

EPILESSIE MIOCLONICHE PROGRESSIVE: CARATTERISTICHE NEUROFISIOLOGICHE ASSOCIATE A DIVERSI FENOTIPI/GENOTIPI

Progressive Myoclonus Epilepsies: neurophysiologic features associated with different genotypes/phenotypes

S. Franceschetti
D. Rossi-Sebastiano
F. Panzica
L. Canafoglia

*U.O. Neurofisiologia Clinica ed Epilettologia Diagnostica,
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta",
Milano*

RIASSUNTO

Le epilessie miocloniche progressive (EMP) sono un gruppo di malattie rare a carattere ereditario e progressivo, genericamente eterogenee. Le EMP sono accomunate da un insieme di sintomi comprendente mioclono, epilessia, deterioramento cognitivo di grado variabile, segni cerebellari. Altri aspetti considerati necessari per l'inquadramento sindromico sono l'esordio tardo-infantile o nell'adolescenza e la progressione dei sintomi. In queste forme, il dato clinico e le indagini neurofisiologiche dimostrano l'origine corticale del mioclono. Nelle EMP vi è spesso la presenza di segni di iperecicibilità corticale tra cui la presenza di potenziali evocati somatosensoriali giganti, riflessi a lunga latenza facilitati, ridotta inibizione corticale a breve latenza e alterata modulazione della corteccia motoria conseguente ad input afferenti, come dimostrato dall'applicazione di protocolli di doppio stimolo. Le forme più comuni in Europa tra le EMP sono la malattia di Unverricht-Lundborg e la malattia di Lafora, mentre quelle più rare includono le sialidosi, le malattie mitocondriali tra cui la MERRF, la malattia di Kufs e alcune malattie metaboliche. La diagnosi eziologia è basata sul riscontro di alterazioni morfologiche, biochimiche e genetiche, anche se non sempre viene raggiunta. La diagnosi differenziale viene effettuata rispetto a forme di encefalopatia epilettica infantile precoce, forme di epilessia idiopatica con mioclonie ed encefalopatie non-evolutive. La terapia, spesso polifarmacologica con farmaci antiepilettici, è sintomatica ed è mirata al controllo dell'epilessia e del mioclono. Studi su casistiche limitate effettuati utilizzando altre strategie terapeutiche non hanno fornito fino ad ora un significativo contributo nello sviluppo di una terapia efficace.

SUMMARY

Progressive Myoclonus Epilepsies (PME) are a group of rare, hereditary and progressive disorders, that are genetically heterogeneous. PME are characterized by an association of symptoms including myoclonus, epilepsy, mild-to-severe cognitive impairment and cerebellar signs. Other signs necessary for PME definition are late-infantile or adolescence hood onset and progressive worsening of the symptoms. In the different forms, clinical examination and neurophysiological signs demonstrate cortical origin of myoclonus. Signs of cortical hyperexcitability, including giant somatosensory evoked potentials, exaggerated long-loop reflexes, decreased intracortical inhibition and abnormal cortical motor response to afferent inputs, are typically present. In Europe, the most frequent PME types are Unverricht-Lundborg and Lafora-body disease, sialidosis, mitochondrial encephalopathies, Kufs' disease and other rare metabolic diseases. Etiologic diagnosis is based on biochemical, morphological and molecular findings, though it is not always reached. Differential diagnosis is with respect to early infantile encephalopathies, idiopathic epilepsies with myoclonus and non-progressive encephalopathies. Therapy, usually including several antiepileptic drugs, is aimed at controlling epilepsy and myoclonus. Studies on limited case series looking for new therapeutic approaches have not modified clinical conduct until now.

PAROLE CHIAVE

Mioclono geneticamente determinato - Malattie progressive - Malattia di Unverricht-Lundborg - Malattia di Lafora - Malattie rare

KEY WORDS

Inherited myoclonus - Progressive diseases - Unverricht-Lundborg disease - Lafora disease - Rare diseases

INTRODUZIONE

Le epilessie miocloniche progressive (EMP) comprendono un gruppo di malattie rare geneticamente eterogenee a carattere ereditario e progressivo. La sindrome mioclono-epilettica – che accomuna le diverse malattie – ha tipicamente esordio nella seconda infanzia o nell'adolescenza, manifestandosi

con mioclono multifocale associato a crisi epilettiche e a segni cerebellari. Il deterioramento psichico – tipicamente presente – è di entità assai variabile nelle diverse forme. L'eventuale presenza di altri segni neurologici (per esempio deficit sensoriali, miopatia o neuropatia) non esclude l'inquadramento nelle EMP, pur non costituendo un aspetto necessario alla diagnosi.

