

# MIOCLONO EPILETTICO ED EPILESSIE CON CRISI MIOCLONICHE

*Epileptic myoclonus and epileptic syndromes with myoclonic seizures*

R. Guerrini  
F. Mari

U.O.C. di Neurologia Pediatrica, Cattedra di  
Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero  
Universitaria "A. Meyer", Firenze

## RIASSUNTO

Il mioclono epilettico può originare a livello della corteccia sensorimotoria, delle proiezioni talamo-corticali e della formazione reticolare. Può essere focale, multifocale o generalizzato, spontaneo o riflesso, ritmico o aritmico. Il mioclono riflesso corticale è osservato in alcune sindromi epilettiche come le diverse forme di epilessia mioclonica progressiva e la sindrome di Rett. Tutte condividono la combinazione dei classici reperti neurofisiologici caratterizzati da mioclono d'azione, mioclono spontaneo, SEP giganti, presenza di C-Reflex a riposo e rilievo, tramite *jerk-locked back averaging*, di potenziale corticale pre-mioclonico. La presenza di scosse miocloniche ripetute sono tipiche dell'epilessia parziale continua. Il tremore corticale è una forma di mioclono corticale ritmico che clinicamente può essere confuso per un disturbo tremorigeno. È osservato nelle epilessie miocloniche progressive, in alcuni pazienti con epilessie parziali sintomatiche con lesione localizzata a livello della corteccia sensorimotoria ed in diverse forme di sindromi epilettiche genetiche ad evoluzione non progressiva ed a trasmissione dominante. Pazienti con sindrome di Angelmann presentano un pattern mioclonico simile caratterizzato dalla presenza di scosse miocloniche corticali ad alta frequenza che occasionalmente possono determinare la comparsa di posture pseudo-distoniche a carico degli arti superiori distalmente. L'epilessia mioclonica severa e la sindrome di Lennox-Gastaut possono entrambe presentare scosse miocloniche apparentemente generalizzate che in realtà sono ad origine focale e sono quindi l'espressione di una generalizzazione secondaria. Il mioclono, nelle epilessie generalizzate idiopatiche, sembra essere ad origine dalle vie di proiezione talamo-corticali con sincro e bilaterale coinvolgimento della corteccia. Dal punto di vista terapeutico i farmaci di scelta per il mioclono sono rappresentati dall'acido valproico, dall'etosuccimide, dal piracetam e dal clonazepam. La carbamazepina, il vigabatrin e la lamotrigina vanno evitati perché è dimostrata la possibilità di determinare il peggioramento di diverse sindromi epilettiche con mioclono.

## SUMMARY

*Epileptic myoclonus can originate from the sensorimotor cortex, thalamo-cortical projections or reticular formation, and can be focal, multifocal or generalised, spontaneous or reflex, rhythmically or arrhythmically repetitive. Cortical reflex myoclonus is observed in different epileptic syndromes including progressive myoclonus and epilepsy and Rett syndrome. All share the classic combination of action myoclonus, spontaneous jerks, giant SEPs, C-reflex at rest, and the pre-myoclonus spike on EEG. Repetitive myoclonic jerks are typical of epilepsia partialis continua. Cortical tremor is a form of rhythmic cortical myoclonus, clinically resembling tremor. It is observed in progressive myoclonus epilepsy, with fixed lesions involving the motor cortex and in different forms of nonprogressive dominant epilepsy syndromes. Children with Angelman syndrome present with a similar fast-bursting, rhythmic cortical myoclonus, occasionally sustaining a characteristic pseudo-dystonic posturing of the limbs. Severe myoclonic epilepsy and Lennox-Gastaut syndrome can both feature apparently generalised myoclonic jerks, which however have a focal cortical origin and secondary generalisation. Myoclonus in idiopathic generalised epilepsies seems to be thalamo-cortical with synchronous, bilateral cortical involvement. Drugs of choice to treat epileptic myoclonus are sodium valproate, ethosuximide, piracetam and benzodiazepines especially clonazepam. Some drugs, including carbamazepine, lamotrigine and vigabatrin, should be avoided, because they can worsen epileptic syndromes with myoclonus.*

### PAROLE CHIAVE

Mioclono corticale - Epilessie miocloniche - Mioclono talamo-corticale - Tremore corticale

### KEY WORDS

Cortical myoclonus - Myoclonic epilepsy - Thalamo-cortical myoclonus - Cortical tremor

## INTRODUZIONE

Con il termine mioclono si definisce un disturbo del movimento di breve durata, brusco ed improvviso (*shock-like*) che interessa contemporaneamente muscoli antagonisti e che, nella maggior parte dei casi, si manifesta con contrazioni muscolari attive (mioclono positivo) o, più raramente, con interruzioni dell'attività muscolare in atto (mioclono negativo)<sup>1</sup>. Dal punto di vista clinico, il mioclono può essere classificato come "focale" se interessa un gruppo di muscoli ristretto (di solito a distribuzione distale), "multifocale" se le scosse miocloniche focali coinvolgono, in modo asincrono, differenti distretti corporei ed, infine, "generalizzato" quando coinvolge, in modo apparentemente sincrono, diverse aree corporee. Il mioclono è classificabile inoltre come "spontaneo" se si presenta in assenza di fattori scatenanti, "d'azione" se scatenato da uno specifico movimento o "riflesso" se indotto da stimoli visivi e/o sensoriali. In relazione alla periodicità, il mioclono può presentarsi in modo ritmico od aritmico. Date le molte sindromi note di cui il mioclono è una delle manifestazioni cliniche prominenti è stato possibile inoltre proporre una classificazione etiologica<sup>1 2</sup> del mioclono in cui sono identificate quattro fondamentali categorie sindromiche: 1. mioclono fisiologico (legato al sonno, singhiozzo, indotto da stati di ansia o da sforzo prolungato); 2. mioclono essenziale (che si presenta in pazienti senza altri segni neurologici); 3. mioclono epilettico (descritto in quadri clinici in cui l'elemento predominante è una specifica sindrome epilettica); ed infine 4. mioclono sintomatico (condizioni in cui l'elemento predominante è la presenza di una encefalopatia).

Le caratteristiche neurofisiologiche hanno permesso di dividere il mioclono in sei fondamentali categorie che includono il mioclono corticale, cortico-sottocorticale, sottocorticale-sopraspinale, spinale e periferico<sup>3</sup>. Il termine mioclono epilettico è ancora fonte di confusione. Alcuni autori lo definiscono come la presenza di mioclono nel quadro clinico di una specifica sindrome epilettica<sup>4</sup>; altri autori definiscono come mioclono epilettico tutte quelle forme di mioclono il cui è dimostrabile, come substrato neurofisiologico comune, la presenza di un'attività neuronale patologica a tipo *paroxysmal depolarization shift* (non essendo fondamentale quale popolazione neuronale, corticale

o sottocorticale, sia interessata primitivamente<sup>5</sup>). La nostra opinione è che il mioclono epilettico può essere definito come la manifestazione elettroclinica elementare che origina da una popolazione neuronale circoscritta in grado, peraltro, di scatenare una più rilevante attività epilettica per proprie capacità di reclutamento sia spaziale (diffusione) che temporale (*self-sustained repetition*)<sup>6</sup>.

Frequentemente il correlato elettroencefalografico (EEG) di un mioclono epilettico può essere messo in evidenza solo utilizzando la metodica del  *jerk-locked back averaging*. Tuttavia molti pazienti con mioclono corticale presentano scosse miocloniche ad una frequenza così elevata (pazienti con minipolymyoclonus, tremore corticale, sindrome di Angelmann o con *Autosomal Dominant Cortical Myoclonus, and Epilepsy*), da rendere difficile identificare un correlato corticale EEG. Lavori recenti hanno dimostrato, in questi casi, il ruolo dell'analisi di coerenza EEG-EMG (tramite l'analisi di frequenza) nel dimostrare la presenza di generatori comuni a livello corticale<sup>7 9</sup>.

Il mioclono epilettico può rappresentare un componente di un episodio critico (le scosse miocloniche che precedono la comparsa di una crisi tonico-clonica nell'ambito di un'epilessia mioclonica giovanile, JME, o nelle differenti forme di epilessia mioclonica progressiva, PME), la sola manifestazione clinica dell'episodio critico (le scosse miocloniche dell'epilessia mioclonica benigna, BMEI), una delle molteplici tipologie di crisi (come si osserva nell'epilessia mioclono-astatica, MAE) o, infine, rappresentare un disturbo, di complesso inquadramento, legato al movimento (il mioclono d'azione descritto nei pazienti con PME). Tuttavia la relazione fra mioclono ed epilessia è stata solo parzialmente chiarita e le basi neurofisiologiche, la strutturazione nosologica e le caratteristiche elettrocliniche del mioclono nell'ambito di specifiche sindromi epilettiche sono solo parzialmente comprese. Sulla base delle evidenze a nostra disposizione, il mioclono epilettico può essere classificato dal punto di vista neurofisiologico come corticale (positivo e negativo), secondariamente generalizzato, talamocorticale e mioclono reticolare riflesso<sup>10</sup>. Il mioclono epilettico corticale è stato descritto in pazienti con epilessie sintomatiche sia parziali che generalizzate; il mioclono epilettico talamocorticale è stato osservato in pazienti con sindromi generalizzate idiopatiche;

il mioclono reticolare riflesso, che non possiede un correlato corticale EEG *time-locked*, rappresenta la manifestazione clinica di un'attività parossistica ed ipersincrona di neuroni localizzati a livello della formazione reticolare del tronco encefalico.

## MIOCLONO CORTICALE

Prende origine dall'attività parossistica anomala di neuroni anomali localizzati a livello della corteccia sensori-motoria. Tali neuroni possono essere primitivamente ipereccitabili o essere secondariamente influenzati da inputs anomali che originano da neuroni ipereccitabili localizzati a livello della corteccia parietale<sup>11 12</sup> e occipitale. Ogni scossa origina dalla scarica di un piccolo gruppo di neuroni corticali, connessi somatotopicamente ad un gruppo di muscoli contigui. Il potenziale corticale localizzato a livello della corteccia sensorimotoria controlaterale e *time-locked* con il potenziale EMG del mioclono può essere dimostrato tramite EEG, MEG o utilizzando il *jerk-locked averaging*<sup>13-16</sup>. Nella fisiopatogenesi del mioclono bilaterale o generalizzato è stata proposta la presenza di una facilitazione dello spread inter- o intra-emisferico<sup>17</sup>. Nei pazienti con mioclono corticale riflesso, stimoli appropriati somministrati su un segmento corporeo a riposo producono una risposta muscolare riflessa (scossa muscolare) con una latenza intorno ai 50 msec<sup>18</sup>. Una risposta simile è possibile osservarla in controlli sani sotto contrazione muscolare volontaria (C-reflex). Un altro tipico reperto osservato nei pazienti con mioclono corticale riflesso è il rilievo di potenziali evocati giganti<sup>19-22</sup>. La somiglianza rilevante in latenza e morfologia dei potenziali giganti con gli spikes corticali legati al mioclono suggeriscono che entrambi originino da meccanismi corticali comuni<sup>15</sup>. Nella forma tipica di mioclono corticale riflesso, la contrazione muscolare riflessa allo stimolo ha una latenza di circa 50 msec<sup>23</sup>. Tipicamente questa particolare forma di mioclono corticale può essere osservato in pazienti con lesioni corticali focali<sup>18</sup>, degenerazioni spino-cerebellari<sup>14 24 25</sup>, atrofia multisistemica<sup>25-27</sup>, anossia cerebrale<sup>14-28</sup>, malattie degenerative del sistema nervoso centrale su base metabolica (ad es. ceroidolipofuscinosi e sialidosi<sup>11 19</sup>), malattia di Alzheimer<sup>29 30</sup>, sindrome di Down e malattie mitocondriali<sup>31-33</sup>.

