

Epilepsia mioclónica juvenil: pronóstico a largo plazo y retirada de tratamiento

Juvenile myoclonic epilepsy: long-term prognosis and antiepileptic drug withdrawal

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0756>

A. Viloría Alebesque^{1,2}, E. Bellosta Diago^{2,3}, S. Santos Lasaosa^{2,3}, J.A. Mauri Llerda^{2,3}

RESUMEN

Fundamento. La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un síndrome epiléptico clásico que carece de consenso pleno sobre la posibilidad de suspensión de tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE).

Método. Estudio observacional, retrospectivo de una serie de pacientes con diagnóstico de EMJ de más de 20 años de evolución, atendiendo a la evolución de aquellos con retirada de FAE.

Resultados. Se estudiaron veinte pacientes (edad media 44,1 años, 55% hombres) con EMJ de 30 años de evolución media y edad media al inicio de 14,2 años. El tipo de crisis motora más frecuente fue la combinación de mioclónicas y tónico-clónicas (70%); el 60% de los pacientes llevan más de cinco años libres de crisis. A cuatro pacientes (20%) se les suspendieron los FAE, a dos de ellos con edad media 23 años y un tiempo medio libre de crisis de 7,5 años, que recayeron, y a los otros dos con edad media 39 años y tras 23,5 años libres de crisis, que llevan dos y nueve años sin crisis en la actualidad.

Conclusiones. Existe la posibilidad de suspender FAE en pacientes con EMJ con libertad de crisis mantenida en el tiempo. Sugerimos tener en cuenta la edad de suspensión y la existencia previa de un tiempo prolongado de libertad de crisis.

Palabras clave. Crisis epilépticas. Epilepsia. Epilepsia mioclónica juvenil. Fármacos antiepilépticos. Retirada de tratamiento.

ABSTRACT

Background. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a classic epileptic syndrome that lacks consensus on the possibility of suspending treatment with antiepileptic drugs (AD).

Method. Retrospective observational study of a series of patients diagnosed with JME with 20 years or more of evolution, focusing on those with withdrawal from AD.

Results. The study involved twenty patients (average age 44.1 years, 55% men) with JME of 30 years average evolution and average age at its outset of 14.2 years. The most frequent type of motor crisis was the combination of myoclonic and tonic-clonic seizures (70%); 60% of the patients have been free of seizures for more than five years. Four patients (20%) were withdrawn from AD, two of them with an average age of 23 years and an average time free of seizures of 7.5 years, who relapsed, and the other two with an average age of 39 years and following 23.5 years free of seizures, who currently have been without seizures for two and nine years.

Conclusions. The possibility of withdrawing AD in patients with JME who have been free of seizures over an extended time seems feasible. We suggest taking into account age at withdrawal and prior existence of a prolonged period of time free of seizures.

Keywords. Seizures. Epilepsy. Juvenile myoclonic epilepsy. Antiepileptic drugs. Treatment withdrawal.

An. Sist. Sanit. Navar. 2020; 43 (1): 43-49

1. Servicio de Neurología, Hospital General de la Defensa. Zaragoza.
2. Instituto de Investigación Sanitaria Aragón. Centro de Investigación Biomédica de Aragón. Zaragoza.
3. Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Recepción: 21/09/2019

Aceptación provisional: 21/10/2019

Aceptación definitiva: 07/01/2020

Correspondencia:

Alejandro Viloría Alebesque
Servicio de Neurología
Hospital General de la Defensa
Vía Ibérica, 1
50009 Zaragoza
E-mail: alejandrovilo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un síndrome epiléptico generalizado bien conocido, descrito por Janz y Christian¹. Clínicamente se caracteriza por iniciarse en la pubertad, con tres tipos de crisis de inicio generalizado: crisis motoras mioclónicas (CM) como tipo más frecuente, seguido de crisis motoras tónico-clónicas (CTCG), y ocasionales crisis no motoras (ausencias típicas) (CA)¹. A lo largo del tiempo transcurrido tras su descripción se han ido conociendo otras características como la alta probabilidad de comorbilidad psiquiátrica, de determinados rasgos de personalidad, y de alteraciones neuropsicológicas concomitantes²⁻⁴.