Le caratteristiche del fenotipo EMP "classico" sono state oggetto di discussione in vari simposi tra cui quello che si è tenuto a Marsiglia nel 1989¹. Uno dei motivi di questi frequenti dibattiti è il fatto che l'associazione tra mioclono ed epilessia è comune a molte forme di epilessia ad esordio infantile o giovanile, a carattere progressivo o non-progressivo. Infatti, crisi miocloniche possono essere presenti in forme di epilessia generalizzata idiopatica, in encefalopatie epilettiche (per esempio l'epilessia mioclonica severa dell'infanzia, o sindrome di Dravet e la sindrome di Lennox-Gastaut) e in varie malattie geneticamente determinate (per esempio la sindrome di Rett e la sindrome di Angelmann) o da danno cerebrale acquisito (per esempio post-anossico), progressive o non progressive. Quindi il fenotipo EMP "classico", per distinguersi da altre "epilessie miocloniche", deve essere opportunamente identificato sulla base della presenza di alcuni segni considerati necessari e di fattori di esclusione. In generale, si può considerare necessario per la diagnosi l'esordio infantile tardivo o giovanile (raramente in età adulta), che permette di distinguere le EMP da forme di epilessia mioclonica ad insorgenza precoce. Altro segno necessario è la presenza di evolutività caratterizzata da aggravamento – almeno iniziale – della sintomatologia mioclonica. Infine è necessaria la presenza di un tipo particolare di mioclono che viene definito "corticale" sulla base della sede del generatore che si localizza a livello della corteccia sensorimotoria. L'osservazione clinica e i risultati degli esami neurofisiologici concorrono alla caratterizzazione del mioclono e alla definizione del suo generatore (vedi anche capitolo sui disordini del movimento).

ASPETTI STORICI ED EVOLUZIONE DELL'INQUADRAMENTO NOSOGRAFICO

L'entità sindromica caratterizzata dall'associazione di mioclonie, crisi epilettiche e demenza progressiva è

stata identificata da *Unverricht* nel 1891². Il carattere ereditario recessivo è stato invece puntualizzato da *Lundborg* nel 1903³, cui spetta anche la denominazione di mioclono epilessia progressiva (progressive Myoclonus epilepsy). Successivamente, nel 1911, *Lafora* e *Glueck*⁴ hanno descritto una forma con analoghi sintomi, ma a decorso più rapido e severo, caratterizzata dall'accumulo di inclusi neuronali (i corpi di *Lafora*). Nel 1921, *Ramsay Hunt* ha descritto una sindrome comprendente segni cerebellari e mioclono, definita "dissinergia cerebellare mioclonica"; secondo l'autore, il disordine motorio derivava dall'atrofia del sistema dentato afferente⁵. In seguito, nel 1974, la presenza di una sindrome cerebellare è stata evidenziata anche da *Koskiniemi et al.*⁶, in una serie di pazienti con mioclono baltico e crisi tonico-cloniche. Infine *Berkovic* nel 1987⁷, ha riscontrato alterazioni riferibili a patologia mitocondriale in un gruppo di pazienti prima diagnosticati come affetti da sindrome di *Ramsay Hunt*. Anche in seguito, ripetute osservazioni hanno indicato che la sindrome di *Ramsay Hunt* comprende malattie eterogenee caratterizzate da mioclono-atassia, associate in modo incostante a crisi epilettiche.

La definizione nosografica delle EMP è in continua evoluzione per le nuove acquisizioni nel campo della genetica molecolare e della biochimica, che nel recente passato hanno consentito l'identificazione di nuovi geni-malattia, la definizione di alcuni meccanismi patogenetici e il coinvolgimento di alcune vie metaboliche. Le malattie principali raccolte nella definizione di EMP sono le seguenti:

- *Malattia di Unverricht-Lundborg*, EPM1, classificata nel data-base OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) con l'identificativo #254800. Le mutazioni, trasmesse in modo autosomico recessivo (AR), sono a carico del gene *CSTB* (locus 21q22.3)
- *Malattia di Lafora*, EPM2, classificata nel data-base OMIM con l'identificativo #254780. Le mutazioni, trasmesse in modo autosomico recessivo (AR), possono coinvolgere due geni distinti: *EPM2A* e *EPM2B* (rispettivamente locus 6q24 e 6p22.3). È possibile che vi sia coinvolgimento di almeno un terzo gene non ancora identificato.
- *EMP associata a fibre ragged-red*: MERRF, #545000. La malattia è dovuta a mutazioni di diversi geni del DNA mitocondriale (tra cui in

