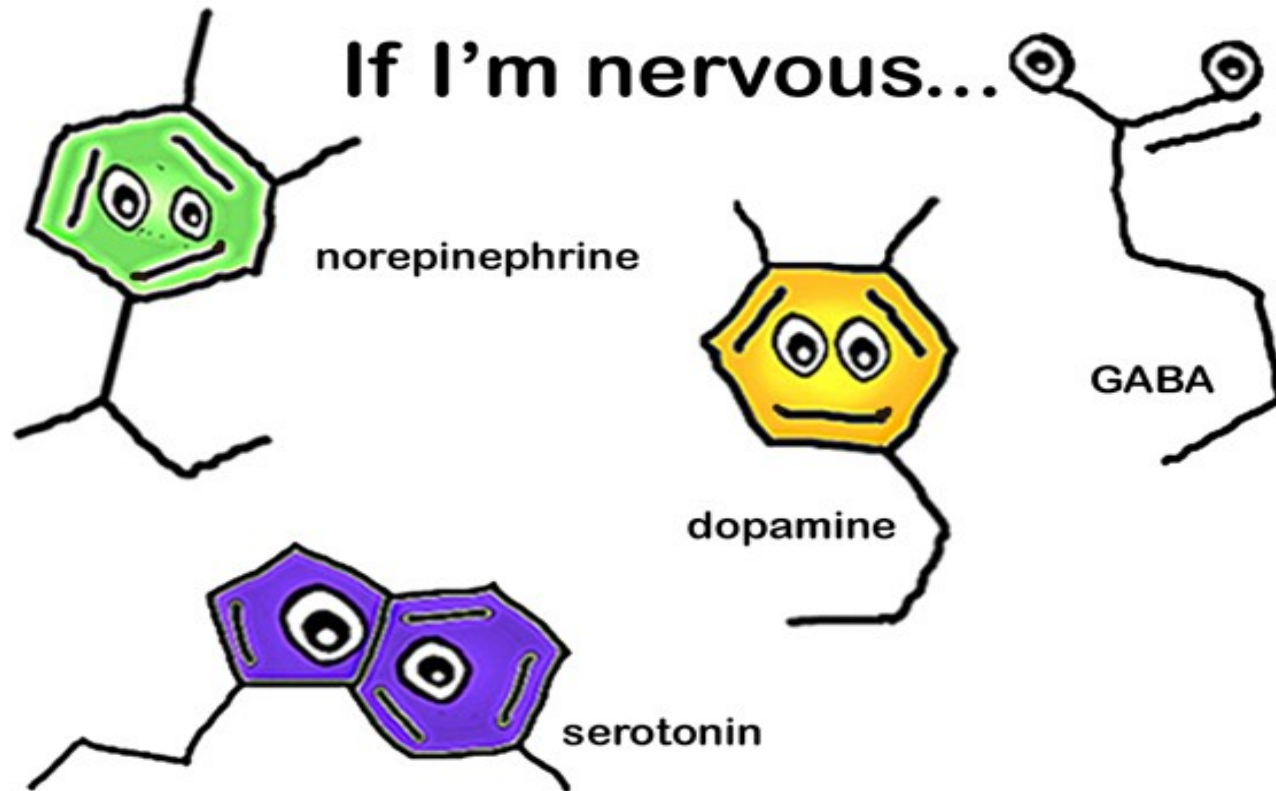


IL MIOCLONO: QUESTO SCONOSCIUTO

Giada Pauletto

SOC di Neurologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale



...blame my neurotransmitters

DISCLOSURE

Dr. Giada Pauletto received speaker fees from Livanova, UCB Pharma, Eisai, Lusofarmaco, Angelini and participated to Advisory Boards for UCB Pharma and Eisai

DEFINIZIONE

- o “Movimento” involontario improvviso, di breve durata (100-200 ms), fulmineo (shock-like)
- o Difficile da riconoscere ispettivamente

MIOCLONO: positive or negative?

- o Positivo: più frequente; deriva da attivazione muscolare improvvisa e anomala
- o Negativo: da inibizione dell'attività muscolare (m. anti-gravitari) → tossico-metabolico
- o Misto: mioclono post-anossico; PME

MIOCLONO: classificazione (1)

- o Generalizzato
- o Focale
- o Multifocale

MIOCLONO: classificazione (2)

- A riposo
- D'azione/durante il mantenimento di una postura
- Riflesso
- Combinazione di trigger

MIOCLONO: classificazione (3)

- o Fisiologico
- o Essenziale
- o Epilettico
- o Sintomatico
- o Psicogeno/funzionale

(Marsden et al., 1983; Pena and Caviness, 2021)

MIOCLONO: classificazione (4)

- o Corticale
- o Sottocorticale
- o Spinale
- o Periferico

MIOCLONO: diagnosi

- Anamnesi (età, evoluzione, familiarità)
- EON (altre manifestazioni, caratteristiche del mioclono)
- Esami ematici
- NFP (VEEG con tecniche di back averaging, SEP, C-reflex, EMG)
- Neuroimaging

MIOCLONO: terapia

- o Le strategie terapeutiche dipendono sono patologia e sindrome-relate
- o Generalmente ASMs per mioclono corticale (no Na-bloccanti)
- o Altre forme di mioclono rispondono (poco) alle BDZ

Overview su alcune forme di mioclono

MIOCLONO CORTICALE

- o Più frequente
 - o Iper-eccitabilità di corteccia motoria
 - o D'azione, postura
-
- o Positivo e negativo
 - o Focale, multifocale, generalizzato (diffusione)
 - o Stimolo sensibile
 - o Diffusione rostro-caudale

MIOCLONO CORTICALE

Attività epilettica che precede attività EMG (2 ms)
Scarica EMG 50-70 ms

SEP giganti

MIOCLONO CORTICALE

Mioclono sintomatico

- o Tossico
- o Metabolico (con encefalopatia)
- o Post-anossico: corticale e sottocorticale, pos/neg, mioclono d'azione molto invalidante

MIOCLONO CORTICALE

Mioclono sintomatico

Malattie degenerative: demenza a copi di Lewy, MSA (mioclonie delle dita, anche a riposo, stimolo sensibile), degenerazione cortico-basale (compare a livello del lato colpito, inizialmente d'azione e stimolo indotto, poi anche a riposo)

Encefaliti spongiformi

Atassie miocloniche progressive (deficit vit E, malattie mitocondiali)

Sn paraneoplastiche, encefaliti (virali autoimmuni...)

