

Síndrome de Jeavons

Josefina de la Jara-Matte^{1,2}, Perla David-Galvez^{1,2}, Carmen Morales-Serrano^{1,2}

ABSTRACT

Jeavons syndrome is a type of generalized idiopathic epilepsy (GIE) that presents during childhood and has been described since 1977. The triad of eyelid myoclonias with brief absences, photosensitivity and generalized polyspike-wave or spike-wave EEG discharges 3-6 Hz defines it. Its prevalence among idiopathic generalized epilepsies vary from 7.3% to 12.9%, and it goes from 2.5 to 2.7% among all patients with epileptic disorders. The etiology has a genetic basis in common with GIE, but more studies are needed. The main clinical manifestation, which can be self-induced, is eyelid myoclonias with brief absences and concomitant upward deviation of the eyes and head triggered by light. In some cases, it can associate with generalized tonic-clonic seizures and can even present epilepticus status. Its differential diagnosis is varied, including other types of GIE, tics and developmental disorders. The diagnosis is difficult because in some cases the eyelid myoclonias can be unnoticed, so a video EEG is required to see them, and also there can be an overlap with other epileptic syndromes, like myoclonic juvenile epilepsy. The treatment is a challenge and usually requires avoiding the triggers and the association of more than one antiepileptic drugs. It is important to know this syndrome in order to have a high clinical suspicion that allows us to make a diagnoses and timely treatment.

Keywords: *Jeavons syndrome, eyelid myoclonia, generalized idiopathic epilepsy, absence.*

RESUMEN

El síndrome de Jeavons es un tipo de epilepsia idiopática generalizada (EIG) de presentación en la infancia y descrita desde 1977. Se define por la triada de crisis mioclónicas palpebrales con o sin ausencias breves asociadas, fotosensibilidad y descargas electroencefalográficas tipo poliespigas o poliespigas ondas de 3-6 Hz. La prevalencia dentro de las crisis epilépticas idiopáticas generalizadas es de entre un 7.3 – 12.9%, y en todos los pacientes epilépticos, de entre un 2.5-2.7%. Su etiología tendría una base genética, en común con las EIG, pero aún faltan mayores estudios en este aspecto. Dentro de sus manifestaciones clínicas tenemos las mioclonías palpebrales acompañadas de ausencias leves y retropulsión de los ojos con desviación de la mirada hacia arriba, que se gatillan con la presencia de luz, son fotosensibles y se pueden autoprovocar. En algunos casos, se pueden asociar a crisis tipo tónico-clónico generalizadas y pueden presentar hasta status epiléptico. Su diagnóstico diferencial es variado, en donde encontramos desde otros tipos de EIG, hasta tics y trastornos del desarrollo. Su diagnóstico es difícil ya que en muchos casos las mioclonías palpebrales son sutiles y se requiere de un video EEG para evidenciarlas, y en otros se traslapa con otros síndromes epilépticos, como la epilepsia mioclónica juvenil. En cuanto a su tratamiento éste es difícil y generalmente requiere tanto de evitar los factores gatillantes como la asociación farmacológica. Es importante conocer este síndrome, para así tener una alta sospecha clínica y poder de esta

1. Clínica Dávila.

2. Universidad de Los Andes

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 1-10-2017. Aceptado: 21-11-2017.

manera realizar el diagnóstico y terapia oportunamente.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Jeavons (SJ) o epilepsia ausencia con mioclonías palpebrales (EAMP) fue descrito por primera vez en 1977 por Jeavons, quien describió las mioclonías palpebrales acompañadas de ausencias como un tipo diferente de epilepsia fotosensible. Luego, en el año 2010 la ILAE reconoció las mioclonías palpebrales como un tipo de convulsión, y en el año 2015 reconoció el síndrome de Jeavons como una entidad propia.¹ Desde entonces se han descrito numerosos casos clínicos, con sus manifestaciones, características electroencefalográficas y respuesta a tratamiento. Aun así es un síndrome subdiagnosticado, debido a que en parte sus crisis pueden ser sutiles, a que no existe la sospecha diagnóstica y a que en ciertos casos se requieren medios avanzados para diagnosticarlo, como lo es el video EEG. Es por esto que es importante revisar y actualizar la experiencia clínica que se tiene sobre síndrome de manera constante.

