

Progressieve myoclonus epilepsie: diagnostiek

Progressieve myoclonus epilepsie is meestal het gevolg van een stofwisselingsziekte van de hersenen en leidt tot ernstige cerebrale functiestoornissen, en in enkele gevallen uiteindelijk tot de dood. Vaak is er een enkelvoudige genetische oorzaak. Er worden pogingen in het werk gesteld om de onderliggende oorzaak te behandelen, tot nu toe met bescheiden resultaat. Deze bijdrage geeft een overzicht van de aandoening en gaat in op de diagnostiek.

Progressieve myoclonus epilepsie (PME) is een groep van zeer zeldzame cerebrale aandoeningen, met per syndroom tot 100 patiënten in Nederland. Er zijn vier overlappende kenmerken, per syndroom wisselend in ernst en progressie. Het gaat om epileptische aanvallen (meestal medicatieresistent); myoclonieën (vaak invaliderende actiemyoclonieën), ataxie en dementie. Daarnaast komen specifiek aan de etiologie gekoppelde verschijnselen voor. Meestal ontwikkelen de symptomen zich op de kinderleeftijd of op jong volwassen leeftijd. Een uitzondering is *Late-Onset Myoclonus Epilepsy in Down Syndrome* (LOMEDS), wat een PME is die zich op gevorderde leeftijd bij het Down syndroom kan manifesteren.

Historisch perspectief

De eerste beschrijving van PME is van de hand van Unverricht uit 1893, die eerst een casus en later een aantal families beschreef met een kenmerkend beeld van PME. In 1911 beschreef Lafora een familie met PME, waarbij hij pathologische afwijkingen (polyglucosan inclusie lichaampjes) vond in meerdere weefsels.

In Nederland beschreef Lobstein in 1927 een patiënte met een snel progressieve myoclonus epilepsie, gepaard gaand met dementie en met visuele hallucinaties, die in zeven jaar tijd tot de dood leidde. Later zijn nog twee zusters beschreven met een vergelijkbaar beeld. Gezien het verloop (pathologie ontbreekt) ging het vermoedelijk om een familie met een *Lafora disease*. In 1963 beschreef Heijcop ten Ham het ziektebeeld en de neuropathologie van een Nederlandse familie met *Lafora disease*.

In 1921 werd het beeld van *Dyssynergia Cerebellaris Myoclonica* door Ramsay Hunt beschreven (van Egmond et al., 2014). Hij beschreef voornamelijk het grotendeels overlappende beeld van progressieve myoclonus ataxie (PMA) met de PME's. Het duurde tot 1986 voordat de beelden weer uiteengegafeld werden in een mooie review (Berkovic et al., 1986). Het is echter de vraag of deze uiteenrafeling stand houdt bij verdergaande genotypering. Recent zijn beelden

beschreven, zoals *North Sea PME*, die zowel onder de PMA als PME te vatten zijn (van Egmond et al., 2014).

Een stap voorwaarts was een review (Berkovic et al., 1986) waar de progressieve myoclonus epilepsie en de PMA (inmiddels Ramsay Hunt syndroom gedoopt) tot gescheiden nosologische eenheden werden benoemd. In de Marseille-conferentie in 1989 werden de voorstellen hieromtrent overgenomen.

Veel PME's erven autosomaal recessief over volgens de klassieke Mendeliaanse wetten. Dat betekent dat de prevalentie het hoogst is in geïsoleerde regio's waar men generaties lang binnen een beperkte omgeving trouwt (bijvoorbeeld het Finse platteland) en/of in culturen waar geen taboe heerst op neef-nicht huwelijken. In de jaren negentig zijn causale genen beschreven voor de meeste PME's (Kälviäinen, 2015).

De causale genen en de defecten in het celmetabolisme van de PME's zijn zeer divers (tabel 1): het gaat om afwijkingen in de glycogeenstapeling, het mitochondrion, de lysosomale stofwisseling en het golgi apparaat (Kälviäinen, 2015). Het PME quadruplet lijkt een algemene uiting van corticale (neuronale) dysfunctie en is als epilepsiefenotype niet specifiek.