MIOCLONO EPILETTICO

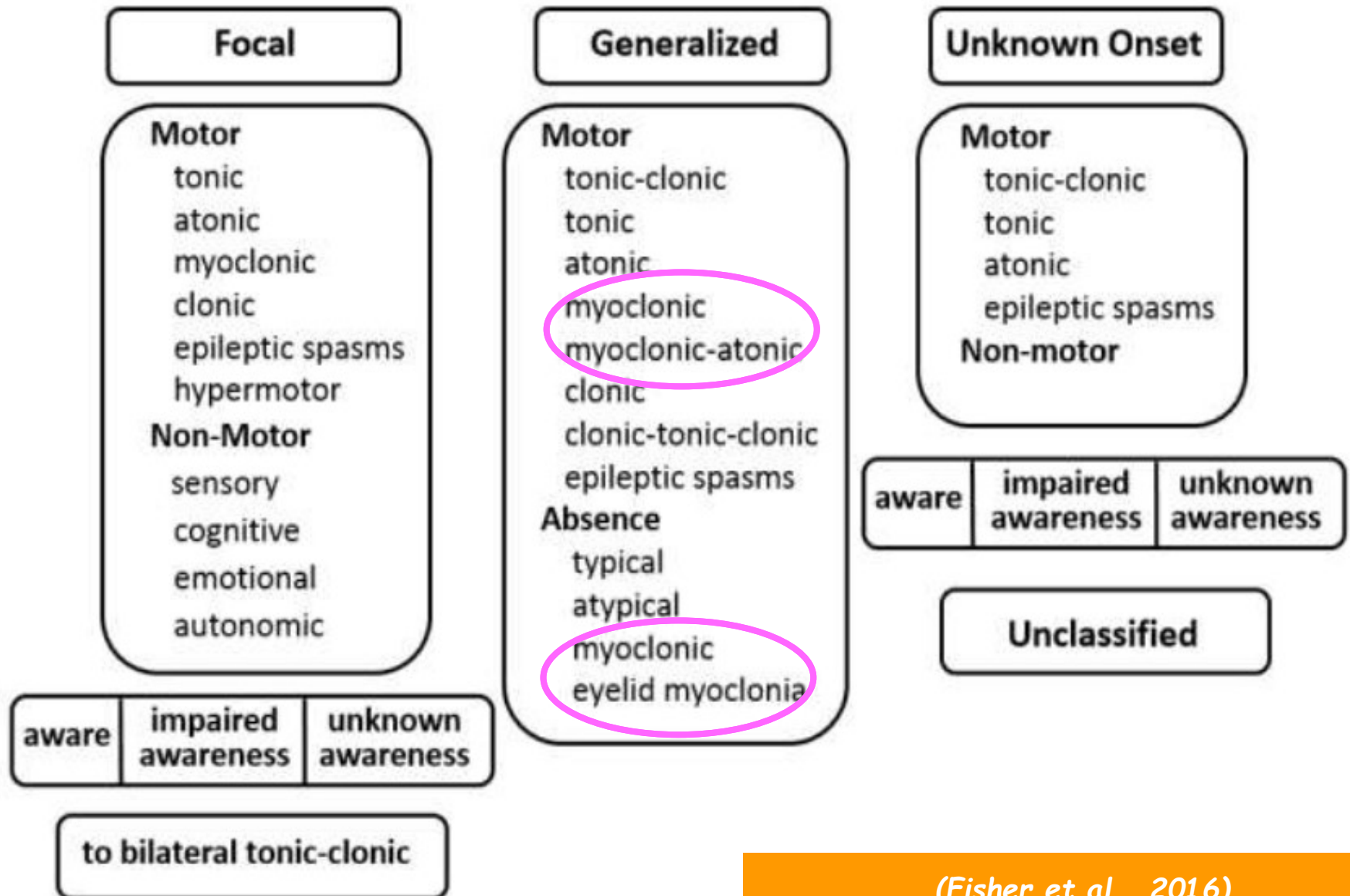
Mioclono che compare nel contesto di una epilessia (crisi mioclonica)

Coinvolge gli arti, le palpebre, il tronco, i mm facciali o del collo

Tipico delle epilessie generalizzate

Nelle forme genetiche, avviene al risveglio

ILAE Seizure Classification 2016 expanded scheme



(Fisher et al., 2016)

MIOCLONO EPILETTICO

Consapevolezza conservata (tranne che in caso di assenze)

Fattori precipitanti: deprivazione ipnica, fatica, movimento, stimolazione luminosa

Il mioclono corrisponde, nell'EEG, a scariche di PP



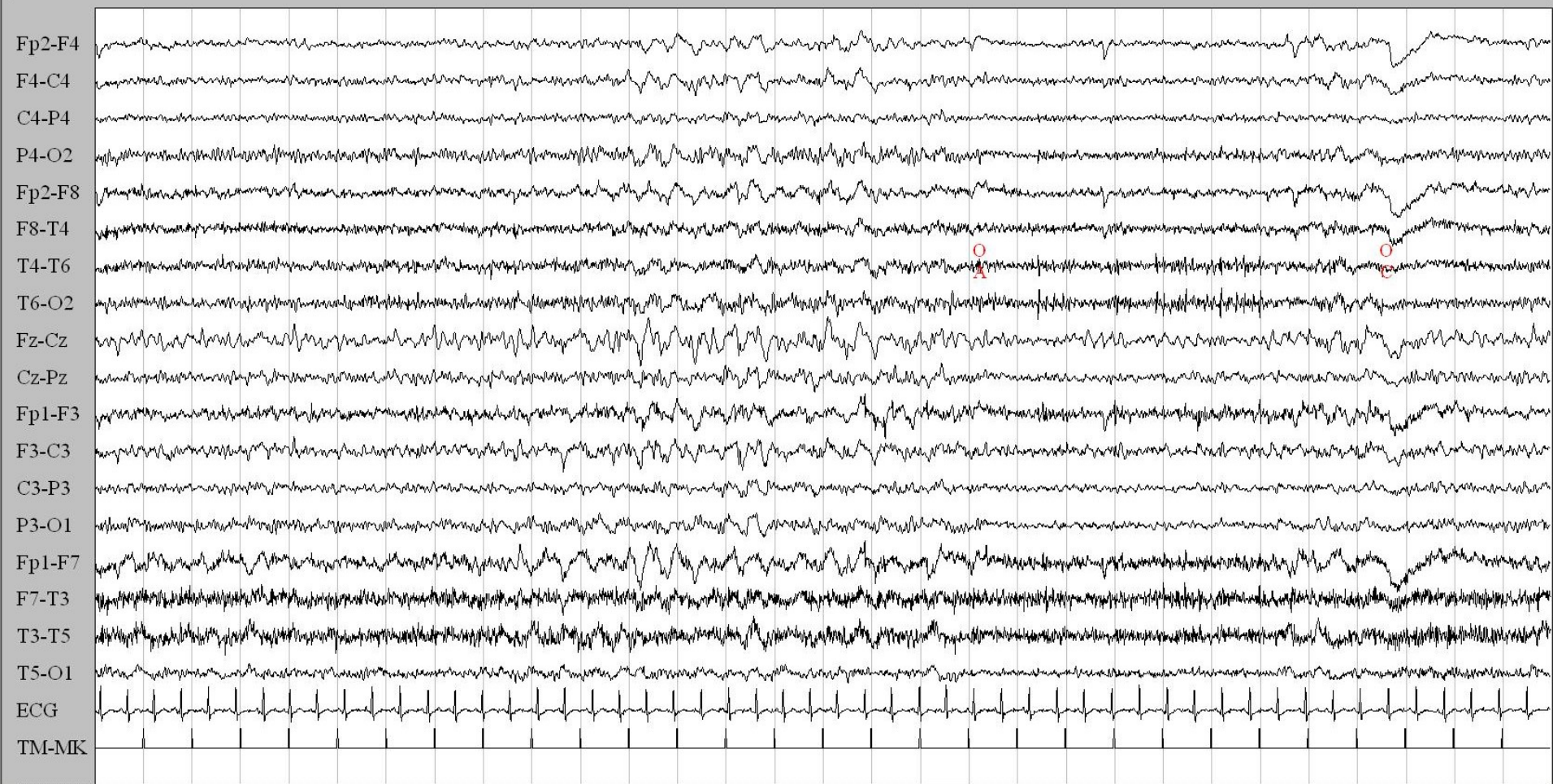
SE MIOCLONICO IN JME

- o JME
- o Epilessie generalizzate genetiche

Epilessia con assenze
miocloniche
Sindrome di Jeavons

- o Spasmi infantili (sindrome di West)
- o Epilessia mioclono-astatica (Sindrome di Doose)
- o Epilessia mioclonica severa (Sindrome di Dravet)
- o Sindrome di Lennox Gastaut

Epilessia parziale continua



EPILESSIA PAZIALE CONTINUA

UN CASO CLINICO...

STORIA DI C. (1)

- o Paziente di 16 aa, femmina, caucasica
- o Anamnesi ostetrica: ndp
- o APR: muta, non CF, sviluppo psicomotorio normale
- o AF: un cugino materno con epilessia, uno con disturbi dell'apprendimento, padre e nonno paterno con sindrome depressiva
- o Studentessa di Liceo Linguistico (con profitto)
- o Svolge attività sportiva (equitazione)

STORIA DI C. (2)

- o Estate 2020: episodi di "offuscamento del visus" → visita oculistica, astigmatismo
- o Novembre 2020: infezione da SARS CoV2, tosse, febbre
- o Dicembre 2020: calo del rendimento scolastico → a tratti "distratta, confusa"
- o Tendenza ad isolarsi, meno loquace, piccoli atti di autolesionismo
- o Cefalea

QUESTION 1

Cosa potremmo ipotizzare?



- E' l'adolescenza?
- E' l'esordio di un disturbo psichiatrico?
- E' un long Covid?
- E' innamorata?

QUESTION 2

Cosa sono gli episodi di
offuscamento del visus?



- Aura emicranica?
- Problemi oculistici?
- Crisi epilettiche?