Il mioclono negativo epilettico è caratterizzato da brevi (da 50 a 400 msec) inibizioni muscolari a distribuzione focale, multifocale o bilaterale. Presenta una correlazione temporale con anomalie EEG parossistiche espresse sui territori centrali contro-laterali (punte e/o poli-punte seguite da onda lenta)<sup>34 35</sup>. Presenta un ampio spettro etiologico che va da forme idiopatiche a forme sintomatiche legate alla presenza di lesioni corticali di tipo displasico<sup>36</sup>. Può essere occasionalmente precipitato da reazioni avverse a farmaci antiepilettici<sup>37-39</sup>. Precedenti studi<sup>35 40-41</sup> hanno ipotizzato un'origine corticale del mioclono negativo epilettico. L'attività parossistica epilettica è stata descritta come localizzata a livello della corteccia premotoria<sup>42-44</sup> e postcentrale somatosensoriale<sup>40 45</sup>. Studi eseguiti con stimolazioni corticali elettriche ha suggerito che aree corticali motorie negative possano essere presenti nella porzione laterale e mesiale del lobo frontale, in aree che si sovrappongono nell'area supplementare motoria<sup>46</sup>. Comunque studi seguenti non hanno confermato tale dato. Un possibile ruolo dell'area supplementare motoria (SMA) è stata inoltre proposta in un recente studio<sup>47</sup> in cui la stimolazione elettrica della SMA costantemente determinava la comparsa di un mioclono negativo senza che fosse mai osservato un mioclono positivo che lo precedesse come, al contrario, era osservato nel caso di stimolazioni delle aree premotorie, motorie primarie e della corteccia sensorimotoria.

## SINDROMI EPILETTICHE ASSOCIATE A MIOCLONO CORTICALE

### Mioclono corticale d'azione e riflesso

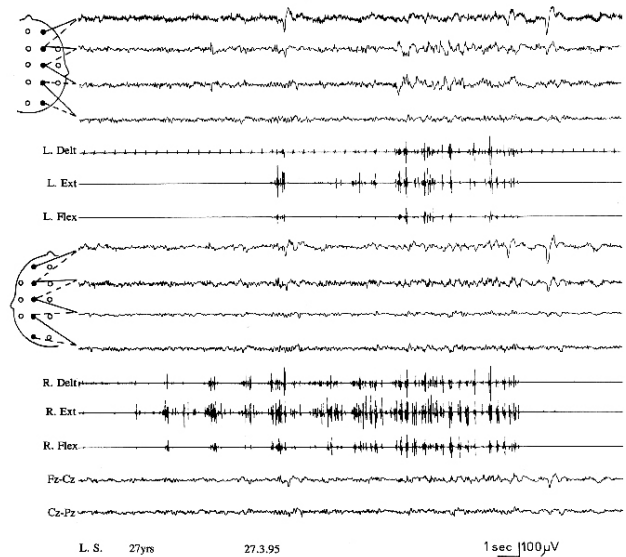
#### *Epilessie miocloniche progressive*

Rappresentano un gruppo di patologie eterogenee sia dal punto di vista clinico che etiologico, con un caratteristico andamento progressivo, che si caratterizzano per la presenza di mioclono, crisi tonico-cloniche generalizzate e deterioramento neurologico<sup>48</sup>. L'esordio è più frequente nella tarda infanzia o nell'adolescenza<sup>49</sup>. Sono note differenti forme cliniche, tra cui la malattia di Unverricht-Lundborg, la malattia di Lafora, la Ceroido-Lipofuscinosi Neuronale, la malattia di Gaucher di tipo III, le forme infantili e giovanili di

Gangliosidosi GM2, alcune forme di encefalopatie mitocondriali, la Sialidosi, l'Atrofia Dentato-Rubro-Pallido-Luysiana e la sindrome *Action Myoclonus-Renal Failure* (AMRF)<sup>49-50</sup>. Geni causativi sono stati identificati per la maggior parte delle forme cliniche succitate<sup>51-52</sup>. L'esordio è caratterizzato clinicamente dalla comparsa di mioclono e rare crisi generalizzate tonico-cloniche, come nelle epilessia generalizzate idiopatiche<sup>53-54</sup>. Le crisi tonico-cloniche si possono presentare senza alcun segno clinico premonitore o dopo una prolungata serie di scosse miocloniche di progressivo maggiore entità. L'EEG mostra la presenza di scariche generalizzate di punte e polipunte-onda, frequentemente elicitate dalla stimolazione fotica. Nel corso della patologia si osserva caratteristicamente un rallentamento progressivo dei ritmi di base<sup>53</sup>. Il mioclono corticale riflesso è un reperto comune in tutte le forme di epilessia mioclonica progressiva, in cui si manifesta con la classica combinazione di mioclono d'azione (Fig. 1), scosse miocloniche spontanee, SEP giganti, la presenza di C-reflex a riposo ed il reperto EEG di una punta che precede la scossa mioclonica sull'EMG. Secondo Cantello et al.<sup>55</sup>, una forma di mioclono sottocorticale riflesso focale può essere dimostrato in questi pazienti. Inizialmente di entità lieve, il mioclono diventa, nel corso della storia clinica del paziente, progressivamente più invalidante. Le forme severe di mioclono d'azione hanno un impatto devastante sul livello di autonomia del paziente.

### Sindrome di Rett

La sindrome di Rett è una sindrome genetica a trasmissione X-linked dominante, con una prevalenza stimata di 1 paziente affetto su 10.000-15.000 pazienti di sesso femminile, dato che la rende una delle cause più comuni di ritardo mentale grave nelle pazienti di sesso femminile. Diverse mutazioni nelle porzioni esoniche da 1 a 4 del gene MECP2<sup>56</sup> sono stati individuate in una percentuale tra il 75% al 80% delle pazienti con una forma classica di Sindrome di Rett<sup>57</sup>; nelle pazienti MECP2-negative l'uso di screening supplementari mediante MLPA (sonda *Multiplex Ligation Probe Amplification*) consente l'individuazione di delezioni di grossa entità in quasi la metà dei pazienti<sup>58</sup>. Il fenotipo clinico della sindrome include progressivo deterioramento cognitivo che porta alla demenza, presenza di tratti



**FIG. 1.** Paziente di sesso femminile di 27 anni con diagnosi di Sialidosi (Atassia mioclonica progressiva con macchia rosso ciliegia) ed episodi critici scatenati dal movimento. Nel momento in cui la paziente alza il braccio destro per afferrare un oggetto compare una tipica "cascata" mioclonica che, inizialmente si presenta sottoforma di potenziali aritmici che coinvolge i muscoli dell'emisoma destro esplorati (Deltoido, Estensore e Flessore del Polso) e che, progressivamente, si presenta in modo sempre più ritmico e tende a diffondere sui muscoli omologhi controlateralmente. Questa tipologia di diffusione è tipica del mioclono d'azione.

autistici, atassia del tronco, disturbi aprassici, perdita della capacità di eseguire movimenti finalizzati con le mani, anomalie della respirazione, stereotipie motorie, segni extrapiramidali ed epilessia. Una forma di mioclono corticale riflesso, caratterizzata da una prolungata latenza del C-reflex ( $65 \pm 5$  msec), è stata descritta in alcune pazienti con Sindrome di Rett<sup>59</sup>. Il mioclono è multifocale e aritmico ma episodi mioclonici maggiori a tipo crisi mioclonica non sono stati riportati in queste pazienti. Un potenziale corticale positivo, localizzato sulla regione centroparietale controlaterale, precede la scossa mioclonica con una latenza di  $34 \pm 7$  msec (segnale registrato a livello dell'avambraccio); questo dato è compatibile con conduzione cortico-motoneuronale. Le componenti N20-P30 e P30-N35 dei SEP

presentano un notevole incremento di ampiezza. Inoltre, la latenza della componente N20 è ritardata, l'intervallo N20-N35-P30 è significativamente aumentato con una morfologia incrementata. È probabile che nella sindrome di Rett si verifichi la seguente sequenza fisiopatogenetica di eventi: un lieve ritardo del tempo di conduzione centrale degli impulsi afferenti alla corteccia sensorimotoria (N20), un rallentamento del processamento di questi impulsi (intervallo N20-P30; media = 11 msec), un ritardo nella trasmissione di segnali cortico-corticali diretti dalle regioni centrali alla regione pre-centrale (alla base dei movimenti riflessi a stimoli sensoriali, aumento di latenza P30 - C-Reflex; in media = 32 msec) ed, infine, una maggiore rapidità delle vie di conduzione discendenti ai motoneuroni spinali. Il rilievo di un particolarmente prolungato tempo di conduzione intracorticale potrebbe essere legato alle anomalie sinaptiche che sono state osservate<sup>60</sup>.

### Malattia di Huntington

In questa patologia, il mioclono d'azione è una raro segno clinico, ma, in alcuni pazienti, è stato descritto come segno clinico di presentazione della malattia<sup>33 61</sup>. L'epilessia è una rara complicanza ed è stata principalmente osservata nei pazienti con esordio giovanile, raramente con le caratteristiche elettrocliniche di una sindrome a tipo epilessia mioclonica progressiva<sup>62</sup>.

### Encefalopatia Post-anossica

È definita dalla presenza di quadro clinico caratterizzato da disartria, atassia, segni piramidali, rigidità, epilessia e mioclono, che di solito è spontaneo e/o d'azione, multifocale e/o generalizzato e molto invalidante. Il reperto EMG della frequenza di un breve periodo silente che segue la scossa mioclonica è alla base dei frequenti episodi di perdita del tono posturale descritti in questi pazienti<sup>63</sup>. Il mioclono, nella maggior dei casi, in questi pazienti è di origine corticale ma, seppur più raramente, si può osservare un fenomeno mioclonico ad origine dal tronco encefalico (sia sottoforma di un esagerato startle-reflex che come mioclono reticolare riflesso<sup>64 65</sup>). Il Quaranta per cento dei pazienti con mioclono postanossico soffre di crisi epilettiche generalizzate.

## MIOCLONO CORTICALE FOCALE RIPETITIVO

### Epilessia parziale continua

L'epilessia parziale continua, o sindrome di Kojewnikow<sup>66</sup>, è caratterizzata dalla presenza di scosse miocloniche per lo più continue, focali, ritmiche (circa 1- 2 Hz), che sono presenti sia in veglia che in sonno e, per periodi di durata variabile, da ore a giorni, o, raramente, anni<sup>48</sup>. Crisi parziali sensorimotorie unilaterali sono costantemente associate. Due tipologie di epilessia parziale continua sono stati identificate<sup>67</sup>. Il primo tipo è legato alla presenza di una lesione che coinvolge la corteccia motoria. Fattori causali includono ischemia, danno da trauma cranico, displasia corticale, tumori e malformazioni vascolari<sup>67-70</sup>. La presenza di un deficit motorio stabile, precedenti alla comparsa delle crisi ed una evoluzione nonprogressiva sono rilievi abituali. Una seconda tipologia di epilessia parziale continua è osservata nei casi di Sindrome di Rasmussen. L'esordio avviene durante l'infanzia, con la comparsa di scosse miocloniche focali e continue ed crisi parziali omolaterali e/o generalizzate farmacoresistenti. Progressivamente compaiono inoltre emiparesi progressiva, emianopsia ed, infine, deterioramento cognitivo. La Risonanza magnetica nucleare (RMN) mette in evidenza la progressiva atrofia dell'emisfero colpito. I dati anatomo-patologici evidenziano la presenza di infiammazione con infiltrati perivascolari e noduli di microglia<sup>71</sup>. Originariamente fu ipotizzata un'eziologia virale. Più di recente, il ruolo di auto-anticorpi e dell'immunità cellulo-mediata sono stati proposti<sup>72-74</sup>. Un analogo forma clinica di epilessia parziale continua è stata osservata in alcuni bambini con MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke*)<sup>75</sup>.