Recientemente algunos autores han defendido la EMJ como un trastorno sistémico del cerebro, enfatizando la existencia de una alteración más global y no solo de crisis epilépticas⁵. Clásicamente se ha defendido la necesidad de tratamiento antiepiléptico de por vida, dada la alta tasa de recaídas tras la suspensión de fármacos antiepilépticos (FAE)⁶. Sin embargo, en la última década distintos estudios de EMJ a largo plazo han señalado la posibilidad de suspender el tratamiento exitosamente⁷⁻¹². Por tanto, aún existen dudas y posturas encontradas al respecto, sin un consenso ni unas guías de tratamiento claras. Una encuesta reciente a nivel mundial ha destacado las importantes discrepancias respecto a la retirada o no de FAE en distintos tipos de epilepsia, entre ellos la EMJ¹³. Por sus implicaciones para el paciente en relación con los efectos secundarios de FAE, con la posibilidad de recaída tras la retirada (con las consecuencias que conlleva), o con aspectos económicos en cuanto a gasto farmacéutico, es importante intentar aclarar este punto y llegar en un futuro a proporcionar unas premisas de manejo a epileptólogos y neurólogos en todo el mundo.

Presentamos un estudio descriptivo observacional retrospectivo cuyo objetivo primario es describir las características clínicas de una muestra de pacientes con EMJ de largo tiempo de evolución. Como

objetivo secundario, se ha examinado con especial atención a los pacientes a los que en algún momento de su evolución se ha retirado el tratamiento con FAE para estudiar los posibles factores predictores de mantenimiento de la libertad de crisis tras dicha suspensión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos de la consulta de epilepsia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza de pacientes con diagnóstico de EMJ según criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia¹⁴, con veinte años o más de evolución desde el inicio de la misma. Dicho punto de corte ha sido establecido de acuerdo a estudios previos a largo plazo de EMJ^{8,9,12}.

El estudio se inició en enero de 2016 con la identificación de los pacientes en seguimiento en la consulta, quienes dieron su consentimiento para la obtención retrospectiva de los siguientes datos: edad, sexo, edad de inicio de EMJ, tiempo de evolución de EMJ, antecedentes familiares de epilepsia, tipos de crisis epilépticas (CM, CTCG y CA), edad de inicio de cada tipo de crisis, presencia de fotosensibilidad a nivel de EEG (respuesta fotoparoxística con la estimulación lumínica intermitente), FAE utilizados, libertad de crisis mayor de un año y mayor de cinco años, edad en la última crisis según el tipo (CM, CTCG y CA), suspensión de tratamiento, recidiva de crisis tras la suspensión de FAE, presencia de comorbilidad psiquiátrica (diagnosticada por un especialista en psiquiatría), y antecedente de estatus epiléptico.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables mediante media y desviación estándar (DE) si eran cuantitativas y frecuencias absolutas y porcentajes si eran categóricas, y se compararon entre grupos mediante las pruebas U-Mann-Whitney y test exacto de Fisher, respectivamente. Se consideraron diferencias significativas aquellas cuya $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron con SPSS v.21.

RESULTADOS

Se reclutaron veinte pacientes con EMJ de más de veinte años de evolución (media 29,95; DE= 8,22), con edad media 44,1 años (DE= 8,19); el 55% eran hombres y el 45% tenían antecedentes familiares de epilepsia. El 25% de los pacientes presentaban fotosensibilidad y ningún paciente había sufrido un estatus epiléptico.

El tipo de combinación de crisis más frecuente fue CM+CTCG en catorce pacientes (70%), seguido por los tres tipos de crisis en cuatro pacientes (20%); un paciente presentó CM aisladas (5%) y otro CM+CA (5%). La edad media de inicio fue 14,15 años (DE 3,88): 15,55 para CM, 17,33 para CTCG y 13 años para CA.