STORIA DI C. (3)

- o **Marzo 2021:** mioclonie ai 4 arti, bilaterali, sincrone ed asincrone
- o Sono più frequenti quando è stanca
- o Episodi di “distrazione\confusione” più lunghi (20')
- o Comparsa di rallentamento ideomotorio

STORIA DI C. (4)

- o Aprile 2021: offuscamento del visus, poi episodio critico con pdc e clonie ai 4 arti
- o Ipotonia e pallore dopo le clonie, recupero lento con confusione dopo 20'
- o Non morsus, non rilascio sfinterico

Accesso al PS...

QUESTION 3

Esordio di epilessia...



o JME?

Juvenile Myoclonic Epilepsy (Sindrome di Janz)

- o **Pro:** età, mioclonie

- o **Contro:**

 - caratteristiche delle mioclonie

 - esordio e caratteristiche della crisi

 - assenza di fattori scatenanti tipici

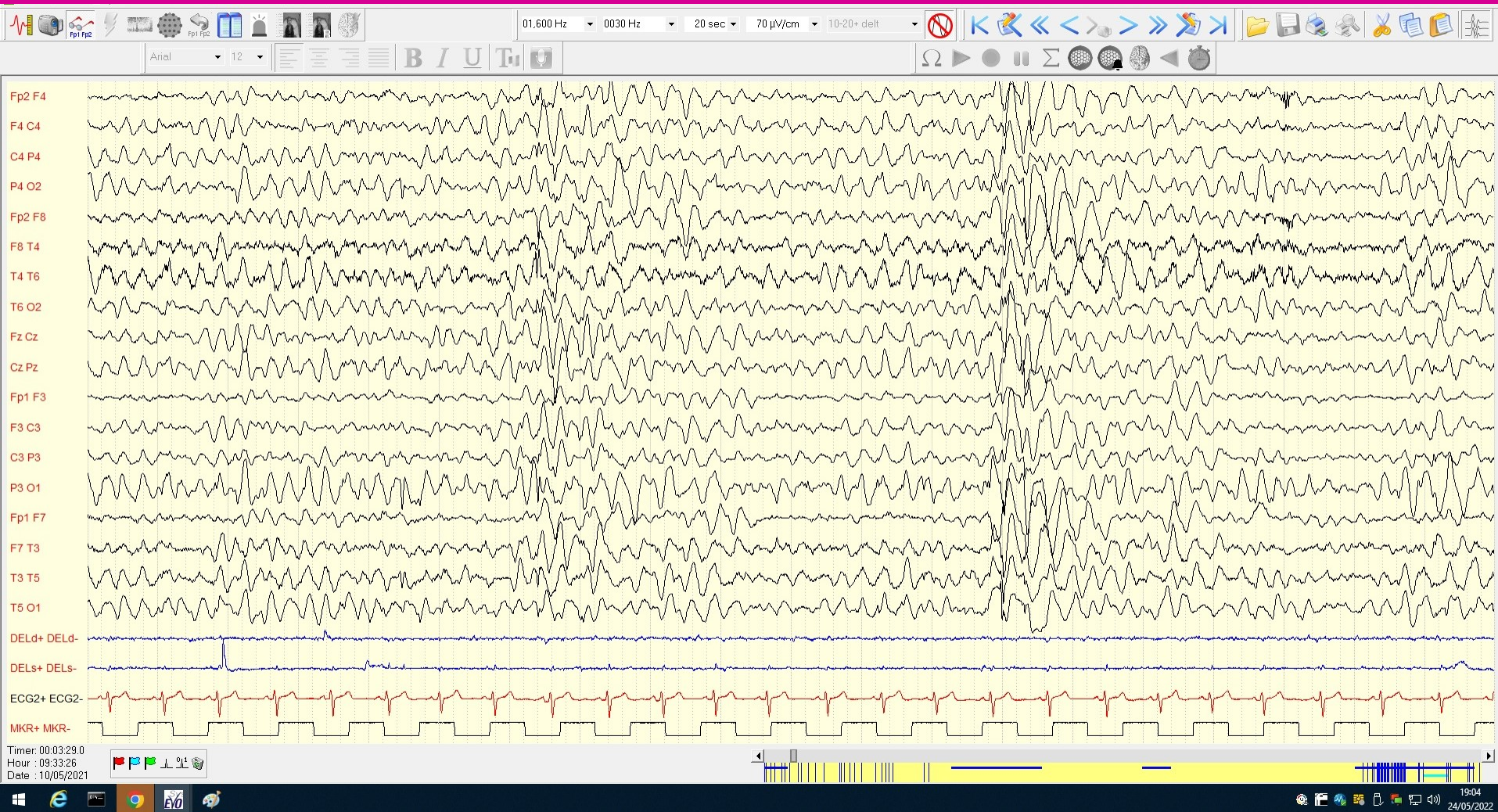
 - disturbi comportamentali

 - possibile compromissione cognitiva

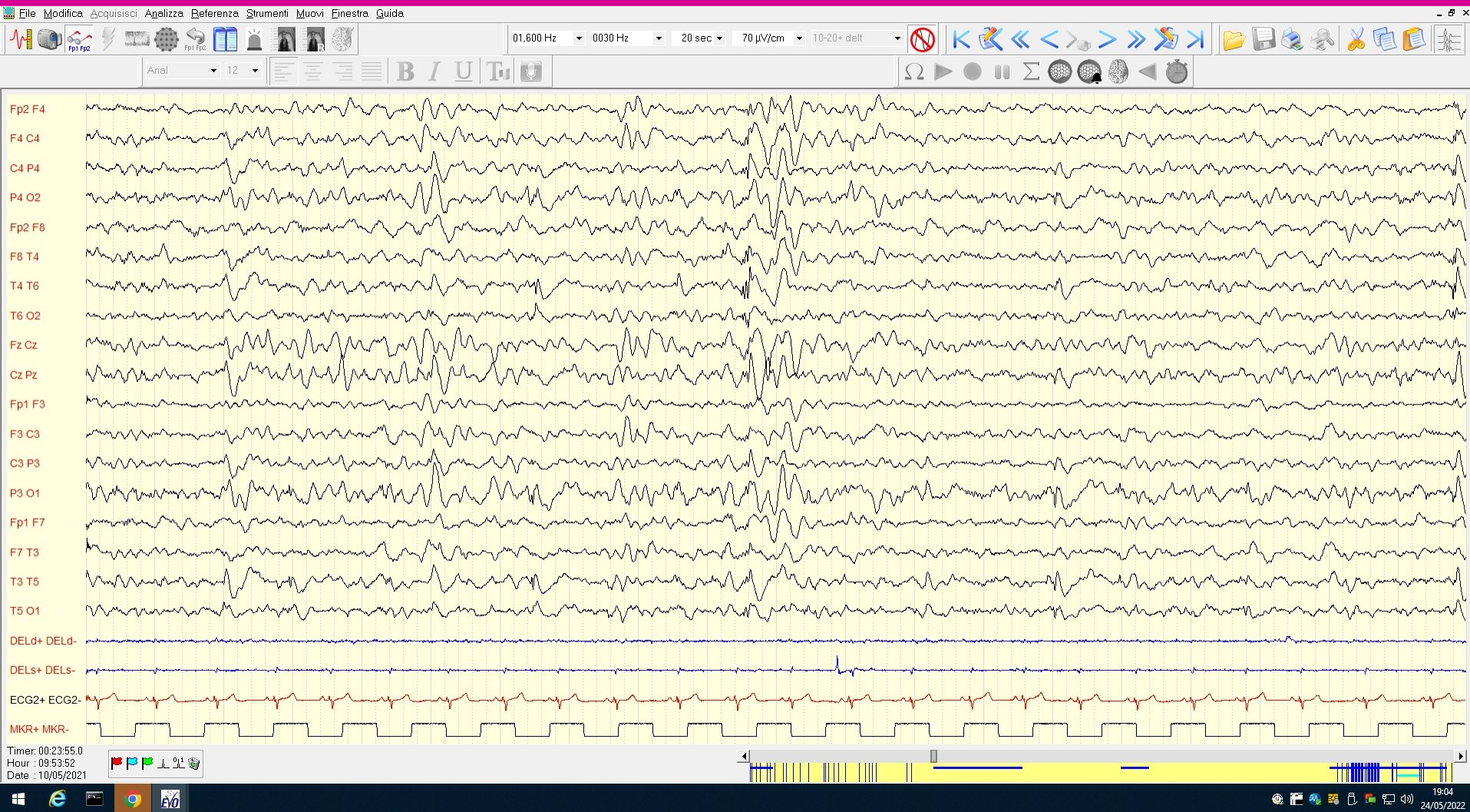
STORIA DI C (5)

- o EON: un po' rallentata, il resto nella norma
- o EOG: ndp
- o TC capo: ndp

Esegue EEG...

