



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FOGGIA**

Dottorato di Ricerca in Scienze Mediche, Cliniche e Sperimentali

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

XXV CICLO

---

**Tesi di dottorato**

**STORIA NATURALE DELL'EPILESSIA MIOCLONICA  
SENILE IN PAZIENTI CON SINDROME DI DOWN E  
MALATTIA DI ALZHEIMER**

**TUTOR**

Prof. Luigi M. Specchio

**DOTTORANDO**

Dr. Giuseppe d'Orsi

---

ANNO ACCADEMICO 2012-2013

*Alla dotta Bologna*

## **INTRODUZIONE**

La Sindrome di Down si caratterizza per una anomalia cromosomica dovuta nel 95% dei casi ad una mancata disgiunzione materna durante la meiosi (nel restante 5% è legata a traslocazione o a mosaicismo), che provoca la presenza di un cromosoma 21 in sovrannumero (trisomia 21), con un corrispettivo clinico caratterizzato da ritardo mentale, dismorfismi somatici e patologie internistiche, soprattutto cardiache, tiroidee e gastrointestinali (1,2). La possibilità di accesso a migliori cure ha permesso negli ultimi decenni una più lunga aspettativa di vita, lasciando spazio ad una popolazione di soggetti adulti con Sindrome di Down. In questo caratteristico gruppo di pazienti, un tempo assai esiguo, possono inserirsi alcune patologie neurologiche croniche, quali la demenza e l'epilessia (3).

La demenza presenta una prevalenza che tende ad aumentare con l'andare degli anni (10-20%: 40-49 anni; 20-50%: 50-59 anni; 60-75%: > 60 anni) (3), caratterizzandosi per un quadro clinico di solito omogeneo ed uniforme riconducibile ad un decadimento cognitivo di tipo Alzheimer (4). La principale problematica clinica della demenza nei pazienti con Sindrome di Down è rappresentata dal ritardo diagnostico. Infatti, un decadimento cognitivo di tipo Alzheimer ad andamento lentamente – progressivo viene ad inserirsi in soggetti che già presentano un ritardo mentale, differendo la diagnosi e, di conseguenza, accentuando le problematiche cliniche - terapeutiche e assistenziali. L'eziopatogenesi è legata all'anormale processazione e all'incremento dose-dipendente della proteina precursore dell'amiloide (APP) (3), codificata da un gene localizzato sul cromosoma 21. Come conseguenza, si osserva un accumulo con deposizione di frammenti amiloidogenici evidenziabili inizialmente soprattutto sulla corteccia entorinale, mentre la presenza intraneuronale di beta-amiloide sembra innescare processi neurodegenerativi e di stress ossidativi coinvolti

nella genesi della demenza. Inoltre, questi processi neurodegenerativi sono influenzati dal genotipo dell'apolipoproteina E (APOE), e la presenza dell'allele  $\epsilon 4$  è connessa ad un rischio maggiore di sviluppare una demenza precoce con progressione più rapida verso l'exitus (5).

Malgrado una certa variabilità relativa a diversi studi condotti in maniera retrospettiva o prospettica, l'*epilessia* può presentarsi in circa il 8-10% dei casi (6) con una eterogeneità sia nei tempi di insorgenza sia nel fenotipo di presentazione. Nel particolare, è stata dimostrata una prevalenza età - correlata con due principali picchi d'insorgenza, durante l'infanzia (~ 40%) e l'età giovanile - adulta, dopo il terzo decennio di vita (~ 40%). Crisi epilettiche focali e tonico-clonico apparentemente generalizzate, spasmi epilettici, e crisi riflesse possono in maniera eterogenea e proteiforme coinvolgere questi pazienti (3,7-9). La forma ad esordio infantile (7-9) di solito si può presentare clinicamente come una epilessia riflessa da stimoli sensoriali, o con spasmi infantili (ad insorgenza intorno a 10 - 12 mesi) ad esito favorevole o ad evoluzione in sindrome di West, e in una forma particolare della sindrome di Lennox-Gastaut (a comparsa tra gli 8-10 anni) recentemente descritta che si caratterizza per il tardivo esordio e per l'alta incidenza di crisi riflesse (9).

La forma giovanile - adulta si caratterizza per una epilessia con crisi focali o secondariamente generalizzate senza particolari peculiarità (3).

Le cause dell'epilessia possono essere molteplici, comprendendo sia anomalie strutturali che alterazioni biochimiche - metaboliche e neuro-trasmittoriali (3). Tra gli aspetti biochimico-metabolici, emerge l'"ipotesi nutrizionale" con una sovraespressione di enzimi codificati da geni localizzati sul cromosoma 21 che potrebbe comportare un eccessivo consumo di substrati con aumentata produzione di cataboliti. Infatti, i soggetti con Sindrome di Down mostrano alcuni deficit di

vitamine, oligoelementi, aminoacidi a fronte di un eccesso di altre sostanze che si suppone possano contribuire a creare condizioni favorevoli all'epilettogenesi (10). Un ruolo importante, tuttavia, sembra essere giocato anche da anomalie microstrutturali cerebrali come la minore densità neuronale, la discinesia delle spine dendritiche, la riduzione del numero di interneuroni GABAergici e la ritardata mielinizzazione con conseguente ipereccitabilità del SNC (11).

Negli ultimi anni, è stato individuato anche un terzo picco d'insorgenza dell'epilessia (~ 20%), a comparsa dopo il quarto – quinto decennio, con un processo epilettogeno autonomo e verosimilmente differente rispetto alle forme ad insorgenza infantile e giovanile-adulta, e con un quadro clinico caratterizzato da crisi epilettiche polimorfe (tonico-cloniche generalizzate, focali, miocloniche), spesso associate ad un declino cognitivo (12). Inoltre, una epilessia di tipo mioclonico a comparsa in età adulta (quarto – quinto decennio di vita) associata ad un decadimento cognitivo di tipo - Alzheimer costituiscono gli elementi distintivi di una sindrome definita *Epilessia Mioclonica ad esordio tardivo* o *Epilessia Mioclonica Senile* (13-18). Le iniziali segnalazioni di questa sindrome comparvero in letteratura scientifica oltre venti anni fa in formato di abstract (13,14). Nel particolare, nel 1990 Pedersen (13) descrisse 14 pazienti con sindrome di Down in età adulta (terzo-quarto decennio) che avevano presentato un quadro clinico caratterizzato da crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate e miocloniche, più spesso al risveglio, associate a malattia di Alzheimer. Nel 1994, Genton e Paglia (14) osservarono tre soggetti adulti (41, 46, e 61 anni) con sindrome di Down e crisi epilettiche di tipo mioclonico, all'esordio soprattutto al risveglio, associate ad una malattia di Alzheimer. Successivamente, altre piccole casistiche (15-18, 20-21) tratteggiarono un quadro sindromico che si caratterizza per la presenza di crisi epilettiche di tipo mioclonico in soggetti che presentano già segni

di deterioramento cognitivo sovrapposto al ritardo mentale dovuto alla Sindrome di Down. Possono associarsi, inoltre, crisi epilettiche di tipo tonico-clonico generalizzato successive ad accessi mioclonici che si manifestano all'esordio tipicamente mattutino, come nella forma dell'epilessia mioclonica giovanile (19). In questa fase, il trattamento farmacologico può essere molteplice (l'acido valproico, levetiracetam, topiramato, lamotrigina), con buona efficacia soprattutto sulle crisi miocloniche con levetiracetam e acido valproico (16,20-21). Nel corso degli anni, tuttavia, le mioclonie possono verificarsi anche in altre ore della giornata, sia con modalità generalizzata (causando anche cadute traumatiche) che focale con scarsa risposta terapeutica. L'elettroencefalogramma (EEG) è caratterizzato da diffuso rallentamento dell'attività di fondo con anomalie epilettiformi a tipo punta e polipunta-onda diffuse, a volte associate a scosse miocloniche massive, e a fotosensibilità. Sia l'epilessia mioclonica che la demenza vengono a presentare un decorso peggiorativo con successivo allettamento e decesso per complicanze internistiche. Molteplici punti interrogativi, tuttavia, inerenti sia la diagnosi che la fisiopatologia della epilessia mioclonica senile devono essere ancora chiariti in maniera estensiva. Infatti, ai fini diagnostici il problema principale consiste nel sospettare la sindrome epilettica in pazienti che spesso non sono in grado di riferire con precisione la comparsa di nuovi sintomi e, nel particolare, le mioclonie sono frequentemente misconosciute e riferite solo nel momento in cui si verifica una crisi generalizzata tonico-clonica. L'anamnesi, inoltre, è spesso muta per epilessia, e solo in una minoranza dei soggetti si sono verificate crisi epilettiche in età infantile o giovanile, che di solito sono state controllate farmacologicamente. Da un punto di vista strumentale, l'EEG può essere inizialmente poco informativo, mostrando solo segni aspecifici di rallentamento diffuso, e in alcuni casi non completamente valutabili per una limitata collaborazione.

Studi poligrafici ad hoc con la concomitante registrazione di multipli parametri, ed in particolare l'attività elettrica cerebrale elettroencefalografica e l'attività muscolare elettromiografica, volti anche all'individuazione e documentazione del mioclono, sono stati solo in parte effettuati. Inoltre, l'andamento progressivo di tale quadro sindromico ha dato luogo ad un accostamento con alcune forme di epilessia mioclonica progressiva (PME) (15,18), che si caratterizzano sul piano clinico per la associazione di una epilessia mioclonica con decadimento cognitivo e turbe neurologiche (22). Tuttavia, la mancanza di uno studio clinico-evolutivo non ha permesso al momento attuale di inserire in maniera definitiva questo quadro sindromico nell'ambito delle epilessie miocloniche progressive (PME<sub>s</sub>). Infatti, i rari e aneddotici casi descritti dalla letteratura medica (15-18, 21; vedi tabella 1, pag.9-11), il limitato follow-up a lungo termine sia dell'epilessia che della demenza e la verosimile sottostima per le difficoltà diagnostiche non hanno permesso al momento attuale di caratterizzare in maniera definitiva e completa il complesso quadro clinico, ed in particolare la storia naturale della malattia. Pertanto, in mancanza di una chiara definizione dello spettro di malattia, non è al momento noto se l'epilessia mioclonica senile sia parte di una encefalopatia epilettogena, in cui le crisi epilettiche miocloniche possono eventualmente accentuare il declino cognitivo, oppure rappresenti un quadro sindromico a tipo PME.

Infine, da un punto di vista fisiopatologico, alla stessa stregua di soggetti affetti da malattia di Alzheimer ed epilessia (23,24), la degenerazione neuronale, i processi di gliosi e la formazione di placche di amiloide in alcune determinate aree cerebrali, tra cui l'ippocampo e la neocorteccia, potrebbero comportare lo sviluppo di crisi epilettiche in questa sindrome. Tuttavia, in alcune forme geneticamente determinate quali l'epilessia mioclonica senile potrebbe verificarsi una primitiva modificazione

dell'eccitabilità neuronale, come descritto nelle forme di demenza di Alzheimer familiare associate alle mutazioni dei geni della presenilina 1 (PNES1) e 2 (PNES2) o dell'APP (24,25).



**Tabella 1: Dati principali dalla letteratura scientifica.**

**Legenda:** **TC:** crisi tonico-cloniche; **M:** crisi miocloniche; **P:** crisi parziali; **PS:** crisi parziali semplici; **PSG:** crisi parziali con secondaria generalizzazione; **SE:** stato epilettico; **VPA:** acido valproico; **TPM:** topiramato; **LEV:** levetiracetam; **CBZ:** carbamazepina; **P:** punta; **PO:** punta-onda; **PPO:** polipunta-onda.

