

# Distrofie Muscolari Congenite ed epilessia

## *Congenital Muscular Dystrophies and epilepsy*

A. PINI, D. FRATTINI\*, G. GOBBI

*Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore, Bologna; \*  
Neuropsichiatria Infantile, Università di Modena e Reggio Emilia*

PAROLE CHIAVE. — Distrofia Muscolare Congenita - Epilessia - Spasmi periodici -  
Glicosilazione

KEY WORDS. — *Congenital Muscular Dystrophy - Epilepsy - Periodic spasms - Glycosilation*

*Per invito  
Invited article*

### **Summary**

*Cortical dysplasia is frequent in Congenital Muscular Dystrophies (CMD) due to impaired glycosilation. However, detailed informations or extensive studies regarding epilepsy in these types of muscular dystrophy are lacking in the literature. As a consequence it is at the moment not possible to obtain sufficient data on its real incidence and characterization in CMD. Seizures in CMD, often represented by spasms and occipital and temporal partial seizures, are probably underdiagnosed because of their minimal clinical expression. Moreover epileptologists are probably not yet sufficiently involved with CMD. In our opinion detailed family history and repeated EEG during awake and sleep are indicated during the diagnostic phase but also during the follow-up of patients with CMD, also if seizures are not clearly evident and there is mental retardation. Further collaborative studies aimed to characterize epilepsy in CMD and to correlate it with neuropsychological, MRI and genetic findings are necessary.*

### **Introduzione**

Le Distrofie Muscolari Congenite (DMC) comprendono diverse condizioni genetiche rare aventi in comune aspetti clinici e di laboratorio che ne hanno storicamente definito l'ambito rispetto alle distrofie muscolari progressive. Esse sono infatti caratterizzate da ipotonia ed ipostenia presenti alla nascita o nei pri-

mi mesi di vita, sviluppo precoce di retrazioni muscolo-tendinee, quadro distrofico alla biopsia muscolare ed andamento clinico non chiaramente progressivo. Alcuni segni clinici aggiuntivi quali ipertrofia muscolare, rigidità del rachide, macrocrania o microcefalia, deformità congenite quali piede torto e pollici addotti, ma anche ritardo mentale e/o epilessia sono elementi da ricercare attentamente per un corretto inquadramento. Diverse forme di DMC contemplano infatti un chiaro coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC). L'utilizzo sempre più frequente della RMN cerebrale nei pazienti con DMC ha portato infatti all'individuazione di forme con compromissione, clinica o subclinica, del SNC in termini di patologia della sostanza bianca, anomalie della girazione (tipicamente ma non unicamente lissencefalia tipo II o *cobblestone*) e patologia cerebellare (cisti cerebellari o ipoplasia), isolate o variamente combinate tra di loro.

La definizione clinica delle DMC sta subendo nel corso dell'ultimo decennio delle modifiche terminologiche e nosografiche in relazione all'enorme ampliamento degli aspetti diagnostici, di comprensione eziopatogenetica e, ancor più recentemente, di caratterizzazione genetica. Molti geni e proteine responsabili delle varie forme sono stati individuati e dalle iniziali correlazioni genotipo-fenotipo sta emergendo una notevole eterogeneità sia clinica che genetica; ciò mette in discussione la tenuta delle storiche definizioni cliniche sindromiche, spesso sostituite da sigle o nuove nomenclature che tengono conto delle nuove basi biologiche e genetiche piuttosto che cliniche. In questa trattazione si percorrerà gradualmente tale percorso mantenendo, per semplicità metodologica e per quanto possibile, le definizioni cliniche classiche delle varie DMC.

La possibilità che in una malattia muscolare vi potesse essere una associata compromissione del SNC, "svelata" clinicamente da severo ritardo mentale e crisi epilettiche e sostenuta patologicamente da una complessa malformazione della corteccia cerebrale, fu l'elemento caratterizzante della DMC di Fukuyama, tipico (e per molto tempo unico) modello di cerebromiopatia fissa genetica. Al contempo, la ricerca di una problematica muscolare in un contesto di severissima malattia malformativa cerebrale e oculare quale la sindrome di Walker-Warburg portò all'evidenza che muscolo, occhio e cervello potevano essere tutti coinvolti in una triade caratteristica, così come accadeva in una altra forma, molto meno grave ma simile, la *Muscle-eye-brain disease*. Successivamente si sono sviluppate le conoscenze sulle componenti proteiche, strutturali ed enzimatiche della membrana sarcoplasmatica e sui rapporti tra il citoscheletro e la matrice extracellulare. Le prime forme cliniche ad essere meglio comprese sono state quella di Fukuyama<sup>19</sup> e quella con patologia subclinica della sostanza bianca dovuta a deficit di merosina, una glicoproteina della matrice extracellulare necessaria alla integrità della membrana<sup>20</sup>. Ad oggi almeno 10 proteine (molte delle quali a funzione non ancora chiarita) e 11 locus genetici sono in causa nel determinismo di altrettante distrofie muscolari congenite.