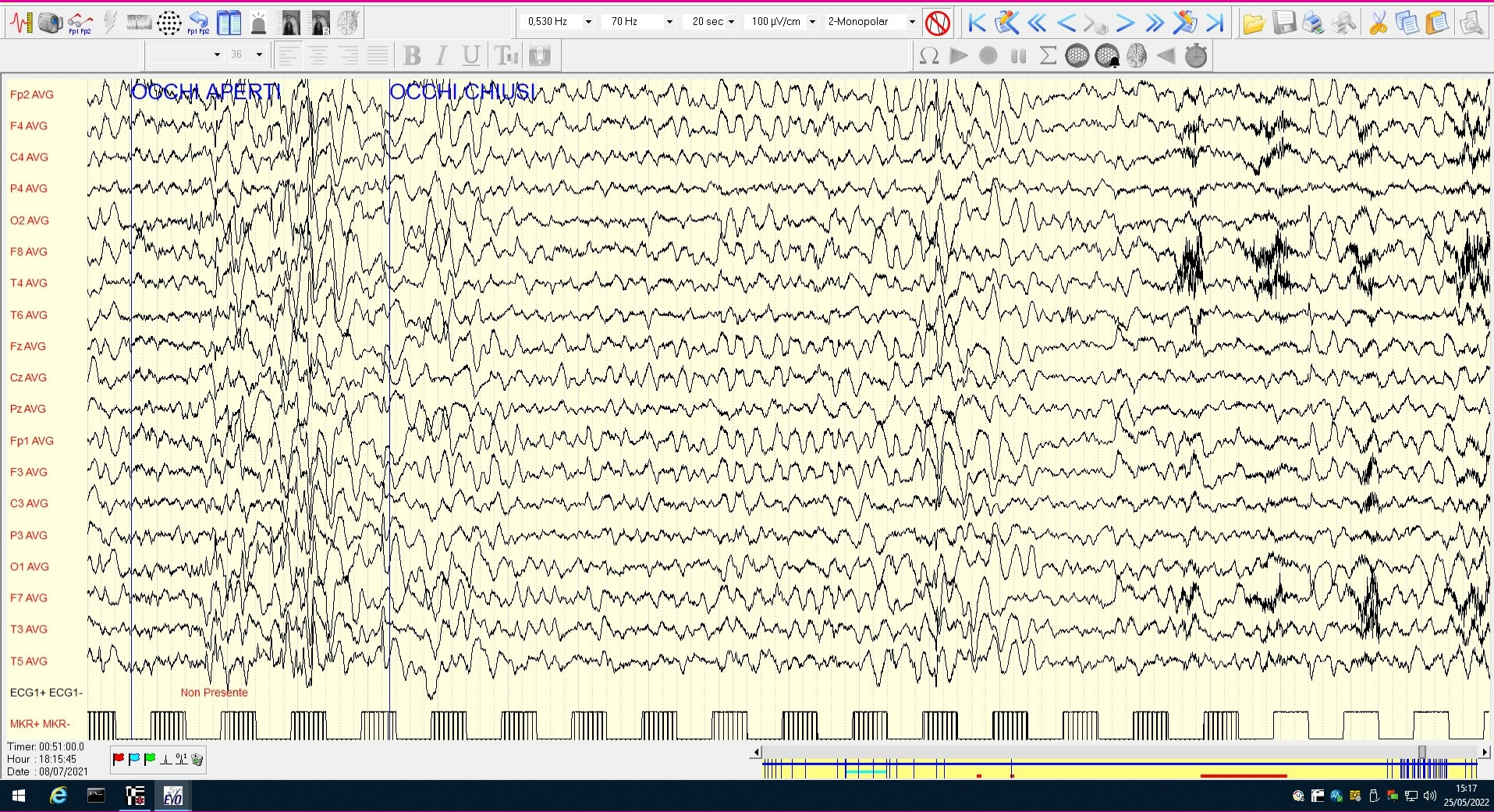


VEGLIA

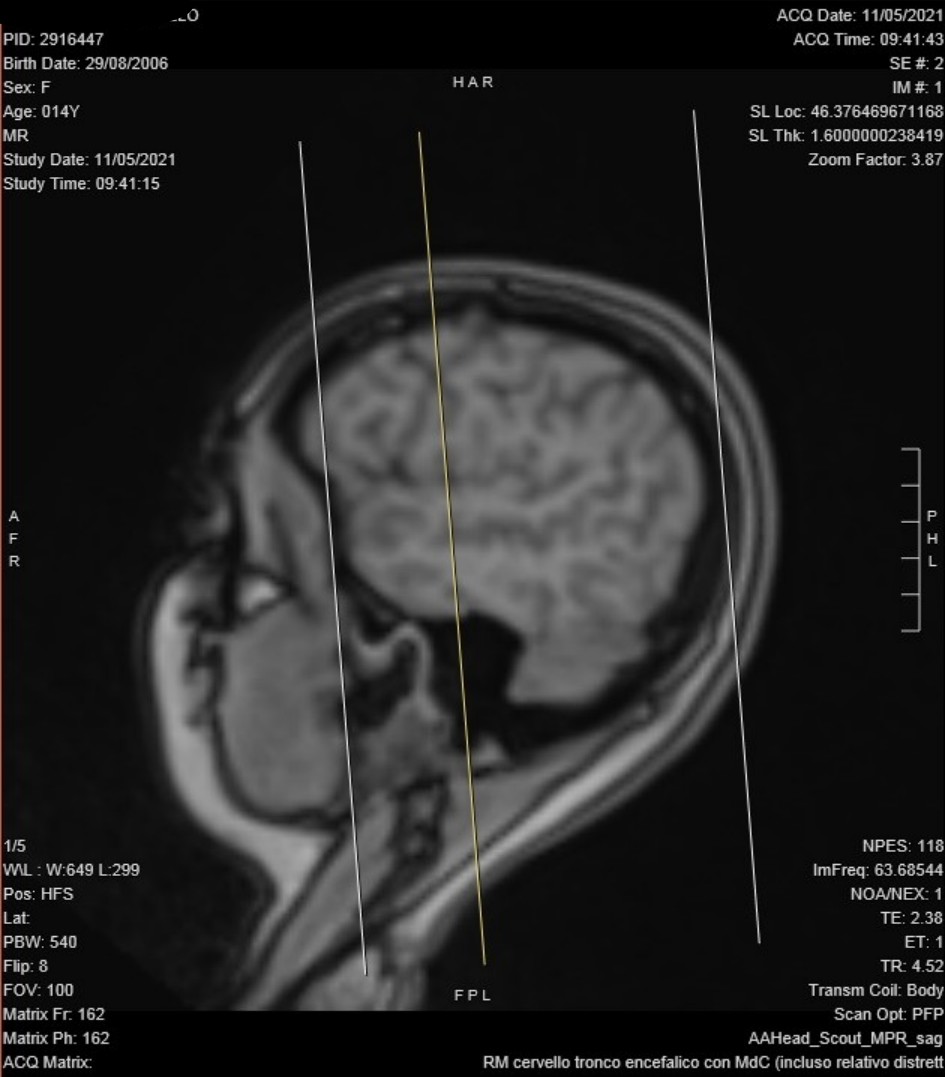


SONNO





SLI



RMN-e

RMN-e

QUESTION 4

Cosa potremmo ipotizzare?



- Encefalopatia ad esordio tardivo?
- Encefalite?
- Encefalite autoimmune?

STORIA DI C. (6)

PL: liquor non infiammatorio

PCR per virus neurotropi: neg

Ab vs encefaliti autoimmuni: neg

Ab vs antigeni onconeurali: neg

Nuovi episodi critici

Steroidi, IgG ev: non chiaro beneficio

LEV

Could it be an autoimmune epilepsy?