	<b>Li et al, 1995</b>	<b>Moeller et al, 2001</b>	<b>De Simone et al, 2006</b>	<b>Crespel et al, 2007</b>	<b>De Simone et al, 2010</b>	<b>Sangani et al, 2010</b>	<b>Vignoli et al, 2011</b>
<i>Numero di pazienti</i>	1	1	2	2	14	2	9
<i>Sesso (M/F)</i>	1/0	1/0	1/1	1/1	4/10	2/0	3/6
<i>Età di osservazione (anni)</i>	51	55	44 (33,55)	60 (57,63)	48,9 (61)	48 (44,52)	52 (45-64)
<i>Cariotipo</i>	Si (non noto l'esito)	si (non noto l'esito)	si (non noto l'esito)	si (non noto l'esito)	si (non noto l'esito)	?	si (non noto l'esito)
<i>Grado di ritardo mentale</i>	?	Severo	?	lieve/moderato	?	?	?
<i>Comorbidità</i>	?	?	Distimia, rottura retinica, (1 pz) ipotiroidismo, flebite, ipofolatemia (1 pz)	Ipotiroidismo (1 pz)	Ipotiroidismo (7 pz), cardiopatie congenite (2 pz), Flebite (1 pz), Cataratta (1 pz), Epatite B (1 pz) Disturbi del visus (2 pz) Iperuricemia (1 pz) TBC polmonare (1 pz)	?	?
<i>Età di esordio demenza (anni)</i>	?	?	52	49,5 (47,52)	47,3 (36-59)	48 (44,52)	41 (1 Pz) ? (8 Pz)
<i>Caratteristiche della demenza</i>	Graduale deterioramento cognitivo	Graduale deterioramento cognitivo	Graduale comparsa di deficit mnesici, turbe cognitive e comportamentali	Graduale comparsa di deficit mnesici e disturbi comportamentali	Perdita di interessi ed isolamento sociale, deficit della memoria, disorientamento	Declino delle abilità linguistiche e perdita di autonomia	Rapido deterioramento cognitivo con deficit mnesici e turbe cognitive

<i>Età di esordio epilessia (anni)</i>	50	52	57 (33,55)	53 (50,56)	66 (36-60)	46 (44,52)	69 (42-60)
<i>Tipo di crisi</i>	TC + M	M + TC	P, dopo 13 aa M	TC, dopo almeno 1 anno M	M + TC	M con cadute	PS, PSG, M (1 pz); M+ TC (7 pz); SE (2 pz)
<i>Frequenza crisi</i>	TC ogni 3 mesi; M plurisettimanali	M frequente	?	?	M (?) + TC pluriannuali	1 ogni 10 mesi	?
<i>Terapia</i>	VPA	VPA+ TPM	LEV (1 pz) VPA (1 pz)	LEV+VPA	CBZ+ LEV+ VPA (1 pz); LEV (2 pz)	LEV	VPA (3 pz), LEV (4 pz), LEV+VPA (1 pz), VPA in SE.
<i>EEG</i>	<i>Veglia:</i> occasionali PO generalizzate di bassa ampiezza prevalenti in sede anteriore sinistra	<i>Veglia:</i> rallentamento diffuso con PO o PPO generalizzate, occasionalmente associate a M generalizzato	<i>Veglia:</i> isolate P e PO prevalenti sulle regioni centrali e al vertice	<i>Veglia:</i> PO e PPO generalizzate in concomitanza o meno con mioclono. <i>Sonno:</i> attività lente con P sulle regioni anteriori e centrali, disorganizzazione dell'attività di fondo	<i>Veglia:</i> PO generalizzate, prevalentemente in sede frontale bilaterale, associate a M spesso asimmetrico; rallentamento diffuso, SLI con comparsa di scosse miocloniche. <i>Sonno:</i> rallentamento dell'attività di fondo	<i>Veglia:</i> rallentamento diffuso dell'attività di fondo	<i>Veglia:</i> attività lenta; diffuse PPO
<i>TAC/RMN</i>	No	TAC: atrofia corticale	RMN: atrofia lieve cortico-sottocorticale	TAC: severa atrofia corticale	TAC: normale (2 pz); TAC: atrofia cerebrale diffusa lieve-moderata (6 pz)	?	TAC/RMN?: atrofia cerebrale, lesioni ischemiche; idrocefalo (1 pz)

Lo scopo del nostro studio è stato la definizione dei confini clinico-evolutivi e della storia naturale dell'epilessia mioclonica senile. Definito il fenotipo, è stata effettuata come obiettivo secondario una preliminare caratterizzazione genetica del quadro sindromico ai fini di una completa definizione patogenetica.

## **MATERIALE E METODI**

12 pazienti (5 maschi, 7 femmine) con sindrome di Down di età superiore ai 40 anni e con epilessia mioclonica e malattia di Alzheimer (*epilessia mioclonica senile*) sono stati prospettivamente monitorati presso il Centro Epilessia Universitario della Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università degli Studi di Foggia, tra gennaio 2010 e dicembre 2013.

I 12 pazienti con epilessia mioclonica senile sono una parte di 35 soggetti con sindrome di Down di età >40 anni che sono sottoposti ad uno studio prospettico attualmente in corso presso il Centro Epilessia Universitario della Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università degli Studi di Foggia, che intende valutare le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche della demenza e/o dell'epilessia in pazienti con sindrome di Down in età adulta.

I pazienti sono stati reclutati dal Centro Epilessia Universitario della Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università degli Studi di Foggia, dal Centro per l'Epilessia della Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università degli Studi di Bari, dal Centro di riabilitazione dell'ASL di Lucera - Fg, e da tre istituti pugliesi che ospitano pazienti con ritardo mentale (Opera Don Uva di Bisceglie – BT; Opera Don Uva di Foggia; Centro di Riabilitazione Padre Pio di Manfredonia – Fg).

Per ciascuno dei pazienti è stato ottenuto il consenso al trattamento dei dati da parte dei parenti o dei tutori legali.

L'età media dei 12 pazienti con epilessia mioclonica senile all'inizio dello studio era di  $54,16 \pm 7,84$  anni (mediana 53,5, range 43-69).

L'epilessia mioclonica senile si è manifestata in 7 pazienti prima dell'inizio dello studio, mentre nei restanti 5 è stata diagnosticata durante l'osservazione prospettica.

I pazienti sono stati sottoposti a monitoraggi clinici, neuropsicologici e neurofisiologici con una cadenza semestrale.

### **Valutazione Clinica e Neurofisiologica**

I dati clinici comprendevano informazioni demografiche inerenti la storia familiare, gli antecedenti personali, e le patologie sistemiche (ad es. patologie cardiache congenite, disfunzioni tiroidee e/o metaboliche); l'anamnesi epilettologica includeva l'età di insorgenza, il tipo e la frequenza delle crisi epilettiche ottenuta attraverso diari clinici ad hoc completati dai familiari e/o dai caregivers, i farmaci antiepilettici assunti e la risposta alla terapia, il follow-up clinico-terapeutico.

La valutazione neurofisiologica comprendeva registrazioni Video-EEG in veglia e in sonno, monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati, e lo studio dei potenziali evocati acustici e somatosensoriali. Le registrazioni Video-EEG/poligrafiche sono state effettuate presso il Centro Universitario Epilessia della Clinica delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università di Foggia e presso la Neurofisiologia dell'Unità Operativa di Neurologia dell'Opera Don Uva di Bisceglie - BT. I parametri registrati includevano: Video-EEG (elettrodi posizionati secondo il Sistema Internazionale con montaggio bipolare 10-20); elettromiogramma (EMG): muscoli deltoide, flessore del carpo, estensore del carpo, tibiale anteriore di destra e di sinistra; ECG; respiro toracico. I segnali sono stati acquisiti digitalmente con frequenza di campionamento di 512 Hz, filtri di banda 1.6–210 Hz; Sistema MicroMed, Mogliano Veneto, Italia, e Neurofax EEG-1100 system, Nihon Koden, Tokyo, Giappone. La relazione tra il segnale EEG ed EMG è stata analizzata attraverso metodiche di back-averaging. La severità del mioclono è stata misurata usando una scala semplificata (26) in cui: 0 = non presenza di mioclono; 1 = accenno a mioclono ; 2 = lieve mioclono; 3 =

moderato mioclono; 4 = moderato – severo mioclono; 5 = severo mioclono, paziente in sedia a rotelle o allettato.

Lo studio dei potenziali evocati multimodali (acustici e somatosensoriali) è stato effettuato attraverso procedure di laboratorio standard.

### **Valutazione neuropsicologica**

Il ritardo mentale è stato valutato dalla revisione di pregresse valutazioni neuropsicologiche e dall'intervista ai carevigers. La severità del ritardo mentale è stata classificata usando i criteri ICD-10 (Organizzazione mondiale della sanità, 1992; ritardo mentale lieve <70, moderato <50 e severo <35). I pazienti sono stati sottoposti sia ad esame psicologico per escludere altra diagnosi psichiatrica, sia ad esame obiettivo generale ed a indagini bioumorali per escludere altra causa di deterioramento mentale (ad esempio, ipotiroidismo, ipoacusia, problemi visivi). La diagnosi clinica di demenza è stata fatta sull'evidenza di deterioramento progressivo nelle abilità cognitive e nelle attività di vita quotidiana (27; criteri ICD-10 modificati per la diagnosi di demenza in adulti con disabilità intellettuali), e secondo i criteri del DSM-IV (28). Infine, i pazienti sono stati valutati attraverso la somministrazione della *“Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities”* (DSQIID) (29), un questionario utilizzato per lo screening della demenza in soggetti adulti con sindrome di Down. Il DSQIID è diviso in tre parti e contiene 53 domande inerenti le turbe cognitive e comportamentali che possono di solito presentarsi in soggetti con sindrome di Down e demenza. Un punteggio cut-off > 20 indica una diagnosi di demenza.

### **Valutazione neuroradiologica**

La risonanza magnetica dell'encefalo (1.5 Tesla) è stata effettuata in 3 pazienti, mentre 9 soggetti sono stati sottoposti a TAC encefalo.

### **Studio genetico e liquorale**

La diagnosi di sindrome di Down è stata posta basandosi sulle caratteristiche fenotipiche tipiche e confermata dal cariotipo in tutti i casi.

La distribuzione genotipica dell'APOE è stata determinata in tutti i pazienti attraverso amplificazioni di reazioni a catena delle polimerasi (PCR), seguite da reazioni di digestioni di enzimi di restrizione. Inoltre, tutti gli esoni nei geni PNES1 e PNES2, e gli esoni 16 and 17 del gene APP sono stati analizzati attraverso PCR seguite dal sequenziamento diretto del DNA.

I pazienti 4 e 7 sono stati sottoposti a studio liquorale con valutazione della  $\beta$ -amiloide 1-42 ( $A\beta_{42}$ ), della fosfo-tau 181 ( $p\text{-tau}_{181}$ ), dell'antigene htau ( $h\text{-tauAg}$ ), e del rapporto  $\beta$ -amiloide/ $p\text{-tau}_{181}$  identificati tramite metodica Innotest ELISA. Curve ROC sono state utilizzate per determinare il cut-off di ogni singolo valore, ed è stato calcolato un logaritmo che correla l'indice IATI  $\beta$ -amiloide 1-42/(240 + 1,18 x t-tau) con il valore della  $p\text{-tau}_{181}$ .



## **RISULTATI**

### **Caratteristiche cliniche**

La tabella 2 (pag. 17-19) riassume le principali caratteristiche cliniche.

I pazienti 1-8 presentavano un ritardo mentale di grado moderato, i pazienti 9-12 di grado severo. Il paziente 4 presentava una patologia cardiaca congenita, mentre i pazienti 7 e 9 ipotiroidismo.

### **Tabella 2: Caratteristiche cliniche.**

**Legenda:** **a:** anni. **RM:** ritardo mentale. **\*DSQIID:** Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities according Deb et al., 2007. Un punteggio cut-off di 20 è stato usato per la diagnosi di demenza. **T:** tempo. **D:** demenza. **E:** epilessia. **m:** mesi. **AEDs:** farmaci antiepilettici. **+**: lieve. **++:** moderato. **+++:** severo. **M:** crisi miocloniche. **TC:** crisi tonico-cloniche. **TPM:** topiramato; **LTG:** lamotrigina; **LEV:** levetiracetam; **OXC:** oxcarbazepina; **VPA:** acido valproico; **\*\*Score:** valutazione della severità del mioclono all'ultimo follow-up secondo la scala proposta da Magauidda et al 2004 (26).