Alcuni degli aspetti più interessanti di queste patologie riguardano il ruolo giocato da queste proteine nello sviluppo muscolare e cerebrale e, conseguentemente, i meccanismi che portano allo sviluppo di una patologia muscolare di tipo distrofico e al contempo della patologia cerebrale malformativa. Gli studi più recenti suggeriscono che nella sindrome di Walker-Warburg, nella *Muscle-Eye-brain disease*, nella Fukuyama e nella DMC1D un'anomalia (riduzione) di glicosilazione dell' $\alpha$ -distroglicano (proteina altamente glicosilata espressa sia nel muscolo che nel cervello, costituente nel muscolo del complesso proteico che collega il citoscheletro alla matrice extracellulare), sia la causa della distrofia muscolare e della lissencefalia tipo II con tipico aspetto *cobblestone* o delle displasie corticali più focali cerebrali e cerebellari presenti in queste forme<sup>5 9 14</sup>.

Da un punto di vista clinico generale le DMC possono essere suddivise in forme senza compromissione cerebrale (come la Ullrich, la sindrome della Spina rigida-RSMD1, la MDC1B), forme con compromissione cerebrale (clinicamente evidente come la Fukuyama o subclinica come la maggior parte dei pazienti con difetto primario di merosina) e forme con compromissione cerebrale e oculare (sindrome di Walker-Warburg e MEB). Da un punto di vista biochimico possono essere suddivise in forme da alterazione del reticolo endoplasmatico (come la sindrome della Spina rigida), della matrice extracellulare (forme con difetto di merosina, di integrina  $\alpha 7$ , di collagene VI) o della glicosilazione dell'alfa distroglicano.

L'epilessia è un elemento clinico comune di alcune DMC specie di quelle con anomalie della girazione, tuttavia essa raramente viene affrontata in letteratura in maniera approfondita in tutte le forme, cosicché i dati relativi a incidenza e caratterizzazione non sono sufficienti per trarre considerazioni definitive.

Di seguito si riportano i dati che attualmente si possono trarre dalla revisione della letteratura e dalla nostra esperienza delle forme sindromiche cliniche con compromissione cerebrale e con caratterizzazione genetica, riguardo all'epilessia.

### **Distrofia Muscolare Congenita con difetto primario di merosina – (MDC1A: *Muscular Dystrophy Congenital 1A*)**

Il deficit primitivo di merosina è responsabile di circa il 30-40% di tutte le forme di DMC. Inizialmente identificata nel 1994<sup>20</sup>, questa variante venne chiamata inizialmente DMC tipo classico o occidentale o merosino-deficiente e in breve tempo vennero identificate le mutazioni nel gene LAMA2 sul cromosoma 6q2<sup>7 8</sup>. La merosina o laminina M è una proteina abbondantemente presente nella matrice extracellulare formata dalla associazione di una catena  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , ciascuna delle quali è codificata da specifici geni. Le laminine si legano a numerose altre macromolecole nella matrice extracellulare tra le quali agrina e collagene VI e ai 2 principali recettori transmembrana, il distroglicano e le integrine.

La principale azione delle laminine è il riconoscimento cellula-cellula, differenziazione, modellamento cellulare e sopravvivenza tissutale. Sono espresse nella membrana basale del muscolo striato, ma anche nella lamina basale dei vasi sanguigni cerebrali, nelle aree di sostanza bianca in via di sviluppo e nelle cellule di Schwann.

La MDC1A è una delle più frequenti distrofie muscolari ad esordio precoce. L'esordio è alla nascita o nei primi mesi di vita con ipotonia, debolezza muscolare diffusa e retrazioni muscolo-tendinee. Alla nascita possono essere presenti problemi respiratori e di alimentazione, generalmente non necessitanti di ventilazione o alimentazione assistite protratte. I lattanti affetti godono generalmente di buona salute generale e con il tempo acquisiscono, pur con ritardo, abilità motorie fino alla posizione seduta autonoma mentre il cammino non viene ottenuto se non con l'ausilio di tutori e per un periodo di tempo limitato. Disturbi del respiro nel sonno sono tipici in questi pazienti prima di una franca insufficienza respiratoria. Abituamente non vi è deficit intellettivo. Vi sono casi in cui l'esordio è più tardivo, il raggiungimento del cammino autonomo è possibile anche se per breve tempo e la durata della vita è proporzionalmente più lunga.