Panel 1

Diagnostic criteria for possible autoimmune encephalitis

Diagnosis can be made when all three of the following criteria have been met:

1. Subacute onset (rapid progression of less than 3 months) of working memory deficits (short-term memory loss), altered mental status^{*}, or psychiatric symptoms
2. At least one of the following:
 - New focal CNS findings
 - Seizures not explained by a previously known seizure disorder
 - CSF pleocytosis (white blood cell count of more than five cells per mm³)
 - MRI features suggestive of encephalitis[†]
3. Reasonable exclusion of alternative causes (appendix)

STORIA DI C. (7)

PET cerebrale: ipometabolismo talamico e T-O bilaterale

PESS: PE giganti

Neopsicologia: disturbi attentivi, visuo-spaziali, memoria a breve e lungo termine, difficoltà grafiche

E' costretta a cambiare scuola...

Crisi una volta al mese, frequenti offuscamenti del visus

STORIA DI C. (8)

Indagine genetica (Esoma)



Mutazione a carico del gene
EPM2A in eterozigosi composta



Malattia di Lafora

MALATTIA DI LAFORA (1)

Malattia rara

Appartiene al gruppo delle Epilessie Miocloniche progressive:

- o Unverricht-Lundborg
- o Ceroidolipofuscinosi
- o Sialidosi 1 e 2
- o MERRF
- o DRPLA

MALATTIA DI LAFORA (2)

Crisi occipitali (transitoria cecità, blurred vision, allucinazioni)

Mioclono segmentario, generalizzato, simmetrico

Altre crisi (assenze atipiche, crisi cloniche, tonico-cloniche, atoniche, focali con consapevolezza alterata)

Soggetti sani fra 8 e 19 aa

MALATTIA DI LAFORA (3)

Atassia, disartria

Deterioramento cognitivo

Disturbi psichici/comportamentali

Sviluppo di SE

Evoluzione variabile a seconda
della mutazione genetica

MALATTIA DI LAFORA (4)

RMN negativa all'inizio

EEG con severa alterazione del back ground, attività epilettica polimorfa

Biopsia cutanea: corpi di Lafora

Genetica

Gene ^{1, 2}	Proportion of Lafora Disease Attributed to Pathogenic Variants in This Gene	Proportion of Pathogenic Variants ³ Detectable by Test Method	
		Sequence analysis ⁴	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁵
<i>EPM2A</i>	42% ⁶	85%-90% ⁶	10%-15% ⁶
<i>NHLRC1</i>	58% ⁶	>90% ⁶	<10% ⁶

Evaluation Type	At Onset	Later in Disease Course
General physical examination, incl liver & spleen size	Normal	Normal
Neurologic examination, incl fundi & reflexes	Normal	Dysarthria, ataxia, spasticity; fundi remain normal
Mental state examination	Visual hallucinations, cognitive deficits, depressed mood, headaches	↑ hallucinations, agitation, & dementia w/predominantly frontal cognitive impairment affecting mainly performance ability & executive function
EEG	Normal or slow background, occipital discharges	Slow background, paroxysms of generalized irregular spike-wave discharges w/occipital predominance, & focal (especially occipital) abnormalities, loss of sleep features, marked photosensitivity
Visual, somatosensory, & auditory brain stem evoked potentials	High-voltage visual & somatosensory evoked potentials	Amplitudes may return to normal size; prolongation of brain stem & central latencies
Nerve conduction studies	Normal	Normal
MRI of the brain	Normal	Normal or atrophy ¹
Proton MR spectroscopy of the brain	Data not available	↓ NAA/creatine ratio in frontal & occipital cortex, basal ganglia, & cerebellum; ↓ NAA/myoinositol ratio in frontal gray & white matter; ↓ NAA/choline ratio in cerebellum ²
Transcranial magnetic stimulation	Not applicable	Defective short intracortical inhibition: inhibition at ISI 6 ms & ISI 10 ms; defective long-interval cortical inhibition

(Jansen and Andermann, 2019)

MALATTIA DI LAFORA (5)

ASMs: VPA, BDZ, LEV, TPM, ZNS PER

Metformina

Dieta Ketogenica

I corpi di Lafora sono costituiti da
poliglucosani anomali

La KD riduce accumulo di glicogeno

Terapia di supporto
multidisciplinare

STORIA DI C. (9)

In terapia con VPA (1250 mg), LEV (2000 mg), Clonazepam 8 gtt, metformina (1000 mg)

Non crisi focali visive

Crisi cloniche e tonico-cloniche con frequenza aumentata, fotosensibili

Mioclonie

Lieve atassia

Ridotte funzioni esecutive

STORIA DI C. (10)

EON (aprile 22):

Rallentamento ideo-motorio
Rarefazione dell'eloquio

Marcia precauzionale
Dismetria I/N dx
Impaccio alla prono-supinazione della mano dx
Mioclono negativo AASS
Presenza di mioclonie AAI

Obesità

STORIA DI C. (11)

Proposta:

KD

Agire sul metabolismo del glicogeno

Agire su obesità

Perampanel

Azione anti-infiammatoria, anti apoptotica

WHY KETOGENIC DIET?

Si tratta di una dieta IPERLIPIDICA, IPOGLUCIDICA e
NORMOPROTEICA

Ne esistono diverse varianti a
seconda della quantità e del
tipo grassi utilizzati

Favorire la
produzione di
CORPI CHETONICI

WHY KETOGENIC DIET?