DEFINICIÓN

El síndrome de Jeavons se define por una triada de síntomas que incluyen mioclonías palpebrales que se pueden acompañar de breves episodios de ausencia, descargas electroencefalográficas tipo poliespiga y poliespiga onda de 3-6 Hz, que se manifiestan al cerrar los ojos, y fotosensibilidad.² Se clasifica como un tipo de epilepsia idiopática generalizada (EIG), que presenta manifestaciones clínicas y electroencefalográficas propias que se desencadenan luego del cierre palpebral al estar en un ambiente luminoso.³ Existen tres síndromes en los que predominan las mioclonías palpebrales y las ausencias, los cuales son la epilepsia con mioclonías palpebrales (EMA), la epilepsia mioclónica facial con ausencias y la epilepsia ausencia con mioclonías palpebrales (EAMP o Sd Jeavons).³

EPIDEMIOLOGÍA

En cuanto a su epidemiología, la prevalencia dentro de las crisis epilépticas idiopáticas generalizadas es de entre un 7.3 – 12.9%, y de entre un 2.5-2.7% en todos los pacientes epilépticos. Este tipo de epilepsia es tan común como la epilepsia mioclónica juvenil pero se encuentra subdiagnosticada. La edad de presentación varía entre los 2 a 14 años, con una media de 6.5 +/- 2.5 años. La razón hombre: mujer varía de 1.25 a 3.2 a 4.1: 1.³

ETIOLOGÍA

Se encuentra genéticamente determinada y la predisposición familiar y concordancia es alta. Para que el síndrome se manifieste se requiere de predisposición genética, el cierre palpebral lento y la presencia de luz.³ Se han descrito casos de SJ en gemelos monocigotos, y en una de estas familias status de ausencia típica en ambos hermanos. El status de ausencia es mucho menos frecuente en EAMP que en las mioclonías periorales y se asocian a factores desencadenantes, como por ejemplo la interrupción del tratamiento con FAE.⁴

Se han planteado ciertos locis en cromosomas específicos como posibles responsables de la etiología genética de las EIG, los cuales estarían en los cromosomas 8q24, 14q23, 9q32-q33 y 10q25-q26. En una familia de origen chino se planteó el compromiso de un loci en el cromosoma 11 q22.1-23.3. Diferentes genes se asocian a este tipo de epilepsias y se traslapan entre sí, por ejemplo, mutaciones en el gen CLCN2 (canal de cloro tipo 2), pueden causar el fenotipo de diferentes formas de EIG. Está claro que en la etiología de la EIG influyen factores genéticos, pero debido a su compleja herencia, habría muchos genes asociados.⁵

Al parecer en el SJ la corteza orbitofrontal, occipital y circuitos subcorticales envolviendo el tálamo jugarían un rol importante en la fisiopatología. La corteza frontal visual tiene un rol

crítico en el cierre ocular voluntario, desencadenando en la corteza occipital y los circuitos subcorticales la propagación de los ataques observados en el EEG.³

En la población occidental se han reportado casos de pacientes que presentan descargas epileptiformes predominantemente occipitales o frontales, seguidas de descargas generalizadas tanto en el EEG ictal como interictal. Sin embargo, no se encuentra claro si existen diferencias clínicas entre éstos. Bajo esta pregunta se realizó un estudio clínico en China donde se observó que en los pacientes en que se producían descargas predominantemente frontales éstos eran en su mayoría hombres y clínicamente presentaban mioclonías palpebrales asociadas a desviación de la mirada hacia arriba y/o ausencias. Mientras que los pacientes que presentaron descargas predominantemente occipitales eran en su mayoría mujeres, quienes presentaron solo mioclonías palpebrales, sin desviación de la mirada ni ausencias, excepto cuando hubo generalización hacia el lobo frontal. Cabe destacar que en esta población oriental la relación hombre:mujer fue de 1:1, mientras que en la población occidental se ha descrito el doble de prevalencia en la población femenina que masculina. En cuanto a la edad de presentación, los con descargas predominantemente frontales fue en promedio a los 8 años mientras que en el grupo con predominancia occipital fue a los 5.8 años. Para los pacientes con descarga de predominio frontal, lo característico de su EEG ictal e interictal es el inicio frontal uni o bilateral con ondas punta u ondas lentas seguidas de descargas generalizadas. El compromiso del lobo frontal tendría un papel fundamental en la patogénesis del síndrome de Jeavons, la estimulación de la corteza orbito-frontal puede causar movimientos contralaterales o bilaterales de los ojos como se observa en ciertos pacientes. Se ha propuesto la existencia de una red epileptica en donde a partir de una descarga focal, a través de un circuito tálamo cortical, se producirían descargas epilepticas generalizadas. En el caso del SJ tanto la corteza