De ziekte van Unverricht-Lundborg

De ziekte van Unverricht-Lundborg (ULD) is wereldwijd de meest voorkomende PME. Het beeld wordt gekenmerkt door stimulus-gevoelige myoclonus (actiemyoclonus) en tonisch-clonische aanvallen. Als het beeld voortschrijdt ontstaan ataxie, dysarthrie, intentie tremor en coördinatiestoornissen. Dementie is doorgaans mild en treedt laat op. Het beeld openbaart zich tussen zes en zestien jaar, meestal met myoclonus rond het ontwaken, en later tonisch-clonische aanvallen. Het onderscheid met juveniele myoclonus epilepsie kan aanvankelijk lastig zijn. Gaandeweg ontstaan de stimulus-gevoelige myoclonieën, die door licht, geluid, lichamelijke inspanning, of door aandacht van anderen kunnen worden opgewekt.

PME	Gen	Erfelijkheid	GOF/LOF	Kliniek	Hulp onderzoek
Unverricht-Lundborg Disease (ULD/EPM1)	CSTB (dodecaamer repeat)	AR	LOF	8-13jr: GTCI myoclonus (actie- en stimulus sensitief). Later ataxie, cognitie aanvankelijk gespaard, daling 10 IQ punt/decade	
Lafora Body Disease (LBD/EPM2)	EPM2A; EPM2B (NHLRC1)	AR	LOF/LOF	6-20jr: occipitale aanvallen, myoclonieën minder prominent; cognitieve achteruitgang, snelle progressie (<10jr dood)	Huidbiopsie lafora bodies
Mitochondrial Encephalopathy w Ragged Red Fibres (MERRF)	MT-TK (8344 A->G)	Mit	LOF	Variabel debuut, myoclonus, GTCI, ataxie	Plasma: lactaat en pyruvaat, Spierbiopsie: RRF
Dentato Rubro Pallido Luysian Atrophy (DRPLA)	ATN-1 (CAG expansies exon 5)	AD	GOF	<20jr: myoclonus, epilepsie, dementie, choreoathetosis	Debuut gerelateerd aan lengte repeat.
Juvenile Neuronal Ceroid Lipofuscinose (JNCL NCL juv/Batten-Spielmeyer Vogt)	CLN3	AR	LOF	Juveniel 4-10jr: begint met verlies visus, na 1-2 jr TC aanvallen, myoclonus, stotterende spraak, dementering, dood na 5 jr	Huid biopsie: EM: specifiek gevormde insluitlichaampjes en granulaire osmophile neerslag; dolichol in urine
Late infantile NCL (LINCL, Jansky-Bielschowski)	CLN2 / TPP1	AR	LOF	Laat infantiel 2,5-4 jr, TC en atone aanvallen, na enkele maanden stimulus sensitieve myoclonus, laat visus verlies, dood na 8-10 jr	
Adult NCL (Kufs, ANCL)	CLN4B / DNAJC5	AR	LOF	Adult (25-40jr); epilepsie myoclonus, dementie en soms retinadegeneratie, geleidelijke progressie	
	CLN1 / PPT1 - CLN14	AR	LOF	Overige ceroid lipofuscinoses	
Action Myoclonus-Renal Failure syndroom (AMRF/EPM4)	SCARB (LIMP2)	AR	LOF	15-25jr: Tremor, ataxie, proteinurie, progressief nierfalen. Geen verlies cognitie, overlijden na 7-15 jr (nierfalen)	
Myoclonus Epilepsy Ataxia K-kanaal (MEAK)	KCNC1	AD/DeNovo	LOF	6-15jr: ernstige myoclonus, afname bij koorts	
PME-ataxie syndroom (EPM5)	PRICKLE1	AR	LOF	4-5jr ULD-achtig, geen verlies cognitie	
North Sea PME (EPM6)	GOSR2 (p.G144W)	AR	LOF	Ataxie vroeg (2jr), corticale myoclonus 6jr, GTCI 10+jr; areflexie, CK stijging, verlies loopfunctie (<20), scoliose, toename bij koorts	
Sialidosis	NEU1	AR	LOF	Cherry red spot in macula, verlies visus	Sialo-olisaccharides in urine / neuraminidase in leukocyten
Gaucher type 3	GBA	AR	LOF	Lever, milt, beenmerg dysfunctie	β glucocerebrosidase in leukocyten
Late Onset Myoclonus Epilepsy in Down svndrome (LOMEDS)	Trisomie 21		GOF?	Down syndroom, >40jr, dementie, diffuse EEG afw, later myoclonus, cerebellaire strn, visueel gevoelig	

Tabel 1: Progressieve Myoclonus Epilepsieën: erfelijkheid en kliniek. [AD=autosomaal dominant; AR= Autosomaal recessief; LOF= loss of function, GOF= Gain of function; EM= elektronen microscopie]

Anders dan bij JME vertoont het EEG vroeg een diffuse vertraging, met gegeneraliseerde piekgolf- en polypiekgolf paroxysmen. Verder is er steeds een opvallende foto-paroxysmale respons aanwezig, die echter voor het dertigste jaar in remissie gaat.