Alla RMN cerebrale sono invariabilmente presenti alterazioni diffuse a carico della sostanza bianca che interessano entrambi gli emisferi cerebrali, ben visualizzate dopo i 6 mesi di età. La capsula interna, i nuclei della base, i talami ed il corpo calloso sono sempre risparmiati. In alcuni casi le alterazioni della sostanza bianca possono essere associate ad alterazioni della girazione dei lobi occipitali o occipito-temporali<sup>16 17</sup>.

### *Epilessia*

Nella MDC1A può associarsi epilessia che diviene la regola nel sottogruppo apparentemente ristretto di pazienti nei quali è presente, oltre alla caratteristica leucopatia, anche la displasia corticale a sede occipitale o occipito-temporale<sup>16-18</sup>. Nella nostra esperienza in questi pazienti compare invariabilmente un'epilessia parziale occipitale con spasmi periodici ad esordio oltre i primi anni di vita, crisi visive e parziali complesse. Talora si aggiungono crisi convulsive generalizzate la cui semeiologia risulta modificata dalla ipostenia e che possono quindi presentarsi con la sola cianosi mimando una crisi respiratoria. In assenza di registrazione video-EEG le crisi possono sfuggire al loro corretto inquadramento per questa loro minima espressione clinica e vanno pertanto attentamente ricercate e documentate. L'EEG intercritico mostra in veglia una attività di fondo conservata e PO focali nelle regioni occipitali e temporali posteriori. Il sonno è normalmente strutturato. Talora l'epilessia evolve verso una generalizzazione secondaria in un contesto di encefalopatia epilettica con deterioramento mentale, PO frontali e diffuse, assenze atipiche e crisi toniche nel sonno. Gli spasmi periodici della MDC1A generalmente rispondono al vigabatrin, mentre l'etosuccimide è risultata efficace sulle assenze atipiche.

Da una revisione della letteratura dei casi di DMC merosino deficienti con documentazione immunostochimica o genetica dal 1995 al Febbraio 2006, l'incidenza di epilessia si attesta sul 8,2% (31/374) mentre quella dei disturbi della migrazione neuronale sul 8,5% (23/271) (tipicamente agiria, pachigia e displasie corticali localizzate principalmente in sede occipitale, mono- o bilaterale). Nella revisione dei dati emerge però che, tra i pazienti MCD1A con epilessia, solo 9 su 31 avevano una alterazione della migrazione neuronale documentata in RM, mentre 22 casi non presentano evidenti alterazioni corticali. Da considerare, però, che 18 casi dei 22 documentati con epilessia e privi di disturbi della migrazione documentati sono precedenti al 1998: probabilmente uno studio di neuroimmagini più sofisticate avrebbero potuto mettere in luce alterazioni corticali con maggior frequenza.

Dei 23 pazienti riportati con alterazioni corticali in solo 9 vi era epilessia. Questo dato è da mettere in verosimile relazione con l'età dei pazienti nei vari studi. L'esordio delle crisi epilettiche, nei pazienti in cui viene specificato dagli Autori, è tra i 20 mesi ed i 27 anni (media 9,6 anni). L'età media dei soggetti che pur presentando alterazioni corticali, non avevano mai avuto crisi epilettiche era tra 1 anno e 2 mesi ed i 7 anni (media 2,0 anni). Tale dato può verosimilmente fare sospettare che in tali soggetti le crisi epilettiche abbiano potuto esordire dopo il periodo di osservazione al tempo della pubblicazione degli Autori.

Da tali considerazioni si evince l'importanza, per i pazienti affetti da MDC1A, di una attenta anamnesi clinica, di valutazioni approfondite di *neuroimaging* e di un follow-up elettroencefalografico attento e prolungato, giustificato dall'esordio di crisi epilettiche che, in alcune occasioni, può essere molto tardivo.

### **Distrofia Muscolare Congenita tipo 1C, tipica – (MDC1C: *Muscular Dystrophy Congenital 1C*, mutazioni gene FKRP)**

Il gene FKRP consiste in 4 esoni che codificano per una proteina che, come la fukutina, è localizzata a livello dell'apparato di Golgi.

