

## **PROPOSTA DI STUDIO GENETICO E CLINICO-NEUROFISIOLOGICO DELLA SINDROME MIOCLONIE PALPEBRALI CON ASSENZE**

**Coordinatori dello studio: Giuseppe Capovilla, Guido Rubboli, Salvatore Striano, Federico Zara.**

**Scopo dello studio.** Questa ricerca si propone di studiare le caratteristiche genetiche e clinico-neurofisiologiche dell'epilessia con mioclonie palpebrali e assenze (eyelid myoclonia with absences, EMA), una forma di epilessia caratterizzata da una spiccata fotosensibilità, con evidenti caratteri di familiarità, ma i cui aspetti genetici sono ancora poco noti. La presenza nell'EMA di una frequente e marcata fotosensibilità la rende un modello di studio privilegiato della fotosensibilità stessa e potrebbe contribuire alla comprensione della genetica della fotosensibilità seguendo la ricorrenza di questo fenomeno in famiglie di soggetti affetti da questa specifica forma.

### **Definizione della EMA**

La sindrome delle mioclonie palpebrali e assenze venne inizialmente descritta da Jeavons (1977) come una forma di epilessia fotosensibile. In seguito, altri autori hanno contribuito alla definizione nosografica di questa condizione (Appleton et al., 1993; Giannakodimos e Panayiotopoulos, 1996). Ciononostante essa non è stata ufficialmente riconosciuta nelle nuove proposte di classificazione internazionale delle Epilessie (le mioclonie palpebrali con o senza assenze sono solo riportate tra i tipi di crisi epilettiche, Engel, 2001).

Secondo la definizione data da Panayiotopoulos nel 2002, l'EMA è caratterizzata da una triade sintomatologica costituita da:

*Mioclonie palpebrali con o senza assenze;*

*Crisi provocate dalla chiusura degli occhi ;*

*Fotosensibilità.*

### Dati demografici.

La frequenza di questa condizione è stimata dai vari A. tra l'1.25% e il 2.7%. Peraltro, se si considera la sindrome nell'ambito delle sole E. generalizzate idiopatiche, la sua prevalenza sarebbe del 7-8%. La proporzione F:M sarebbe di circa 2:1. L'esordio è nell'infanzia (è possibile un esordio più precoce rispetto alla CAE, tra i 2 e i 5 anni (Loiseau, Panayiotopoulos e Hirsch, 2002)

### Familiarità

Una storia familiare positiva per epilessia è comune, con concordanza per la sindrome (Loiseau, Panayiotopoulos e Hirsch, 2002). Casi familiari e gemellari di EAMP sono riportati in letteratura (De Marco, 1989; Bianchi, 1995). Striano et al (2002) segnalano una storia familiare positiva, per Epilessia generalizzata idiopatica non meglio definibile in circa il 50%dei casi da loro descritti.)

### Caratteristiche cliniche

Caratteristiche della sindrome, proposte da Panayiotopoulos (1997) e riportate recentemente in “Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence” (3rd ed.) (Loiseau, Panayiotopoulos e Hirsch, 2002) sono: “presenza di frequenti assenze tipiche con esordio più precoce rispetto all’epilessia con assenze piccolo male dell’infanzia” (2-5 anni). Le assenze sono brevi (3-6 sec), si verificano dopo la chiusura degli occhi, generalmente entro 0.5-2", e si caratterizzano per marcate mioclonie palpebrali rapide, a tipo di “flutter” o fremito palpebrale, con versione verso l’alto dei globi oculari ed associata componente tonica dei muscoli coinvolti. La perturbazione della coscienza può essere lieve, comunque meno marcata rispetto all’epilessia con assenze dell’infanzia e dell’adolescenza. Le crisi con assenza non si verificano senza le mioclonie palpebrali. Crisi tonico-cloniche generalizzate, generalmente rare, sono presenti in oltre il 50% dei casi. Possono rappresentare il motivo della prima consultazione e le mioclonie essere riconosciute solo retrospettivamente!

### Caratteristiche EEG

Le manifestazioni EEG critiche consistono principalmente di scariche di 3-5 complessi di polipunta-onda lenta, più facilmente evocabili dalla chiusura degli occhi in una stanza ben illuminata. Tutti i pazienti sono altamente fotosensibili, ed in alcuni di essi è possibile riscontrare auto-induzione. La fotosensibilità è praticamente costante, ma può essere attenuata o soppressa per effetto dei farmaci o dell’età.

### .Diagnosi differenziale

La sindrome va differenziata da:

- -Condizioni non epilettiche: tics, “flutter “ palpebrale (non attività parossistica concomitante).
- -Assenze P-M con mioclonie palpebrali (frequenza P-O e mioclonie a 3 Hz).
- -Assenze miocloniche (le mioclonie sono colpo su colpo con le punte de complessi PO, interessano soprattutto gli arti; il fenomeno assenza è quello preminente e il disturbo di coscienza più prolungato).

### Aspetti prognostici

Le mioclonie palpebrali sono frequentemente resistenti al trattamento e possono persistere anche in età adulta; le crisi di assenza possono diventare meno frequenti e le mioclonie palpebrali possono persistere senza compromissione della coscienza . Le anomalie alla chiusura degli occhi possono permanere senza una fotosensibilità dimostrabile”.