Er zijn grote verschillen in ernst van expressie, die deels lijken samen te hangen met de regionale verspreiding. De Baltische myoclonus komt voor in Noord- (en Noordwest-) Europa, heeft ernstiger verschijnselen en is meer progressief dan de Mediterrane variant. Tot de ontdekking van het causale gen werden ze als twee gescheiden entiteiten beschouwd. Over de oorzaak van dit verschil in expressie is geen duidelijkheid: in een Nederlandse case-serie waren de patiënten met de milde verschijnselen zonder uitzondering afkomstig uit families uit Noord-Afrika en Zuid-Europa, ook als zij zelf in Nederland waren geboren (de Haan et al., 2004). Daarmee is minder waarschijnlijk dat klimatologische of dieetvariabelen verantwoordelijk zijn voor het verschil.

ULD erft autosomaal recessief over en blijkt geassocieerd met een stoornis in de aanmaak van cystatine B (CSTB). Slechts in ongeveer 10% van de gevallen spelen mutaties in het coderende DNA een rol, bij de overige 90% is er sprake van een verlengde repeat van twaalf nucleotiden (Dodecameer) in de promoter regio van het CSTB-gen. De lengte van de expansie is niet gecorreleerd met de ernst van het beeld.

ULD is dus heterogeen; bij sommigen beperkt het beeld zich tot myoclonieën, met sporadisch een insult, en kan het beeld langdurig verward worden met JME. Anderen zijn na enkele jaren rolstoelgebonden door de heftige myoclonieën. Ook binnen dezelfde families kunnen grote variaties voorkomen. Het beeld is de eerste vijf jaar progressief en stabiliseert daarna.

De ziekte van Lafora

De ziekte van Lafora (EPM2 of LBD) is een autosomaal recessieve aandoening, die zich openbaart in de adolescentie (acht tot negentien jaar met een maximum tussen veertien en zestien jaar). Het beeld debuteert met hoofdpijnaanvallen en langzaam progressieve leerstoornissen. Vervolgens ontstaan stimulus-gevoelige myoclonieën, tonisch-clonische aanvallen en visuele hallucinaties. Het EEG toont vroeg een vertraagd grondpatroon en irregulaire piekgolfactiviteit. Kenmerkend voor LBD zijn occipitale piekgolfcomplexen. In het finale stadium toont het EEG lange bursts van diffuse piekgolven en snelle poly-piekgolven, gepaard gaand met massieve positieve en negatieve myoclonieën. De activiteit wordt door visuele stimulatie geprovoceerd en door trage flitsfrequenties. Mutaties in een van de twee genen, gelokaliseerd op chromosoom 6q, zijn verantwoordelijk: Laforin (EPM2A) en Malin (NHLRC1, EPM2B). Deze genen spelen een nog

niet opgehelderde rol in de glycoeensynthese. Door het ontbreken van Laforin of Malin wordt een aberrant glycogeen aangemaakt, bestaande uit nauwelijks vertakte glycoseketens. Het celmetabolisme kan dit niet afbreken, waardoor er in alle lichaamscellen sprake is van polyglucosanketens plaatsvindt in de zogenaamde lafora bodies. De diagnose is eenvoudig te stellen, bijvoorbeeld met een huidbiopt. De klinische verschijnselen bij mutaties in beide genen zijn identiek.

De ziekte is progressief met een onverbidelijke dementering als meest indrukwekkend verschijnsel. De patiënten overlijden binnen tien jaar na het debuut.

North Sea Progressieve Myoclonus Epilepsie

North Sea PME (EPM6) is kort geleden voor het eerst beschreven in patiënten bij wie geen mutatie in de bekende PME genen kon worden gevonden. Alle beschreven patiënten zijn woonachtig rond de Noordzee: in Denemarken, Duitsland, Engeland (met twee nakomelingen in Australië) (Lomax et al., 2013) en Nederland (van Egmond et al., 2014). Een kenmerk is ataxie die in het tweede of derde levensjaar ontstaat, gevolgd door actiemyoclonus en tonisch-clonische aanvallen. Scoliose ontstaat voor het tiende jaar. Er bestaat een areflexie. In de tweede decade verliezen de patiënten het onafhankelijk loopvermogen en raken rolstoelgebonden. Bij sommige patiënten treedt achteruitgang vooral op onder invloed van koorts. De cognitie is gespaard, al ontwikkelen velen geheugenstoornissen in de derde decade. Vaak is er sprake van een lichte Creatine Kinase-stijging.