Nella DMC dovuta a mutazioni del gene FKRP l'esordio è alla nascita o nei primi mesi di vita con debolezza muscolare e ipotonia. Segue ritardo motorio con raggiungimento della posizione seduta autonoma, ma non del cammino se non con sostegno, analogamente a quanto accade nella forma da deficit primario di merosina. Il quadro neuroradiologico è estremamente variabile e può essere completamente normale o con la sola presenza di cisti cerebellari fino a delineare quadri RMN *MEB-like* o addirittura *Walker Warburg-like* in correlazione al grado di deficit di glicosilazione dell' $\alpha$ -dystroglicano (ridotto nel primo caso, assente nel secondo)<sup>111</sup>.

Difficoltà di eloquio e di masticazione derivano dalla commistione di relativa macroglossia e ipostenia facciale scheletrica. Caratteristica è una marcata

ipertrofia muscolare agli arti inferiori associata ad ipotrofia della muscolatura del cingolo scapolare. La CK è marcatamente elevata. L'intelligenza è generalmente conservata.

Col tempo di sviluppano insufficienza ventilatoria e cardiomiopatia dilatativa, oltre a scoliosi.

### *Epilessia*

Nella MDC1C non viene abitualmente riportata la presenza di epilessia.

L'unico caso di epilessia con mutazione del gene FKRP, descritto fino ad ora in letteratura, è un paziente di 43 anni: un quadro di RMN caratterizzato da lieve dilatazione dei ventricoli e lieve atrofia corticale in sede temporale, normale assetto cognitivo e crisi parziali facilmente controllabili dalla terapia con Valproato. L'estrema variabilità fenotipica clinica e di interessamento del sistema nervoso centrale (ad esempio lissencefalia con deficit della migrazione neuronale e foci di atrofia corticale)<sup>1 11 15</sup> di questi soggetti suggerisce la necessità di un attento monitoraggio clinico neuropsicologico ed epilettologico oltre che muscolare.

## **Distrofia Muscolare Congenita tipo Fukuyama**

Inizialmente descritta da Fukuyama et al. nel 1960, questo disturbo è particolarmente frequente in Giappone dove rappresenta la seconda forma di distrofia muscolare più comune dopo la distrofia di Duchenne.

La forma tipo Fukuyama è causata da mutazioni sul gene della fukutina sul cromosoma 9q31. Il suo prodotto proteico è la proteina fukutina, che presenta analogie con una glicosiltransferasi batterica, la cui esatta funzione non è ancora nota. A supporto delle ipotesi che la fukutina sia una glicosiltransferasi, Hayaishi et al.<sup>6</sup> hanno dimostrato una completa perdita di  $\alpha$ -distroglicano glicosilato nei muscoli dei soggetti con distrofia muscolare tipo Fukuyama.

L'esordio è quello di una tipica DMC con ipotonia, debolezza muscolare generalizzata e retrazioni muscolo-tendinee alla nascita o nei primi mesi di vita, talora con un quadro di artrogriposi multipla congenita. Si può verificare asfissia neonatale grave con prognosi severa *quoad vitam*. Sono presenti microcefalia e ritardo mentale medio-grave. Caratteristica è una certa ipertrofia dei polpacci, delle cosce e della lingua. Vi è suscettibilità alle infezioni respiratorie che vanno contrastate trattando anche le forme più banali. La RMN mostra il tipico quadro di lissencefalia tipo II con uno spettro che va dalla polimicrogiria-pachigiria tipo "cobblestone" alla completa agiria. Possibile la presenza di fusione emisferica e di cisti cerebellari. Tipicamente è presente un ritardo di mielinizzazione transitorio che tende a diminuire con l'età. Nel 50% dei casi vi sono alterazioni oculari con miopia, anomalie retiniche, strabismo,

cataratta, microftalmia, atrofia del nervo ottico, alterazione dei movimenti oculari. La CK è elevata (oltre 1000 U/L). È possibile un certo miglioramento funzionale nel tempo, ma lo sviluppo progressivo di retrazioni e cifoscoliosi contribuiscono generalmente alla perdita della posizione seduta autonoma dopo i 9 anni. Insufficienza respiratoria e cardiomiopatia dilatativa sono complicanze costantemente presenti e insorgono generalmente nella seconda decade di vita.

