico definitivo de Síndrome de Janz, tomando en cuenta los antecedentes patológicos personales de mioclonías de la extremidad superior derecha además de las crisis tónico-clónicas, de los intensos dolores de cabeza y de los exámenes de imagen practicados, actualmente recibe tratamiento permanente con levetiracetam de 2000 mg vía oral cada día, dejando de presentar dichas crisis desde hace aproximadamente 7 meses, además de medidas no farmacológicas como son; ejercicio físico mínimo 30 minutos diarios, dieta saludable a base de proteínas y vegetales, descanso nocturno adecuado de 7 a 8 horas.

Discusión

Pocos son los estudios que se conocen sobre esta enfermedad, a nivel mundial se ha ido descubriendo el componente genético es así que en México se identificó una mutación en el cromosoma 6p11-p12 y en el locus p-21 en las personas sujetas de estudio, en cambio en Londres se registró la mutación en el cromosoma 15 y en el gen de la subunidad 7 de la acetilcolina, posteriormente un estudio francocanadiense considera que la epilepsia mioclónica juvenil presenta mutación en el gen GABRA1 del cromosoma 5q34, esta diversidad de mutaciones genéticas según las poblaciones objeto de estudio hacen considerar la realización de más estudios que permitan aclarar la influencia genética que tiene esta enfermedad (2) (19).

En el presente caso, los hallazgos presentes en la Resonancia Magnética y en el electroencefalograma así como el antecedente patológico personal de mioclonías, además de la edad de la paciente, nos hacen pensar en el Síndrome de Janz ya que se diferencia de otros tipos de epilepsia que empiezan desde la infancia, dato característico ya que la paciente presentó su primera crisis tónico-clónica a la edad de 24 años de edad, ya que en la actualidad se conoce que la EMJ es un conjunto de trastornos caracterizados por una hiperexcitabilidad sincrónica anormalmente bilateral de las redes tálamo-

corticales y transcorticales (7) (20), y el cuadro clínico es caracterizado por sacudidas mioclónicas de las extremidades superiores, que ocurren después del despertar, acompañado de crisis convulsivas de tipo tónico-clónicas (21) (22), como es el caso de la paciente del presente caso clínico.

En cuanto al diagnóstico según Aydin Z. y col., los hallazgos de la resonancia magnética han demostrado evidencias de disfunción talámica y cortical frontal, que se extiende hacia la región occipital (23), esta disfunción talámica ocasiona una hiperexcitabilidad que ayuda a la cortical a mantener la susceptibilidad epiléptica (24), como es el caso de la paciente quien en su resonancia magnética presento aumento de la cortical sobretodo en la circunvolución temporal y media, inferior y parahipocámpicas bilateral de predominio izquierdo.

Caçõ G. y col. manifiesta que las crisis de ausencia y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas pueden ocurrir en 50 a 80% de los pacientes y se consideran relativamente fáciles de controlar (25), esto difiere de un metaanálisis realizado por Stevelink R. y col., en el cual se incluían 3311 pacientes con antecedentes de EMJ se demostró que cerca del 16-37% fueron refractarios al tratamiento esto tras evaluar las crisis convulsivas en un periodo de tiempo de entre 1 a 5 años, conllevando a individualizar el tratamiento a cada tipo de paciente según su edad, antecedentes patológicos y tolerabilidad al tratamiento farmacológico (26), en el caso de la paciente las convulsiones tónico-clónicas se han presentado por periodos relativamente cortos, por lo que ha sido necesario ir incrementando la dosis del levetiracetam.

Con respecto al tratamiento las guías del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (NICE) del Reino Unido sobre el diagnóstico y el tratamiento de las epilepsias incluyeron recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la EMJ. Se recomendó el valproato de sodio como tratamiento de primera línea, y lamotrigina, levetiracetam y topiramato se consideraron de primera línea si el valproato de sodio no era adecuado o tolerable debido a sus efectos teratogénicos, sobretodo en mujeres con deseo genésico (27), en cambio un estudio realizado por Wilmshurst J. y col., se demostró que el levetiracetam, presento amplias ventajas, especialmente en pacientes en edad fértil, en pacientes con epilepsia y espectro autista, la tasa de interrupción debido a eventos adversos fue baja (0-12%) (4). Por otro lado, hay que tomar en

cuenta los efectos adversos que pueden ser, aumento de peso causado por el valproato, la irritabilidad y agresión causadas por el levetiracetam y el sarpullido causado por la lamotrigina. Además de los mareos, dolores de cabeza, náuseas, etc. que son efectos adversos frecuentes de los antiepilépticos (28), cabe mencionar que la paciente ha presentado varios efectos adversos los más frecuentes han sido mareos, náuseas, irritabilidad, depresión, los mismos que han ocasionado una disminución en la calidad de vida. El manejo de la EMJ en mujeres en edad fértil debe incluir intervenciones en el estilo de vida, evitando la falta de sueño y dar seguimiento a un embarazo planificado (16).