particolare il gene *MTTK*), comunemente trasmesse con ereditarietà materna. Le fibre muscolari vengono definite "ragged-red" per l'aspetto assunto alla biopsia muscolare, dovuto all'accumulo sub-sarcolemmale e inter-fibrillare di mitocondri, che si colorano in rosso alla reazione tricromica di Gomori modificata. Varie malattie mitocondriali, che si discostano dalla MERRF per il tipo di mutazione, possono presentarsi talora come EMP; tuttavia in tal caso si associano spesso altri segni tipici delle malattie mitocondriali (inclusa acidosi lattica, miopatia, neuropatia, diabete, bassa statura, lipomi ecc). Un esempio è la malattia con fenotipo eterogeneo, dovuta a un difetto della polimerasi gamma (*POLG gene*), che può presentarsi anche con una EMP⁸.

- *EMP associata a deficit di neuraminidasi (sialidasi)*: sialidosi di tipo I e II, definita anche mioclono epilessia con "macchia rosso ciliegia" (*cherry-red spot myoclonus*), #256550. La malattia è dovuta a mutazioni a carico del gene *NEU1* nel locus 6p21.3. L'accumulo è costituito da glicopeptidi ricchi di acido sialico e oligosialosaccaridi. L'iniziale definizione di "cherry-red spot myoclonus" dipende dalla presenza di una caratteristica alterazione retinica maculare. La forma più precoce (sialidosi II) si associa a vari segni malformativi che includono lineamenti grossolani, tronco corto, "torace a botte", deformità spinali ("disostosi" multipla), ipoacusia, neuropatia e insufficienza mentale. La forma tardiva, ad esordio nell'adolescenza e nell'età adulta, si presenta invece come tipica EMP, non associata a malformazioni scheletriche.
- *EMP nelle ceroidolipofuscinosi neuronali*: una sindrome mioclono-epilettica può essere presente in vari quadri di ceroidolipofuscinosi, ma è "tipica" della forma di Kufs (*CLN4*) ad esordio nel giovane adulto⁹. La forma di Kufs può avere ereditarietà recessiva (*CLN4A*) o dominante (*CLN4B*). In entrambi i casi non è ancora stato identificato il locus genico coinvolto nella genesi della malattia.

Forme più rare di EMP si manifestano nella atrofia dentato-rubro-pallido-luysiana (*DRPLA*; #125370; locus 12p13.31) - più comune in soggetti di origine giapponese -, nella forma ad esordio tardivo della distrofia neuroassonale (malattia di Seitelberger; *INAD1*; #256600; locus 22q13.1) e in varie malattie da accumulo. Fra queste citiamo ad esempio alcune

forme di malattia di Niemann-Pick (*NPC1*; #257220; locus 18q11-p15.1) e di malattia di Gaucher di tipo III (#231000, locus 1q21). Recentemente è stata identificata la mutazione di una forma rara di EMP associata ad insufficienza renale (*AMRF*, #254900, locus 4q13-q21)¹⁰. Altre forme di mioclono-epilessia familiare ad ereditarietà autosomica dominante con andamento relativamente benigno, descritte con l'acronimo *BAFME* (*benign adult familial myoclonic epilepsy*) o *FAME* (*familial adult myoclonic epilepsy*), sono distinte in tipo 1¹¹ o tipo 2¹² a seconda del locus genico coinvolto nelle genesi della malattia (tipo 1: locus 8q24; tipo 2: locus 2p11.1-q12.2). Una terza forma indicata con l'acronimo *FAME 3* presenta invece un andamento progressivo più severo¹³. Le forme *FAME* di tipo 1, 2, 3 sono apparentemente limitate ad alcune famiglie o popolazioni di ristrette aree geografiche; non si conosce al momento la reale diffusione in popolazioni diverse da quelle in cui sono state descritte.

ESAMI STRUMENTALI A SUPPORTO DELLA DIAGNOSI: I PARAMETRI ELETTRO-FISIOLOGICI

Elemento necessario all'inquadramento in EMP è la presenza di mioclono corticale multifocale segmentario, costituito da "burst" muscolari di breve durata (intorno ai 50 ms), che compaiono in modo sincrono su coppie di muscoli antagonisti. Il tipo più caratteristico di mioclono corticale è quello attivato dal movimento volontario (ma talora anche da quello passivo) e dal mantenimento di posture, definito come "mioclono d'azione". Il mioclono d'azione è segno distintivo delle EMP, non essendo normalmente presente in forme non-evolutive. In alcune forme di EMP, si osserva anche a riposo la presenza di mioclono segmentario con caratteristiche EMG analoghe a quanto precedentemente descritto (mioclono erratico).