## MIOCLONO CORTICALE RITMICO AD ALTA FREQUENZA (TREMORE CORTICALE)

È una forma di mioclono ritmico (che si presenta clinicamente come una tremore posturale od intenzionale) descritto in alcuni pazienti con epilessia mioclonica progressiva<sup>76-77</sup>, Sindrome di Angelman ed in diverse sindromi epilettiche genetiche a trasmissione autosomica dominante<sup>78-83</sup>. I confini nosologici tra epilessia parziale continua e questa peculiare forma di mioclono ripetitivo sono poco chiari.

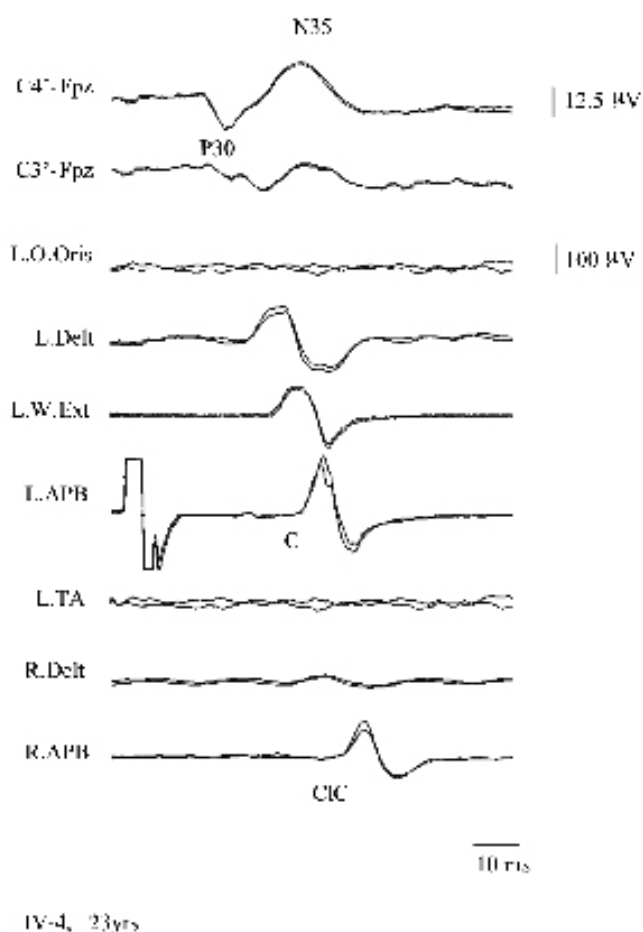
### Sindrome di Angelman

È una malattia neurogenetica alla cui base c'è un difetto nella trasmissione della componente materna del cromosoma 15q11-q13. Il settanta per cento dei pazienti presenta una delezione citogenetica o molecolare comprendenti tre subunità del recettore per l'acido gamma-aminobutirrico (GABRB3, GABRA5, e GABRG3) e il gene UBE3A. Più raramente sono osservati una disomia uniparentale paterna per il cromosoma 15, o mutazioni del imprinting center o all'interno del gene UBE3A. I pazienti presentano un quadro clinico caratterizzato da micro-brachi-cefalia, ritardo mentale di grado moderato-severo, assenza di produzione verbale, scoppi di riso inappropriato, epilessia, atassia, tremore e scosse miocloniche. Indagini neurofisiologiche hanno dimostrato la presenza in questi pazienti di uno spettro di manifestazioni miocloniche<sup>84</sup>. Tutti i pazienti presentano un mioclono rapido, distale, di ampiezza fluttuante, che si manifesta clinicamente sottoforma di un tremore distale combinato con posture distoniche a livello della mano. Inoltre, la maggior parte dei pazienti presenta episodi critici a tipo crisi mioclonica e a tipo assenza, così come episodi di Stato di Male Mioclonico. In corso di episodi a tipo assenza mioclonica è possibile evidenziare un mioclono ritmico, a circa 2,5 Hz, che si presenta *time-locked* con un elemento a tipo punta a livello della corteccia. La differenza di latenza interemisferica è compatibile con una diffusione transcallosale mentre quella fra la comparsa del potenziale a livello corticale e il mioclono indica la presenza di una propagazione lungo vie di conduzione corticospinali ad alta velocità. L'identificazione di un chiaro potenziale pre-mioclonico sulle regioni centrali controlaterali non è possibile tramite il *jerk-locked back averaging*. I SEP sono normali ed il C-reflex a riposo è assente.

### Epilessia Mioclonica Familiare dell'età adulta e Epilessia Autosomica Dominante con Mioclono Corticale Riflesso

Una forma di epilessia a trasmissione genetica autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di mioclono corticale a tipo tremore corticale è stata descritta in diverse famiglie, per la maggior parte di origine giapponesi<sup>79,85</sup>, ed a cui è stato dato l'acronimo di BFAME (*benign familial adult myoclonic epilepsy*) o FAME (*familial adult myoclonic epilepsy*). I pazienti

affetti presentano caratteristiche omogenee, tra cui: (a) trasmissione autosomica dominante, (b) insorgenza in età adulta (età media 38 anni, range: 19-73); (c) decorso non progressivo; (d) presenza di mioclono distale, ritmico scatenato dalla postura (a tipo tremore corticale); (e) rari episodi critici, apparentemente di tipo generalizzato, spesso preceduti da un progressivo incremento di intensità del mioclono; (f) assenza di altri segni neurologici; (g) presenza sull'EEG di scariche generalizzate a tipo punta-onda; (h) risposta fotoparossistica; (i) rilievo di SEP giganti ed ipereccitabilità del C-Reflex (Fig. 2) e (j) rilievo all'EEG di un potenziale corticale *time-locked* con il mioclono. La famiglia giapponese originale presentava un *linkage* al locus 8q23.3-q24<sup>86</sup>. Tuttavia, in alcune famiglie europee che presentavano un fenotipo simile tale *linkage* non è stato dimostrato<sup>85, 87, 88</sup>. Una forma di epilessia caratterizzata da trasmissione autosomica dominante e dalla presenza di mioclono corticale riflesso (*Autosomal Dominant Cortical Reflex Myoclonus and Epilepsy -ADCME*)<sup>81</sup> è stata descritta in pazienti con un quadro clinico sindromico omogeneo caratterizzato dal rilievo di mioclono corticale riflesso ad andamento non progressivo (che si manifesta clinicamente come un tremore corticale), episodi generalizzati convulsivi a tipo crisi tonica-clonica preceduti, in alcuni pazienti, da mioclonie generalizzate ed anomalie EEG di tipo parossistico. L'età d'esordio del tremore corticale e della comparsa degli episodi critici è sostanzialmente contemporanea anche se differisce da individuo ad individuo (12-50 anni). Questo quadro clinico condivide alcune caratteristiche con quello delle FAME<sup>86</sup>; tuttavia, tutti i pazienti con ADCME presentano in aggiunta la presenza di anomalie focali localizzate in sede fronto-temporale all'EEG ed, in alcuni individui, possono presentarsi episodi critici parziali, di gravità variabile, con età d'esordio simile a quello delle altre manifestazioni cliniche. Il modello di eredità è a tipo autosomica dominante con elevata penetranza. Analisi di *linkage* ha individuato una regione critica del cromosoma 2p11.1-q12.2<sup>81</sup>. È stato descritto, in tre famiglie italiane con FAME, un possibile *linkage* con il locus 2p11.1-q12.2 suggerendo un possibile allelismo con la forma a tipo ADCME<sup>88, 89</sup>. Recentemente due nuove famiglie con epilessia mioclonica ad esordio adulto sono state segnalate<sup>82, 83</sup>, che non presentano *linkage*



**FIG. 2.** Paziente di 16 anni di sesso femminile con diagnosi di Autosomal Dominant Cortical Myoclonus and Epilepsy. Potenziale Evocato Somatosensoriale da stimolo elettrico a livello del polso registrato a livello corticale. Un complesso N20-P30-N35 allargato è seguito da C-reflex a livello dei muscoli deltoide, estensore del polso ed abduttore breve del pollice di sinistra. La risposta ipsilaterale muscolare precede la controlaterale di circa 8 ms. Questo ritardo è compatibile con la presenza di una diffusione interemisferica transcallosale. L = sinistra; O. Oris = m. orbicolare della bocca; Delt = m. deltoide; W. Ext = m. estensore del polso; APB = abduttore breve del pollice; C = c-reflex; TA = m. tibiale anteriore; R = destra; CIC = C-Reflex controlaterale.

con locus noti. Nella prima segnalazione, veniva segnalata, come maggiore caratteristica clinica, la presenza di fotosensibilità; nella seconda segnalazione la fotosensibilità non era una caratteristica di rilievo, ma

venivano segnalate peraltro la presenza di atassia e di decadimento cognitivo ad andamento progressivo; queste ultime caratteristiche sollevavano peraltro dubbi sull'inquadramento nosologico di questa ultima famiglia.

## MIOCLONO CORTICALE EPILETTICO SECONDARIAMENTE GENERALIZZATO

### Epilessia Mioclonica Severa dell'infanzia (SMEI) o Sindrome di Dravet

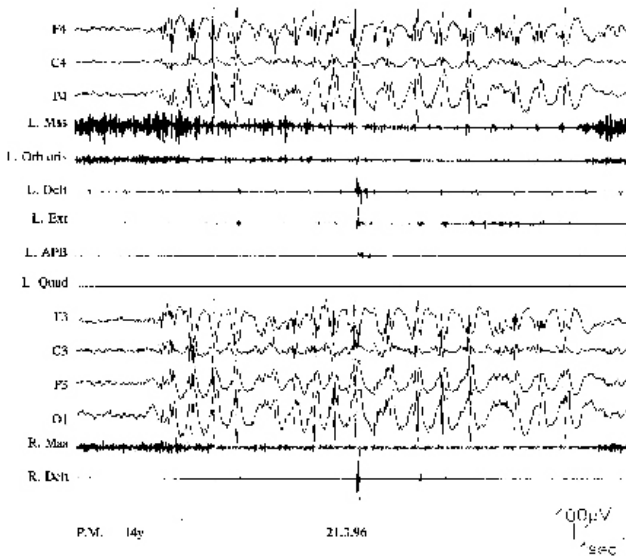
È osservata nel 6-7% dei pazienti con esordio delle crisi entro il primo anno di vita<sup>90</sup> e rappresenta una severa forma di epilessia, caratterizzata da molteplici tipologie di crisi e prospettive di prognosi sfavorevoli. La sua classificazione come una forma di epilessia mioclonica è controversa poiché il mioclono, anche se descritto nella maggior parte dei pazienti, può essere un fenomeno transitorio e spesso non rappresenta una caratteristica della sindrome. Un sottogruppo di pazienti peraltro non presenta del tutto episodi critici a tipo crisi miocloniche<sup>90-91</sup>. La SMEI può essere considerata un prototipo di encefalopatia epilettica in cui la comparsa di severe e prolungate episodi critici precede e determina la comparsa di deterioramento delle funzioni corticali<sup>92</sup>. Mutazioni del gene *SCN1A* sono state osservate in circa l'80% dei casi<sup>93</sup>. L'insorgenza dell'epilessia si verifica nel corso del primo anno di vita con la comparsa di episodi critici, generalizzati o unilaterali, convulsivi, a tipo tonico o tonico-clonico, di durata prolungata scatenati dalla febbre, con frequente evoluzione in episodi di Stato di Male febbrile. Rapidamente si associano inoltre episodi critici non associati a febbre. Dal terzo-quarto anno di vita, inoltre, compaiono episodi critici farmaco resistenti a tipo crisi mioclonica e assenze atipiche. L'EEG, normale all'inizio, successivamente evidenzia la presenza di anomalie multifocali generalizzate. Una precoce fotosensibilità è stata osservata in alcuni pazienti. Lo sviluppo neurologico si presenta in ritardo a partire dal secondo anno di vita. Due tipologie principali di mioclono sono state descritte. La maggior parte dei pazienti mostrano un mioclono aritmico, a distribuzione distale mentre, in alcuni rari casi, è stato osservato un mioclono generalizzato. La dimostrazione della presenza di un potenziale pre-mioclonico per il primo tipo di mioclono descritto può essere difficile,