Pz/ Sesso	Età (a)	RM (grado)	DEMENZA			T tra esordio di D ed E (m)	EPILESSIA						ALTRI SEGNI NEUROLOGICI		Situazione all'ultimo follow-up
			Esordio (a)	DSQIID*	Grado		Esordio (a)	Tipo	Frequenza crisi prima dei AEDs	Terapia	Frequenza crisi dopo AEDs	Segni cerebellari	Mioclono		
													Esordio (a)	Score**	
1/F	53	++	46	35	+++	6	46	M, TC	Pluri-annuale	TPM; LTG	Annuale	+++	50	5	Decesso a 53 anni (polmonite).
2/F	64	++	60	29	+++	4	60	M, TC	Pluri-annuale	LEV	Pluri-annuale	+++	63	5	Allettamento
3/M	53	++	50	33	+++	0	50	M, TC	Pluri- mensile	OXC; LEV	Pluri-annuale	++	53	4	Decesso a 53 anni (polmonite)
4/F	53	++	51	29	++	12	52	M, TC	Pluri-annuale	LTG; LEV	Annuale	++	53	3	Perdita delle abilità quotidiane, dipendenza
5/F	59	++	55	28	+++	6	55	M, TC	Pluri-annuale	VPA; LEV	Annuale	+++	58	5	Allettamento
6/F	70	++	65	34	+++	36	68	M, TC	Pluri-annuale	VPA	Annuale	+++	69	5	Allettamento
7/M	44	++	44	34	++	6	44	M,TC	Mensile	LEV	Annuale	+	-	-	Perdita delle abilità quotidiane, dipendenza
8/M	55	++	49	29	+++	6	49	M, TC	Pluri-annuale	OXC	Pluri-annuale	+++	53	5	Decesso a 55 anni (polmonite).
9/F-	45	+++	43	28	++	0	43	M, TC	Pluri-annuale	CBZ; LEV	Annuale	+	45	2	Perdita delle abilità quotidiane, dipendenza

10/F	48	+++	47	28	++	0	47	M, TC	Annuale	LEV	Annuale	+	-	-	Perdita delle abilità quotidiane, dipendenza
11/M	61	+++	55	30	+++	5	56	M, TC	Annuale	PB, LEV	Annuale	++	59	4	Allettamento
12/M	48	+++	47	30	++	0	47	M, TC	Pluri-annuale	LEV	Annuale	+	-	-	Perdita delle abilità quotidiane, dipendenza

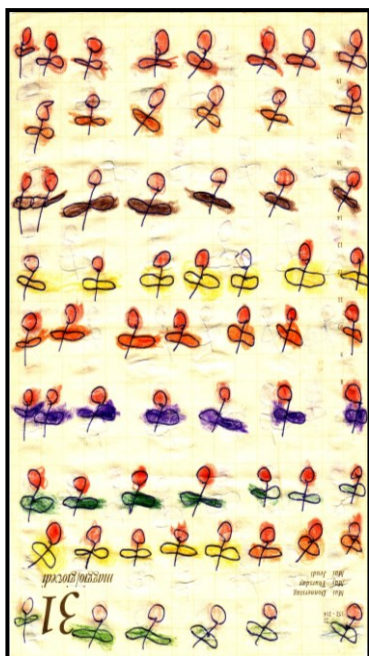
### *Esordio della sindrome*

La demenza di solito esordiva subito prima dell'epilessia mioclonica con un intervallo di tempo medio tra la comparsa della demenza e delle crisi epilettiche di 6,9 mesi (intervallo 0,0-36). In particolare, nei pazienti 3, 9, 10 e 12 il deterioramento cognitivo occorreva contemporaneamente all'insorgenza delle crisi miocloniche, mentre nei restanti pazienti precedeva l'insorgenza delle crisi di 10,3 mesi (intervallo 5-36).

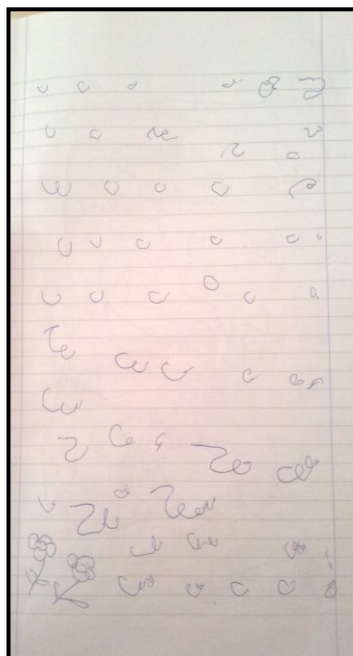
### *Demenza*

L'età media di insorgenza della demenza era di  $51 \pm 6,63$  anni (mediana 49,5, intervallo 43-65). Nei pazienti 1-8, il più precoce e significativo segno di deterioramento cognitivo era rappresentato dalla perdita delle abilità di vita quotidiana con perdita di interessi (*figura 1 e 2*, pag.21: perdita completa della capacità di disegnare e di colorare nei paziente 4 e 7), isolamento dalle interazioni sociali ed apatia. Successivamente, veniva riportato in tutti i pazienti un graduale e progressivo declino cognitivo con rallentamento mentale, disorientamento spazio-temporale, deficit mnesici. Il DSQIID mostrava un punteggio cut-off  $> 20$  in tutti i pazienti, in particolare con sintomi di confusione e deficit mnesici, apatia e, più raramente, disturbi del sonno e del comportamento. Il deterioramento cognitivo spesso non era riconosciuto se non nelle fasi più avanzate della malattia e dopo l'insorgenza delle crisi epilettiche. Nel particolare, nella metà dei pazienti (1, 3, 7, 8, 9, 10) una erronea diagnosi di disturbi psichiatrici era stata fatta, con la somministrazione anche di terapia antipsicotica in tre pazienti (1, 3, 7). I disturbi comportamentali (irritabilità, disturbi del sonno e del comportamento) erano raramente e tardivamente riportati, e, come le turbe cognitive, spesso venivano "misdiagnosticati". Nel particolare, nei pazienti 3 e 8 i disturbi comportamentali erano stati inizialmente attribuiti

all'esacerbazione di disturbi psichiatrici pre-esistenti, mentre nel paziente 7 agli effetti collaterali comportamentali secondari all'introduzione di levetiracetam.



43 anni



44 anni



44 anni e 3 mesi

*Figura 1: Nel Paziente 7, si rileva la progressiva perdita nell'arco di circa 15 mesi della capacità di disegnare e colorare semplici figure.*



20 anni



57 anni

*Figura 2: Nella paziente 4, si rileva all'esordio della demenza, a 57 anni, l'impossibilità di disegnare e colorare forme e figure che in passato era in grado di eseguire.*

### *Epilessia*

L'età media di insorgenza di epilessia era di  $51,4 \pm 7,29$  anni (mediana 49,5, intervallo 43-68). L'esordio dell'epilessia era rappresentato da crisi epilettiche apparentemente tonico-cloniche generalizzate, al risveglio (pazienti 10 e 11) o dopo il risveglio dal sonno notturno (pazienti 1-9 e 12). Tuttavia, un'attenta anamnesi permetteva di svelare che nella maggioranza dei casi la prima crisi epilettica tonico-clonica apparentemente generalizzata era preceduta da scosse miocloniche. Successivamente, dopo un periodo che variava da alcune settimane a 6 mesi, tutti i pazienti presentavano scosse miocloniche, di solito al risveglio e con frequenza circa mensile, più evidenti soprattutto agli arti superiori, simmetriche o asimmetriche, raramente massive ed associate a cadute al suolo (pazienti 1 e 2). Nel paziente 7, improvvisi stimoli acustici precipitavano massive scosse miocloniche, talora con cadute a terra.

Con la progressione della malattia nel corso dei mesi e negli anni, rare (annuali) crisi epilettiche tonico-cloniche e sporadiche (pluri-annuali) crisi miocloniche al risveglio, solitamente responsive ad uno o due farmaci antiepilettici, erano sostituite da mioclono erratico e parcellare ai quattro arti. Dieci dei nostri pazienti con riduzione della frequenza della crisi epilettiche  $\geq 80\%$  erano in monoterapia (7 con levetiracetam, 1 con valproato, 1 con lamotrigina, 1 con oxcarbazepina), mentre i pazienti 9 e 11 erano in trattamento rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina, e levetiracetam e fenobarbital, con una riduzione della cadenza della crisi epilettiche  $\geq 80\%$ .

### *Altri sintomi neurologici*

Dopo l'insorgenza e la progressione della demenza, tutti i pazienti presentavano segni cerebellari, di grado lieve nei pazienti 4, 7, 9, 10, e 12, e moderato-severo nei restanti.

Nel particolare, una sindrome cerebellare con atassia, incoordinazione e tremore, associata a mioclono, emergeva in uno stadio tardivo della malattia, all'età media di  $54,8 \pm 7,61$  anni (mediana 53, intervallo 45-69), con una media di  $2,5 \pm 1,17$  anni (mediana 3, intervallo 1-4) dall'esordio della epilessia mioclonica. Al momento dell'ultima osservazione clinica il mioclono si presentava in tutti i pazienti, ad esclusione dei pazienti 7 e 10, che avevano avuto un recente esordio della malattia. Il mioclono era multifocale, parcellare, subcontinuo, raramente massivo e precipitato dai movimenti, e non esclusivamente al risveglio. La media della severità del mioclono era di 4,1 (intervallo 2-5).

#### *Follow-up*

La durata media del follow-up dall'esordio della demenza era di  $3,5 \pm 2,15$  anni (mediana 3,5, intervallo 1-7). Il decorso della malattia era progressivo. Al momento dell'ultimo follow-up, i pazienti 1, 3, 8 (deceduti per polmonite; la durata media dei sintomi era di 6 anni, con intervallo di 4- 7) e i pazienti 2, 5, 6 e 11 (la durata media dei sintomi era di 4,7 anni, con intervallo di 4- 6) mostravano una demenza di grado severo con mancanza di autonomia ed allettamento. Le crisi epilettiche di tipo mioclonico era rare e controllate dai farmaci anti-epilettici. Incoordinazione, tremore e mioclono si presentavano in tutti i pazienti.

I pazienti 4, 7, 9, 10 e 12 (la durata media dei sintomi era di 2 anni) mostravano una demenza di grado moderato con perdita di interessi, isolamento dalle interazioni sociali, apatia), e soprattutto incapacità a svolgere attività di vita quotidiana senza aiuto. Le crisi epilettiche miocloniche era rare e controllate dai farmaci anti-epilettici. La sindrome cerebellare era lieve o moderata; il mioclono era assente (pazienti 10 e 12) o mostrava un ridotto grado di severità (pazienti 4, 7, e 9). Una "probabile

improvvisa inaspettata morte in epilessia” (SUDEP) è emersa nel paziente 7, dopo una durata media dei sintomi di 15 mesi.

### **Caratteristiche neurofisiologiche**

La tabella 3 (pag. 24-26) riassume le caratteristiche video-EEG/poligrafiche.

### **Tabella 3: caratteristiche video-EEG/poligrafiche e neuroradiologiche.**

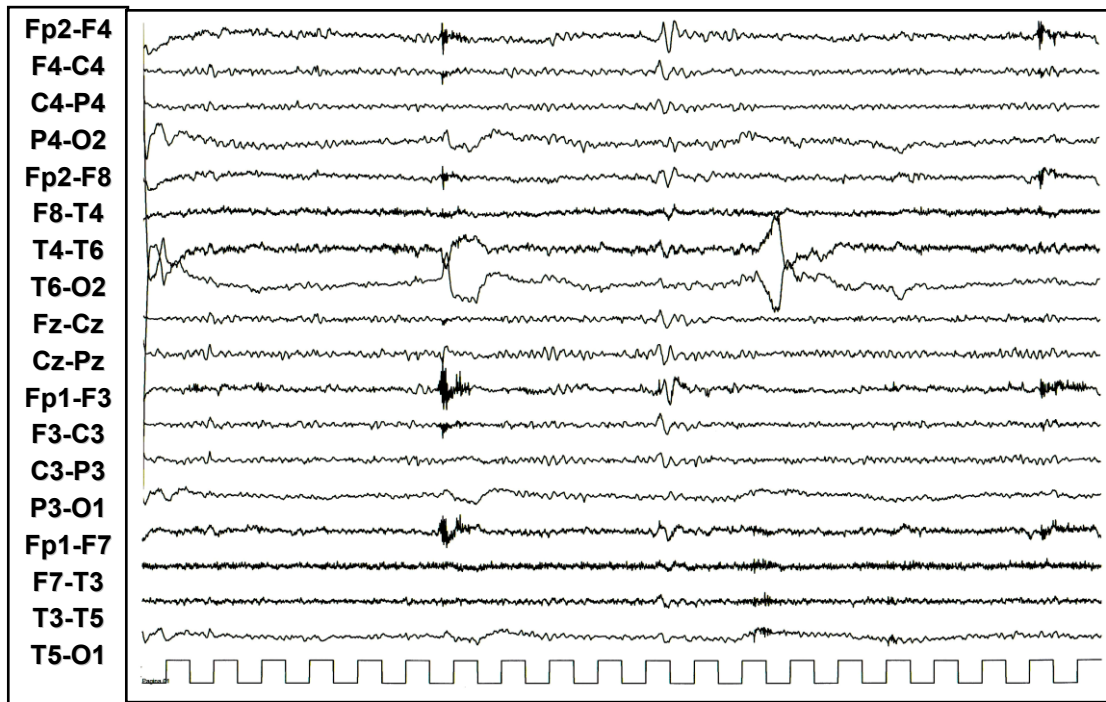
**Legenda:** **PO:** punta-onda; **PPO:** polipunta-onda; **S:** sonno; **V:** veglia; **M:** mioclono; **A:** mioclono associato ad anomalie epilettiformi; **I:** mioclono isolato, non associato ad anomalie epilettiformi; **RFM:** risposta fotomioclonica alla S.L.I.