Respecto al tratamiento con FAE, nueve pacientes estaban en monoterapia (de los

cuales cuatro habían llevado una biterapia en algún momento de su evolución), otros nueve en politerapia y dos pacientes no llevaban tratamiento (antes habían llevado siempre una monoterapia). Los FAE utilizados fueron ácido valproico (VPA) (65%), levetiracetam (LEV) (45%), lamotrigina (25%) y perampanel (PER) (un paciente, 5%). La politerapia más habitual fue una biterapia con VPA y LEV en el 25% de los pacientes; el número máximo de FAE fue de tres en un paciente con VPA, LEV y PER.

El 75% de los pacientes llevaban más de un año libre de crisis, y el 60% más de cinco años. De los ocho pacientes que no estaban libres de crisis en los últimos cinco años, cuatro persistían con CM aisladas y otros cuatro con CM+CTCG, ninguno mantenía CA. En la tabla 1 se puede observar la relación entre la ausencia de libertad de

Tabla 1. Factores clínicos en relación a libertad de crisis mayor de cinco años

| Variable | Libertad de crisis > 5 años | | p ^a |
|---------------------------|---|-------------------|----------------|
| | No (n=8, 40%) | Sí (n=12, 60%) | |
| | Media (DE) | Media (DE) | |
| Edad inicio EMJ (años) | 14,75 (4,1) | 13,75 (3,86) | 0,624 |
| Tiempo evolución (años) | 30 (9,56) | 29,92 (7,64) | 0,970 |
| Edad de inicio (años) | | | |
| CM | 16,13 (3,09) | 15,17 (4,09) | 0,571 |
| CTCG | 19,71 (12,76) | 15,82 (3,95) | 0,860 |
| CA | 14,33 (1,16) | 11 (5,66) | 0,800 |
| Edad última crisis (años) | | | |
| CM | 40 (8,66) | 30 (7,17) | 0,082 |
| CTCG | 37,20 (8,56) | 26,91 (8,20) | 0,038 |
| CA | 20 (5,20) | 14,50 (3,54) | 0,400 |
| | % | % | p ^b |
| Fotosensibilidad | 25 | 25 | 1 |
| Tres tipos de crisis | 37,50 | 8,33 | 0,255 |
| CM precediendo CTCG | 42,86 | 25 | 0,617 |
| Comorbilidad psiquiátrica | 50 (12,5 ansiedad; 37,5 ansiedad+depresión) | 0 | 0,014 |
| Antecedentes familiares | 37,5 | 50 | 0,670 |

DE: desviación estándar; a: U de Mann-Whitney; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; CM: crisis mioclónicas; CTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas, A: crisis de ausencia; b: test exacto de Fisher.

crisis en los últimos cinco años y distintos factores, destacando la asociación significativa con la presencia de comorbilidad psiquiátrica y con una mayor edad en la última CTCG.

A cuatro pacientes se les suspendió el FAE dado el largo tiempo de libertad de crisis, tras plantearles los posibles riesgos y beneficios y aceptándolos por su parte; dos de ellos recayeron y los otros dos se mantienen libres de crisis en la actualidad, con dos y nueve años de libertad de crisis

sin tratamiento, respectivamente (Tabla 2). A los dos pacientes que recayeron se les reintrodujo el FAE previo, consiguiendo de nuevo libertad de crisis. Es destacable la diferencia de tiempo libre de crisis con tratamiento previo a la retirada, con un tiempo considerablemente mayor en los pacientes que se mantienen libres de crisis que en los que recayeron (23,5 *vs* 7,5 años), lo que conlleva también una mayor edad media en el momento de la retirada (39 *vs* 23 años).

Tabla 2. Características y evolución de los cuatro pacientes tras retirada del tratamiento con fármacos antiepilépticos