Spesso il mioclono corticale non ha un evidente correlato EEG di tipo epilettico (e.g. punta o punta-onda di grande ampiezza), questo va quindi ricercato o con tecniche di media (*jerk-locked back-averaging*) o con analisi di coerenza EEG-EMG, se l'andamento dei bursts mioclonici è ripetitivo, pseudo-ritmico^{14 15}. Anche il mioclono fotico nelle EMP è stato studiato mediante tecniche di analisi EEG-EMG, che hanno

indicato un coinvolgimento delle corteccie occipitale e frontale nella genesi del fenomeno riflesso¹⁶.

Atri tipi di mioclono corticale o talamo-corticale sono quelli associati ad attività epilettica EEG spontanea (elementi isolati o scariche di polipunta onda, spesso prominenti sulle regioni centrali). In tal caso il mioclono si presenta all'esame obiettivo come scossa muscolare bilaterale o massiva.

Nel sospetto di EMP, è fondamentale l'acquisizione simultanea di EEG e di poligrafia EMG, che permette di evidenziare la presenza di mioclono e, abitualmente, di anomalie epilettiformi spontanee ed evocate dalla stimolazione luminosa intermittente. All'EEG può talora essere evidente un'alterazione dell'organizzazione dell'attività di fondo, caratterizzata da presenza eccessiva di attività lenta – tale reperto, seppur frequente, non è però necessario per la diagnosi.

La presenza di potenziali evocati somatosensoriali giganti per stimolo del nervo periferico è un reperto comune, ma non necessario alla diagnosi^{17 18}. Tale reperto è utile nel porre il sospetto diagnostico di forma progressiva nelle fasi iniziali di malattia, poiché solo di rado si trovano analoghe alterazioni in pazienti con forme di epilessia mioclonica non progressiva. Analogamente ha l'identificazione di un accentuato "riflesso C" (riflesso a lunga latenza o long loop = LLR), cioè di una risposta motoria riflessa tardiva, evocabile mediante lo stimolo sensoriale. Il riflesso si registra abitualmente da muscoli della mano sotto forma di potenziale motorio tardivo, che segue la risposta M (muscolare diretta) e la risposta spinale riflessa (quando vengono applicati stimoli almeno pari alla soglia motoria). Si ritiene che il riflesso a lunga latenza segua un circuito polisinaptico "transcorticale" coinvolgendo il lemisco mediale, il talamo ventroposterolaterale, la corteccia sensorimotoria e le vie efferenti rapide del fascio cortico-spinale. La risposta LLR costituisce il corrispettivo elettrofisiologico del mioclono corticale riflesso. La facilitazione della risposta LLR costituisce un reperto suggestivo di ipereccitabilità della corteccia sensorimotoria.

La recente introduzione nella routine neurofisiologica della stimolazione magnetica transcranica ha permesso di studiare ulteriori aspetti dell'eccitabilità della corteccia motoria nelle EMP. Lo studio della soglia motoria corticale – che costituisce il più semplice e immediato parametro di eccitabilità della corteccia – ha

evidenziato una riduzione del valore "soglia" (espresso in percentuale rispetto al massimo output dello strumento di stimolazione); tuttavia, l'inizio di una terapia con farmaci antiepilettici determina un'inversione di questo reperto, caratterizzata spesso da incremento del parametro soglia al di sopra dei livelli osservabili in individui (sani) non trattati. Mediante l'applicazione di protocolli di doppio stimolo, nei pazienti con EMP è poi stata identificata una riduzione dell'inibizione intracorticale a breve latenza (*short intracortical inhibition: SICI*) e un'alterazione della modulazione della corteccia motoria conseguente ad input afferenti, analoga a quella evidenziata mediante lo studio della risposta LLR^{19 20}.

Gli esami di imaging – spesso normali – possono talora evidenziare moderata atrofia corticale, cerebellare o del tronco. Possono risultare alterati in modo caratteristico in alcune rarissime forme di EMP, associate a malattie mitocondriali o a malattie da accumulo.

CARATTERISTICHE GENERALI E POSSIBILE PATOGENESI DELLA MALATTIA DI UNVERRICHT-LUNDBORG E DELLA MALATTIA DI LAFORA

In Europa, la malattia di Unverricht-Lundborg e la malattia di Lafora costituiscono almeno i 2/3 di tutte le EMP. Inoltre, per queste due forme è stata avanzata una possibile ipotesi patogenetica.