<b>Caratteristiche Video-EEG/Poligrafiche</b>											<b>Tac/RM encefalo</b>
<b>Pt</b>	<b>Esordio Demenza</b>			<b>Esordio Epilessia</b>			<b>Durante il decorso della malattia</b>				
	<b>EEG</b>	<b>M</b>	<b>S.L.I.</b>	<b>EEG</b>	<b>M</b>	<b>S.L.I.</b>	<b>EEG</b>	<b>M</b>	<b>S.L.I.</b>		
1	PO, PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PO, PPO in V e S	A e I		RFM	Atrofia corticale
2	PO, PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PO, PPO in V e S	A		RFM	Atrofia corticale
3	PO, PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PO, PPO in V e S	A e I		RFM	Atrofia corticale
4	PO in S	assente	normale	PO in V e S	A	normale	PO in V e S	A e I		RFM	Atrofia corticale
5	PO In S	assente	normale	PO in V e S	A	normale	PO in V e S	A		RFM	Atrofia corticale
6	PO, PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PO, PPO in V e S	A e I		RFM	Atrofia corticale
7	PPO In S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PPO in V e S	I		RFM	Atrofia corticale
8	PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PPO in V e S	A e I		RFM	Atrofia corticale; idrocefalo.

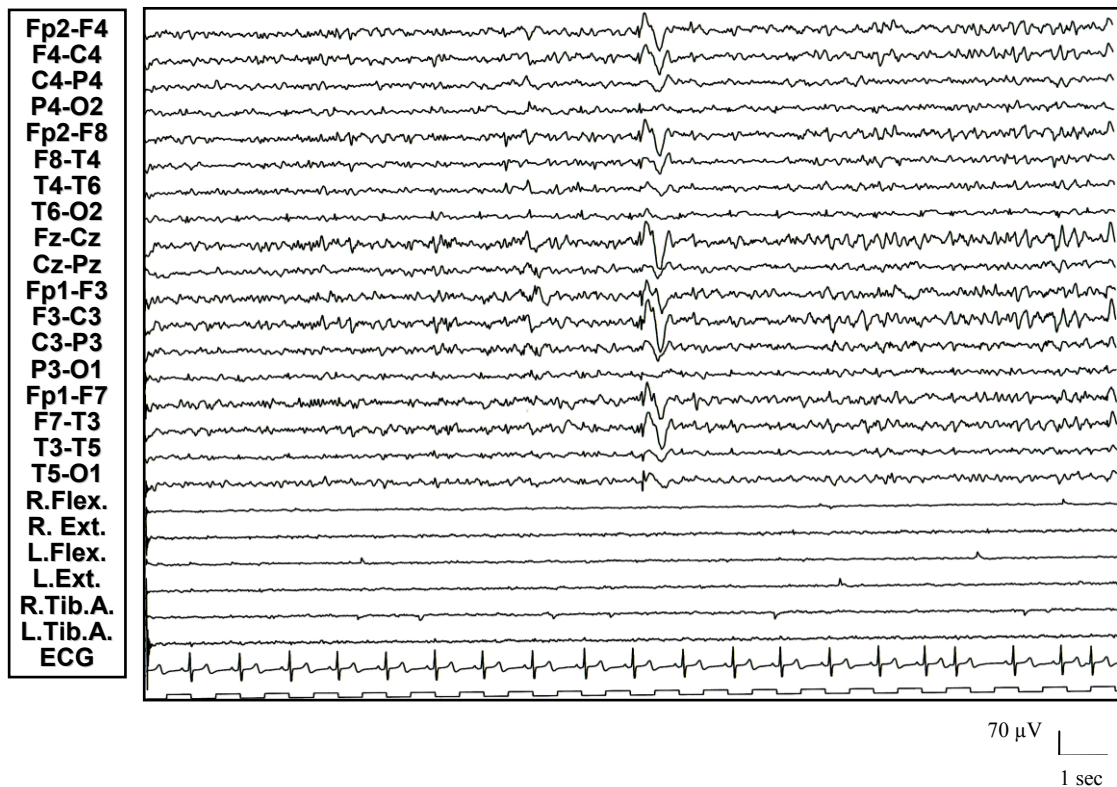
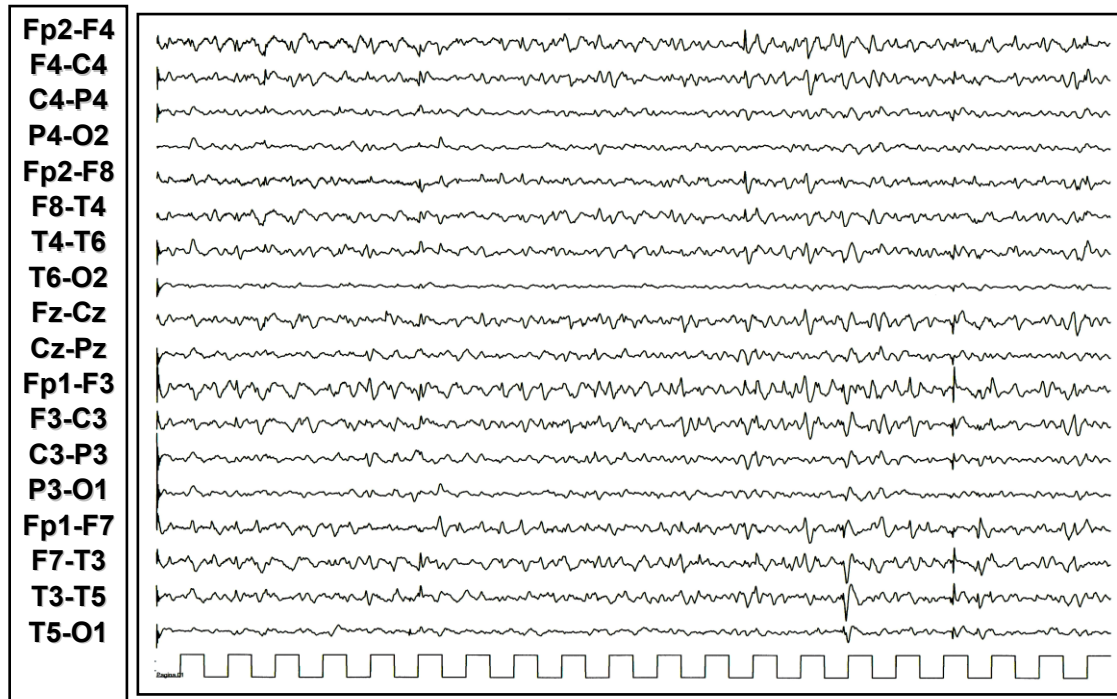
9	PO, PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PO, PPO in V e S	A e I	RFM	Atrofia corticale
10	PO, PPO in S	assente	normale	PO, PPO in V e S	A	normale	PO, PPO in V e S	I	RFM	Atrofia corticale
11	PO in S	assente	normale	PO in V e S	A	normale	PO in V e S	A e I	RFM	Atrofia corticale
12	PO in S	assente	normale	PO in V e S	A	normale	PO in V e S	A e I	RFM	Atrofia corticale

All'esordio della demenza l'EEG mostrava una attività di fondo posteriore alfa sostanzialmente conservata, associata a ritmi rapidi diffusi nei soggetti già trattati con benzodiazepine (pazienti 1, 2, 3, 6, 8). La stimolazione luminosa intermittente (S.L.I.) a 1-30 Hz era normale. Durante il sonno, i grafo-elementi ipnici fisiologici erano discretamente conservati ed associati in quattro pazienti (1, 2, 3, 9) a sporadiche anomalie epilettiformi diffuse a tipo punta – onda (PO) o polipunta – onda (PPO) (*figure 3, 4 e 5*: nel particolare, si segnala la particolare stereotipia delle anomalie epilettiformi durante sonno in diversi pazienti). Potenziali muscolari a tipo mioclono (con o senza anomalie epilettiformi associate) non erano stati documentati.



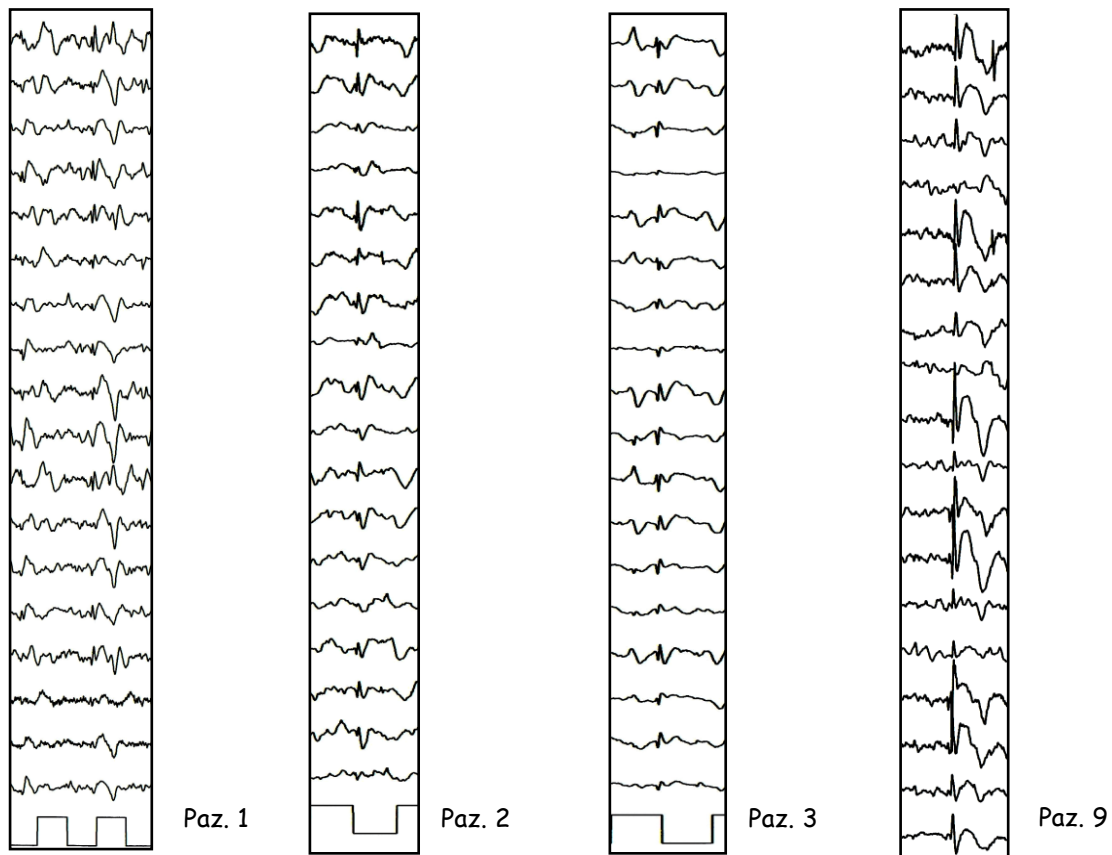
70  $\mu$ V  
 1 sec

*Figura 3: Paziente 1: Nel corso della veglia (in alto), si rilevano rari grafo-elementi ad aspetto angolare diffusi nell'ambito di un lieve rallentamento diffuso dell'attività di fondo. Durante tratti di sonno (in basso), si rilevano anomalie isolate a tipo punta rapida, diffuse, ad alterna prevalenza di lato.*



*Figura 4: Paziente 2 (in alto): Durante tratti di sonno, si rilevano anomalie isolate a tipo punta rapida, diffuse, ad alterna prevalenza di lato.*

*Paziente 4 (in basso). Isolata anomalia a tipo punta seguita da onda lenta in sonno, non associata ad evidente potenziale muscolare fasico.*



*Figura 5: In quattro pazienti diversi con sindrome di Down, si rileva la stereotipia delle anomalie epilettiformi in corso di sonno.*

All'esordio dell'epilessia, l'EEG documentava una attività di fondo globalmente rallentata, associata, già in veglia e di solito al risveglio, ad anomalie epilettiformi a tipo PO e PPO, isolate o in brevi gruppi, diffuse. Scosse miocloniche erano associate alle anomalie epilettiformi diffuse in tutti i pazienti, e si potevano presentare ai quattro arti, di solito asimmetriche, raramente massive (*figure 6 e 7*), spesso responsive a trattamento con farmaci anti-epilettici (*figura 9*).