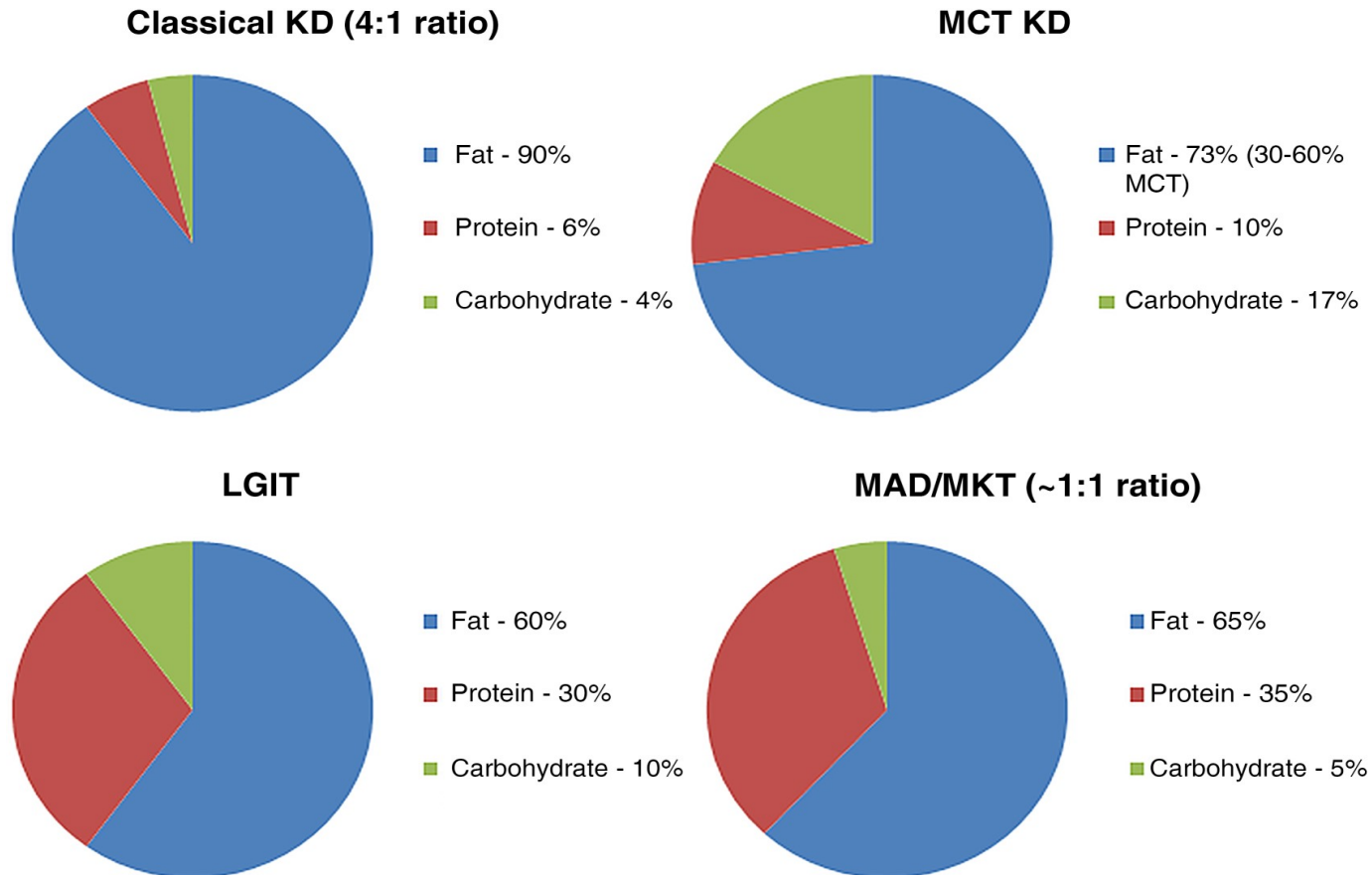
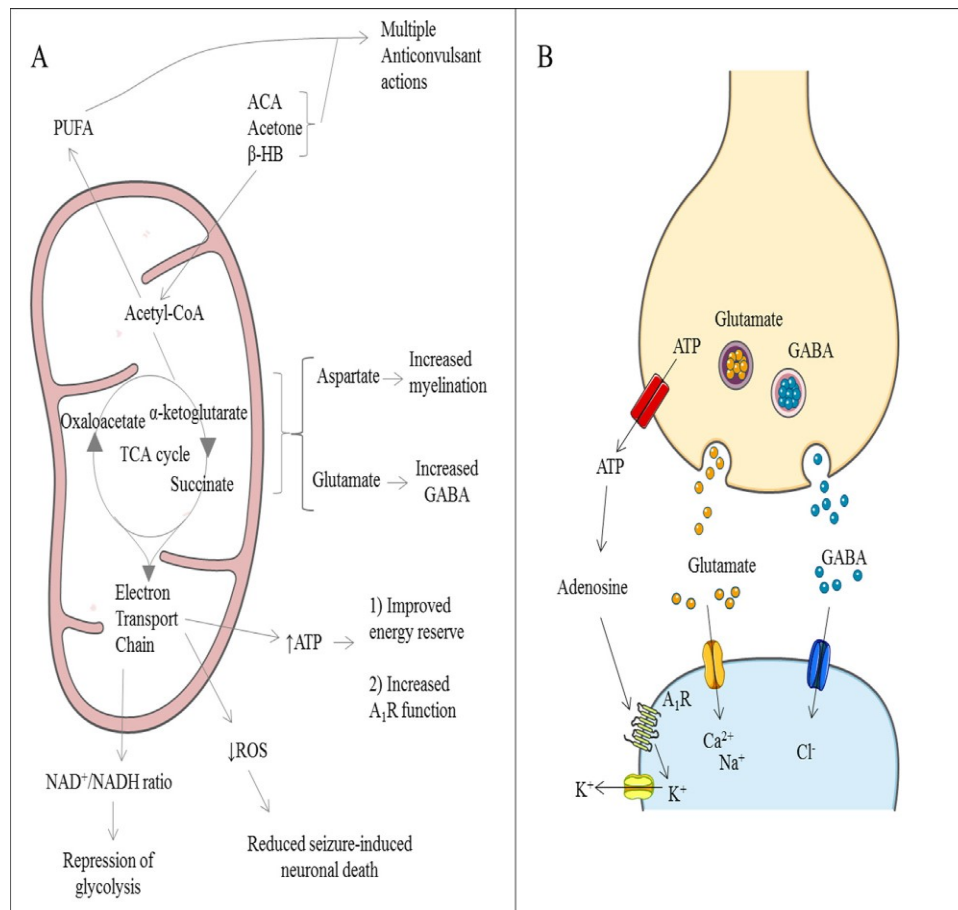
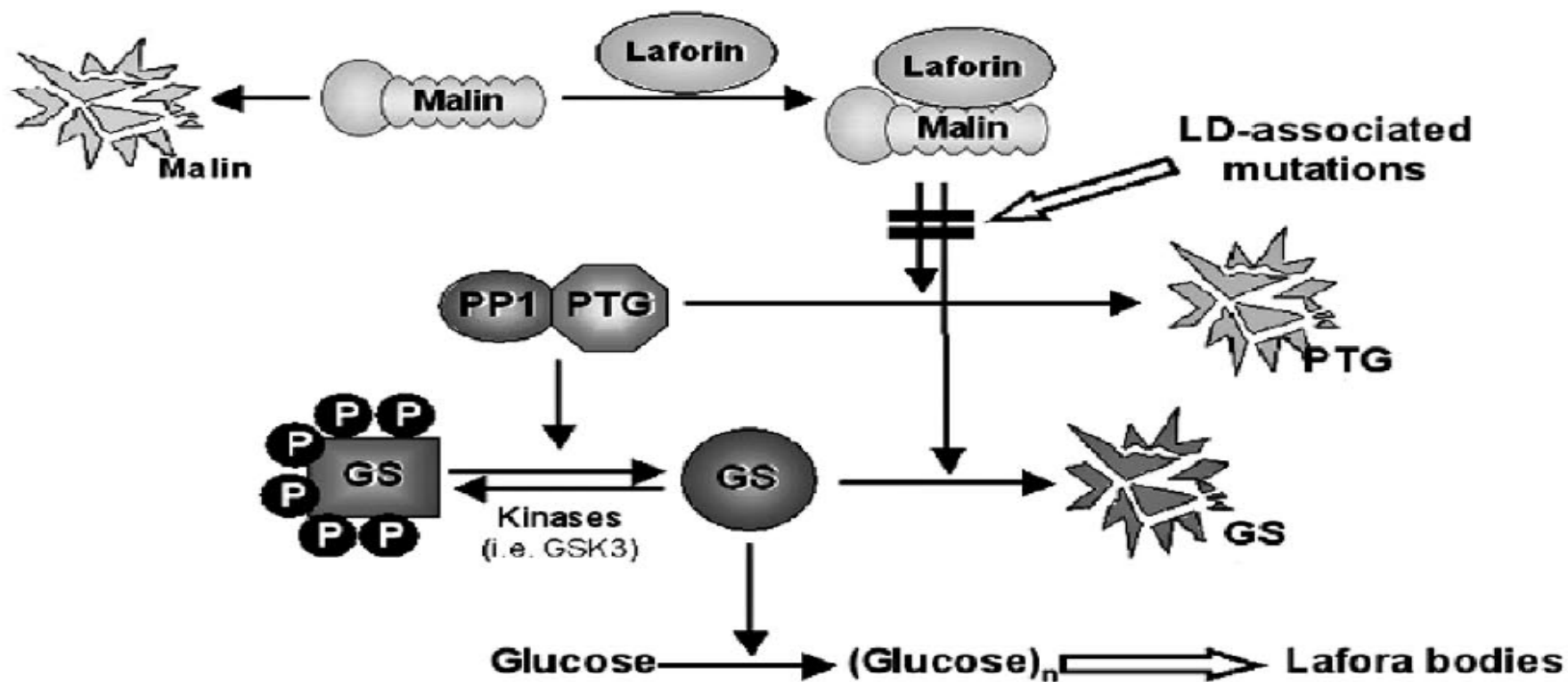


Figure 1 Composition of ketogenic diets and variants. KD, ketogenic diet; LGIT, low glycaemic index treatment; MAD, modified Atkins diets; MCT, medium-chain triglyceride; MKT, modified ketogenic therapy.