### *Epilessia*

Fin dai primi report della malattia da parte degli Autori giapponesi emerse una frequente comparsa precoce di epilessia, con crisi facilitate dalla febbre. In questa forma di DMC, l'epilessia è una complicanza molto frequente, presentandosi nel 58-64% dei casi fino ad arrivare all'80% (37/46) negli studi con follow-up più prolungato (in media di 13 anni)<sup>6 21</sup>. L'esordio è tra i 6 mesi ed i 15 anni (media 3 anni e 8 mesi) ed in tali pazienti possono comparire, durante il corso della vita, solo convulsioni febbrili semplici, convulsioni febbrili complesse seguite da crisi afebrili (in media dopo 3 anni e 6 mesi) o esclusivamente crisi convulsive afebrili.

La comparsa di crisi afebrili viene messa in correlazione dagli Autori con un quadro di displasia corticale più severo rispetto ai pazienti che presentano unicamente convulsioni febbrili<sup>21</sup>.

Gli episodi critici afebrili si presentano come crisi parziali, parziali complesse e parziali complesse con secondaria generalizzazione con anomalie EEG focali, principalmente localizzate in sede frontale, temporale e centrale e con evoluzione in alcuni casi verso un quadro tipo Lennox-Gastaut. Clinicamente sono caratterizzati da crisi motorie (automatismi) o versive, ma più spesso da fenomeni autonomici (tachicardia, apnea, cianosi, midriasi, pallore, sudorazione fredda, scialorrea) ed in caso di successiva generalizzazione dalla comparsa di crisi tonico cloniche.

Segnalati inoltre, da alcuni Autori, episodi critici di tipo mioclonico o a tipo spasmo infantile<sup>21</sup>.

Anche in questi casi per la presenza di un grave quadro distrofico muscolare con severa debolezza le manifestazioni critiche motorie possono avere una espressione clinica limitata alla sola sede facciale.

### **Sindrome di Walker-Warburg**

Descritta per la prima volta da Walker nel 1942 e successivamente da Warburg nel 1978, si tratta di una condizione molto grave per commistione di grave cerebropatia malformativa e marcata debolezza muscolare, generalmente a prognosi infausta nei primi anni di vita.

Questa sindrome è stata inizialmente associata a mutazioni nel gene per la O-mannosil transferasi 1 (POMT1)<sup>2</sup> che catalizza il primo passo della sintesi dell'O-mannosilglicano. È stata inoltre identificata una seconda O-mannosil-transferasi putativa, POMT2, che forma con POMT1 un complesso enzimatico e la cui espressione sembra essere indispensabile per il suo funzionamento. Come già detto anche mutazioni nel gene FKR1 possono determinare lo stesso quadro clinico.

L'esordio è precoce, generalmente fin dalla nascita, con ipotonia grave, microcefalia, grave deficit cognitivo, epilessia, deficit visivo grave fino alla cecità con anomalie oculari complesse (cataratta, microcornea e microftalmo, distacco o displasia retinica, ipoplasia e atrofia del nervo ottico, coloboma e altri ancora). Possibile è il quadro della artrogriposi multipla congenita. La compromissione muscolare può essere talora "mascherata" dalla grave compromissione cerebrale.

La RMN ed i dati neuropatologici mostrano gravi alterazioni della girazione corticale con lissencefalia tipo II con polimicrogiria, macrogiria fino all'agiria, idrocefalo, alterazioni diffuse della sostanza bianca, ipoplasia del corpo calloso e severa atrofia cerebellare (verme ed emisferi) spesso associato ad altri quadri malformativi della fossa cranica posteriore nello spettro Dandy-Walker<sup>12 13</sup>.

### *Epilessia*

Seppure considerata una evenienza frequente, sono pochi gli studi in letteratura che ne hanno descritto approfonditamente le caratteristiche e la reale incidenza. Ciò può essere motivato dalla estrema gravità clinica caratterizzata da una quasi completa compromissione motoria, che può rendere difficoltoso il riconoscimento delle crisi epilettiche, a cui si associa una aspettativa di vita solitamente al di sotto dei 3 anni<sup>1</sup>. Nei pochi studi in cui vengono riportati, gli episodi critici appaiono ad esordio molto precoce (dai primi giorni di vita fino ai 6 mesi d'età), di tipo generalizzato e farmaco-resistenti<sup>1 4</sup>.