frontal como occipital actuarían como puntos focales de descarga para luego generalizarse a través de circuitos talamocorticales o transcorticales. Se requieren más estudios, pero podríamos estar hablando de diferentes fenotipos de EAMP.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Respecto a sus manifestaciones clínicas, las crisis ocurren inmediatamente después de cerrar los ojos, muchas veces al día y pueden ser autoprovocadas. Las mioclonías palpebrales por definición siempre se encuentran presentes y se caracterizan por acompañarse en ciertos casos de una desviación hacia arriba de la mirada y la cabeza con retropulsión de los ojos, de una breve crisis de ausencia, que son más cortas que en la epilepsia de ausencia infantil y conllevan un menor compromiso de conciencia, y una descarga paroxística generalizada en el EEG. Los ojos nunca se desvían hacia los lados. Los movimientos palpebrales son rítmicos, únicos o múltiples, y sutiles o evidentes.² Se debe diferenciar el parpadeo de las mioclonías palpebrales, el primero ocurre en diferentes tipos de epilepsia mientras que el segundo ocurre simultáneamente con descargas características en el EEG.⁷ Con las mioclonías palpebrales se puede observar en el EEG descargas de tipo poliespiga y espiga onda de 3-6 Hz, usualmente irregulares y fragmentadas. Las crisis de ausencia aparecen en casi todos los pacientes y son difíciles de diagnosticar cuando acompañan a las mioclonías palpebrales. Las crisis se provocan con fotoestimulación, tanto con los ojos cerrados como abiertos, y al disminuir la intensidad de la luz la respuesta se atenúa o desaparece. Esta fotosensibilidad disminuiría con la edad y con el uso de FAE.⁸

Un status epileptico con mioclonías palpebrales se ha reportado en 1/5 de los casos. Mientras que crisis mioclónicas no palpebrales se han reportado en adultos en un 54.5% y en niños en un 34% de los casos, pueden ocurrir de manera independiente o asociadas a mioclo-

nías palpebrales. Generalmente comprometen la cabeza y la parte superior del cuerpo y su intensidad varía desde una sensación subjetiva del paciente a una crisis evidente. Las crisis tónico clónicas generalizadas, aunque son infrecuentes, ocurren en un 50% de los casos, se relacionan con factores precipitantes como privación del sueño, fatiga, abuso de alcohol, entre otros, y son generalmente el motivo de consulta en EAMP.^{3,1}

En cuanto al deterioro cognitivo, generalmente es descrito como mínimo. Aunque cabe destacar que en un reciente estudio retrospectivo se describió una serie de casos en donde se observó disminución en la velocidad de procesamiento cognitivo y dificultades con tareas verbales superiores, mientras que el aprendizaje por repetición, el razonamiento no verbal y la atención no se encontraban afectados. Aunque la habilidad cognitiva global se situó levemente bajo la normalidad o en el límite, no se puede hablar de discapacidad intelectual, debido al buen desempeño en funciones superiores como el razonamiento no verbal. En otro estudio de casos, en un 14% de los pacientes se vió bajo rendimiento escolar, lo que podría ser consecuencia de crisis frecuentes y mal controladas.^{2,8}

CLASIFICACIÓN

La EAMP se puede dividir en 5 subtipos. En primer lugar está el subtipo de presentación temprana, el cual se presenta antes de los 4 años y que a su vez se clasifica en su forma típica y atípica. Esta forma presenta un peor pronóstico y respuesta a tratamiento. Luego tenemos la forma leve, la cual generalmente se diagnostica luego de años de evolución de la enfermedad cuando los pacientes consultan tras haber presentado crisis del tipo tónico clónicas generalizadas. Otro subtipo es la EAMP y epilepsia mioclónica juvenil en donde la historia es sugerente de epilepsia mioclónica juvenil pero al realizar un video EEG se ven las características del SJ. En cuarto lugar tenemos

el estatus epilepticus no convulsivo en EAMP que se presenta como largos periodos de confusión. Y por último existe la forma clásica que responde a lo descrito anteriormente.³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede realizar con la historia, observación clínica, la provocación de síntomas al indicar cerrar los ojos y la confirmación con un video EEG. Este EEG se debe registrar inmediatamente luego de que el paciente cierre los ojos, y durante la fatiga, hiperventilación y foto estimulación se puede ver una exacerbación tanto de los fenómenos EEG como clínicos. Se van a encontrar descargas generalizadas tipo poliespiga o poliespiga onda seguidas, en algunos casos, por complejos rítmicos de poliespigas o espigas de más de 3 por segundo. Las poliespigas se correlacionan clínicamente con las mioclonías palpebrales (Figura 1).⁸

El EEG durante el sueño puede ser normal o mostrar descargas tipo onda punta generalizadas, onda punta focales u onda punta en la región frontal.³ Las neuroimágenes son normales (Figura 1). Este síndrome se encuentra subdiagnosticado, ya que las mioclonías son frecuentemente interpretadas como tics o manierismos por un lado, y por otro, a veces son tan sutiles que es difícil identificarlas incluso en el video EEG.