La malattia di Unverricht-Lundborg è generalmente legata ad un'espansione del dodecamero instabile CCCC GCCCGCG presente nel promotore del gene *CSTB*, più raramente a mutazioni puntiformi a carico del gene²¹. Il locus 21q22.3 è implicato nella sintesi di un inibitore delle proteasi, la cistatina B. L'ipotesi patogenetica è basata sul danno cellulare da parte di proteasi endogene, causata dalla ridotta presenza di uno dei fattori di protezione, appunto la cistatina B. È stato preparato un modello di malattia nel topo, rimuovendo il gene omologo a quello coinvolto nella malattia dell'uomo; nel modello murino è stata verificata la presenza di morte cellulare per apoptosi²² e una maggior suscettibilità a fenomeni di ipereccitabilità²³. Nell'uomo, la malattia esordisce comunemente tra 8 e 15 anni, con crisi generalizzate tonico-cloniche o cloniche, mioclono massivo e segmentario, fotosensibilità. Nelle forme con espansione dodecamerica, l'atassia è

abituale modesta, il declino cognitivo minimo o assente. La gravità della malattia è in ogni caso variabile fra soggetto e soggetto, talora anche all'interno di una stessa famiglia. Nelle forme derivanti da una mutazione puntiforme (apparentemente rarissime) la gravità può dipendere dall'effetto della specifica mutazione sulla sintesi residua di cistatina B. Dopo un aggravamento iniziale, la malattia tende ad assumere un andamento stazionario in età adulta^{24,25}.

La valutazione clinico-neurofisiologica mette in evidenza un chiaro mioclono d'azione (Fig. 1), che rimane nel decorso della malattia il segno più importante e resistente ai trattamenti farmacologici, e la presenza di anomalie epilettiformi con morfologia di polipuntuata in brevi scariche, che tendono a divenire sporadiche nei pazienti trattati farmacologicamente in modo razionale. La fotosensibilità, tipicamente presente

all'esordio in pazienti non trattati, si attenua in seguito, dopo l'inizio della terapia farmacologica. L'attività di fondo del segnale EEG si mantiene in banda alpha o nel range più elevato della banda theta anche molti anni dopo l'esordio della malattia²⁶. La ricerca di un correlato EEG mediante tecniche di elaborazione del segnale EEG-EMG conferma quasi sempre l'origine corticale del mioclono. È spesso presente un potenziale somatosensoriale gigante - o comunque aumentato di ampiezza - ed un'accentuazione del riflesso C. Occorre ricordare che forme particolarmente lievi possono essere confuse con quadri idiopatici di epilessia mioclonica giovanile. Una valutazione clinica ed elettrofisiologica, accompagnata ad un'indagine anamnestica accurata, possono portare a confermare il sospetto di malattia di Unverricht-Lundborg.