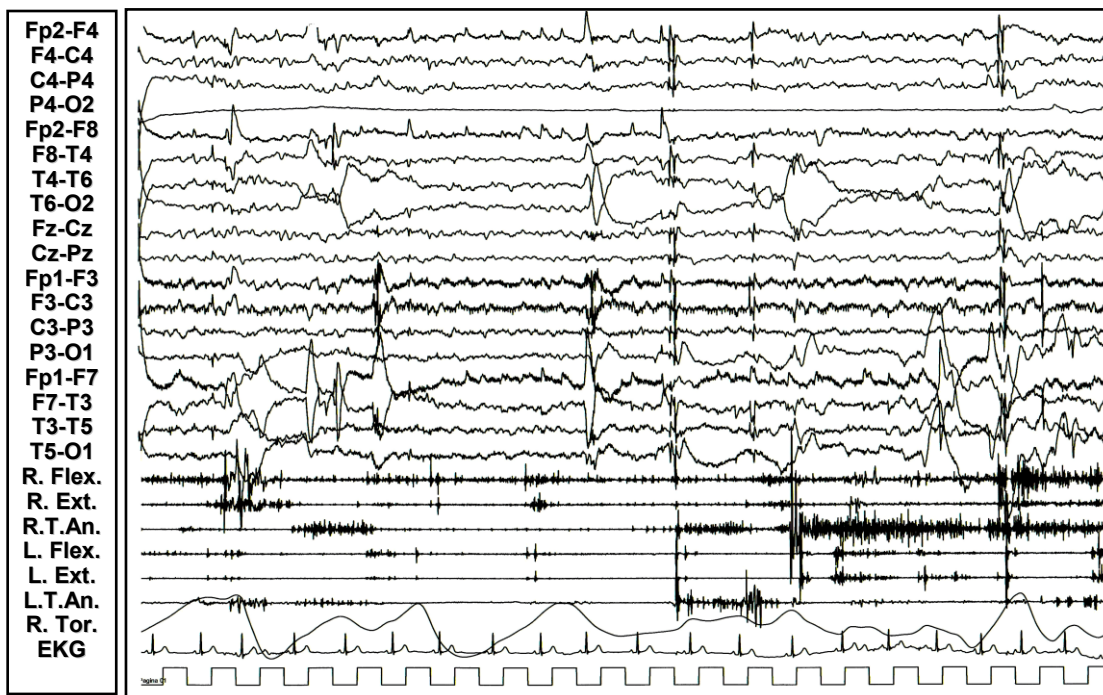
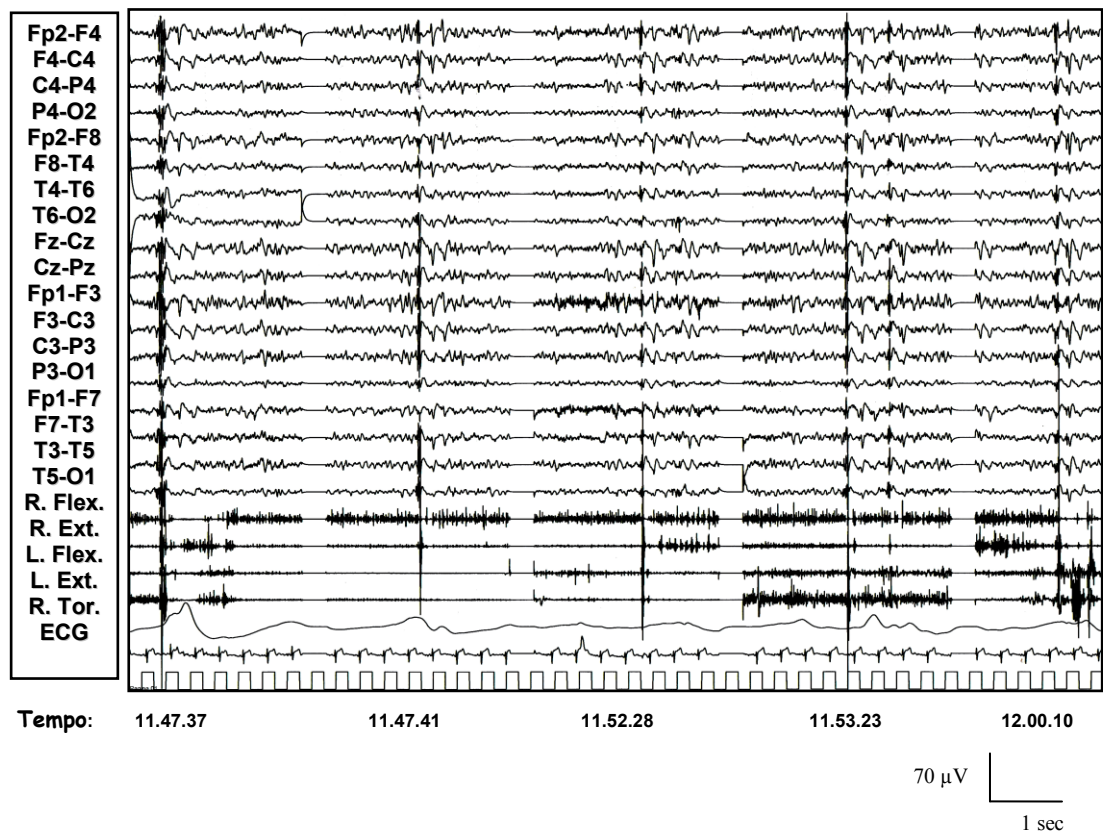
Nei pazienti 1 e 2 si rilevavano anche mioclonie apparentemente non correlate ad anomalie epilettiformi; in questi casi, l'analisi computerizzata attraverso back-averaging del segnale EEG "triggerato" dall'esordio delle mioclonie documentava un

chiaro evento corticale sugli elettrodi EEG centro-parietali, confermando una genesi corticale del mioclono (*figura 8*). La S.L.I. a 1-30 Hz era normale; durante il sonno, le figure ipniche fisiologiche erano assenti, mentre le anomalie epilettiformi a tipo PO e PPO persistevano senza particolare attivazione.



*Figura 6: Paziente 1 (in alto): comparsa in veglia di anomalie a tipo brevi treni di polipunta rapida diffusa associati a potenziali muscolari fasici a tipo mioclono.*

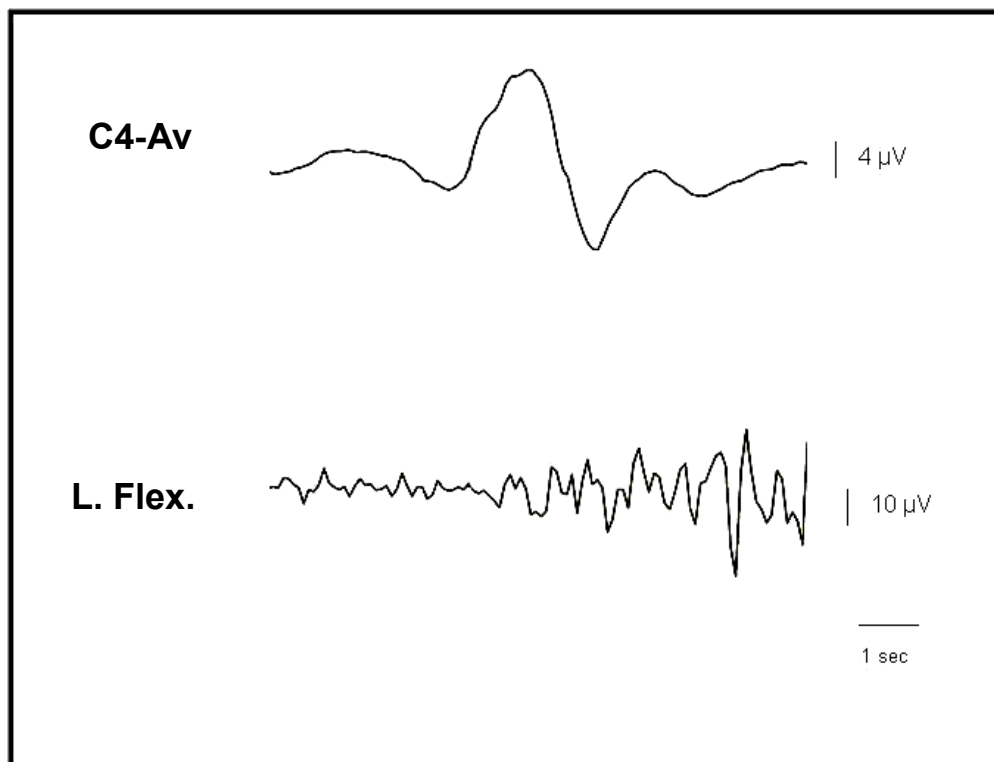
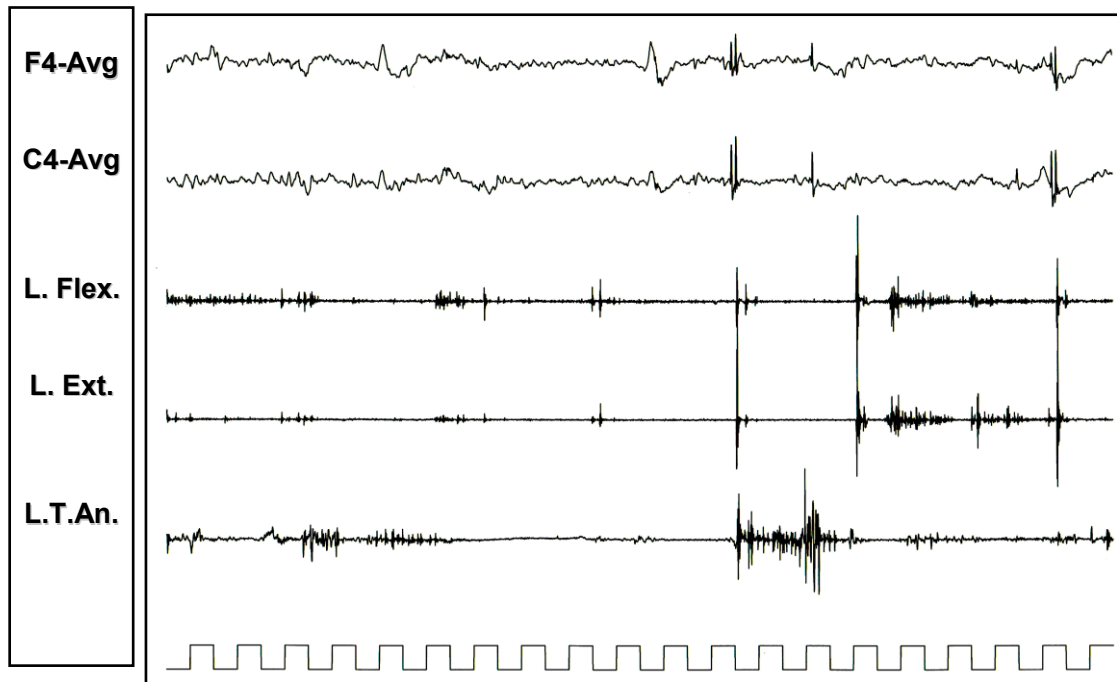




*Figura 7: Paziente 1 (in alto): ripetitive anomalie epilettiformi, evocate dal risveglio e dopo un episodio tonico-clonico apparentemente generalizzato, correlate a potenziali muscolari fascici a tipo mioclono. Paziente 2 (in basso): anomalie*



*epilettiformi diffuse time-locked a mioclonie artuali nell'ambito di un rallentamento diffuso dell'attività di fondo.*



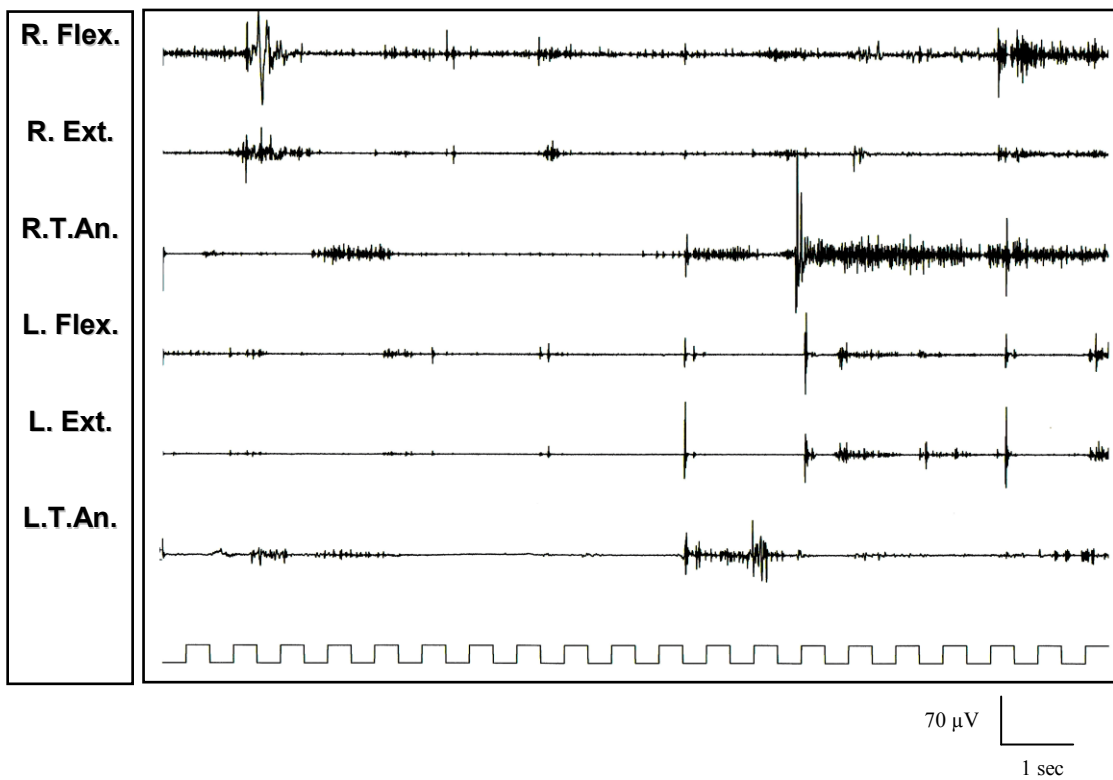
*Figura 8: Nel paziente 2, si rilevano (in alto) potenziali muscolari mioclonici apparentemente non correlati ad eventi EEG; il back-average (in basso) dall'esordio*