En el año 2005 se realizó un estudio tipo casos y controles en donde se analizaron y compararon los resultados de EEG realizados en pacientes con sospecha diagnóstica de EAMP y un grupo control. Se pudo concluir que en los pacientes con EAMP el primer estudio electroencefalográfico se realizaba dos años más tarde que en el grupo control, lo que se relaciona con su tardío diagnóstico, las mioclonías palpebrales persistían hasta la adultez como se ha descrito en la literatura, fue más predominante en mujeres, la mayoría de los casos de EAMP tenía historia familiar de epilepsia, presentaron más dificultades escolares, el EEG de



fondo fue normal y al tener más descargas al día la probabilidad de encontrar un evento en un EEG de rutina fue 3.6 veces mayor que en el grupo control.⁹

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro del diagnóstico diferencial tenemos el síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia parcial benigna con espigas occipitales que se caracteriza por presentar crisis epilépticas con síntomas autonómicos, es una forma de epilepsia parcial idiopática de la niñez. Su edad de presentación es entre los 3 a 6 años y afecta por igual a niños y niñas. Típicamente las crisis se observan durante el sueño, comienzan con síntomas autonómicos, hasta que ocurre una pérdida variable de conciencia, los ojos se desvían hacia un lado, a diferencia del SJ, ocurren mioclonías palpebrales o hemifaciales y vómitos, para luego aparecer convulsiones de larga duración, con status epilepticus parciales, al-

gunos secundariamente generalizados. El examen neurológico, el desarrollo psicomotor y las neuroimágenes son normales. En el EEG se pueden observar paroxismos punta-onda occipitales con propagación a otras áreas que ocurren casi inmediatamente al cierre palpebral o durante el sueño. Aparecen también en menor grado las espigas centro temporales, frontales o parietales, Sharp-waves repetitivas, de gran amplitud, e incluso puede haber un EEG normal.¹⁰ Como otros diagnósticos diferenciales tenemos la epilepsia mioclónica juvenil, ya que como en ciertos casos de SJ existen mioclonías no sólo palpebrales, la duda diagnóstica es razonable. También así con la epilepsia mioclónica benigna de la infancia. En cuanto a la epilepsia de ausencia idiopática de la infancia, se puede diferenciar en que las crisis de ausencia no se relacionan con el cierre ocular ni necesariamente se presentan con los ojos cerrados, las crisis son más largas, pueden haber mioclonías palpebrales al abrir los ojos, estos se pueden

desviar hacia los lados (lo que nunca pasa en el SJ) y los hallazgos en el EEG no aparecen con el cierre de los ojos ni desaparecen con su apertura. Por otro lado hay que diferenciarlo de ciertas epilepsias mioclónicas, donde el tipo de crisis predominante son espasmos palpebrales, ya que en estos casos los ojos pueden permanecer abiertos e incluso puede haber pestañeo, pero no hay retracción de los ojos ni mioclonías como en EAMP. Otro diagnóstico diferencial frecuente es el síndrome de la Tourette, ya que las mioclonías palpebrales se confunden con tics, pero en éste no existe una respuesta adecuada a fármacos antiepilépticos ni presentan descargas durante el sueño.³ Por último hay que descartar un trastorno del desarrollo, ya que los pacientes presentan temporalmente déficit de atención, de concentración y cognitivos.

Es importante conocer este síndrome, ya que en ciertos casos un síndrome epiléptico puede evolucionar o superponerse con otro, sugiriendo orígenes genéticos en común, y haciendo necesario distinguir las diferencias entre estos ya que la evolución y pronóstico es diferente en cada caso. Existen reportes de casos de otros tipos de epilepsia idiopática generalizada que han evolucionado a SJ, como el caso de un niño diagnosticado con epilepsia mioclónica benigna de la infancia quien luego de cinco años sin crisis, debuta con crisis mioclónicas palpebrales asociadas a ausencias breves en relación a la exposición a luz solar, concordante con un SJ.¹¹ También se han descrito casos de pacientes con criterios diagnósticos tanto para EAMP como para epilepsia mioclónica juvenil, sugiriendo que los síndromes epilépticos son dinámicos y que pueden evolucionar unos en otros.¹²