La malattia di Lafora. Si manifesta durante la tarda

Donna di 19 anni, malattia di Unverricht-Lundborg

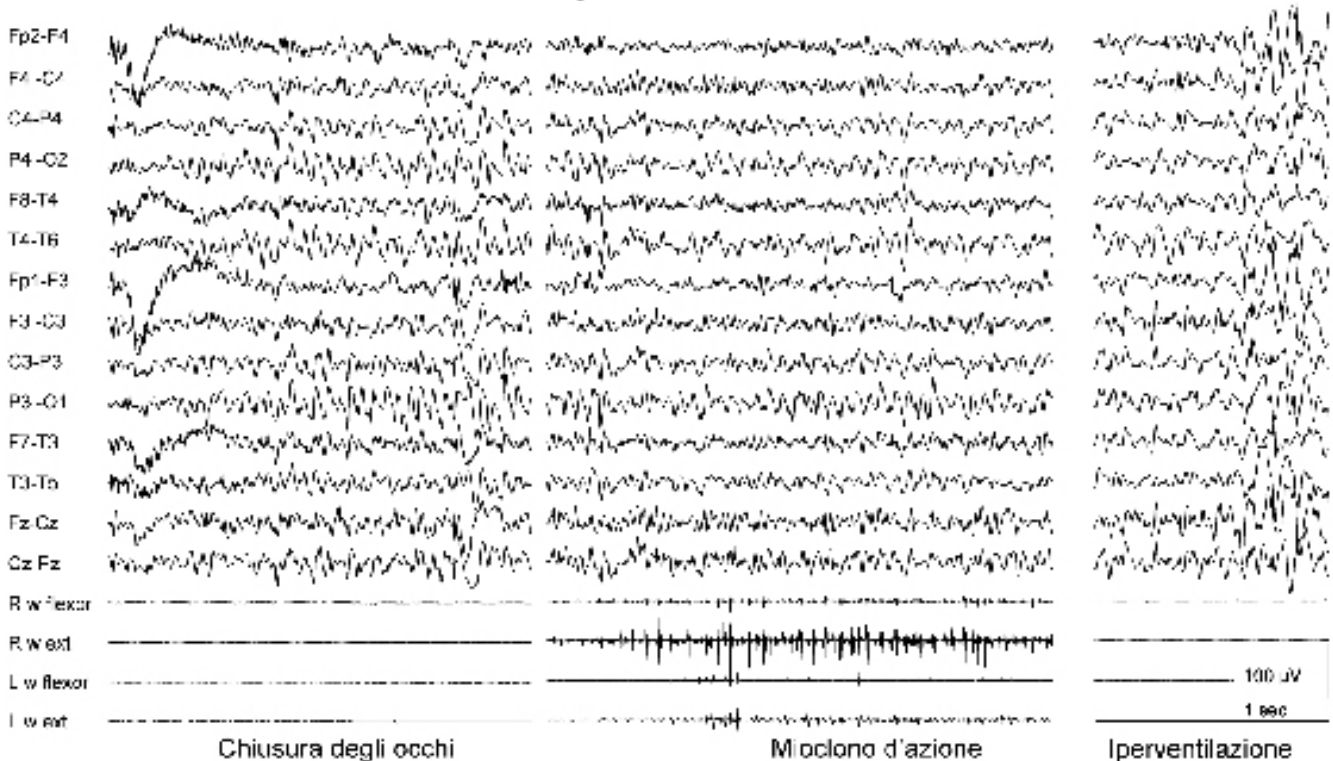


FIG. 1. Registrazione EEG-EMG in una paziente affetta da malattia di Unverricht-Lundborg, in politerapia farmacologica. Si noti la buona conservazione e spazializzazione della attività di fondo (pannello a sinistra), la presenza di mioclono d'azione non associato ad evidenti anomalie epilettiformi (pannello di centro) e l'occorrenza sporadica di anomalie epilettiformi nel corso della prova di iperventilazione (pannello a destra).

infanzia-adolescenza ed è causata da un accumulo anomalo di polimeri del glucosio (poliglucosani) chimicamente ma non strutturalmente simili al glicogeno²⁷, denominati "corpi di Lafora". All'esame istologico gli accumuli sono positivi alla reazione di Schiff. Oltre che nell'encefalo, i corpi di Lafora possono situarsi nel muscolo, nel fegato e nella cute, in particolare negli acini secretori delle ghiandole apocrine o nelle cellule dei dotti delle ghiandole eccrine.

Alcune mutazioni sono state identificate nel locus 6q24 (*EPM2A*), che codifica per la proteina denominata laforina, mentre un'altra serie di mutazioni è stata identificata nel locus 6p22.3 che codifica per un'altra proteina (*NHLRC1*; *EPM2B*), denominata malina. La malina è metabolicamente legata alla laforina, di cui regola la concentrazione²⁸. In una revisione di casistica, Gomez-Abad et al.²⁹ ha identificato una più lenta progressione nei portatori della mutazione *EPM2B*. In un'altra revisione di casistica, la prognosi dei portatori della mutazione *EPM2B* è apparsa variabile in relazione alla specifica mutazione, con maggior gravità dei pazienti portatori di mutazioni troncanti³⁰. In ogni caso, il deterioramento psichico è severo. Le crisi epilettiche, che si possono presentare con segni focali di tipo visivo (semplici o complessi, talora allucinazioni), sono frequenti. Il mioclono spontaneo è abitualmente incessante, sia di tipo positivo che di tipo negativo (brusche cadute del tono muscolare ben evidenti quando il paziente mantiene una postura o compie un movimento volontario). Crisi generalizzate convulsive sono frequenti e abitualmente resistenti ai tentativi farmacologici.

L'EEG è spesso caratteristico³¹: dopo una fugace fase iniziale in cui può non essere distinguibile da quello registrabile in un paziente con epilessia idiopatica o con altra forma di EMP, rapidamente (di solito già nel primo anno di malattia) vengono evidenziate ripetute scariche di polipunte e punte-onda, talora preminenti sulle regioni posteriori, talora diffusi. L'attività di fondo diviene in seguito lenta e mal organizzata. A differenza della maggior parte delle altre forme di EMP, nella malattia di Lafora l'attività parossistica EEG è spesso subcontinua associata a mioclonie positive e negative, anche nei pazienti adeguatamente trattati. Così come per altre forme di EMP, anche nella malattia di Lafora è presente un potenziale evocato somatosensoriale gigante (o almeno aumentato), in particolare nelle componenti a media latenza¹⁷.