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

Nella fase iniziale dello studio verranno arruolati i casi che presentano le seguenti caratteristiche:

- caratteristiche cliniche: presenza di mioclonie palpebrali, associate o meno a brevi crisi di assenza, precipitate dalla chiusura degli occhi, e fotosensibilità;
- caratteristiche EEG: comparsa di un'attività parossistica generalizzata a tipo di polipunte/punta-, polipunta-onda, innescata dalla chiusura degli occhi e dalla SLI. Si suggerisce di testare separatamente la risposta alla chiusura degli occhi ed alla SLI, cercando di identificare la frequenza della SLI critica per quel determinato paziente (ad es. 12/sec) , e quindi di testare la risposta alla chiusura degli occhi e contemporanea SLI alla frequenza critica precedentemente identificata. La documentazione clinica ed EEG dei probandi verrà inviata ai coordinatori dello studio che valuteranno l'omogeneità del materiale che verrà progressivamente raccolto. I dati raccolti verranno comunicati e discussi in occasione delle riunioni periodiche della Commissione Genetica.

Le fasi successive si articoleranno in:

- A) di ciascun paziente con EMA sarà necessario ottenere anamnesi epilettologica dettagliata, EEG (possibilmente video-EEG) critico. Anamnesi epilettologica dettagliata dovrà essere effettuata nei parenti di 1° grado (genitori e fratelli), 2° grado (zii e nonni) e 3° grado (cugini e bisnonni) del probando;
- B) l'EEG verrà effettuato nei fratelli/sorelle del probando, possibilmente anche nei genitori, indipendentemente dal fatto che siano affetti da EMA o da altre forme di epilessia, o che denuncino o meno fotosensibilità; ovviamente, si terrà conto anche di eventuali dati EEG ottenuti in soggetti con altri gradi di parentela. L'EEG sarà invece necessario in tutti i soggetti, oltre al probando, affetti da EMA, o da altre forme di epilessia, o che denuncino fotosensibilità, per qualsiasi grado di parentela;
- C) ricostruzione di albero genealogico dettagliato che riporti eventuali altri affetti da EMA, o da altre forme di epilessia, o che abbiano presentato fotosensibilità (in base a dati clinici, e possibilmente EEG).

## **OBIETTIVI POSSIBILI**

1°) studio di genetica epidemiologica della EMA (cioè quale è la ricorrenza di EMA, o di epilessia, o di fotosensibilità nei casi con EMA). Scenari possibili:

- a) Raccolta solo di casi sporadici EMA
- b) “ di famiglie con familiarità solo per EMA.

- c) “ di famiglie con EMA e fotosensibilità.
- d) “ di famiglie con EMA ed epilessie diverse con fotosensibilità
- e) “ di famiglie con EMA ed epilessie non fotosensibili

2°) In base al materiale raccolto si potrà procedere ad uno studio di linkage (per EMA o per fotosensibilità)

3°) Caratterizzazione fenotipo clinico-EEG di EMA (anche sulla base degli eventuali dati genetici).

### **MATERIALE RICHIESTO PER PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO**

- Dettagliata storia clinica del probando e degli altri familiari affetti
- EEG degli affetti e dei familiari di 1° grado, possibilmente anche dei genitori. Nei pazienti in cui è possibile avere un follow-up EEG, si richiede la documentazione dell'evoluzione del quadro EEG. Specificare se sono stati effettuati EEG di sonno. E' accettabile sia materiale in formato cartaceo che in formato digitale.
- Possibilmente documentazione video (sia su cassetta che su CD).
- Terapia in corso al momento dell'EEG.
- Albero genealogico.
- Valutazione della fotosensibilità: specificare lo stroboscopio utilizzato (marca e tipo), e la procedura di stimolazione luminosa intermittente (occhi aperti, occhi chiusi, chiusura degli occhi, frequenze, durata dei treni di stimoli, distanza della lampada, luminosità ambientale).

### **REFERENZE**

- Appleton R.E., Panayiotopoulos C.P., Acomb A., Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epileptic syndrome. *J.Neurol Neurosurg Psych.*, 56, 1313-1316, 1993.
- Bianchi A. Study of concordance of symptoms in families with absence epilepsies. In: J.Duncan, C.P. Panayiotopoulos (eds), *Typical absences and related epileptic syndromes*, Churchill Communications Europe, 1995, pp.328-337.
- De Marco P. Eyelid myoclonia with absences (EMA) in two monovular twins. *Clin Electroencephalogr*, 20, 193-195, 1989.
- Giannakodimos S., Panayiotopoulos C.P. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia*, 37, 36-44, 1996.
- Jeavons P.M. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neurol* 19, 3-8, 1977.
- Loiseau P., Panayiotopoulos C.P., Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: J.Roger et al. (eds) *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3rd ed., John Libbey & Co, Eastleigh, UK, 2002, pp. 285-303.
- Panayiotopoulos C.P. Absence epilepsy. In : J.Engel, T.A. Pedley, *Epilepsy : A Comprehensive Textbook*, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, 2327-2346.
- Striano S., Striano P., Noverino C., Boccella P., Bilo L., Meo R., Ruosi P., Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome ? *Neurophysiol Clin* 32, 287-296, 2002.