anche utilizzando il *jerk-locked averaging*. Il mioclono generalizzato presenta un evidente correlato EEG, che sembra originare dalla diffusione dell'attività corticale legata al mioclono corticale (Fig. 3)<sup>10,54</sup>.

### Sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)

Ha una prevalenza del 2% al 3% nei bambini con epilessia ed è spesso osservati in pazienti con importante danno cerebrale<sup>94</sup>. Tipicamente le crisi si presentano dai 3 ai 5 anni di età, sottoforma di episodi a tipo crisi tonica, atonica o assenze atipiche<sup>94</sup>. Frequentemente si osserva la presenza di una diversa sindrome epilettica che precede la comparsa del quadro clinico conclamato della sindrome di LGS (nella maggior parte dei casi, si tratta della sindrome di West). Associato alle tipologie di episodi critici suddescritte è riportata la

presenza di crisi miocloniche, generalizzate tonico-cloniche, e raramente, di crisi focali. L'epilessia è farmacoresistente ed episodi di Stato di Male sono frequentemente descritti. L'EEG mostra la presenza di rallentamento del ritmo di base, frequenti scariche di punta-onda lento (1,5-2,5 Hz) e di abbondanti anomalie intercritiche multifocali. Durante il sonno, tutti i pazienti mostrano delle tipiche scariche ritmiche a circa 10 Hz, che si accompagnano o a crisi toniche o si presentano senza apparente correlato clinico. Il Mioclono non è un segno clinico caratteristico della LGS<sup>95</sup>, ma alcuni pazienti presentano un mioclono generalizzato che sembra il essere prodotto di una generalizzazione secondaria di un mioclono corticale focale<sup>54,96</sup>. Il minipolymyoclonus, un termine usato per descrivere scosse miocloniche distali, di piccola ampiezza e che spesso si manifesta clinicamente come piccoli movimenti delle dita, è stato osservato in alcuni pazienti con LGS<sup>8,97</sup> in cui il *back-averaging* dimostrava la presenza di una onda lenta negativa ad espressione frontale bilaterale, con 20 a 500 ms di latenza. In altri pazienti, la latenza osservata è stata di 40-70 msec<sup>97</sup>. Il minipolymyoclonus è estremamente simile alla tipologia di mioclono distale osservati nei pazienti con Sindrome di Angelman<sup>8,94</sup>.



**FIG. 3.** Paziente di 14 anni con diagnosi di Epilessia Mioclonica Severa. Registrazione poligrafica. Una scarica di poli-punte e punte-onda, bilaterali, sincrone, quasi-ritmiche è accompagnata dalla comparsa di potenziali mioclonici, visibili per lo più solo a livello del muscolo massetere di sinistra. Le scosse muscolari sono *time-locked* con le punte registrate a livello corticale; in una occasione si osserva una isolata scossa mioclonica generalizzata. Queste scosse miocloniche focali "a minima" non venivano riferite dal paziente e non sarebbero state diagnosticate se non fosse stata eseguita una registrazione poligrafica a livello di più muscoli.

### MIOCLONO SOTTOCORTICALE-CORTICALE (TALAMOCORTICALE)

#### Mioclono epilettico generalizzate idiopatico

È spontaneo, prevalentemente aritmico e presenta un'incostante prevalenza assiale.

Clinicamente si può presentare con un semplice movimento del capo (flessione del capo in avanti), con un sollevamento delle spalle, con una perdita dell'equilibrio o con cadute rovinose. Il mioclono generalizzato sembra originare da strutture sottocorticali che agiscono, tramite volley afferenti, in modo ipersincrono sulla corteccia che appare ipereccitabile<sup>5,98</sup>. Di conseguenza, i muscoli di entrambe gli emisomi si attivano sincronamente, come nel mioclono reticolare, e i muscoli innervati dai nervi cranici sono coinvolti secondo un pattern di attivazione rostrocaudale, come nel mioclono corticale. Il correlato EEG è rappresentato da una scarica generalizzata di punta-onda. Il picco negativo del Spike precede le scosse miocloniche generalizzate di 20-75 msec.



## EPILESSIE GENERALIZZATE IDIOPATICHE

### Epilessia mioclonica benigna dell'infanzia (BMEI)

Colpisce dallo 0,4% al 2% dei pazienti con crisi ad esordio in età a partire dai 3 anni<sup>99-101</sup>. L'età di esordio oscilla tra i 4 mesi ed i 5 anni in bambini con un normale sviluppo psicomotorio. Tuttavia alcuni pazienti possono presentare lieve ritardo di sviluppo<sup>102 103</sup>. Le crisi epilettiche descritte sono caratterizzate dalla comparsa di un mioclono breve, isolato o in ripetute piccole serie. Se il bambino è in piedi o seduto, il mioclono è spesso causa di caduta del capo, con deviazione dello sguardo in l'alto e mioclonie palpebrali, accompagnate da una leggera abduzione degli arti superiori. Cadute a terra possono verificarsi, soprattutto fino al secondo anno di vita, quando l'andatura è ancora instabile. Se si verifica, il bambino collassa sul natiche e poi si alza immediatamente. Nella maggior parte dei casi, le scosse miocloniche si verificano in gran numero tutti i giorni. Un piccolo sottogruppo di pazienti può presentare episodi generalizzati tonico-clonici nel corso dell'adolescenza<sup>103</sup>. La terapia viene interrotta nella maggior parte dei pazienti dopo i 6 anni<sup>102</sup>. Tuttavia, l'uso del termine benigna è messo in discussione secondo le più recenti definizioni dell'ILAE (*International League Against Epilepsy*) dato che l'outcome di questi pazienti si può valutare come tale solo a posteriori, essendo presenti pazienti con un quadro clinico sovrapponibile a quello descritto che presentano a lungo termine sequelae cognitive e/o comportamentali<sup>104 105</sup>. Circa il 10% dei bambini con BMEI presentano mioclonie indotte dalla stimolazione fotonica<sup>102</sup>. Alcuni pazienti presentano inoltre mioclonie sia spontanee che riflesse (quest'ultime innescate da stimoli improvvisi tattili o acustici)<sup>106</sup>. La valutazione neurofisiologica del mioclono nei pazienti con BMEI rivela la presenza di una attivazione muscolare con andamento simmetrico e rostrocaudale e la presenza di un potenziale pre-mioclonico a livello corticale con picco negativo che precede la comparsa del mioclono sull'EMG di  $30 \pm 2$  msec<sup>6</sup> (durata media del  *jerk* di circa 100 msec).

### Epilessia mioclonica giovanile (JME)

Ha una prevalenza del 3,4%-11,9% e rappresenta la più comune forma di epilessia generalizzata idiopatica (23,3%)<sup>107</sup>. La sindrome è geneticamente

eterogenea, e nella maggior parte dei casi si presume essere a trasmissione poligenica. Tuttavia, mutazioni singole in tre diversi geni sono state identificate in rare famiglie che presentavano forme di JME sia a trasmissione dominante (CLCN2 e GABRA1)<sup>108-110</sup> che recessiva (EFHC1)<sup>111</sup>. L'esordio dei sintomi avviene intorno ai 14 anni, con la comparsa di mioclonie generalizzate ed episodi critici generalizzati convulsivi di tipo tonico-clonico. La comparsa di scosse miocloniche rappresenta il sintomo iniziale nel 54% dei pazienti. Sono tipicamente concentrate nei minuti dopo il risveglio e sono bilaterali, singole o ripetitive, aritmiche e, prevalenti agli arti superiori. Se intense, possono provocare cadute, ma sono troppo brevi per essere accompagnata ad una perdita di coscienza. Mioclonie faciali, linguali e/o periorali, di solito isolate, possono essere precipitate dall'atto di parlare in alcuni pazienti<sup>112</sup> (fenomeno analogo al mioclono riflesso osservato nei pazienti con epilessia primaria della lettura). Nel 5% dei pazienti inoltre, un mioclono generalizzato può essere scatenato dalla stimolazione fotonica. Episodi di Stato di Male Mioclonico sono stati osservati sebbene la loro frequenza sia attualmente più rara per il miglioramento globale dell'approccio terapeutico a questa sindrome<sup>113 114</sup>. Tuttavia, la sospensione della terapia o la scelta di un farmaco inappropriato sono tra i principali fattori che possono scatenare la ricomparsa del mioclono al risveglio e delle crisi<sup>115</sup>. Episodi critici convulsivi generalizzati tonico-clonici sono presenti nel 84% dei pazienti e rappresentano il sintomo iniziale nel 35% dei casi. Essi sono spesso preceduti da scosse miocloniche generalizzate progressivamente più rilevanti. Nel 27% dei pazienti, sono presenti anche crisi a tipo assenza, che si verificano più di rado (alcuni episodi a settimana). Il trattamento con acido valproico in monoterapia o in associazione con clonazepam determina il completo controllo delle crisi nel 80% dei pazienti<sup>107</sup>. La sospensione della terapia farmacologica è seguita da un alto tasso di ricaduta (90%)<sup>107</sup>. L'analisi neurofisiologica del mioclono nei pazienti con JME ha evidenziato un'attivazione bilaterale e sincrona dei muscoli interessati e che i muscoli innervati da nervi cranici sono coinvolti attraverso un modello di attivazione rostrocaudale. Il correlato EEG è caratterizzato da una scarica generalizzata di Punta- e Polipunta-Onda a 3 a 5

Hz, in cui il picco negativo della punta precede la scossa mioclonica generalizzata con una latenza che va da 10 a 30 msec<sup>6</sup>. In un recente lavoro<sup>116</sup>, uno esordio focale della scarica di punta-onda è stata ipotizzata sulla base di una differenza di latenza interside di circa  $9,5 \pm 1,7$  msec (compatibile con diffusione transcallosa). Tuttavia, resta da spiegare perché questa presunto trigger focale costantemente diffonda a generare un fenomeno generalizzato, senza produrre scosse focali (come di solito visto, per esempio in pazienti con PME, che costantemente presentano entrambi).