INDICAZIONI PER IL PROCESSO DIAGNOSTICO E IL TRATTAMENTO

Diagnosi differenziale. Il sospetto di forma evolutiva deve essere posto in presenza di mioclono riflesso, particolarmente mioclono d'azione, che può essere inizialmente modesto e poco evidente dal punto di vista clinico, ma facilmente identificabile con una adeguata poligrafia. Altri elementi che concorrono alla diagnosi differenziale possono essere una relativa resistenza del mioclono al trattamento farmacologico, oltre al riscontro anamnestico di un rapporto di stretta parentela tra i genitori del paziente o la loro provenienza da luoghi che, a causa dell'isolamento provocato da ragioni geografiche e/o storico-culturali, determinino una maggiore probabilità di familiarità dei genitori. Ovviamente, la comparsa di segni sospetti di deterioramento cognitivo deve sempre indirizzare il processo diagnostico verso l'esclusione o la conferma della presenza di una EMP.

Diagnosi differenziale fra le varie EMP. Poiché in Europa (e specificamente in Italia) le forme più comuni sono la malattia di Unverricht-Lundborg e la malattia di Lafora, nel caso vi sia un sospetto di EMP la diagnosi si orienterà primariamente verso la ricerca delle alterazioni morfologiche e\o del patrimonio genetico caratteristiche di queste due condizioni, ambedue diagnosticabili con appropriati test, eseguibili in Italia presso alcuni laboratori specializzati. L'assenza di deterioramento psichico nella malattia di Unverricht-Lundborg e, al contrario, la rapidità del deterioramento nella maggioranza delle forme di malattia di Lafora³⁰ sono facilmente identificabili (anche grazie all'ausilio di specifici test di intelligenza), soprattutto in bambini o adolescenti in cui la caduta di prestazioni scolastiche può essere facilmente apprezzata, e permettono di orientarsi verso l'una o l'altra forma in attesa del risultato del test genetico (e nel caso di sospetta malattia di Lafora, del risultato della biopsia).

La presenza di segni diversi da quelli classici inclusi nel fenotipo EMP, a carico del sistema nervoso (e.g. distonia, segni piramidali), degli organi di senso, del muscolo, o di sistemi diversi (in alcuni casi sono presenti patologie cardiache, epatosplenomegalia, ecc.) deve orientare verso forme più rare, il cui percorso diagnostico è spesso più difficile e complicato, rimanendo talvolta, almeno parzialmente, incompleto,

dato che non è così infrequente il riscontro di EMP non classificabili a causa della normalità di tutte le indagini eziologiche.

TRATTAMENTO

Il trattamento delle EMP è basato raramente su una monoterapia con acido valproico, più spesso richiede un numero superiore di farmaci che, includendo l'acido valproico, associano varie molecole ed effetto anti-mioclónico come piracetam, levetiracetam, zonisamide, topiramato, oltre alle benzodiazepine³² e, in qualche caso, al fenobarbital³³. Occorre ricordare che alcuni farmaci, come la fenitoina, e carbamazepina, possono aggravare il quadro clinico. Sospetti di un effetto negativo esistono poi per la lamotrigina³⁴.

Altri farmaci, come il 5-idrossitriptofano possono essere talora efficaci. Sono stati sporadicamente tentati farmaci antiossidanti nella malattia di Unverricht-Lundborg³⁵, come la acetil-cisteina. La dieta chetogenica, proposta per la malattia di Lafora sulla base di un possibile intervento sulla patogenesi dell'accumulo dei poliglucosani³⁶, non ha per ora dato risultati che possano a servire ad una indicazione specifica.