Actualmente hay evidencia de nuevos medicamentos como el brivaracetam que se ha convertido en un fármaco eficaz y bien tolerado en niños afectados por epilepsias farmacorresistentes y está aprobado para el tratamiento de las epilepsias focales pediátricas, se han reportado respuestas positivas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil lo que ha despertado el interés en el uso de este fármaco, no solo como tratamiento adyuvante sino también en regímenes de monoterapia para algunos tipos de epilepsia, aunque hacen falta más estudios que indiquen la eficacia de este medicamento (29) (30).

Según Stevelink R. y col., la remisión a largo plazo de las crisis es más favorable de lo que se creía, pero depende de varios factores para conseguir una remisión completa entre los cuales se menciona que el paciente no tenga convulsiones de ausencia, comorbilidades psiquiátricas, antecedentes de epilepsia de ausencia infantil que progrese a EMJ, convulsiones y descargas electroencefalográficas epileptiformes precipitadas por tareas complejas guiadas por la cognición, como por ejemplo jugar al ajedrez, escribir o dibujar y la edad temprana al inicio de la epilepsia, estos factores son predisponentes de crisis refractarias (26) (31), una retirada tardía en la cuarta o quinta década de la vida, puede aumentar las posibilidades de suspensión exitosa del fármaco antiepiléptico sin la presencia de recaídas, sin embargo se necesita de más estudios que comparen el manejo del fármaco antiepiléptico en pacientes con EMJ (32). Finalmente el manejo de estos pacientes debe ser individualizado y es importante realizar una historia clínica completa para lograr un diagnóstico adecuado que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes y que no se les proporcione medicamentos innecesarios (33) (34), al ser una enfermedad poco común a nivel

mundial es indispensable que los casos diagnosticados se publiquen científicamente lo cual permita conocer la incidencia de este raro síndrome tanto en Ecuador como a nivel mundial.

Conclusión

En conclusión las características observadas en la paciente así como su antecedente patológico personal dan como diagnóstico el Síndrome de Janz, siendo útil recordar que es un caso atípico que de acuerdo a la recopilación de información se puede determinar que es una patología de difícil diagnóstico, además que los estudios de neuroimagen no son indispensables y solo se deben realizar en aquellos en los que la enfermedad sea atípica como el caso clínico presentado y que con el tratamiento adecuado existe una respuesta favorable, siendo el de primera línea el ácido valpróico; sin embargo, en pacientes con deseo genésico los diferentes estudios han demostrado que el levetiracetam resulta útil para el control de las convulsiones.

Consideraciones éticas

En el presente reporte de caso se contó con el consentimiento informado de la paciente, facilitando así la realización del mismo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores

Referencias Bibliográficas

1. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Encyclopedia of Movement Disorders*. 2021 Aug 11;95–7.
2. Alva-Moncayo E. Síndromes epilépticos en la infancia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(1):37–44.
3. Sánchez-Zapata P, Zapata-Berruecos JF. Clinical and psychosocial factors associated with seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Revista de Neurología*. 2019 Dec 1;69(11):453–60.
4. Caldera D, Burneo J. Epilepsia mioclónica juvenil. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2018 Dec;
5. Uchida CGP, De Carvalho KC, Guaranha MSB, Guilhoto LMFF, De Araújo Filho GM, Wolf P, et al. Phenotyping juvenile myoclonic epilepsy. Praxis induction as a biomarker of unfavorable prognosis. *Seizure*. 2015 Nov 1;32:62–8.
6. Selph J, Sen S. Juvenile Myoclonic Epilepsy . *MedScape*. 2016 Jun 24;