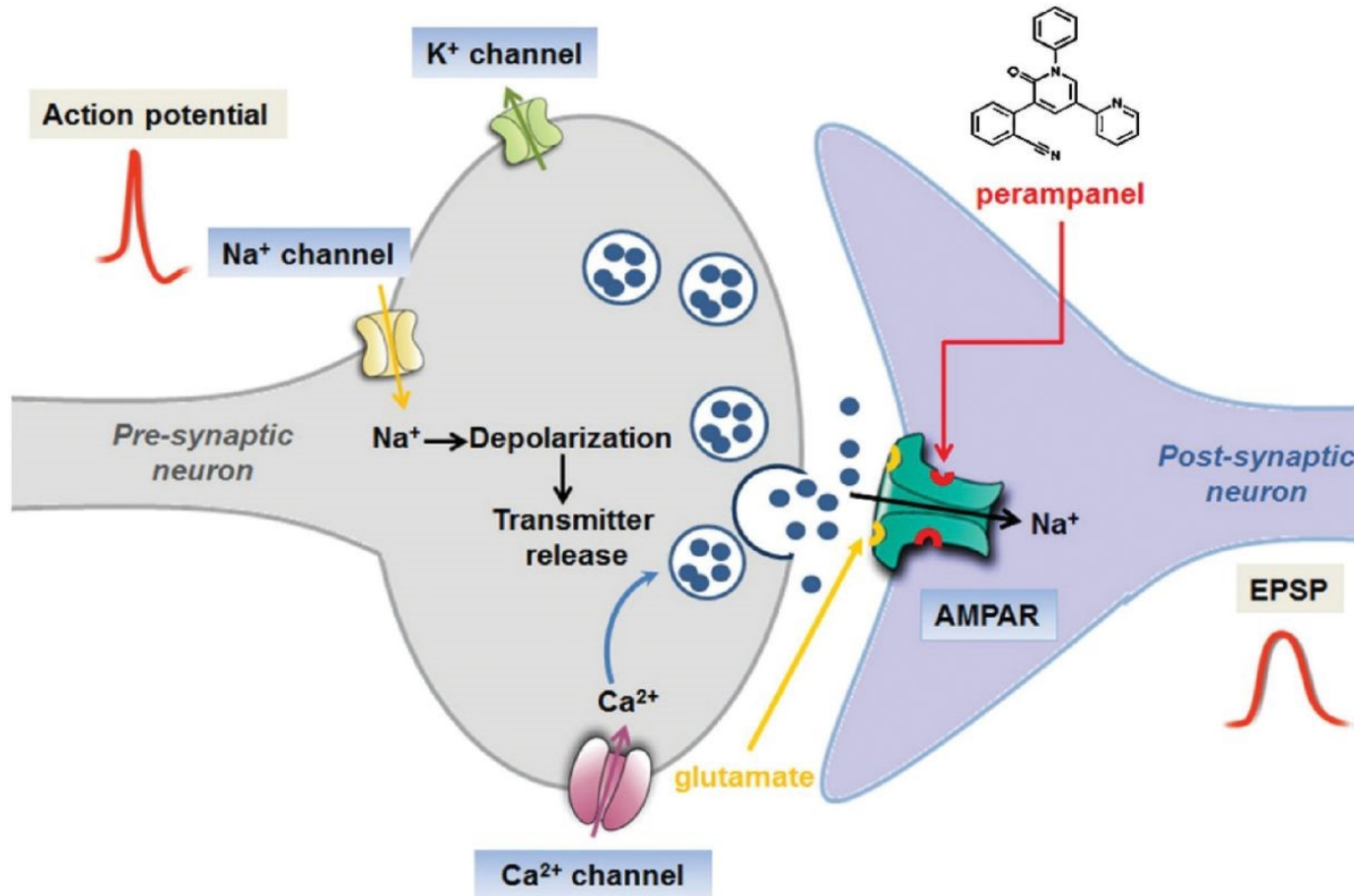


1. Modifica il rapporto eccitazione-inibizione ($\uparrow$ GABA e $\downarrow$ glutammato)
2. Modifica il metabolismo energetico ($\uparrow$ ATP, quindi di A_1R che induce iperpolarizzazione della membrana)
3. Ruolo di neuroprotezione ($\downarrow$ ROS e $\downarrow$ apoptosi)
4. Ruolo anticonvulsivante di PUFA e degli stessi corpi chetonici
5. Inibendo la glicolisi migliora il controllo delle crisi
6. Infine ruolo nell'EUBIOSI del microbiota intestinale

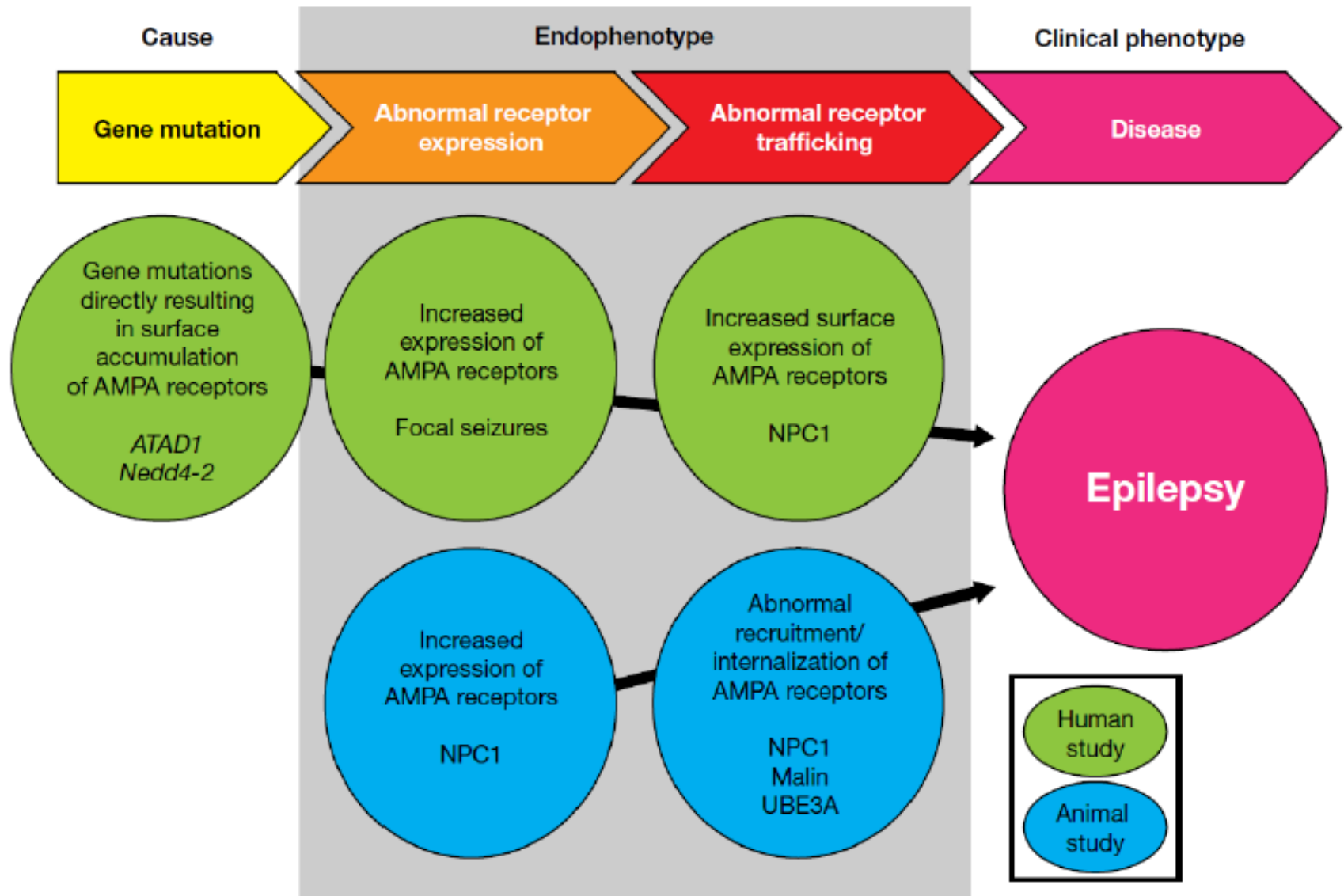


Accumulo in neuroni ma soprattutto glia...

WHY PERAMPANEL?