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en los cambios en el estilo de vida, sobretudo en evitar los factores precipitantes, por ejemplo al usar lentes de sol polarizados. En cuanto al tratamiento con fár-

macos antiepilépticos (FAE), los medicamentos más utilizados son el ácido valproico, etosuximida, benzodiazepinas, lamotrigina y fenobarbital. En general el control de las crisis es difícil y lento. La carbamazepina, vigabatrina y fenitoína pueden empeorar las crisis por lo que no se encuentran indicados. El levetiracetam es efectivo, tanto sobre las mioclonías palpebrales como sobre las crisis tónico clónico generalizadas.¹³

En un estudio retrospectivo realizado en 35 pacientes con diagnóstico de SJ, 33 pacientes tomaban FAE, y en todos los casos se comenzó con monoterapia con ácido valproico. Por la persistencia de crisis, en 7 pacientes se tuvo que agregar un segundo fármaco y en un 14.2% de éstos aún así las crisis persistieron. En otros 7 pacientes la terapia se suspendió por buena respuesta a los 5-15 años de tratamiento, y en dos de estos las crisis recurrieron.⁸

Las crisis tónico clónicas generalizadas responden bien a FAE, no así las mioclonías palpebrales las cuales son frecuentemente refractarias a tratamiento. El ácido valproico como monoterapia es de elección, en segunda línea estaría la etosuximida, lamotrigina, benzodiazepinas y acetazolamida, como monoterapia o acompañados de ácido valproico. En un estudio de 11 pacientes, cinco tratados con lamotrigina ya sea en mono o politerapia, presentaron una reducción substancial de las convulsiones, y en cuatro de ellos había fallado anteriormente el tratamiento con ácido valproico, pero esta respuesta favorable a la lamotrigina no ha sido consistente en los estudios.¹⁴

CONCLUSIÓN

El desconocimiento de este síndrome, junto a sus crisis sutiles difíciles de objetivar en ciertos casos y que se interpretan como tics, manierismos o ausencias típicas en otros, es lo que lo hace ser subdiagnosticado. Es importante conocerlo para así poder tener una alta sospecha diagnóstica y una buena evaluación clínica, no

sólo por llegar al diagnóstico correcto si no que porque el adecuado tratamiento en estos casos es difícil de alcanzar y puede requerir tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): A well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 1 de mayo de 2009;50:15-9.
2. Fournier-Goodnight AS, Gabriel M, Perry MS. Preliminary neurocognitive outcomes in Jeavons syndrome. *Epilepsy Behav*. 1 de noviembre de 2015;52:260-3.
3. Covanis A. Jeavons syndrome – updated review. *Journal of Epileptology*. 2016;23(2):113–123.
4. Yang T, Liu Y, Liu L, Yan B, Zhang Q, Zhou D. Absence status epilepticus in monozygotic twins with Jeavons syndrome. *Epileptic Disorders*. 1 de septiembre de 2008;10(3):227-30.
5. Lu Y, Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res*. marzo de 2009;31(2):135-43.
6. Wang X-L, Bao J-X, Liang-Shi null, Tie-Ma null, Deng Y-C, Zhao G, et al. Jeavons syndrome in China. *Epilepsy Behav*. marzo de 2014;32:64-71.
7. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): A well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 1 de mayo de 2009;50:15-9.
8. Striano S, Striano P, Nocerino C, Boccella P, Bilo L, Meo R, et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin*. noviembre de 2002;32(5):287-96.
9. Joshi CN, Patrick J. Eyelid myoclonia with absences: routine EEG is sufficient to make a diagnosis. *Seizure*. abril de 2007;16(3):254-60.
10. Año 3, Número 1, Julio de 2002. | *Revista Chilena De Epilepsia* [Internet]. Disponible en: <http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/ediciones/ano-3-numero-1-julio-de-2002/>. Accedido el 9 de Noviembre 2017.
11. Moutaouakil F, Otmani HE, Fadel H, Moutawakkil BE, Slassi I. Benign Myoclonic Epilepsy of Infancy Evolving to Jeavons Syndrome. *Pediatric Neurology*. 1 de septiembre de 2010;43(3):213-6
12. Yalçın AD, Forta H, Kılıç E. Overlap cases of eyelid myoclonia with absences and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure - European Journal of Epilepsy*. 1 de septiembre de 2006;15(6):359-65.
13. Striano P, Sofia V, Capovilla G, Rubboli G, Di Bonaventura C, Coppola A, et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia*. 1 de marzo de 2008;49(3):425-30.
14. Burneo JG, Miller S, Bebin EM, Prasad A. Video-EEG study in an adult and a child with eyelid myoclonia with absences. *Epileptic Disord*. diciembre de 2004;6(4):287-91.