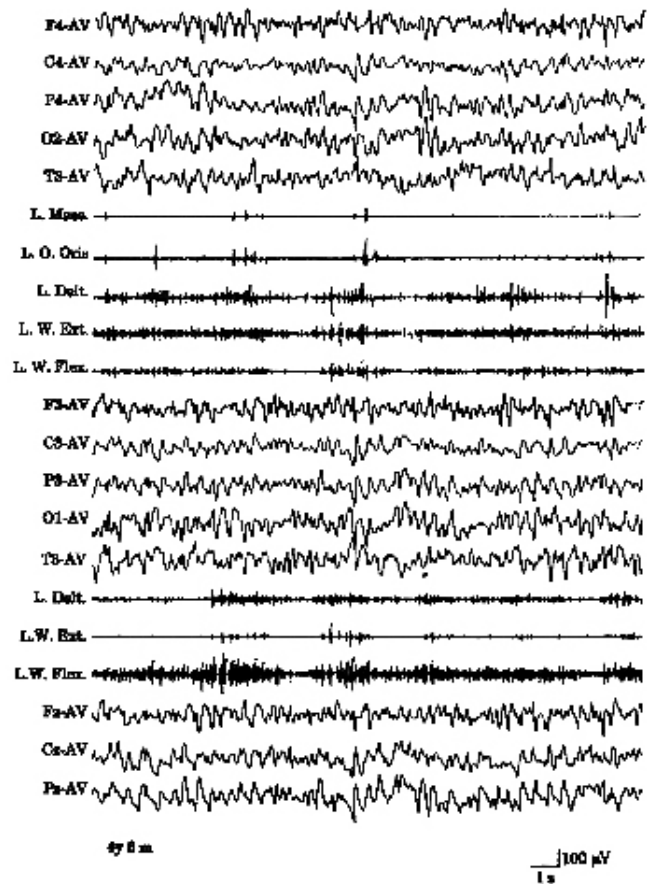
### Epilessia Mioclono-Astatica (MAE)

Ha il suo esordio tra i 2 e i 6 anni di età. Le tipologie di crisi descritte includono crisi miocloniche con cadute atoniche, assenze atipiche, crisi tonico-cloniche generalizzate ed episodi di Stato di Male con mioclono erratico e disturbo di coscienza<sup>117</sup>. L'EEG intercritico, spesso normale all'esordio, può diventare molto disorganizzato<sup>104</sup>. L'outcome è imprevedibile. La remissione dei sintomi nel giro di pochi mesi o anni con un normale quadro cognitivo è possibile, anche dopo una presentazione dei sintomi clinici precoce e severa<sup>118-119</sup>. Circa il 30% dei pazienti presenta, peraltro, nel lungo termine, episodi critici farmaco-resistenti e decadimento cognitivo<sup>120</sup>. In pochi pazienti con MAE è stato dimostrata la presenza di mutazioni genetiche singole a carico dei geni SCN1A e GABRG2 ereditate da parte dei genitori con fenotipo a tipo epilessia generalizzata con convulsioni febbrili plus<sup>121</sup>. Tuttavia, la genetica del MAE è complessa. Il mioclono nel MAE si manifesta bilateralmente e in modo sincrono, coerentemente con l'ipotesi di una origine talamocorticale<sup>54</sup>. Le scosse miocloniche, della durata di circa 100 msec, sono preceduti sull'EEG da un potenziale negativo, di circa 30 msec<sup>96</sup>. Lo Stato di Male Mioclonico nei pazienti con MAE si presenta sottoforma di un mioclono irregolare, multifocale, con aumento del tono muscolare, e disturbo di coscienza. Episodi di Stato di Male Nonconvulsivo possono essere precipitati dall'uso di carbamazepina (Figg. 4, 5)<sup>6-37</sup>. Il trattamento è principalmente con valproato e etosuccimide, spesso in combinazione. Lamotrigina, topiramato, benzodiazepine e potrebbe essere utili in alcuni pazienti.

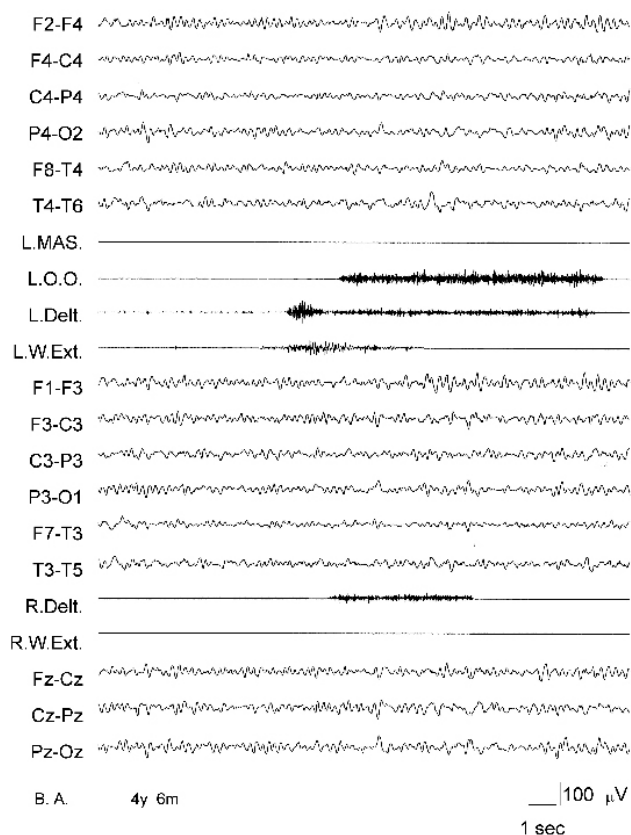
## MIOCLONO DI NON CHIARA CARATTERIZZAZIONE NEUROFISIOLOGICA

### Encefalopatia Mioclonica Precoce

È una rara sindrome epilettica classificata tra le forme generalizzate sintomatiche ad etiologia non chiara<sup>48</sup>. Le sue cause sono molteplici e includono alcuni errori congeniti del metabolismo (come la metilmalonico-acidemia e l'iperglicinemia non chetotica). L'esordio



**FIG. 4.** Stato di Male Mioclonico scatenato da terapia inappropriata con carbamazepina in paziente di 4 anni con diagnosi di Epilessia Mioclono-Astatica. Clinicamente il paziente presenta una pressoché completa perdita del contatto e scosse miocloniche multifocali e generalizzate. L'EEG evidenzia la presenza di onde lente diffuse frammentate a complessi punta-onda ad espressione diffusa o multifocale ed irregolare. La coregistrazione EMG di superficie evidenzia la presenza di potenziali mioclonici aritmici, focali o generalizzati che si presentano su di un fondo caratterizzato da una lieve ma tonica contrazione muscolare.



**FIG. 5.** Registrazione poligrafica dello stesso paziente della figura 4 dopo rapida sospensione della carbamazepina. Lo Stato di Male, evidenziato nella figura 4, si è risolto rapidamente nel corso dei giorni successivi. L'EEG, registrato dopo 4 giorni, mostra la presenza di un ritmo di fondo ritmico, l'assenza di anomalie parossistiche e di potenziali mioclonici registrati a livello EMG.

dei sintomi è nel periodo neonatale o durante il primo mese di vita con la comparsa di mioclono severo multifocale ("erratico"), seguito da crisi parziali e spasmi tonici. Lo sviluppo neurologico è severamente compromesso, con rilievo di ipotonia generalizzata, gravi difficoltà di interazione e, spesso, uno stato vegetativo<sup>122</sup>. L'EEG è caratterizzato dalla presenza del pattern di suppression-burts. Il mioclono erratico generalmente non presenta un correlato EEG<sup>122</sup>.

### Stato di Male Mioclonico in Encefalopatie Fisse

Questa condizione è stata descritta esclusivamente in pazienti con gravi encefalopatie con ritardo di sviluppo profondo ed ipotonia ed è caratterizzata da ricorrenti,

prolungati, e episodi di Stato di Male Mioclonico refrattari ad ogni trattamento<sup>123</sup>. Possono essere associati inoltre episodi critici parziali motori, assenze miocloniche, mioclonie generalizzate e, raramente, crisi unilaterali o generalizzate cloniche. Lo Stato di Male Mioclonico è caratterizzato da episodi di assenze ad andamento per lo più subcontinuo accompagnati da scosse miocloniche erratiche, distali, multifocali e frequenti, a volte più ritmiche e diffuse. È estremamente importante riconoscere questa condizione per distinguerla da una encefalopatia progressiva.

### Epilessia con Assenze Miocloniche

L'esordio è a circa 7 anni di età con la comparsa di episodi pluriquotidiani di assenza ad andamento ricorrente, accompagnati da scosse miocloniche bilaterali e ritmiche, che coinvolgono le spalle, le braccia o le gambe ed, incostantemente, da una lieve contrazione tonica assiale. La coscienza può essere interessata ma non completamente compromessa<sup>124</sup>. L'EEG critico evidenzia scariche di Punta-Onda a 3 Hz, bilaterali, sincrone e simmetriche e scosse miocloniche con la stessa frequenza. Le assenze sono spesso resistenti al trattamento. L'evoluzione è variabile con la possibilità di presentare deterioramento cognitivo o la transizione verso un diverso tipo di epilessia; esiste peraltro un sottogruppo di pazienti che presenta scomparsa delle crisi e pieno recupero dello status neurologico senza sequele. Una valutazione neurofisiologica del mioclono nei pazienti con assenze miocloniche è difficile da eseguire dal momento che le scosse miocloniche si presentano per lo più su di un EMG caratterizzato da aumento del tono muscolare generale<sup>6</sup>. Tassinari et al.<sup>125</sup> hanno evidenziato una costante relazione tra il complesso punta-onda ed la scossa mioclonica, con una latenza di 15 a 40 msec tra la punta positiva del complesso Punta-Onda e la comparsa della scossa mioclonica sull'EMG (a livello dei muscoli prossimali).

### Eyelid Myoclonia con o senza Assenze

La sindrome *Eyelid Myoclonia* con o senza assenze è caratterizzata clinicamente da episodi con mioclonie palpebrali e deviazione dello sguardo in alto. Alcuni Autori<sup>126 127</sup> hanno enfatizzato la severità del mioclono palpebrale in questi pazienti soprattutto se comparato con il minimo flutter palpebrale visto

nelle assenze tipiche. Il fenomeno può essere così breve (da 1 a 2 secondi) che può essere impossibile determinare la presenza di un concomitante disturbo di coscienza. L'intensità del fenomeno mioclonico giustifica l'inclusione di tale condizione all'interno del gruppo delle epilessie miocloniche, tanto più che i fenomeni mioclonici risultano difficili da controllare e persistono nell'età adulta, mentre al contrario le assenze sono relativamente facilmente controllabili. Una marcata fotosensibilità e la presenza di episodi di auto-stimolazione sono caratteristiche che i pazienti con *Eyelid Myoclonia* con o senza le assenze, condividono con altre forme di epilessie miocloniche dell'infanzia.