*del mioclono al muscolo flessore del carpo di sinistra mostra un controlaterale evento EEG positivo – negativo sulle regioni centrali di destra con una precessione di 20 ms.*

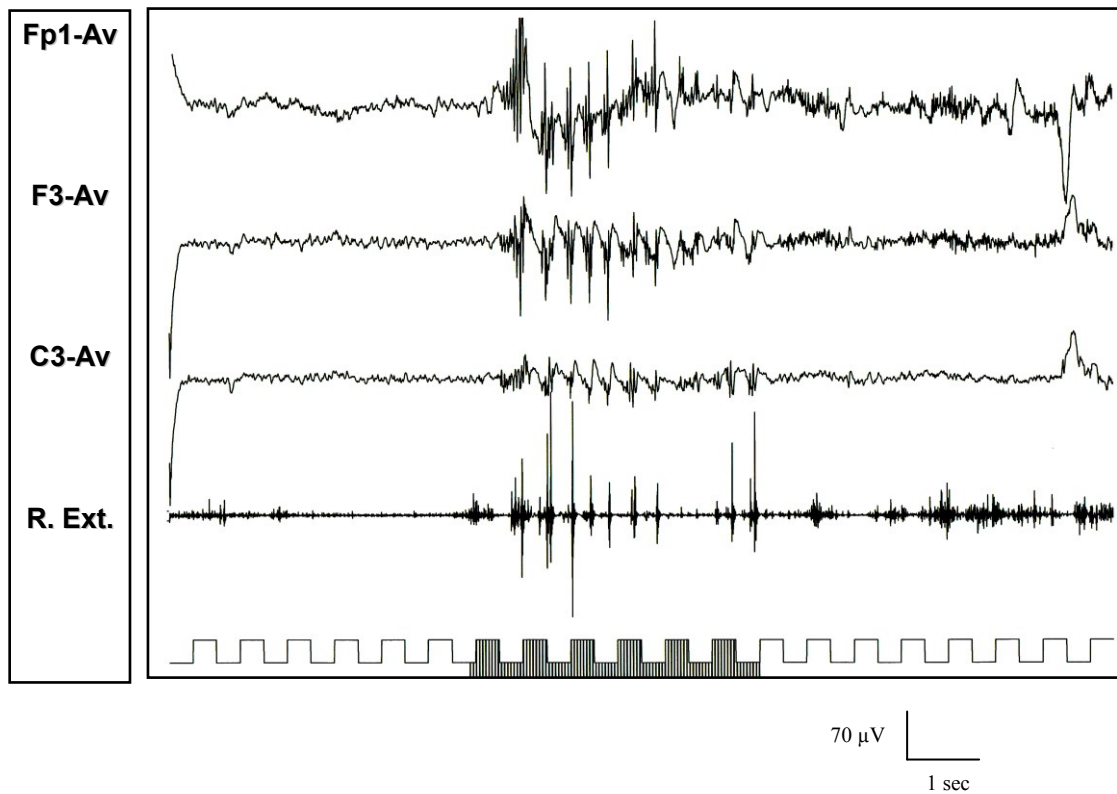
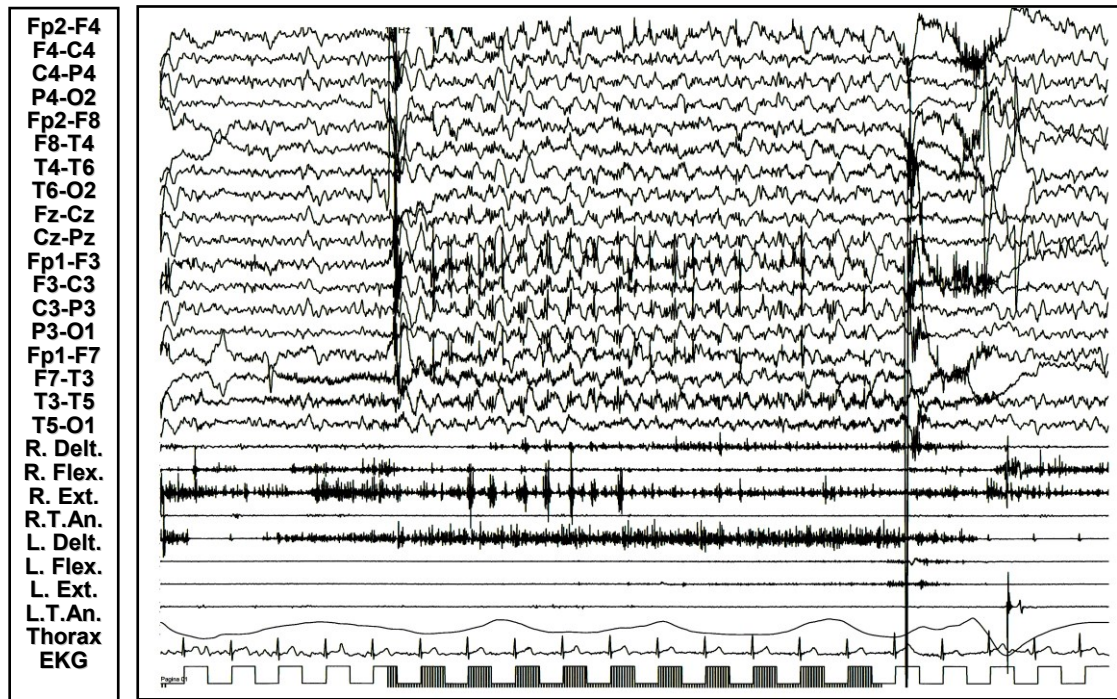


*Figura 9: Riduzione degli eventi mioclonici epilettici dopo introduzione di levetiracetam 1000 mg/die nel paziente 4.*

Con la progressione della malattia, l'EEG mostrava una attività di fondo globalmente e ulteriormente lenta, associandosi a diffuse anomalie epilettiformi in veglia e durante sonno destrutturato. Nei pazienti con una più lunga storia clinica, la S.L.I. svelava la comparsa di anomalie epilettiformi diffuse associate a mioclonie di solito agli arti superiori, con un rapporto 1:1 alle medie frequenze di stimolo fotico a 12-18 Hz (*figura 12*). Nel paziente 1 (*figura 11*) la S.L.I. evocava un mioclono focale fotico riflesso ed il back-average dell'EEG dall'esordio del mioclono al muscolo estensore della mano di destra mostrava un controlaterale evento EEG positivo – negativo sulle regioni fronto-centrali che precedeva il mioclono di 20 ms. Nel paziente 6 la S.L.I. evocava alla frequenza di 18 Hz scosse miocloniche seguite da evento critico secondariamente generalizzato. Le registrazioni poligrafiche mostravano un mioclono d'azione, posturale, e, soprattutto, erratico, parcellare, non sempre associato all'ispezione visiva e all'analisi computerizzata con back-average ad eventi corticali all'EEG (*figura 10*).

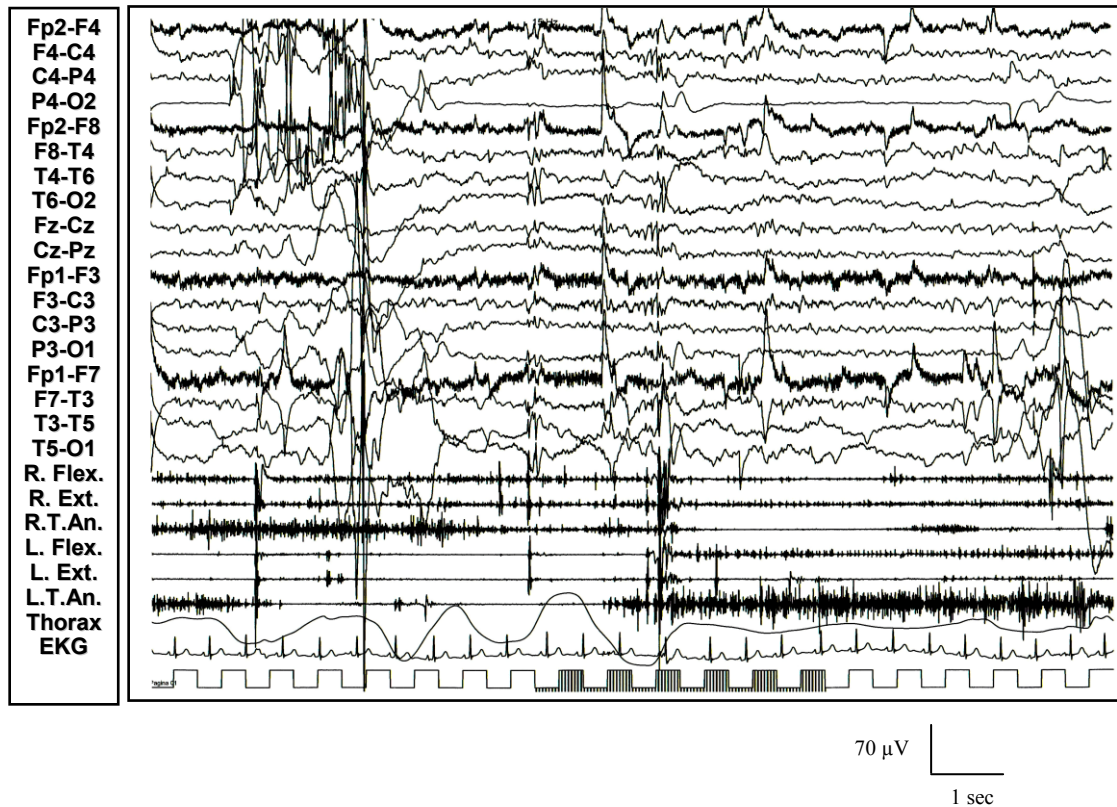


*Figura 10: Evidenza di potenziali muscolari parcellari ed erratici non correlati ad eventi corticali, anche all'analisi di back-average, nel paziente 3.*



*Figura 11: Nel paziente 1, la S.L.I. alla frequenza di stimolo di 18 Hz evoca un mioclono focale fotico riflesso (vedi in alto e il particolare in basso) con coinvolgimento del muscolo estensore del carpo di destra.*





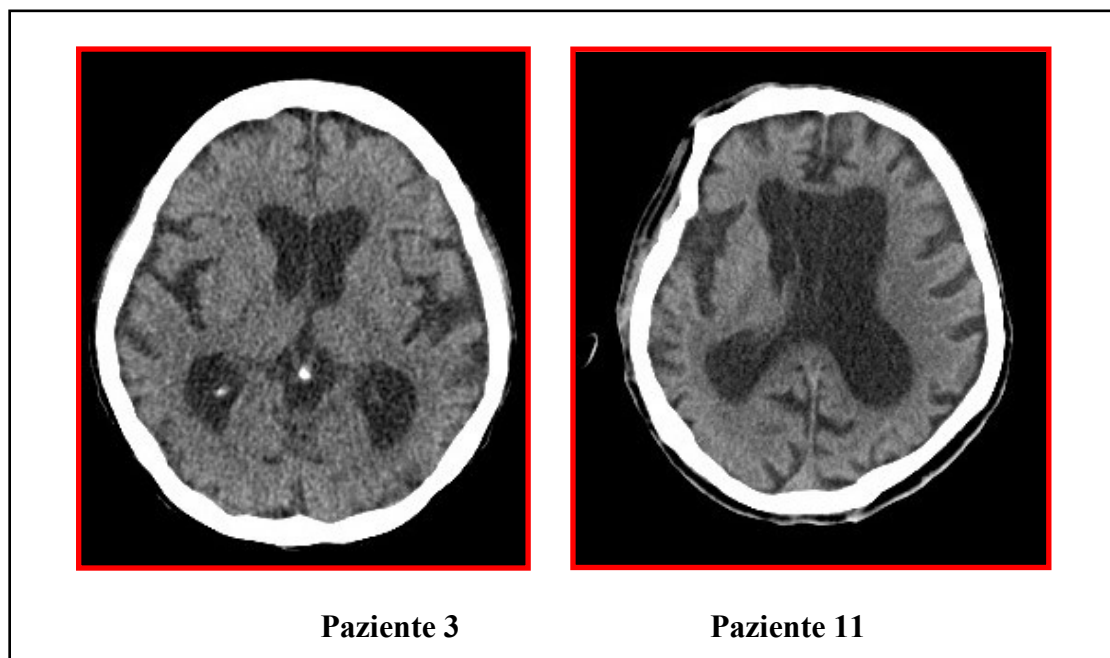
*Figura 12: La S.L.I. a 12-18 Hz evoca la comparsa di fenomeni mioclonici diffusi correlati ad anomalie epilettiformi diffuse (risposta fotomioclonica).*

I potenziali evocati acustici e somatosensoriali, esaminati nei pazienti 3, 4, 7 and 12, erano di solito privi di evidenti alterazioni, ad esclusione delle ampiezze delle componenti corticali moderatamente aumentate nei pazienti 4 e 7.