Perampanel: inibitore selettivo AMPA



(Hanada et al., 2020)

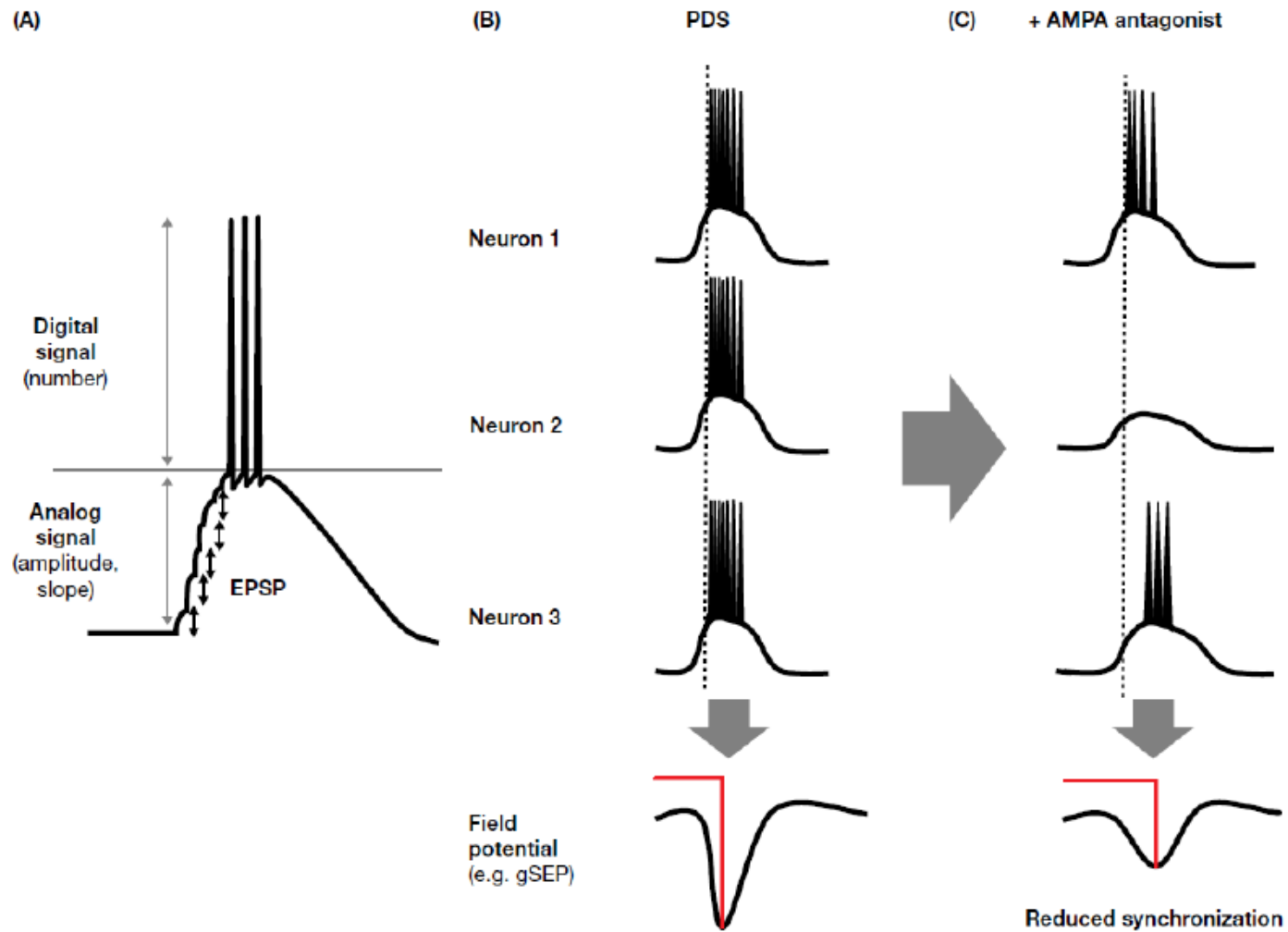


Figure 3. Inhibitory effect of AMPA antagonists on PDS. (A) Synchronized synaptic activity is the origin of PDS. AMPA-receptor-mediated EPSP accumulation occurs in the early phase of a PDS. (B) Concurrent accumulation of PDS elicits a gSEP. (C) AMPA antagonists inhibit the early phase of a PDS, resulting in temporal dispersion and the suppression of synchronized activity. AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid; EPSP, excitatory postsynaptic potential; gSEP, giant somatosensory evoked potential; PDS, paroxysmal depolarization shift.

WHY PERAMPANEL?

PER riduce sintesi di: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-}\beta$, IL-6 IL-10, ossido nitrico sintetasi inducibile (iNOS) e ossido nitrico sintetasi neuronale (nNOS)

Interferisce con i processi di apoptosi

(Chen et al., 2017; Wu et al., 2017)

TORNIAMO AL MIOCLONO...

MIOCLONO SOTTO-CORTICALE

Non-segmentale (1)

- o Eterogeneo
- o Riconosce differenti sorgenti
- o Le scariche miocloniche si diffondono sia caudalmente, sia rostralmente
- o Durata >200 ms
- o I pattern di attivazione muscolare possono essere puramente discendenti, rostro-caudali multifocali
- o EEG e SEP sono normali

MIOCLONO SOTTO-CORTICALE

Non-segmentale (2)

- o Tossico
- o Mioclono del tronco-encefalo

Mioclono generalizzato

Stimolo sensibile (uditivo)

MIOCLONO SOTTO-CORTICALE

Non-segmentale (3)

- o Startle fisiologico
- o Hyperekplexia → esagerazione dello startle; familiare (mut alpha 2 rec gly), idiopatica, sintomatica (stroke encefaliti SM)
- o Mioclono reticolare del tronco: spontaneo, stimolo indotto (sensitivo), da encefaliti del tronco e uremia

MIOCLONO ESSENZIALE

- o Sporadico/ereditario
- o Non progressivo
- o Lieve/moderata disabilità

DYT11 (distonia mioclonica)

Aut dominante con penetranza variabile

50% da mut del gene di epsilon -
sarcoglicano (7q21)

MIOCLONO ESSENZIALE: DYT11

Esordio in età infantile

Mioclono in combinazione con postura distonica
(AASS, capo e collo, raramente AAI)

Talora: DOC, sindrome ansioso-depressiva

Risposta all'alcol

SEP sono normali, non vi è attività corticale
all'EEG → sottocorticale non segmentale

Clonazepam, ZNS, DBS

MIOCLONO SOTTO-CORTICALE

Segmentale

Mioclono palatale: contrazione ritmica (1-2 Hz) del palato molle

- o Essenziale (origina da parete lat di tuba Eustachio, si ode un click da apertura e chiusa delle tuba), scompare in sonno
- o Sintomatico: lesioni vascolari, SM, neoplasie, atassia palatale progressiva (atrofia del tronco e del midollo)

Tossina botulinica

MIOCLONO SPINALE

Presente in sonno e a riposo → severo disturbo del sonno

Segmentale: riflette org segmentale del midollo

Traumi, siringomielia, mieliti, neoplasie, ischemie midollari

Interessa metameri contigui

Irregolare con burst (1/min-100/min) dura sino a 1000 ms

MIOCLONO SPINALE

Propriospinale: il generatore spinale recluta mm assiali tramite vie propriocettive

Flessione di collo tronco e anche (1-6 Hz)

Burst protratti

Non sensibile allo stimolo uditivo, ma allo stimolo sensitivo (anche all'evocazione di ROT)

Sintomatico o psicogeno.

MIOCLONO PERIFERICO

Scariche che originano nel territorio di un n. periferico

Coinvolgimento di diversi muscoli

EMG mostra pattern di scarica pseudo ritmici o ritmici

SEP sono nella norma, non correlati EEG

EMISPASMO FACCIALE

Tossina botulinica

MIOCLONO FISIOLOGICO

- o Startle, da esercizio, mioclonie ipniche, da ansia
- o Rassicurazione
- o Terapia in caso di mioclono fisiologico esacerbato da ansia

MIOCLONO PSICOGENO

Focale o generalizzato

Il mioclono è variabile, esordio e scomparsa improvvisa

Ci può essere una risposta esagerata allo stimolo

Diagnosi differenziale può essere "challenging"

MIOCLONO PSICOGENO

EMG mostra attività >100-200 ms

SEP negativi, EEG senza attività corticale

Tecniche EEG di back averaging per individuare il
Bereitschaftspotential

Terapia comportamentale, TMS,
(terapia per disturbo psichiatrico)

CONCLUSIONI

Il mioclono rappresenta un sintomo difficile da diagnosticare

Sottende numerose patologie

In caso di mioclono da patologia neurologica: pazienti complessi

Rete neurologica (Malattie Rare; Centri Epilettologici di III livello)

Necessità di spazi e tempi dedicati

Terapie specifiche (ancora) rare o assenti

Grazie a: Colleghi delle Malattie Rare; Colleghi della Pediatria



Udine epilepsy team: Marco Belluzzo, Christian Lettieri, Annacarmen Nilo, Giada Pauletto, Alberto Vogrig

Udine NF team: ut supra + Lorenzo Verriello, Maria Elena Pessa, Andrea Bernardini, Anna Scalise