Het EEG vertoont een vertraagd achtergrondpatroon, met piekgolfcomplexen met een occipitale predominantie. Er is sprake van een forse fotogevoeligheid. Bij veel patiënten worden, naast de gegeneraliseerde afwijkingen ook focale EEG stoornissen gevonden. Bij alle patiënten is er sprake van een homozygote mutatie: c.430G>T (p.Gly144Trp) in GOSR2.

Overige progressieve myoclonus epilepsieën

Ceroid lipofuscinoses zijn de meest voorkomende lysosomale stapelingsziekten. Ze worden geclassificeerd naar hun debuutleeftijd en progressie van symptomen. De aandoeningen gaan vrijwel allemaal gepaard met retinaafwijkingen en visusverlies. Er zijn veertien genen bekend (CLN1- CLN14). Ook sialidose is een lysosomale stapelingsziekte, veroorzaakt door een genetisch defect in a-N-acetylneuraminidase-1. Het meest opvallende kenmerk is een cherry red spot in de macula. De diagnose wordt ondersteund door sialzuur-excretie in de urine. De ziekte van Gaucher is ook een lysosomale stapelingsziekte, waarbij lever, milt, beenmerg en soms de long zijn aangedaan. Bij type 3 is er tevens sprake van een progressieve

neurodegeneratie. Myoclonus Epilepsie met *Ragged Red fibers* is een mitochondriale aandoening met afwijkingen in de spieren en een PME-beeld. In de meeste gevallen gaat het om een mutatie 8344A > G. Echter niet alle patiënten met deze mutatie hebben het volledige beeld met myoclonus.

Late Onset Myoclonus Epilepsy in Down Patients (d'Orsi et al., 2014) manifesteert zich bij Down syndroompatiënten vanaf gemiddeld 50 jaar in het kader van een Alzheimer type dementering. In het tweede stadium van de dementering ontstaat een progressieve myoclonus epilepsie, die na enkele jaren overgaat in een beeld van niet-epileptische myoclonus, ataxie en visuele gevoeligheid. Het is van belang dit beeld als een PME te beschouwen, ook in het licht van de behandelopties.

Conclusie

Progressieve myoclonus epilepsie is een zeer interessante groep aandoeningen, omdat de oorzaak in de meeste gevallen gelegen is in een enkelvoudige genetische afwijking, met grote en irreversibele gevolgen voor de neuronale functie. Er is reden voor optimisme over de mogelijkheid om de onderliggende oorzaken gericht te behandelen en zo mogelijk het infauste verloop te beïnvloeden.

Referenties

- Berkovic S et al. (1986) Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *New England Journal of Medicine* 1986; 315 (5): 296-305.
- Edgar GWF (1963) Progressive Myoclonus Epilepsy as an inborn error of metabolism comparable tot storage disease. *Epilepsia* 1963: 120-137.
- Van Egmond M et al. (2014) Ramsay Hunt syndrome: clinical characterization of progressive myoclonus ataxia caused by GOSR2 mutation. *Mov Dis* 2014 29(1): 139-43.
- De Haan G et al. (2004) Unverricht-Lundborg disease: underdiagnosed in the Netherlands *Epilepsia* 2004, 45(9): 1061-3.
- Heycop ten Ham, M (1963) Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia* 1963; 95-115.
- Kälviäinen R (2015) Progressive myoclonus epilepsies. *Semin Neurol.* 2015; 35(3): 293-9.
- Lobstein J (1928) Over chronische progressieve myoclonus epilepsie type Unverricht-Lundborg. *NTvG* 1928 1492-1500.
- Lomax L et al. (2013) 'North sea' progressive myoclonus epilepsy: phenotype of subjects with GOSR2 mutation. *Brain* 2013; 136; 1146-54.
- D'Orsi G et al. (2014) Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J.Neurol* 2014, 261: 1584-97.

Epilepsie Magazine

Hebt u al kennisgemaakt met het voorlichtingsmagazine van het Epilepsiefonds: **Epilepsie Magazine**?

Epilepsie Magazine bevat artikelen over wetenschappelijk onderzoek, ervaringsverhalen over mensen met epilepsie en hun omgeving, medische achtergrondinformatie en epilepsienieuws.

Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar. Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of bakker@epilepsiefonds.nl.