| Características | Recaída | | Libres de crisis | |
|--|------------|------------|------------------|---------|
| Paciente | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Sexo | Hombre | Mujer | Mujer | Mujer |
| Edad (años) | 32 | 47 | 38 | 51 |
| Antecedentes familiares | Sí | No | Sí | Sí |
| Edad de inicio (años) | 11 | 20 | 16 | 15 |
| Años de evolución | 21 | 27 | 22 | 36 |
| Tipo de crisis | CM+CTCG | CM+CTCG | CM+CTCG | CM+CTCG |
| Edad de inicio CM (años) | 11 | 20 | 16 | 15 |
| Edad de inicio CTCG (años) | 11 | 23 | 16 | 15 |
| M precediendo CTCG | No | No | No | No |
| Comorbilidad psiquiátrica | No | No | No | No |
| Fotosensibilidad | Sí | Sí | Sí | No |
| Años con tratamiento previo a la retirada | 6 | 9 | 20 | 27 |
| 5 años libres de crisis antes de la retirada | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Edad en la retirada (años) | 17 | 29 | 36 | 42 |
| Tiempo de recaída tras la retirada | Primer año | Primer año | - | - |
| Tipo de crisis tras retirada | CM+CTCG | CM | - | - |
| Tratamiento actual | VPA | LTG | - | - |
| 5 años libres de crisis en la actualidad | Sí | Sí | Sí | Sí |

CM: crisis mioclónicas; CTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas; -: no aplica; VPA: ácido valproico; LTG: lamotrigina.

DISCUSIÓN

La necesidad de tratamiento de por vida en EMJ ha sido puesta en entredicho a lo largo de la última década a partir de los resultados de unos pocos estudios de EMJ de largo tiempo de evolución. Aunque

existe variabilidad en las características de estos trabajos (la duración media del seguimiento varía entre 20 y 45 años, y el tamaño muestral entre 24 y 175 pacientes), todos ellos presentan un porcentaje de pacientes libres de crisis sin tratamiento antiepiléptico durante más de dos años (9%)⁷, más de

cinco años (entre 8,3 y 25%)⁸⁻¹⁰, más de ocho años (19.4%)¹¹ y más de diez años (10%)¹². Nuestro estudio apoya esta misma línea, con un 10% de pacientes libres de crisis tras más de dos años sin tratamiento. Por tanto, todos ellos han permitido identificar un porcentaje de pacientes con EMJ en los que existe la posibilidad de remisión de crisis sin FAE, al contrario de estudios previos sin un seguimiento prolongado^{6,15}.

Revisiones recientes han subrayado el carácter heterogéneo de la EMJ, con un amplio espectro fenotípico respecto a diferentes aspectos: combinación de tipo de crisis, rasgos epilépticos reflejos, alteraciones neuropsicológicas y psiquiátricas, y pronóstico y respuesta al tratamiento^{5,16}. Así, la visión clásica de una enfermedad homogénea con unas características bastante comunes entre sujetos, se abre en un abanico fenotípico variado. Dentro de este espectro tienen cabida formas de EMJ benignas, con buen pronóstico clínico tanto respecto a libertad de crisis como probablemente a nivel neuropsicológico, y en las que puede existir la posibilidad de libertad de crisis sin FAE.

Es probable que la visión uniforme de la EMJ como una epilepsia con habitualmente un buen pronóstico clínico, con remisión mantenida de crisis en la mayoría de los pacientes, tampoco sea totalmente acertada, dadas las cifras modestas de sujetos con un control óptimo en algunos de los estudios a largo plazo citados, con un rango del 15 al 67,7% de pacientes libres de crisis más de cinco años en dichos artículos^{7,8,10-12} (60% en el presente estudio), admitiendo que algunos de los pacientes sin remisión de crisis solo tienen CM esporádicas sin repercusión evidente en su vida diaria.

Los esfuerzos, por tanto, deben ir dirigidos a identificar diferentes fenotipos clínicos para poder tener una visión más estructurada del amplio y complejo espectro de la EMJ. Ya se han dado pasos hacia ese objetivo identificando variables asociadas a diferentes pronósticos clínicos.

Dentro de las variables clínicas conocidas asociadas con un mal pronóstico de libertad de crisis se encuentran la presencia de los tres tipos de crisis^{7,17}, CM precediendo CTCG^{11,12}, epilepsia ausencia infantil

evolucionando a EMJ¹⁸, comorbilidad psiquiátrica¹⁷, la presencia de ciertas comorbilidades sistémicas como la enfermedad tiroidea¹⁹, y otros más controvertidos como el retraso en el diagnóstico y tratamiento adecuado, la coexistencia de una epilepsia focal, y las características atípicas de las crisis epilépticas²⁰. Algunas características del EEG también se han discutido como asociadas a menor libertad de crisis, como la presencia de descargas focales, descargas tras el cierre ocular, presencia de rasgos epilépticos reflejos²⁰, o descargas generalizadas de más de 3 segundos²¹. En nuestro estudio, la ausencia de libertad de crisis en los últimos cinco años se asocia significativamente con la comorbilidad psiquiátrica y el mantenimiento de CTCG hasta una edad más avanzada.