Occorre ricordare che, per le forme di MEP rare che complicano una malattia specifica (ad esempio causate da deficit enzimatico o difetto mitocondriale) possono essere proponibili terapie, almeno ipoteticamente utili, che correggano il difetto di base (e.g. terapia sostitutiva dell'enzima deficitario, complessi vitaminici che possono intervenire nella catena respiratoria mitocondriale).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Marseille Consensus Group. *Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders*. Ann Neurol 1990;28:113-6.
- 2 Unverricht H. *Die myoclonie*. Leipzig: Franz Deuticke 1891, pp. 1-128.
- 3 Lundborg HB. *Die progressive Myoclonus epilepsie (Unverricht's Myoklonie)*. Uppsala: Almqvist and Wiksell 1903, pp. 1-128.
- 4 Lafora GR, Glueck B. *Beitrag zur histopathologie der myoklonischen Epilepsie*. Z Ges Neurol Psychiat 1911;6:1-14.
- 5 Hunt JR. *Dyssynergia cerebellaris myoclonica - primary atrophy of the dentate system: a contribution to the pathology and symptomatology of the cerebellum*. Brain 1921;44:490-538.
- 6 Koskiniemi M, Donner M, Majuri H, et al. *Progressive myoclonus epilepsy. A clinical and histopathological study*. Acta Neurol Scand 1974;50:307-32.
- 7 Berkovic SF, Andermann F, Karpatai G, et al. *Mitochondrial encephalopathies: a solution to the enigma of the Ramsay Hunt syndrome*. Neurology 1987;37:125.
- 8 Van Goethem G, Mercelis R, Lofgren A, et al. *Patient homozygous for a recessive POLG mutation presents with features of MERRF*. Neurology 2003;61:1811-3.
- 9 Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, et al. *Kufs' disease: a critical reappraisal*. Brain 1988;111:27-62.
- 10 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.
- 11 Ikeda A, Kakigi R, Funai N, et al. *Cortical tremor: a variant of cortical reflex myoclonus*. Neurology 1990;40:1561-5.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 Brown P, Farmer SF, Halliday DM, et al. *Coherent cortical and muscle discharge in cortical myoclonus*. Brain 1999;122:461-72.
- 15 Panzica F, Canafoglia L, Franceschetti S, et al. *Movement-activated myoclonus in genetically defined progressive myoclonic epilepsies: EEG-EMG relationship estimated using autoregressive models*. Clin Neurophysiol 2003;114:1041-52.
- 16 Rubboli G, Meletti S, Gardella E, et al. *Photic reflex myoclonus: a neurophysiological study in progressive myoclonus epilepsies*. Epilepsia 1999;40:50-8.
- 17 Canafoglia L, Ciano C, Panzica F, et al. *Sensorimotor cortex excitability in Unverricht-Lundborg disease and Lafora body disease*. Neurology 2004;63:2309-15.
- 18 Shibasaki H. *Myoclonus*. Curr Opin Neurol 1995;8:331-4.
- 19 Brown P, Ridding MC, Werhahn KJ, et al. *Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus*. Brain 1996;119:309-17.
- 20 Manganotti P, Tamburin S, Zanette G, et al. *Hyperexcitable cortical responses in progressive myoclonic epilepsy: a TMS study*. Neurology 2001;57:1793-9.
- 21 Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, et al. *Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1)*. Science 1996;271:1731-4.
- 22 Pennacchio LA, Bouley DM, Higgins KM, et al. *Progressive ataxia, myoclonic epilepsy and cerebellar apoptosis in cystatin B-deficient mice*. Nat Genet 1998;20:251-8.
- 23 Franceschetti S, Sancini G, Buzzi A, et al. *A pathogenetic hypothesis of Unverricht*

- Lundborg disease onset and progression.* Neurobiol Dis 2007;25:675-85.
- ²⁴ Genton P. *Unverricht-Lundborg disease (PME1).* Rev Neurol 2006;162:819-26.
- ²⁵ Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, et al. *Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease.* Epilepsia 2008;49:549-56.
- ²⁶ Ferlazzo E, Magaùdda A, Striano P, et al. *Long-term evolution of EEG in Unverricht-Lundborg disease.* Epilepsy Res 2007;73:219-27.
- ²⁷ Andrade DM, Turnbull J, Minassian BA. *Lafora disease, seizures and sugars.* Acta Myol 2007;26:83-6.
- ²⁸ Gentry MS, Worby CA, Dixon JE. *Insights into Lafora disease: malin is an E3 ubiquitin ligase that ubiquitinates and promotes the degradation of laforin.* Proc Nat Acad Sci 2005;102:8501-6.
- ²⁹ Gomez-Abad C, Gomez-Garre P, Gutierrez-Delicado E, et al. *Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study.* Neurology 2005;64:982-6.
- ³⁰ Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L, et al. *Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease.* Epilepsia. 2006;47:640-3.
- ³¹ Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, et al. *Lafora disease.* Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin 1978;8:107-22.
- ³² Nirenberg MJ, Frucht SJ. *Myoclonus.* Curr Treat Options Neurol 2005;7:221-30.
- ³³ Wheless JW, Sankar R. *Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizures.* Epilepsia 2003;44:27-37.
- ³⁴ Genton P, Gelisse P, Crespel A. *Lack of efficacy and potential aggravation of myoclonus with lamotrigine in Unverricht-Lundborg disease.* Epilepsia 2006;47:2083-5.
- ³⁵ Edwards MJ, Hargreaves IP, Heales SJ, et al. *N-acetylcysteine and Unverricht-Lundborg disease: variable response and possible side effects.* Neurology 2002;59:1447-9.
- ³⁶ Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, et al. *A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease.* Epilepsy Res 2006;69:129-34.

Corrispondenza: S. Franceschetti, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via Celoria 11, 20133 Milano - Tel. +39 02 23942250 - Fax +39 02 23942731 - E-mail: franceschetti@istituto-besta.it