### **MIOCLONO INDOTTO DALLA STIMOLAZIONE FOTICA**

Episodi mioclonici possono essere indotti da stimoli fotici. Jeavons e Harding<sup>126</sup> hanno trovato che solo l'1,5% dei pazienti con epilessie fotosensibili (epilessie in cui le crisi sono esclusivamente indotte dall'esposizione a stimoli visivi, senza attacchi spontanei) presentano crisi miocloniche. Le scosse miocloniche indotte dalla stimolazione fotica sono generalizzate, di solito simmetriche e predominanti agli arti superiori. Nella maggior parte dei casi, esse sono di lieve entità, determinando una lieve caduta del capo ed una minima abduzione degli arti superiori. La comparsa di scosse miocloniche più generalizzate, che coinvolgono il volto, il tronco e le gambe, possono determinare occasionalmente la caduta del paziente. Il rapporto tra la scossa mioclonica e lo stimolo è complesso. A volte non vi è alcun rapporto di tempo definito. In altre occasioni, le scosse si possono ripetere ritmicamente con la stessa frequenza dello stimolo o in una delle sue subarmoniche<sup>128</sup>. Le scosse sono associate dal punto di vista EEG con la comparsa di una risposta fotoparossistica, costituita dalla comparsa di scariche riflesse bilaterali di polipunte e/o polipunte-onda<sup>128 129</sup>. Crisi spontanee si verificano principalmente, ma non esclusivamente, quando la scarica di polipunte-onda persiste dopo l'interruzione della stimolazione (risposta fotoconvulsiva prolungata)<sup>130</sup>. Crisi miocloniche possono essere provocate dalla visione della televisione, soprattutto quando i pazienti

sono vicino allo schermo e durante la riproduzione di videogiochi. Alcuni pazienti, in particolare, ma non esclusivamente, i pazienti con ritardo mentale, possono presentare episodi di auto-induzione delle crisi miocloniche riflesse a stimolo fotico utilizzando varie manovre (p.es. agitando una mano tra i loro occhi e una fonte di luce, sbattendo velocemente le palpebre di fronte a una sorgente di luce, fissando superfici riproducenti patterns visivi<sup>126 131 132</sup>). Non vi è una chiara distinzione nosologica tra l'*Eyelid Myoclonia* ed il mioclono indotto da stimolazione fotica.

### **MIOCLONO RETICOLARE RIFLESSO**

Presenta la maggior parte delle caratteristiche cliniche e neurofisiologiche del mioclono epilettico, anche se manca di un correlato *time-locked* sull'EEG<sup>5</sup>. Clinicamente, le scosse miocloniche sono generalizzate, per lo più coinvolgenti i muscoli prossimali e flessori, spontanee o indotte da stimoli (somatosensoriali, uditivi e visivi) o dal movimento<sup>5 64</sup>. Il Mioclono Reticolare sembra originare dalle strutture del tronco encefalico, a giustificare il più precoce coinvolgimento dei muscoli innervati dal XI nervo cranico (trapezio e sternocleidomastoideo) rispetto ai muscoli Orbicolare della Bocca (VII Nervo cranico) e masseteri (V nervo cranico)<sup>64</sup>. Le scariche EEG presentano una distribuzione vasta con maggiore ampiezza al vertice e possono presentarsi successivamente alle scosse miocloniche, suggerendo che possano essere considerate delle proiezioni e non direttamente responsabili della scossa mioclonica<sup>5</sup>. I SEPs presentano normale ampiezza. Nel Mioclono Reticolare Riflesso è stata dimostrata la presenza di alterazioni delle velocità di conduzione delle vie piramidali sia in senso di un aumento che di una riduzione della stessa<sup>20</sup>. Il Mioclono Reticolare è stata descritto in pazienti con encefalopatie postanossiche e può apparire accanto al mioclono corticale in alcuni pazienti<sup>14 24 65</sup>. Nei pazienti con PME, Cantello ha descritto una forma di mioclono focale sottocorticale riflesso le cui latenze di comparsa potrebbero essere coerenti con un'origine nella formazione reticolare<sup>55</sup>. Clinicamente, sono stati descritti sia mioclonie multifocali che generalizzate. La valutazione neurofisiologica del Mioclono Reticolare Riflesso è, tuttavia, difficile,

soprattutto a causa della coesistenza di scosse di mioclono corticale, nella maggior parte dei pazienti. Di conseguenza, il suo correlato neurofisiologico ed i rapporti con epilessia sono poco chiari. Registrazioni elettrofisiologiche nei ratti con mioclono indotto da urea, che è considerato un modello di Mioclono Reticolare Riflesso, hanno dimostrato la presenza di attività neuronale simile ad attività parossistica nel nucleo reticolare gigantocellulare<sup>133</sup>.

## MIOCLONO INDOTTO DA FARMACI ANTIEPILETTICI

I farmaci antiepilettici possono aggravare o indurre la comparsa di mioclonie o di crisi miocloniche, sia per reazione paradossa che per scelta inappropriata. È stato descritto come l'uso di carbamazepina e di vigabatrin possano peggiorare o precipitare la comparsa di crisi miocloniche<sup>134-135</sup>. La comparsa "de novo" di mioclono è stata descritta in bambini o giovani adulti con diagnosi di epilessia parziale criptogenica o sintomatica trattati in add-on con vigabatrin<sup>133-137</sup>. L'uso di carbamazepina deve essere evitato nei pazienti con MAE, in quanto può scatenare la comparsa di Stato di Male Mioclonico<sup>6</sup>. Pazienti in età adolescenziale con diagnosi di "Epilessia Giovanile a tipo Assenza" possono presentare episodi di Stato di Male Mioclonico se trattati impropriamente con carbamazepina in caso di una diagnosi sindromica errata (episodi critici generalizzati a tipo assenza interpretati, per es, per episodi parziali complessi)<sup>138</sup>. Lo scatenamento di mioclono negativo epilettico è stato descritto in bambini con epilessia benigna a punte rolandiche dopo trattamento con carbamazepina<sup>37-38</sup>. L'uso della lamotrigina nei pazienti con epilessia mioclono-astatica<sup>139</sup> è stato dimostrato avere una certa efficacia, peraltro è stato segnalato peggiorare il quadro elettroclinico dei pazienti con SMEI<sup>140</sup> ed, occasionalmente, a far precipitare un peggioramento delle crisi ed episodi di Stato di Male Mioclonico "de novo" se somministrata a dosi elevate in diverse contesti sindromici<sup>141-145</sup>. Un peggioramento elettroclinico legato all'uso della lamotrigina è stato anche descritto in pazienti con JME<sup>143</sup>. Nei pazienti con sindrome di Angelman è stato descritto il peggioramento delle mioclonie e delle crisi a tipo assenza legato all'uso di

carbamazepina o oxcarbazepina<sup>146-148</sup>, fenitoina<sup>146</sup> e vigabatrin<sup>149</sup>.

## CONCLUSIONI

Il Mioclono Epilettico può essere definito come la manifestazione elettroclinica elementare di un fenomeno epilettico che coinvolge popolazioni neuronali in grado di scatenare una chiara attività di tipo epilettico per proprie capacità di reclutamento sia spaziale (diffusione) che temporale ("self-sustained repetition")<sup>6</sup>, e può essere classificato come corticale (positivo e negativo), secondariamente generalizzato, talamocorticale e reticolare<sup>10</sup>. Il mioclono corticale epilettico può essere osservato in pazienti con epilessie sintomatiche, parziali o generalizzate; il mioclono epilettico talamocorticale è osservato in pazienti con epilessie generalizzate idiopatiche<sup>5</sup>; il mioclono reticolare riflesso la manifestazione clinica di attività epilettica ipersincrona di neuroni localizzati a livello della formazione reticolare del tronco cerebrale. Il Mioclono Epilettico, nel conteso di differenti sindromi epilettiche, può essere solo una componente di una crisi (p.es., "build-up" di scosse miocloniche che precedono la crisi tonico-clonica in pazienti con JME), l'unica manifestazione clinica della patologia epilettica (crisi miocloniche nei pazienti con BMEI), una delle varie tipologie di crisi presenti nel quadro clinico del paziente (crisi mioclono-astatiche nei pazienti con encefalopatie epilettiche dell'età infantile) o una condizione stabile che si manifesta senza le caratteristiche di un episodio parossistico e simulando un disturbo del movimento (p.es. l'attività mioclonica continua del tremore corticale o dell'epilessia partialis continua o il mioclono attivato dal movimento osservato nei pazienti con PME che può progressivamente peggiorare in intensità fino a scatenare un vero e proprio episodio critico convulsivo generalizzato tonico-clonico). Questa complessa correlazione è più evidente nei pazienti con epilessia parziale continua in cui il mioclono corticale (che è alla base delle frequenti scosse miocloniche focali) e le più evidenti crisi parziali motorie di solito iniziano nella stesse regioni corticali. Nei pazienti con tremore corticale, questa correlazione è meno evidente e richiede studi neurofisiologici per dimostrarla.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Marsden CD, Hallett M, Fahn S. *The nosology and pathophysiology of myoclonus*. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. London: Butterworths Scientific 1982, pp. 196-249.
- 2 Fahn S, Marsden CD, Van Woert MH. *Definition and classification of myoclonus*. *Adv Neurol* 1986;43:1-5.
- 3 Caviness JN, Brown P. *Myoclonus: current concepts and recent advances*. *Lancet Neurol* 2006;3:598-607.
- 4 Patel VM, Jankovic J. *Myoclonus*. In: Appel SH, ed. *Current Neurology*. Vol. 8. Chicago: Year Book Medical Publishers 1988, pp. 109-156.
- 5 Hallett M. *Myoclonus: relation to epilepsy*. *Epilepsia* 1985;26(Suppl 1):S67-77.
- 6 Guerrini R, Bonanni P, Rothwell J, et al. *Myoclonus and epilepsy*. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, et al., eds. *Epilepsy and Movement Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 2002, pp. 165-210.
- 7 Brown P, Farmer SF, Halliday DM, et al. *Coherent cortical and muscle discharge in cortical myoclonus*. *Brain* 1999;122:461-72.
- 8 Grosse P, Guerrini R, Parmeggiani L, et al. *Abnormal corticomuscular and intermuscular coupling in high-frequency rhythmic myoclonus*. *Brain* 2003;126:326-42.
- 9 Van Rootselaar AF, Maurits NM, Koelman JHTM, et al. *Coherence analysis differentiates between cortical myoclonic tremor and essential tremor*. *Mov Disord* 2006;21:215-22.
- 10 Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, et al. *Pathophysiology of myoclonic epilepsies*. *Adv Neurol* 2005;95:23-46.
- 11 Deuschl G, Ebner A, Hammers R, et al. *Differences of cortical activation in spontaneous and reflex myoclonias*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;80:326-328.
- 12 Kanouchi T, Yakota T, Kamata T, et al. *Central pathway of photic reflex myoclonus*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:414-7.
- 13 Shibasaki H, Kuroiwa Y. *Electroencephalographic correlates of myoclonus*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975;39:455-63.
- 14 Hallett M, Chadwick D, Marsden CD. *Cortical reflex myoclonus*. *Neurology* 1979;29:1107-25.
- 15 Shibasaki H, Kakigi R, Ikeda A. *Scalp topography of giant SEP and pre-myoclonus spike in cortical reflex myoclonus*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:31-7.
- 16 Mima T, Nagamine T, Ikeda A, et al. *Pathogenesis of cortical myoclonus studied by magnetoencephalography*. *Ann Neurol* 1998;43:598-607.
- 17 Brown P, Day BL, Rothwell JC, et al. *Intrahemispheric and interhemispheric spread of cerebral cortical myoclonic activity and its relevance to epilepsy*. *Brain* 1991;114: 2333-55.
- 18 Sutton GG, Mayer RF. *Focal reflex myoclonus*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;7:207-17.
- 19 Shibasaki H, Yamashita Y, Neshige R, et al. *Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy*. *Brain* 1985;108:225-40.
- 20 Rothwell JC, Obeso JA, Marsden CD. *Electrophysiology of somatosensory reflex myoclonus*. *Adv Neurol* 1986;43:385-98.
- 21 Ikeda A, Shibasaki H, Nagamine T, et al. *Peri-rolandic and fronto-parietal components of scalp-recorded giant SEPs in cortical myoclonus*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:300-9.
- 22 Hitomi T, Ikeda A, Matsumoto R, et al. *Generators and temporal succession of giant somatosensory evoked potentials in cortical reflex myoclonus: epicortical recording from sensorimotor cortex*. *Clin Neurophysiol* 2006;117:1481-6.
- 23 Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, et al. *The myoclonus in corticobasal degeneration. Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus*. *Brain* 1994;117:1197-207.
- 24 Chadwick D, Hallett M, Harris R, et al. *Clinical, biochemical, and physiologic features distinguishing myoclonus responsive to 5-hydroxytryptophan, tryptophan with a monoamine oxidase inhibitor, and clonazepam*. *Brain* 1977;100:455-87.
- 25 Obeso J, Rothwell JC, Marsden CD. *The spectrum of cortical myoclonus: from focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy*. *Brain* 1985;108:193-224.
- 26 Chen R, Ashby P, Lang AE. *Stimulus-sensitive myoclonus in akinetic-rigid syndromes*. *Brain* 1992;115:1875-88.
- 27 Rodriguez ME, Artieda AJ, Zubieta JL, et al. *Reflex myoclonus in olivopontocerebellar atrophy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:316-9.
- 28 Young RR, Shahani BT. *Clinical neurophysiological aspects of post-hypoxic intention myoclonus*. *Adv Neurol* 1979;26:85-105.
- 29 Wilkins DE, Hallett M, Berardelli A, et al. *Physiologic analysis of the myoclonus of Alzheimer disease*. *Neurology* 1984;34:898-903.
- 30 Ugawa Y, Kkohara N, Hirasawa H, et al. *Myoclonus in Alzheimer disease*. *J Neurol* 1987;235:90-4.
- 31 Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC, et al. *Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy*. *Ann Neurol* 1985;17:228-37.
- 32 So N, Berkovic S, Andermann F, et al. *Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). Electrophysiological studies and comparison with other progressive myoclonus epilepsies*. *Brain* 1989;112:1261-72.
- 33 Thompson PD, Bathia KP, Brown P, et al. *Cortical myoclonus in Huntington's disease*. *Mov Disord* 1994;9:633-41.
- 34 Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. *Epileptic negative myoclonus*. *Neurology* 1993;43:1078-83.
- 35 Shibasaki H. *Pathophysiology of negative myoclonus and asterix*. *Adv Neurol* 1995;67:199-210.
- 36 Guerrini R, Parmeggiani L, Shewmon A, et al. *Motor dysfunction resulting from epileptic activity involving the sensorimotor cortex*. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, et al., eds. *Epilepsy and Movement Disorder*. Cambridge: Cambridge University Press 2002, pp. 77-96.
- 37 Guerrini R, Belmonte A, Genton P. *Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children*. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 3):S2-S10.
- 38 Parmeggiani L, Seri S, Bonanni P, Guerrini R. *Electrophysiological characterization of spontaneous and carbamazepine-induced epileptic negative myoclonus in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes*. *Clin Neurophysiol* 2004;115:50-8.
- 39 Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, et al. *Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in*

- idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2004;63:373-5.
- <sup>40</sup> Noachtar S, Holthausen H, Lüders HO. *Epileptic negative myoclonus. Subdural EEG recording indicate a postcentral generator.* *Neurology* 1997;49:1534-7.
- <sup>41</sup> Ikeda A, Ohara S, Matsumoto R, et al. *Role of primary sensorimotor cortices in generating inhibitory motor response in humans.* *Brain* 2000;123:1710-21.
- <sup>42</sup> Rubboli G, Parmeggiani L, Tassinari CA. *Frontal inhibitory spike component associated with epileptic negative myoclonus.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95:201-5.
- <sup>43</sup> Baumgartner C, Podreka I, Olbrich A, et al. *Epileptic negative myoclonus: an EEG-single-photon emission CT study indicating involvement of premotor cortex.* *Neurology* 1996;46:753-8.
- <sup>44</sup> Meletti S, Tinuper P, Bisulli F, Santucci M. *Epileptic negative myoclonus and brief asymmetric tonic seizures. A supplementary sensorimotor area involvement for both negative and positive motor phenomena.* *Epileptic Disord* 2000;2:163-8.
- <sup>45</sup> Tassinari CA, Rubboli G, Parmeggiani L, et al. *Epileptic negative myoclonus.* *Adv Neurol* 1995;67:181-97.
- <sup>46</sup> Lüders HO, Dinner DS, Morris HH, et al. *Cortical electrical stimulation in humans. The negative motor areas.* *Adv Neurol* 1995;67:115-29.
- <sup>47</sup> Rubboli G, Mai R, Meletti S, et al. *Negative myoclonus induced by cortical electrical stimulation in epileptic patients.* *Brain* 2006;129:65-81.
- <sup>48</sup> *Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy: proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes.* *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- <sup>49</sup> Genton P, Malafosse A, Moulard B, et al. *The progressive myoclonus epilepsies.* In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy and Adolescence.* 4<sup>th</sup> ed. Montrouge: John Libbey Eurotext 2005, pp. 424-441.
- <sup>50</sup> Badhwar A, Berkovic SF, Dowling JP, et al. *Action myoclonus-renal failure syndrome: characterization of a unique cerebro-renal disorder.* *Brain* 2004;127:2173-82.
- <sup>51</sup> Delgado-Escueta, AV, Ganesh S, Yamakawa K. *Advances in the genetics of progressive myoclonus epilepsy.* *Am J Med Genet* 2001;106:129-38.
- <sup>52</sup> Guerrini R, Bonanni P, Marini C, et al. *The myoclonic epilepsies.* In: Willie E, Gupta A, Lachhwani DK, eds. *The Treatment of Epilepsy.* 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2006, pp. 407-427.
- <sup>53</sup> Roger J, Genton P, Bureau M, et al. *Progressive myoclonus epilepsies in childhood and adolescence.* In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 381-400.
- <sup>54</sup> Guerrini R, Parmeggiani L, Volzone A. *Cortical myoclonus in early childhood epilepsy.* In: Majkowski J, Owczarek K, Zwolinski P, eds. *Third European Congress of Epileptology.* Bologna: Monduzzi Editore 1998, pp. 99-105.
- <sup>55</sup> Cantello R, Gianelli M, Civardi C, et al. *Focal subcortical reflex myoclonus. A clinical and neurophysiological study.* *Arch Neurol* 1997;54:187-96.
- <sup>56</sup> Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. *Rett syndrome is caused by mutations in Xlinked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2.* *Nat Genet* 1999;23:185-8.
- <sup>57</sup> Auranen M, Vanhala R, Vosman M, et al. *MECP2 gene analysis in classical Rett syndrome and in patients with Rett-like features.* *Neurology* 2001;56:611-7.
- <sup>58</sup> Scala E, Longo I, Ottimo F, et al. *MECP2 deletions and genotype-phenotype correlation in Rett syndrome.* *Am J Med Genet A* 2007;143:2775-84.
- <sup>59</sup> Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, et al. *Cortical reflex myoclonus in Rett syndrome.* *Ann Neurol* 1998;43:1-8.
- <sup>60</sup> Armstrong DD. *Neuropathology of Rett syndrome.* *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:72-6.
- <sup>61</sup> Carella F, Scaioli V, Ciano C, et al. *Adult onset myoclonic Huntington's disease.* *Mov Disord* 1993;8:210-5.
- <sup>62</sup> Gambardella A, Muglia M, Labate A, et al. *Juvenile Huntington disease presenting as progressive myoclonic epilepsy.* *Neurology* 2001;57:708-11.
- <sup>63</sup> Lance JW, Adams RD. *The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy.* *Brain* 1963;86:111-36.
- <sup>64</sup> Hallett M, Chadwick D, Adam J, et al. *Reticular reflex myoclonus: a physiologic type of human post-hypoxic myoclonus.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:253-64.
- <sup>65</sup> Brown P, Thompson PD, Rothwell JC, et al. *A case of postanoxic encephalopathy with cortical action and brainstem reticular reflex myoclonus.* *Mov Disord* 1991;6:139-44.
- <sup>66</sup> Kojewnikow AY. *Eine besondere Form von corticaler epilepsie.* *Neurologisches Zentralblatt* 1895;14:47-8.
- <sup>67</sup> Bancaud J. *Kojewnikow's syndrome (epilepsia partialis continua) in children.* In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence.* 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 363-369.
- <sup>68</sup> Thomas IE, Raegan TJ, Klass DW. *Epilepsia partialis continua. A review of 32 cases.* *Arch Neurol* 1977;34:266-75.
- <sup>69</sup> Fusco L, Bertini E, Vigeveno F. *Epilepsia partialis continua and neuronal migration anomalies.* *Brain Dev* 1992;14:323-8.
- <sup>70</sup> Kuzniecky R, Powers R. *Epilepsia partialis continua due to cortical dysplasia.* *J Child Neurol* 1993;8:386-8.
- <sup>71</sup> Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV. *Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis.* *Epilepsia* 1997;38:184-9.
- <sup>72</sup> Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al. *Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis.* *Science* 1994;265:648-51.
- <sup>73</sup> Hart Y. *Rasmussen's encephalitis.* *Epileptic Disord* 2004;6:133-44.
- <sup>74</sup> Watson R, Jiang Y, Bermudez I, et al. *Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis.* *Neurology* 2004;63:43-50.
- <sup>75</sup> Veggiotti P, Colamaria V, Dalla Bernardina B, et al. *Epilepsia partialis continua in a case of MELAS: clinical and neurophysiological study.* *Neurophysiol Clin* 1995;25:158-66.
- <sup>76</sup> Ikeda A, Kakigi R, Funai N. *Cortical tremor: a variant of cortical reflex myoclonus.* *Neurology* 1990;40:1561-5.
- <sup>77</sup> Toro C, Pascual-Leone A, Deuschl G, et al. *Cortical tremor: a common manifestation of cortical reflex myoclonus.* *Neurology* 1993;43:2346-53.