### **Caratteristiche neuroradiologiche**

La Tabella 3 (vedi pag. 24-26) riassume i risultati degli esami neuro-radiologici.

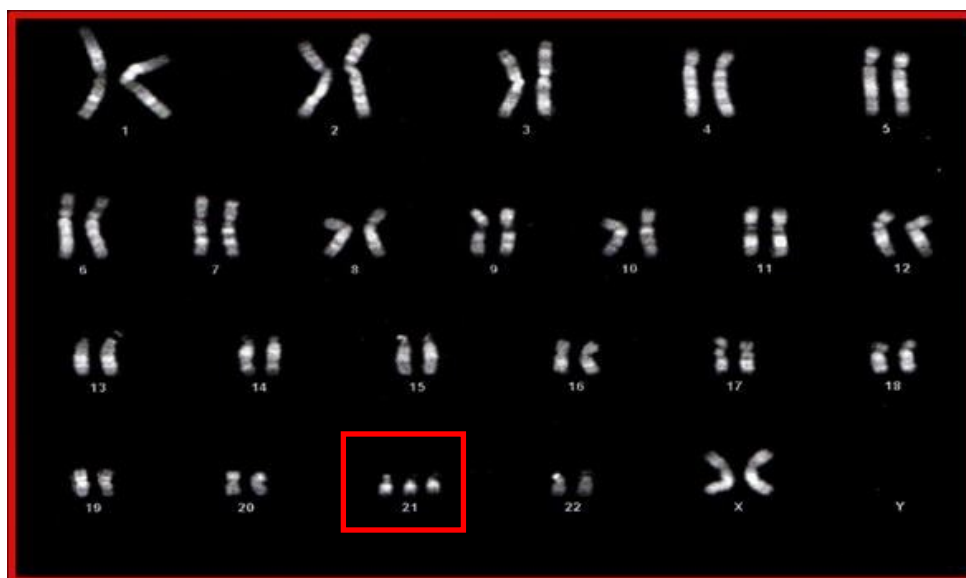
Le RMN/TAC encefalo documentavano in tutti i pazienti una atrofia cerebrale diffusa (*figura 13*), associata nel paziente 8 a idrocefalo.



*Figura 13: evidenza alla TAC encefalo di atrofia cerebrale nei pazienti 3 e 11.*

## Studio genetico – liquorale

Tutti pazienti presentavano una trisomia libera del cromosoma 21 (*figura 14*)

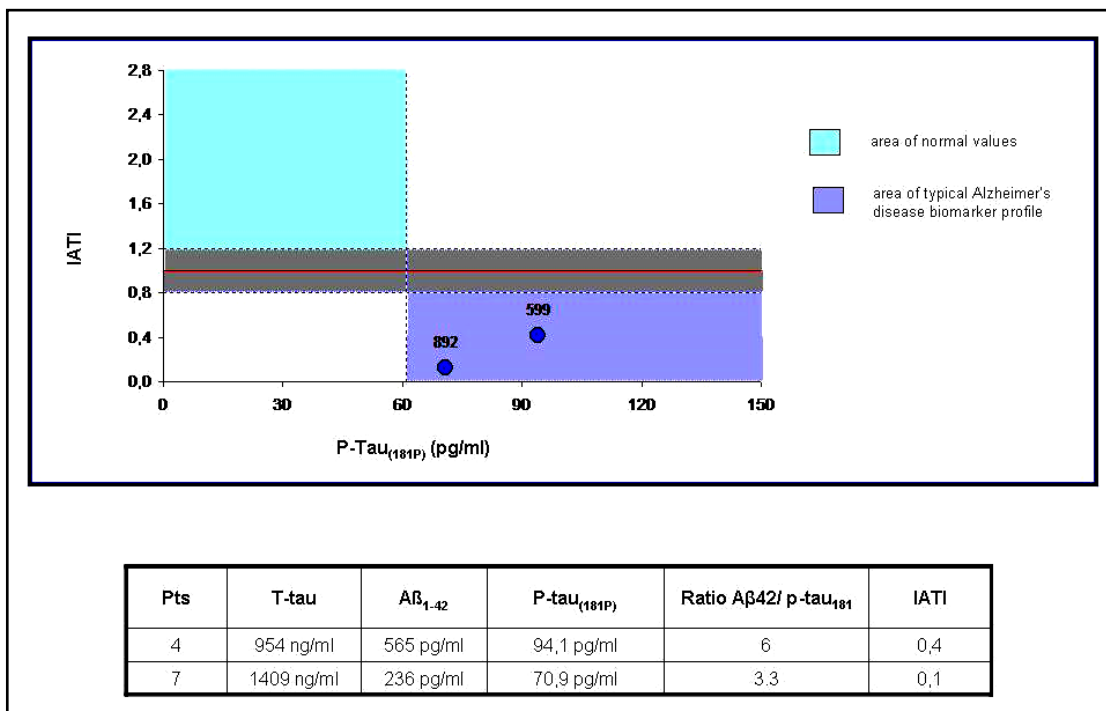


*Figura 14: trisomia libera del cromosoma 21 nel paziente 7 (riquadro in rosso).*

In tutti i pazienti sono state escluse mutazioni a carico dei geni APP, PNES1, PNES2. Nessun paziente presentava un genotipo  $\epsilon 4/\epsilon 4$  dell'APOE, mentre una omozigosi  $\epsilon 3/\epsilon 3$  emergeva in tutti i pazienti.

I pazienti 4 e 7 mostravano un pattern liquorale riconducibile ad una patologia alzheimeriana:  $A\beta 42$  era rispettivamente 565 e 235.8 pg/ml (normale intervallo 499-1088), p-tau<sub>181</sub> 94.10 e 70.90 pg/ml (normale intervallo <33), t-tauAg 954 e 1409.30 ng/ml (normale valore <300), mentre il rapporto  $A\beta 42/p\text{-tau}_{181}$  6 e 3.3 (normale valore >7). Usando l'analisi delle curve ROC (*figura 15*, pag. 41), i valori liquorali di  $A\beta 42$  e p-tau<sub>181</sub> in questi pazienti soddisfacevano i requisiti richiesti per l'utilizzo clinico nel discriminare la malattia di Alzheimer dal normale invecchiamento cerebrale e da altre patologiche neurologiche (30).





*Figura 15: nei pazienti 4 e 7 evidenza di pattern liquorale caratterizzato da incremento della p-tau e riduzione della beta-amiloide, suggestivi di patologia alzheimeriana.*

## **DISCUSSIONE**

I risultati di questo studio suggeriscono:

1. La storia naturale della epilessia mioclonica senile è riconducibile ad una PME.
2. Il cromosoma 21 è implicato nella sua fisiopatologia, sebbene non si possa escludere il contributo di altri fattori di rischio genetici e/o ambientali non ancora identificati.

### **Una epilessia mioclonica progressiva**

Le PME<sub>s</sub> sono un gruppo eterogeneo di patologie rare su base genetica che possono essere sottese da varie cause (22). Sino a non molti anni fa, la distinzione tra una forma e l'altra risultava essere alquanto difficile per la scarsità di markers patologici e biochimici specifici per queste patologie. Negli ultimi 20 anni, l'incremento delle conoscenze di patologia, biochimica e, soprattutto, genetica ha permesso una migliore definizione diagnostica rispetto al passato. Da un punto di vista clinico, le PME<sub>s</sub> sono caratterizzate dall'associazione di mioclono, epilessia e di progressivo deterioramento neurologico (con segni cerebellari e deterioramento mentale di grado variabile nelle varie forme). L'EEG all'esordio dei primi sintomi può mostrare un'attività di fondo conservata, su cui si possono iscrivere scariche di anomalie parossistiche diffuse; nell'evoluzione, l'attività EEG tende a deteriorarsi in vario grado a seconda delle diverse forme. Fenomeni mioclonici positivi, costituiti da rinforzi fasici, e fenomeni mioclonici negativi, rappresentati da periodi di silenzio dell'attività muscolare, possono coinvolgere in maniera sincrona e asincrona i diversi distretti muscolari associandosi o meno ad anomalie epilettiformi all'EEG. Cinque principali quadri sindromici (malattia di Unverricht-Lundborg, malattia di Lafora, ceroido lipofuscinosi neuronale, malattie mitocondriali - MERRF e sialidosi) costituiscono la maggior parte delle PME<sub>s</sub>. L'età di esordio si colloca di solito fra la prima infanzia e l'adolescenza.

Eccezioni sono rappresentate da una forma con esordio in età adulta, attorno ai 30 anni, rappresentata dalla malattia di Kuffs, e dalle malattie mitocondriali che possono esordire a qualsiasi età. Tuttavia, altre forme sono state riportate, e tra queste la malattia di Alzheimer ad esordio nel terzo - quarto decennio costituisce un raro fenotipo riconducibile ad una PME. Nel particolare, nel 2007 Melanson et al. (31) studiarono due pazienti con un fenotipo a tipo PME ad esordio all'età di circa 30 anni, in cui le caratteristiche cliniche, neuroradiologiche e neuropatologiche erano tipiche della malattia di Alzheimer. L'epilessia mioclonica senile, una epilessia mioclonica associata a demenza in soggetti adulti con sindrome di Down, è stata nel corso degli ultimi anni candidata come una ulteriore forma di PME (14,15,18). Tuttavia, la mancanza di studi che hanno valutato i confini clinico-evolutivi della sindrome, la sua storia naturale e il follow-up a lungo termine non ha permesso al momento di inserire l'epilessia mioclonica senile tra le PME<sub>s</sub>. In più, sebbene una chiara epilessia mioclonica associata ad una demenza di tipo Alzheimer emerge nei 31 pazienti precedentemente riportati dalla letteratura, la prognosi e le caratteristiche cliniche e neurofisiologiche a lungo termine dell'intero spettro di malattia non sono note, e uno studio genetico-molecolare volto anche ad un inquadramento fisiopatologico non è stato effettuato.

Valutando la storia naturale dell'epilessia mioclonica senile, tre principali e progressivi stadi clinico-neurofisiologici sono emersi nel nostro studio, le cui caratteristiche sono compatibili con un fenotipo PME in soggetti adulti con sindrome di Down e malattia di Alzheimer. Il primo stadio si caratterizza per l'esordio della demenza, con progressiva e rapida perdita di precedenti abilità, associata ad apatia e ritiro sociale. Soprattutto nelle sue fasi iniziali, la demenza non è facilmente riconosciuta, e diversi pazienti possono essere erroneamente considerati affetti da

patologie psichiatriche. L'EEG in corso di veglia può anche non mostrare anomalie ben caratterizzate, mentre solo il sonno può svelare iniziali e occasionali anomalie epilettiformi diffuse non associate a potenziali muscolari a tipo mioclono. Il secondo stadio si caratterizza per la comparsa di una epilessia mioclonica, di solito in contemporanea o alcuni mesi dopo l'insorgenza della demenza. Come accade negli stadi iniziali delle PME<sub>s</sub>, l'esordio dell'epilessia mioclonica può mimare una epilessia mioclonica giovanile con scosse miocloniche al risveglio mattutino correlate all'EEG con anomalie epilettiformi diffuse. Come nel caso della demenza, la diagnosi di epilessia mioclonica può essere spesso ritardata in mancanza di una accurata anamnesi, e la prima crisi tonico-clonica apparentemente generalizzata di solito permette di svelare una adeguata diagnosi. Infine, nell'ultimo stadio della malattia (all'età media di  $54,8 \pm 7,61$  anni, dopo una media di  $2,5 \pm 1,17$  anni dall'esordio dell'epilessia mioclonica), le crisi epilettiche miocloniche sono sostituite da mioclono non epilettico e da un progressivo deterioramento neurologico con demenza di grado severo, sindrome cerebellare, e fotosensibilità. Pertanto, le principali caratteristiche cliniche e neurofisiologiche di questi tre fasi progressive sono compatibili con un fenotipo PME, permettendo di includere in maniera definitiva anche l'epilessia mioclonica senile tra le PME<sub>s</sub>.