Por otro lado, algunos factores asociados con buen pronóstico sugeridos han sido: CM aisladas al inicio del cuadro con un tiempo prolongado hasta la primera CTCG^{1,22}, subsíndrome de EMJ clásica sin CA¹⁸, y duración corta de la epilepsia activa hasta la libertad de crisis^{8,11}. Respecto a este último punto, Senf y col destacaron que los pacientes de su serie (la de seguimiento medio más prolongado) que se mantenían libres de crisis sin tratamiento tenían una edad de última crisis, y por lo tanto un tiempo de epilepsia activa, significativamente menor que los pacientes que mantenían tratamiento con FAE⁸. Por lo tanto, parece que el factor temporal, con una consecución de la libertad de crisis y un mantenimiento prolongado de la misma, es importante de cara a un mejor pronóstico a largo plazo y para aumentar la posibilidad de suspensión de tratamiento exitosa. En nuestro trabajo es destacable que los pacientes libres de crisis sin FAE mantuvieron un periodo de libertad de crisis con tratamiento más prolongado, dando lugar a una edad de suspensión mayor, que los pacientes que recayeron tras la retirada. Nos parece una observación importante sobre la que hay que incidir, a pesar de que el bajo número de pacientes no permita valorar la significación estadística. Un estudio reciente sobre la recurrencia de crisis tras la suspensión de tratamiento en EMJ y epilepsia

de ausencias juvenil ha observado una tasa de recaídas tras la retirada del 80% en EMJ, solo dos pacientes de diez en los que se intentó la suspensión de un total de 145 se mantenían libres de crisis sin tratamiento; sin embargo, el periodo de seguimiento en este estudio fue de 14 años, y el periodo de libertad de crisis previo a la retirada fue de dos años²³; probablemente ambos tiempos no sean lo suficientemente dilatados para que la retirada de FAE se realice con las mayores probabilidades de éxito.

Mantener el tratamiento antiepiléptico con libertad de crisis de forma prolongada, con una retirada tardía en la cuarta o quinta década de la vida, puede ser un manejo que aumente las posibilidades de suspensión exitosa sin recaída. En nuestra opinión serían necesarios estudios comparativos de manejo de FAE en pacientes con EMJ que valoraran el tiempo necesario con FAE y la edad de suspensión más adecuada que aumentarían las posibilidades de éxito de retirada al máximo, así como un análisis exhaustivo de otros posibles factores que se asociaran con mayor riesgo de recurrencia.

La EMJ es un síndrome epiléptico clásico bien definido, del que sin embargo aún nos queda mucho por conocer. Este estudio tiene las limitaciones de su carácter retrospectivo y su modesto tamaño muestral, con la fortaleza de un tiempo de seguimiento prolongado de treinta años. Como otros trabajos a largo plazo, apoya la tesis de la posibilidad de suspensión de tratamiento en determinados pacientes. Recomendamos un tiempo largo de libertad de crisis con FAE antes de su retirada, probablemente en la quinta década. Sin embargo, son necesarios estudios poblacionales, prospectivos, con seguimiento de por vida, para poder determinar lo más exactamente posible los distintos fenotipos de EMJ e identificar a los pacientes en los que se puede probar una retirada de FAE con los mínimos riesgos posibles de recaída.