7. Daghani M, Lahbib S, Fradj M, Sayeb M, Kelmami W, Kraoua L, et al. TOP3B: A Novel Candidate Gene in Juvenile Myoclonic Epilepsy? *Cytogenetic and Genome Research*. 2018 Apr 1;154(1):1–5.
8. Fanella M, Frascarelli M, Lambiase C, Morano A, Unolt M, Liberati N, et al. Myoclonic epilepsy, parkinsonism, schizophrenia and left-handedness as common neuropsychiatric features in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2020 Mar 1;57(3):151–9.
9. Striano P, Nobile C. The genetic basis of juvenile myoclonic epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2018 Jun 1;17(6):493–5.
10. Wandschneider B, Centeno M, Vollmar C, Symms M, Thompson PJ, Duncan JS, et al. Motor co-activation in siblings of patients with juvenile myoclonic epilepsy: an imaging endophenotype? *Brain*. 2014 Sep 1;137(9):2469–79.
11. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy – A long-term observational study. *Epilepsy Research*. 2014 Dec 1;108(10):1817–24.
12. Braga P, Alexopoulos A. Epilepsia Mioclónica Juvenil. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2013;13:5–12.
13. Xu L, Guo D, Liu Y yan, Qiao D dan, Ye J yi, Xue R. Juvenile myoclonic epilepsy and sleep. Vol. 80, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2018. p. 326–30.
14. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. Vol. 49, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 36–41.
15. Brodie MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016 Jun 2;16(6):681–8.
16. Serafini A, Gerard E, Genton P, Crespel A, Gelisse P. Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Patients of Child-Bearing Potential. *CNS Drugs* 2019 33:3. 2019 Feb 11;33(3):195–208.
17. Peña J, Montiel Nava C, González S, Hernández F, Medrano E. Epilepsia mioclónica juvenil: estudio de 13 pacientes venezolanos. *Medula*. 2003;20–4.
18. Cao B, Tang YY, Li JP, Zhang X, Shang HF, Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research*. 2013 Oct 1;106(3):370–7.
19. Walsh J, Thomas RH, Church C, Rees MI, Marson AG, Baker GA. Executive functions

- and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2014 Jun 1;35:72–7.
20. Wolf P, Yacubian EMT, Avanzini G, Sander T, Schmitz B, Wandschneider B, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. Vol. 114, *Epilepsy Research*. Elsevier; 2015. p. 2–12.
21. Uchida CG, de Carvalho KC, Guaranha MS, Guilhoto LM, de Araújo Filho GM, Yacubian EM. Prognosis of Juvenile myoclonic epilepsy with eye-closure sensitivity. *Seizure*. 2018 Nov 1;62:17–25.
22. Syvertsen M, Selmer K, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Jan 1;90:122–8.
23. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. Vol. 44, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 48–52.
24. Assenza G, Lanzone J, Dubbioso R, Coppola A, Boscarino M, Ricci L, et al. Thalamic and cortical hyperexcitability in juvenile myoclonic epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2020 Aug 1;131(8):2041–6.
25. Cação G, Parra J, Mannan S, Sisodiya SM, Sander JW. Juvenile myoclonic epilepsy refractory to treatment in a tertiary referral center. *Epilepsy and Behavior*. 2018 May 1;82:81–6.
26. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *European Journal of Neurology*. 2019 Jun 7;26(6):856–64.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Epilepsies: diagnosis and management | Guidance | NICE. 2012 Jan 11;
28. Syvertsen M, Fløgstad I, Enger U, Landmark CJ, Koht J. Antiepileptic drug withdrawal in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019 Feb 1;139(2):192–8.
29. Tulli E, Cara G Di, Iapadre G, Striano P, Verrotti A. An update on brivaracetam for the treatment of pediatric partial epilepsy. <https://doi.org/10.1080/1465656620211921151>. 2021;22(11):1387–95.
30. Verrotti A, Grasso EA, Cacciatore M, Matricardi S, Striano P. Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021 Jan 1;143(1):19–26.
31. Smith A, Syvertsen M, Pal DK. Meta-analysis of response inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 May 1;106.
32. Viloría Alebesque A, Bellosta Diago E, Santos Lasaosa S, Mauri Llerda JA, Viloría Alebesque A, Bellosta Diago E, et al. Epilepsia mioclónica juvenil: pronóstico a largo plazo y retirada de tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2020;43(1):43–9.
33. Greenberg DA, Stewart WL. Remind me again what disease we are studying? A population genetics, genetic analysis, and real data perspective on why progress on identifying genetic influences on common epilepsies has been so slow. *Progress in Brain Research*. 2014 Jan 1;213(C):199–221.
34. PM L, M M, SJ H, H Y, J J. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009 Nov;50(11):2377–89.