L'intensità e la rapidità di progressione della demenza, del mioclono non epilettico e dei segni cerebellari varia tra i diversi pazienti, sebbene la durata della malattia influenzi la velocità con cui la malattia progredisce. Dopo una durata media dei sintomi di 4-7 anni, il 63% dei pazienti mostra una demenza di grado severo con completa dipendenza dai caregivers per le comuni attività della vita quotidiana, associata ad atassia statica e dinamica, e mioclono. Il restante 37% dei pazienti (con una durata media dei sintomi di 2 anni) mostra un grado moderato della demenza con

isolamento sociale e incapacità a svolgere attività della vita quotidiana senza aiuto, mentre i segni cerebellari sono di grado lieve – moderato e il mioclono è assente o mostra un basso grado di severità. L'epilessia non è, invece, influenzata dalla durata della malattia. Le crisi epilettiche miocloniche, che sono più frequenti nelle fasi iniziali della malattia, di solito si riducono in frequenza durante i primi 2-4 anni di malattia e possono scomparire completamente con trattamento farmacologico anti-epilettico appropriato. Nella fase finale della malattia, è importante tuttavia distinguere le crisi epilettiche miocloniche dal mioclono non epilettico. Infatti, in questa fase la maggior parte degli eventi mioclonici non presentano un correlato con anomalie epilettiformi all'EEG, e un totale di 6 analisi computerizzate con back-average effettuate su 5 pazienti hanno escluso la presenza di un potenziale pre-mioclonico sull'EEG suggerendo una genesi sottocorticale di questi fenomeni mioclonici. La possibilità di una genesi sia corticale che sottocorticale del mioclono nelle PME<sub>s</sub> è stato precedentemente dimostrato (32), e pertanto le caratteristiche del mioclono nei nostri pazienti chiaramente riprendono altre forme di PME. Infine, nel corso della fase tardiva della malattia, una fotosensibilità con risposta fotoparossistica all'EEG e mioclono fotico riflesso possono evidenziarsi soprattutto nei pazienti con una più lunga storia clinica.

## **Il Cromosoma 21**

Il gene che codifica l'APP è localizzato sulla parte prossimale-intermedia del braccio lungo del cromosoma 21 (21q21.3), e la sua sovraespressione è considerato un fattore critico per la precoce comparsa di amiloide nel cervello di soggetti con sindrome di Down (3). Nel nostro studio, tutti i pazienti con sindrome di Down mostrano una completa trisomia 21, e il pattern liquorale in due soggetti è compatibile con una malattia di Alzheimer. Questi dati supportano il ruolo del cromosoma 21 e del locus

dell'APP nell'epilettogenesi della epilessia mioclonica senile, verosimilmente simile a quella osservata in pazienti con malattia di Alzheimer. Infatti, elevati livelli cerebrali della  $\beta$ -amiloide possono interferire con la normale attività neuronale e sinaptica. Nel particolare, recenti dati sperimentali (33-35) hanno dimostrato che alti livelli di  $\beta$ -amiloide nel cervello possono provocare attività epilettiforme e deficit cognitivi nei modelli transgenici murini di malattia di Alzheimer, con ipereccitabilità neuronale indotta dalla  $\beta$ -amiloide in grado di precipitare una epilessia progressiva. La specifica biologia, tuttavia, coinvolta nella progressione della epilessia mioclonica senile rimane sconosciuta. L'allele tipo 4 dell'APOE è un conosciuto fattore di rischio di malattia di Alzheimer, ma dati contraddittori sull'influenza dell'APOE allele tipo 4 sulla progressione della malattia emergono nella letteratura (36). L'analisi della distribuzione dell'APOE nel nostro studio ha mostrato interessanti risultati in quanto nessuno paziente presentava una omozigosi  $\epsilon 4$ , a fronte di una sorprendente omozigosi  $\epsilon 3$  in tutti i soggetti. Sebbene il ruolo dell'APOE come fattore predittivo di progressione non è al momento noto, questi dati confermerebbero alcuni recenti studi (37,38) che hanno suggerito che l'assenza dell'allele tipo 4 potrebbe predire una rapida progressione e una breve sopravvivenza in alcuni pazienti con malattia di Alzheimer. Infine, non sono state dimostrate particolari mutazioni nella sequenza degli esoni dei geni PNES1 e PNES2 e negli esoni 16 e 17 nel gene dell'APP. Tuttavia, il possibile contributo di altri geni sul cromosoma 21 e l'esistenza di altri fattori di rischio genetici e/o ambientali non ancora individuati potrebbero essere ipotizzabili. Pertanto, l'epilessia mioclonica senile può verosimilmente rappresentare una malattia complessa multi-fattoriale.

## **Conclusione**

L'epilessia mioclonica senile presenta tre stadi progressivi clinici e neurofisiologici riconducibili ad una PME. Pertanto, alla stessa stregua di precedenti e rari casi di malattia di Alzheimer con fenotipo PME (31), questa sindrome deve essere inserita tra le forme di PME<sub>s</sub>. Il cromosoma 21 è implicato nella sua fisiopatologia, sebbene non si possa escludere il ruolo di altri fattori di rischio genetici e/o ambientali. Inoltre, la mancata documentazione dell'allele di tipo 4 dell'APOE potrebbe rappresentare un fattore predittivo di progressione della malattia. A causa della sua evoluzione rapidamente progressiva, l'epilessia mioclonica senile è sottostimata e potrebbe essere non diagnostica o "misdiagnosticata". E' importante per neurologi ed epilettologi conoscere questo quadro sindromico per evitare diagnosi errate e somministrazione di inappropriate terapie farmacologiche. Infatti, sebbene la prevalenza di questa patologia progressiva non è al momento completamente conosciuta, è possibile che l'epilessia mioclonica senile possa rappresentare una delle forme più comuni di PME<sub>s</sub> alla luce della più lunga aspettativa di vita dei soggetti con sindrome di Down.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. *Epidemiology of Down syndrome*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 13: 221-227.
- 2- Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. *Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis*. Downs Syndr Res Pract 12:141-147, 2008.
- 3- Menendez M. *Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures*. Brain Dev 27: 246-252, 2005.
- 4- Schweber MS. *Alzheimer's disease and Down syndrome*. Prog Clin Biol Res 1989; 317:247-267.
- 5- Prasher VP, Sajith SG, Rees SD, Patel A, Tewari S, Schupfn. *Significant effect of APOE epsilon 4 genotype on the risk of dementia in Alzheimer's disease and mortality in persons with Down syndrome*. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 1134-1140.
- 6- Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B, Hickey F, Bare M, Gadoth N, Degrauw TJ. *Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome*. Brain Dev 23: 375-378, 2001.
- 7- Tatsuno M, Hayashi M, Iwamoto H, Kuroki Y. *Epilepsy in childhood Down syndrome*. Brain Dev 6: 37-44, 1984.
- 8- Guerrini R, Genton P, Bureau M, Dravet C, Roger J. *Reflex seizures are frequent in patients with Down syndrome and epilepsy*. Epilepsia 31: 406-417, 1990.
- 9- Ferlazzo E, Adjien CK, Guerrini R, et al. *Lennox-Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21*. Epilepsia 2009; 50:1587-1595.
- 10- Thiel RJ, Fowkes SW. *Down syndrome and epilepsy: a nutritional connection?* Med Hypotheses 2004; 62: 35-44.
- 11- Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. John Libbey Eurotext 2005, Montrouge, 475-476.
- 12- Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Movsesyan N, DL Gillen. *Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline*. J Alzheimer Dis. 2012; 177-185.



- 13- Pedersen B. *Epilepsy of late onset in Down's syndrome. A new epileptic syndrome.* *Epilepsia* 1990; 31: 613.
- 14- Genton P, Paglia G. *Epilepsie myoclonique senile? Myoclonies d'apparition tardive dans le syndrome de Down.* *Epilepsies* 1994 : 1 : 5-11.
- 15- Moller JC, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. *Late onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS).* *Seizure*, 10: 303-305, 2001.
- 16- De Simone R, Daquin G, Genton P. *Senile myoclonic epilepsy in Down syndrome: a video and EEG presentation of two cases.* *Epileptic Disorder*, 8 (3):223-227, 2006.
- 17- Crespel A, Gonzalez V, Coubes P, Gelisse P. *Senile myoclonic epilepsy of Genton: two cases I Down syndrome with dementia and late onset epilepsy.* *Epilepsy Research*, 77: 165-168, 2007.
- 18- De Simone R, Puig XS, Gelisse P, Crespel A, Genton P. *Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome.* *Seizure*, 19 (7):383-389, 2010.
- 19- Panayiotopoulos CP. *Idiopathic generalised epilepsies: a review and modern approach.* *Epilepsia* 2005; 46: 1-160.
- 20- Sangani M, Shahid A, Amina Shahram, Koubeissi M. *Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with Levetiracetam.* *Epileptic Disord* 2010; 12 (2): 151-154.
- 21- Vignoli A, Zambrelli E, Chiesa V, Savini M, La Briola F, Gardella E, Canevini MP. *Epilepsy in adult patients with Down syndrome: a clinical-video EEG study.* *Epileptic Disord* 2011; 13(2) 125-132.
- 22- Berkovic SF, Cochiu J, Andermann E, Andermann F. *Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetics aspects.* *Epilepsia*, 34 Suppl 3: 19-30, 1993
- 23- Hauser WA, Morrison ML, Heston LL, Anderson VE. *Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease.* *Neurology* 1986; 36: 1226-1230.
- 24- Larner AJ. *Presenilin-1 mutation Alzheimer's disease: a genetic epilepsy syndrome?* *Epilepsy & Behavior* 2011; 21: 20-22
- 25- Palop JJ, Mucke L. *Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease.* *Arch Neurol* 2009; 66: 435-440.
- 26- Magaouda A, Gelisse P, Genton P. *Antimyoclonic effect of levetiracetam in 13 patients with Unverricht-Lundborg disease: clinical observations.* *Epilepsia* 2004; 45:678-681.

- 27- Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU, et al. *Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability*. Journal of Intellectual disability research 1997; 41:152-164.
- 28- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR)*. 4<sup>th</sup> edn-text revisited. Washington, DC:2000.
- 29- Deb S, Hare M, Prior L, Bhaumik S. *Dementia Screening Questionnaire for individuals with intellectual disabilities*. British Journal of Psychiatry 2007; 190:440-444.
- 30- Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, et al. *Improved discrimination of AD patients using  $\beta$ -amyloid (1-42) and tau levels in CSF*. Neurology 1999; 52:1555-1562.
- 31- Melanson M, Nalbantoglu J, Berkovic S, et al. *Progressive myoclonus epilepsy in young adults with neuropathologic features of Alzheimer's disease*. Neurology 1997;49:1732-1733.
- 32- Tassinari CA, Rubboli G, Shibasaki H. *Neurophysiology of positive and negative myoclonus*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 107:181–195.
- 33- Noebels J. *A perfect storm: converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in hippocampal formation*. Epilepsia 2011;52: 39-46.
- 34- Palop J and Mucke L. *Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease*. Arch Neurol 2009;66: 435-440.
- 35- Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay M, et al. *Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy*. The Journal of Neuroscience 2009; 29:3453-3462.
- 36- Schmidt C, Wolff M, Weitz M, et al. *Rapidly progressive Alzheimer disease*. Arch Neurol 2011; 68: 1124-1130
- 37- Schmidt C, Redyk K, Meissner B, et al. *Clinical features of rapidly progressive Alzheimer disease*. Dement Geriatr Cogn Disord 2010; 29: 371-378.
- 38- Giannattasio C, Poleggi A, Puopolo M, et al. *Survival in Alzheimer's disease is shorter in women carrying heterozygosity at codon 129 of the PRNP gene and no APOE epsilon 4 allele*. Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25:354-358.

## **INDICE**

- INTRODUZIONE: pag 3-12.
- MATERIALI E METODI: pag 13-16.
- RISULTATI: pag. 17-41.
- DISCUSSIONE: pag. 42-47.
- BIBLIOGRAFIA: pag. 48-50.