### **Malattia muscolo-occhio-cervello – (MEB: *Muscle-eye-brain disease*)**

Descritta per la prima volta da Santavuori et al. nel 1977, è una malattia simile alla forma di Fukuyama, ma è maggiormente caratterizzata dal deficit visivo, specie miopia, anche gravissimo. Alcuni casi sono molto gravi fin dall'esordio con andamento clinico più simile alla Walker-Warburg.

La prima proteina ritenuta inizialmente responsabile della MEB è stata la glicosiltransferasi O-mannosio  $\beta$ -1,2-N-acetilglucosaminiltransferasi (POM-GnT1) che catalizza il trasferimento di una N-acetilglucosamina a O-mannosio di glicoproteine, incluso il distroglicano<sup>22</sup>. Successivamente è emersa la etero-



geneticità genetica alla base di questo fenotipo clinico che può essere associato anche a mutazioni del gene FKRP<sup>1</sup>.

Nella forma più tipica, di gravità medio-lieve, esordisce alla nascita o primi mesi di vita con debolezza muscolare, ipotonia e deficit visivo. Col tempo si evidenzia ritardo psicomotorio e ritardo mentale medio-grave.

Il grado di severità dell'interessamento del sistema nervoso centrale, è correlato al genotipo (mutazioni missense, non-sense e frameshift all'estremità 5' del gene POMGnT1, si associano a fenotipi e quadri RMN più gravi rispetto a quelli di pazienti con mutazioni all'estremità 3'). I pazienti più gravi presentano pachigiria, polimicrogria e agiria con aspetto "cobblestone" della corteccia, assenza parziale del corpo calloso, ipoplasia dei tratti piramidali ed idrocefalo-ostruttivo. Quelli con quadro più lieve possono presentare solo un "appiattimento" del tronco cerebrale associato ad ipoplasia e cisti cerebellari.

Generalmente né il cammino autonomo né il linguaggio vengono acquisiti, ma entrambe queste abilità sono possibili nei casi più lievi. Comune è la evidenziazione di un quadro atassico a fronte di una forza muscolare relativamente conservata. Il deficit visivo varia da un residuo funzionalmente sufficiente alla cecità. Vi è suscettibilità alle infezioni respiratorie e possibile è lo sviluppo di insufficienza respiratoria specie nei casi più gravi con scarse competenze posturali. Il cuore generalmente non è primitivamente compromesso. Nei casi più lievi è possibile il miglioramento funzionale motorio nel tempo e la malattia è dominata dal ritardo mentale e dal deficit visivo. Talora si sviluppano quadri gravi con prevalente disturbo autistico.

### *Epilessia*

L'epilessia in questa forma è segnalata come complicanza comune<sup>12 13</sup>, tuttavia nei pochi casi in cui questa viene riportata non lo è in modo esaustivo. La reale incidenza e il tipo di epilessia nei fenotipi MEB o MEB-like sono pertanto al momento non valutabili.

### **Distrofia Muscolare Congenita 1D – (MDC1D: *muscular dystrophy, congenital 1D*)**

Esiste un modello animale "miodistrofico" con perdita di funzione del gene LARGE, a causa di una mutazione specifica, che codifica per una ipotetica glicosiltransferasi bifunzionale. La mutazione si associa ad una profonda perdita di  $\alpha$ -dystroglicano. Il fenotipo murino associa un severo quadro distrofico ad una cardiomiopatia lieve, un coinvolgimento retinico e del sistema nervoso centrale (anomalie della girazione) e periferico. Alcuni Autori<sup>3</sup> hanno ipotizzato che LARGE possa sia interagire con l' $\alpha$ -dystroglicano, sia funzionare come glicosiltransferasi per stimolarne l'iperglicosilazione.

Il fenotipo clinico nell'uomo riportato al momento in un solo caso, sembrerebbe essere caratterizzato da distrofia muscolare congenita, ritardo mentale, alterazioni cerebrali alla RMN in termini di anomalie della girazione specie posteriori e alterazione di segnale della sostanza bianca simili a quelle del deficit di merosina primario<sup>10</sup>. Al momento non vi sono ulteriori dati su questa forma genetica di DMC, potenzialmente epilettica.

### Discussione e conclusioni

Le distrofie muscolari congenite sono tra le malattie neuromuscolari rare su base genetica quelle più potenzialmente epilettogene dato il frequente riscontro di patologia malformativa corticale in diverse forme. Le forme di DMC ad oggi note e geneticamente determinate in cui è documentabile o ipotizzabile la presenza di epilessia sono la MDC1A da deficit primario di merosina con displasia corticale e le forme da alterata glicosilazione dell' $\alpha$ -dystroglicano, come la forma di Fukujama, la sindrome di Walker Warburg e la malattia Muscolo-occhio-cervello. Dal punto di vista della caratterizzazione dell'epilessia in queste forme tuttavia vi sono dati sufficienti solo per la MDC1A e per la Fukujama.