- <sup>78</sup> Terada K, Ikeda A, Mima T, et al. *Familial cortical tremor as a unique form of cortical reflex myoclonus*. *Mov Disord* 1997;12:370-7.
- <sup>79</sup> Okuma Y, Shimo Y, Shimura H, et al. *Familial cortical tremor with epilepsy: an under-recognized familial tremor*. *Clin Neurol Neurosurg* 1998;100:75-8.
- <sup>80</sup> Elia M, Musumeci SA, Ferri R, et al. *Familial cortical tremor, epilepsy, and mental retardation: a distinct clinical entity?* *Arch Neurol* 1998;55:1569-73.
- <sup>81</sup> Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A, et al. *Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial and generalized seizures: a newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2*. *Brain* 2001;124:2459-75.
- <sup>82</sup> Gardella E, Tinuper P, Marini C, et al. *Autosomal dominant early-onset cortical myoclonus, photic-induced myoclonus, and epilepsy in a large pedigree*. *Epilepsia* 2006;47:1643-9.
- <sup>83</sup> Carr JA, van der Walt PE, Nakayama J, et al. *FAME 3: a novel form of progressive myoclonus and epilepsy*. *Neurology* 2007;68:1382-9.
- <sup>84</sup> Guerrini R, De Lorey TM, Bonanni P, et al. *Cortical myoclonus in Angelman syndrome*. *Ann Neurol* 1996;40:39-48.
- <sup>85</sup> Labauge P, Amer LO, Simonetta-Moreau M, et al. *Absence of linkage to 8q24 in a European family with familial adult myoclonic epilepsy (FAME)*. *Neurology* 2002;58:941-4.
- <sup>86</sup> Mikami M, Yasuda T, Terao A, et al. *Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1*. *Am J Hum Genet* 1999;65:745-51.
- <sup>87</sup> van Rootselaar AF, Callenbach PM, Hottega JJ, et al. *A Dutch family with "familial cortical tremor with epilepsy"*. *Clinical characteristics and exclusion of linkage to chromosome 8q23.3-q24.1*. *J Neurol* 2002;249:829-34.
- <sup>88</sup> Striano P, Chifari R, Striano S, et al. *A new benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME) pedigree suggesting linkage to chromosome 2p11.1-q12.2*. *Epilepsia* 2004;45:190-2.
- <sup>89</sup> De Falco FA, Striano P, de Falco A, et al. *Benign adult familial myoclonic epilepsy: Genetic heterogeneity and allelism with ADCME*. *Neurology* 2003;60:1381-5.
- <sup>90</sup> Dravet C, Bureau M, Oguni H, et al. *Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome)*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3<sup>rd</sup> ed. London and Paris: John Libbey 2002, pp. 81-103.
- <sup>91</sup> Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, et al. *Severe myoclonic epilepsy in infants—a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases*. *Brain Dev* 2001;23:736-48.
- <sup>92</sup> Chiron C. *Prognosis of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome)*. In: Jallon P, Berg A, Dulac O, et al., eds. *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext 2003, pp. 239-248.
- <sup>93</sup> Marini C, Mei D, Temudo T, et al. *Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities*. *Epilepsia* 2007;48:1678-85.
- <sup>94</sup> Beaumanoir A, Dravet C. *The Lennox-Gastaut syndrome*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 115-132.
- <sup>95</sup> Gastaut H. *The Lennox-Gastaut syndrome: comments on the syndrome's terminology and nosological position amongst the secondary generalized epilepsies of childhood*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982;35 (Suppl): S71-S84.
- <sup>96</sup> Bonanni P, Parmeggiani L, Guerrini R. *Different neurophysiologic patterns of myoclonus characterize Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy*. *Epilepsia* 2002;43:609-15.
- <sup>97</sup> Wilkins DE, Hallett M, Erba G. *Primary generalized epileptic myoclonus: a frequent manifestation of minipolymyoclonus of central origin*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:506-16.
- <sup>98</sup> Gloor P. *Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations*. *Epilepsia*. 1979;20:571-88.
- <sup>99</sup> Dalla Bernardina B, Colamaria V, Capovilla G. *Nosological classification of epilepsies in the first three years of life*. In: Nistico G, Di Perri R, Meinardi H, eds. *Epilepsy: an Update on Research and Therapy*. New York: Alan Liss 1983, pp. 165-183.
- <sup>100</sup> Dravet C, Bureau M, Roger J. *Benign myoclonic epilepsy in infants*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 67-74.
- <sup>101</sup> Guerrini R, Dravet C, Gobbi G, et al. *Idiopathic generalized epilepsies with myoclonus in infancy and childhood*. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al., eds. *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetics Aspects*. London: John Libbey and Company 1994, pp. 267-280.
- <sup>102</sup> Dravet C. *Les epilepsies myocloniques benignes du nourrisson*. *Epilepsies* 1990;2:95-101.
- <sup>103</sup> Dravet C, Bureau M. *Benign myoclonic epilepsy in infancy*. *Adv Neurol* 2005;95:127-37.
- <sup>104</sup> Guerrini R, Aicardi J. *Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy)*. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:449-61.
- <sup>105</sup> Engel J. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- <sup>106</sup> Ricci S, Cusmai R, Fusco L, et al. *Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a new age-dependent idiopathic epileptic syndrome related to startle reaction*. *Epilepsia* 1995;36:342-8.
- <sup>107</sup> Genton P, Salas-Puig X, Tunon A, et al. *Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects*. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al., eds. *Idiopathic Generalized Epilepsies: Clinical, Experimental and Genetics Aspects*. London: John Libbey and Company 1994, pp. 253-266.
- <sup>108</sup> Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. *Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy*. *Nat Genet* 2002;31:184-9.
- <sup>109</sup> Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. *Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies*. *Nat Genet* 2003;33:527-32.
- <sup>110</sup> Annesi F, Gambardella A, Michelucci R, et al. *Mutational analysis of EFHC1 gene in Italian families with*



- juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007;48:1686-90.
- <sup>111</sup> Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. *Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy*. *Nat Genet* 2004;36:842-9.
- <sup>112</sup> Wolf P, Mayer T. *Juvenile myoclonic epilepsy: a syndrome challenging syndromic concepts?* In: Schmitz B, Sander T, eds. *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing 2000, pp. 33-39.
- <sup>113</sup> Asconape J, Penry JK. *Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy*. *Epilepsia* 1984;25:108-14.
- <sup>114</sup> Salas-Puig X, Camara da, Silva AM, Dravet C. *L'épilepsie myoclonique juvenile dans la population du Centre Saint Paul*. *Epilepsies* 1990;2:108-13.
- <sup>115</sup> Thomas P, Genton P, Gelisse P, et al. *Juvenile myoclonic epilepsy*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3<sup>rd</sup> ed. London: John Libbey & Co Ltd 2002, pp. 35-356.
- <sup>116</sup> Panzica F, Rubboli G, Franceschetti S, et al. *Cortical myoclonus in Janz syndrome*. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1803-9.
- <sup>117</sup> Doose H. *Myoclonic astatic epilepsy of early childhood*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 103-114.
- <sup>118</sup> Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, et al. *Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis*. *Epilepsy Res* 1999;36:15-29.
- <sup>119</sup> Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. *Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood*. *Neuropediatrics* 2002;33:122-32.
- <sup>120</sup> Guerrini R, Parmeggiani L, Bonnanni P, et al. *Myoclonic astatic epilepsy*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4<sup>th</sup> ed. London and Paris: John Libbey & Co Ltd. 2005, pp. 115-124.
- <sup>121</sup> Meisler MH, Kearney J, Ottman R, et al. *Identification of epilepsy genes in human and mouse*. *Annu Rev Genet* 2001;35:567-88.
- <sup>122</sup> Aicardi J. *Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy)*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 13-23.
- <sup>123</sup> Dalla Bernardina B, Fontana E, Darda F. *Myoclonic status in nonprogressive encephalopathies*. *Adv Neurol* 2005;95:59-70.
- <sup>124</sup> Tassinari CA, Bureau M, Thomas P. *Epilepsy with myoclonic absences*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2<sup>nd</sup> ed. London and Paris: John Libbey Eurotext Ltd 1992, pp. 151-160.
- <sup>125</sup> Tassinari CA, Michelucci R, Rubboli G. *Myoclonic absence epilepsy*. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: Churchill Communications Europe 1995, pp. 187-195.
- <sup>126</sup> Jeavons PM, Harding GFA. *Photosensitive Epilepsy*. London: Heinemann 1975.
- <sup>127</sup> Jeavons P. *Myoclonic epilepsies: therapy and prognosis*. In: Akimoto H, Kazamatsuri H, Seino M, et al., eds. *Advances in Epileptology: XIII<sup>th</sup> Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press 1982, pp. 141-144.
- <sup>128</sup> Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Guerrini R, Binnie CD, et al. *Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology*. *Epilepsia* 2001;42:692-701.
- <sup>129</sup> Gastaut H, Broughton R. *Epileptic Seizures*. Springfield, IL: Charles C. Thomas 1972.
- <sup>130</sup> Reilly EL, Peters JF. *Relationship of some varieties of electroencephalographic photosensitivity to clinical convulsive disorders*. *Neurology* 1973;23:1050-7.
- <sup>131</sup> Binnie CD, Darby CE, De Korte RA, et al. *Self-induction of epileptic seizures by eye closure: incidence and recognition*. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1980;43:386-9.
- <sup>132</sup> Tassinari CA, Rubboli G, Michelucci R. *Reflex epilepsy*. In: Dam M, Gram L, eds. *Comprehensive Epileptology*. New York: Raven Press 1990, pp. 233-243.
- <sup>133</sup> Zuckermann EG, Glaser GH. *Urea induced myoclonic seizures*. *Arch Neurol* 1972;27:14-28.
- <sup>134</sup> Talwar D, Arora MS, Sher PK. *EEG changes and seizure exacerbation in young children treated with carbamazepine*. *Epilepsia* 1994;35:1154-9.
- <sup>135</sup> Viani F, Romeo A, Viri M. *Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome*. *J Child Neurol* 1995;10:467-71.
- <sup>136</sup> Lortie A, Chiron C, Mumford J. *The potential for increasing seizure frequency, relapse, and appearance of new seizure types with vigabatrin*. *Neurology* 1993;43:24-7.
- <sup>137</sup> Marciani MG, Gigli GL, Maschio M. *Vigabatrin-induced myoclonus in four cases of partial epilepsy*. *Epilepsia* 1995;36:107.
- <sup>138</sup> Marini C, Parmeggiani L, Masi G, et al. *Nonconvulsive status epilepticus precipitated by carbamazepine presenting as dissociative and affective disorders in adolescents*. *J Child Neurol* 2005;20:693-6.
- <sup>139</sup> Dulac O, Kaminska A. *Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes*. *J Child Neurol* 1997;12(Suppl 1):S23-S28.
- <sup>140</sup> Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. *Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy*. *Epilepsia* 1998;39:508-12.
- <sup>141</sup> Briassoulis G, Kalabalikis P, Tamiolaki M, et al. *Lamotrigine childhood overdose*. *Pediatr Neurol* 1998;19:239-42.
- <sup>142</sup> Guerrini R, Belmonte A, Parmeggiani L, et al. *Myoclonic status epilepticus following high dosage lamotrigine therapy*. *Brain Dev* 1999;21:420-4.
- <sup>143</sup> Biraben A, Allain H, Scarabin JM, et al. *Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine*. *Neurology* 2000;55:1758.
- <sup>144</sup> Janszky J, Rásonyi G, Halász P, et al. *Disabling erratic myoclonus during lamotrigine therapy with high serum level: report of two cases*. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:86-9.
- <sup>145</sup> Carrazzana EJ, Wheeler SD. *Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine*. *Neurology* 2001;56:1424-5.

<sup>146</sup>Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, et al. *Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes.* Ann Neurol 1998;43:485-93.

<sup>147</sup>Laan LA, Renier WO, Arts WF, et al.

*Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome.* Epilepsia 1997;38:195-9.

<sup>148</sup>Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. *Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with*

*oxcarbazepine monotherapy.* Epilepsia 2007;48:2116-20.

<sup>149</sup>Kuenzle C, Steinlin M, Wohlrab G, et al. *Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome.* Epilepsia 1998;39:1213-5.

**Corrispondenza:** Renzo Guerrini, U.O.C. di Neurologia Pediatrica, Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria "A. Meyer", viale Pieraccini, 24, 50139 Firenze - Tel. +39 055 5662573 - Fax +39 055 5662329 - E-mail: r.guerrini@meyer.it