BIBLIOGRAFÍA

1. JANZ D, CHRISTIAN W. Impulsiv petit mal. Dtsch Z Nervenheilkd 1957; 176: 346-386.

2. DE ARAÚJO FILHO GM, YACUBIAN EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. Epilepsy Behav 2013; 28 (Suppl 1):74-80. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.026>
3. WANDSCHNEIDER B, THOMPSON PJ, VOLLMAR C, KOEPP MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. Epilepsia 2012; 53: 2091-2098. <https://doi.org/10.1111/epi.12003>
4. MARTÍNEZ-DOMÍNGUEZ S, LABRADA-ABELLA J, PEDRÓS-ROSELLÓ A, LÓPEZ-GOMÁRIZ E, TENÍAS-BURILLO JM. Enfermedad mental, rasgos de personalidad y calidad de vida en epilepsia: estudio control de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias. Rev Neurol 2013; 56: 608-614. <https://doi.org/10.33588/rn.5612.2013181>
5. WOLF P, TARGAS YACUBIAN EM, AVANZINI G, SANDER T, SCHMITZ B, WANDSCHNEIDER B et al. Juvenile myoclonic epilepsy: a system disorder of the brain. Epilepsy Res 2015; 114: 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.04.008>
6. DELGADO-ESCUETA AV, ENRILE-BACSAL F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. Neurology 1984; 34: 285-294. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.3.285>
7. HÖFFLER J, UNTERBERGER I, DOBESBERGER J, KU-CHUKHIDZE G, WALSER G, TRINKA E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy – A long-term observational study. Epilepsy Res 2014; 108: 1817-1824. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.008>
8. SENF P, SCHMITZ B, HOLTkamp M, JANZ D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset. Neurology 2013; 81: 2128-2133. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000437303.36064.f8>
9. CAMFIELD CS, CAMFIELD PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset. Neurology 2009; 73: 1041-1045. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181b9c86f>
10. BAYKAN B, ALTINDAG EA, BEBEK N, OZTURK AI, ASLANTAS B, GURSES C et al. Myoclonic seizures subside in the fourth decade in juvenile myoclonic epilepsy. Neurology 2008; 70: 2123-2129. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313148.34629.1d>
11. GEITHNER J, SCHNEIDER F, WANG Z, BERNEISER J, HERZER R, KESSLER C et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. Epilepsia 2012; 53: 1379-1386. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03526.x>
12. SYVERTSEN MR, THUVE S, STORDRANGE BS, BROD-THOR E. Clinical heterogeneity of juvenile myoclonic epilepsy: follow-up after an interval of more than 20 years. Seizure 2014;

- 23: 344-348. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.01.012>
13. BARTOLINI L, MAJIDI S, KOUBEISSI MZ. Uncertainties from a worldwide survey on antiepileptic drug withdrawal after seizure remission. *Neurol Clin Pract* 2018; 8: 1-8. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000000441>
 14. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy (ILAE). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
 15. PANAYIOTOPOULOS CP, OBEID T, TAHAN AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-296. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
 16. BAYKAN B, WOLF P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: a focused review. *Seizure* 2017; 49: 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.011>
 17. GELISSE P, GENTON P, THOMAS P, REY M, SAMUELIAN JC, DRAVET C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 240-243. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.2.240>
 18. MARTÍNEZ-JUÁREZ IE, ALONSO ME, MEDINA MT, DURÓN RM, BAILEY JN, LÓPEZ-RUIZ M et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2005; 129: 1269-1280. <https://doi.org/10.1093/brain/awl048>
 19. SU YH, IZUMI T, KITSU M, FUKUYAMA Y. Seizure threshold in juvenile myoclonic epilepsy with Graves disease. *Epilepsia* 1993; 34: 488-492. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02589.x>
 20. BAYKAN B, MARTÍNEZ-JUÁREZ IE, ALTINDAG EA, CAMFIELD CS, CAMFIELD PR. Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28: S18-S24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.036>
 21. ARNTSEN V, SAND T, SYVERTSEN MR, BRODTKORB E. Prolonged epileptiform EEG runs are associated with persistent seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2017; 134: 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.05.003>
 22. JAIN S, PADMA MV, MAHESHWARI MC. Occurrence of only myoclonic jerks in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1997; 95: 263-267. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1997.tb00207.x>
 23. HEALY L, MORAN M, SINGHAL S, O'DONOGHUE MF, ALZOU BIDI R, WHITEHOUSE WP. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for Juvenile Absence Epilepsy and Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Seizure* 2018; 59: 116-122. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.015>