In queste forme è verosimile che la epilessia sia diretta conseguenza della alterazione architetturale corticale che si viene a determinare probabilmente in relazione alla anomala glicosilazione dell' $\alpha$ -dystroglicano a livello cerebrale. Tale molecola è infatti dimostrato essere implicata nei processi di migrazione e di mantenimento della integrità della membrana cellulare anche a livello della corteccia cerebrale. Si può dunque affermare che la MDC1A, la Fukujama, la Walker-Warburg e la MEB sono cause genetiche di epilessia su base malformativa. L'epilessia va dunque ricercata in queste forme ricordando la scarsa espressività clinica delle crisi.

In conclusione l'epilessia nella DMC è evento non infrequente e va attentamente ricercata. La coesistenza dell'epilessia in una malattia con debolezza muscolare comporta spesso una modifica della semeiologia delle crisi, spesso già di per sé "a minima" semeiologia (frequenti sono gli spasmi epilettici) rendendo il riconoscimento delle crisi spesso difficile. Inoltre anomalie EEG diffuse o a localizzazione frontale possono associarsi a fasi di encefalopatia epilettica, con deterioramento conseguente, assenze atipiche e crisi toniche durante l'evoluzione della malattia. L'epilessia nelle DMC raramente viene affrontata in letteratura in maniera approfondita, cosicché i dati relativi a incidenza e caratterizzazione sono assai scarsi. Si ritiene invece che una attenta anamnesi familiare e personale mirata e la valutazione EEG poligrafica in veglia e sonno periodica anche in assenza di crisi clinicamente ben evidenti, debbano far parte integrante sia del momento diagnostico che del follow-up di questi pazienti, unitamente alla precisa caratterizzazione genetica. Molti geni sono già stati individuati come causa di diverse forme di DMC con compromissione del SNC e dal-

l'iniziale lavoro di correlazione genotipo-fenotipo stanno emergendo forme di DMC da alterata glicosilazione nelle quali il coinvolgimento del SNC in termini di ritardo mentale, microcefalia, anomalie cerebrali strutturali e cerebellari comportanti un rischio epilettico aumentato, domina il quadro clinico-strumentale rispetto alla componente muscolare. La ricerca di mutazioni nei geni POMT1, POMGnT1, FKR1, LAMA2 e LARGE va tenuta in considerazione nel lavoro diagnostico di quadri clinici con epilessia su base malformativa, ritardo mentale e patologia cerebellare e può portare a chiarire le basi biologiche di patologie neuropsichiatriche ancora non definite e oltre i confini, spesso sfumati, delle DMC.

### Riassunto

La frequente presenza di anomalie della architettura corticale cerebrale e cerebellare nelle Distrofie muscolari congenite (DMC), specie nelle forme da alterata glicosilazione, suggerisce una altrettanto alta frequenza di epilessia in questo tipo di malattia muscolare. Tuttavia l'epilessia nella DMC è raramente affrontata in maniera approfondita in letteratura cosicché non è possibile attualmente reperire dati precisi sulla sua reale incidenza e caratterizzazione in tutte le forme. Ciò è dovuto in parte ad una verosimile sottostima delle crisi, rappresentate spesso da spasmi e da crisi visive e temporali, a causa della loro ridotta espressività clinica dovuta anche all'ipostenia, in parte al fatto che la cultura epilettologica non ha ancora rivolto la dovuta attenzione a questo tipo di patologie rare.

Una attenta anamnesi familiare e personale mirata e la valutazione EEG poligrafica in veglia e sonno periodica anche in assenza di crisi clinicamente ben evidenti devono far parte integrante sia del momento diagnostico che del follow-up dei pazienti affetti da Distrofia muscolare congenita. Studi approfonditi clinico-EEG e di correlazione tra tipo di epilessia, aspetti neuropsicologici, della RMN cerebrale e dati genetici sono necessari specie nelle forme con deficit di merosina e in quelle con alterata espressione dell' $\alpha$ -distinglicano muscolare.

### Bibliografia

- 1 Beltran-Valero de Bernabe D, Currier S, Steinbrecher A, Celli J, van Beusekom E, van der Zwaag B, et al. *Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome*. Am J Hum Genet 2002;71:1033-43.
- 2 Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman C. *Mutations in the FKR1 gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome*. J Med Genet 2004;41-61.
- 3 Brockington M, Torelli S, Prandini P, Boito C, Dolatshad NF, Longman C, et al. *Localization and functional analysis of the LARGE family of glycosyltransferases: significance for muscular dystrophy*. Hum Mol Genet 2005;14:657-65.

- <sup>4</sup> Currier SC, Christine K, Lee CK. *Mutations in POMT1 are found in a minority of patients with Walker-Warburg syndrome.* Am J Med Gen 2005;133A:53-7.
- <sup>5</sup> Endo T, Toda T. *Glycosylation in Congenital Muscular Dystrophies.* Biol Pharm Bull 2003;26:1641-7.
- <sup>6</sup> Hayashi YK, Ogawa M, Tagawa K, Noguchi S, Ishihara T, Nonaka I, et al. *Selective deficiency of alpha-dystroglycan in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy.* Neurology 2001;57:115-21.
- <sup>7</sup> Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H. *Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy.* Nat Genet 1995;11:216-8.
- <sup>8</sup> Hillaire D, Leclerc A, Faure S, Topaloglu H, Chiannilkulchai N, Guicheney P, et al. *Localization of merosin negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping.* Hum Mol Genet 1994;3:1657-61.
- <sup>9</sup> Jimenez-Mallebrera C, Brown SC, Sewry CA. *Congenital muscular dystrophy: molecular and cellular aspects.* CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 2005;62:809-23.
- <sup>10</sup> Longman C, Brockington M, Torelli S, Jimenez-Mallebrera C, Kennedy C, Khalil N, et al. *Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan.* Hum Mol Genet 2003;12:2853-61.
- <sup>11</sup> Mercuri E, Topaloglu H, Brockington M. *Spectrum of brain changes in patients with congenital muscular dystrophy and FKRP gene mutation.* Arch Neurol 2006;63:251-7.
- <sup>12</sup> Muntoni F, Valero de Bernabe B, Bittner R, Blake D, van Bokhoven H, Brockington M, et al. *114th ENMC International Workshop on Congenital Muscular Dystrophy (CMD). 17-19 January 2003, Naarden, The Netherlands.* Neuromus Dis 2003;13:579-88.
- <sup>13</sup> Muntoni F, Voit T. *The congenital muscular dystrophies in 2004: a century of exciting progress.* Neuromus Dis 2004;14:635-49.
- <sup>14</sup> Muntoni F, Brockington M, Blake DJ. *Defective glycosylation in muscular dystrophy.* Lancet 2002;360:1419-21.
- <sup>15</sup> Quijano-Roy S, Marti-Carrera, Makri S, Mayer M. *Brain MRI abnormalities in muscular dystrophy due to FKRP mutations.* Brain Dev 2006;28:232-42.
- <sup>16</sup> Philpot J, Cowan F, Pennock J. *Merosin-deficient congenital muscular dystrophy: the spectrum of brain involvement on magnetic resonance imaging.* Neuromus Dis 1999;9:81-5.
- <sup>17</sup> Pini A, Merlini L, Tome FM, Chevally M, Gobbi G. *Merosin-negative congenital muscular dystrophy, occipital epilepsy with periodic spasms and focal cortical dysplasia. Report of three Italian cases in two families.* Brain Dev 1996;18:316-22.
- <sup>18</sup> Taratuto AL, Lubieniecki F, Diaz D. *Merosin-deficient congenital muscular dystrophy associated with abnormal cerebral cortical gyration: an autopsy study.* Neuromus Dis 1999;9:86-94.
- <sup>19</sup> Toda T, Segawa M, Nomura Y, Nonaka I, Masuda K, Ishihara T, et al. *Localization of a gene for Fukuyama type congenital muscular dystrophy to chromosome 9q31-33.* Nat Genet 1993;5:283-6.
- <sup>20</sup> Tomé FMS, Evangelista T, Leclerc A. *Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency.* CR Acad Sci Paris 1994;317:351-7.
- <sup>21</sup> Yoshioka M, Yoshisha H. *Long term prognosis of epilepsy and related seizure in Fukuyama type congenital muscular dystrophy.* J Child Neurol 2005;20:385-91.
- <sup>22</sup> Yoshida A, Kobayashi K, Many H, Taniguchi K, Kano H, Mizuno M, et al. *Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1.* Dev Cell 2001;1:717-24.