

Epilepsias Mioclônicas Progressivas: revisão de aspectos clínicos e moleculares

*Progressive myoclonic epilepsies: review of clinical, molecular and therapeutic aspects**

Luis Felipe Mendonça de Siqueira¹

RESUMO

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo raro de epilepsias de evolução debilitante e prognóstico ruim. Seu desafio reside na dificuldade do diagnóstico etiológico e na ausência de um tratamento específico para cada entidade. Apesar disso, avanços recentes na área de genética molecular vêm possibilitando melhor compreensão da etiopatogenia e diagnóstico dessas doenças. Neste trabalho, revisamos os conhecimentos atuais a respeito das EMP com ênfase nos aspectos clínicos e genéticos.

Unitermos. Epilepsia, Mioclonia, Doença de Lafora, Síndrome de Unverricht-Lundborg, Lipofuscinoses ceróides neuronais, Síndrome de MERRF.

Citação. Siqueira LFM. Epilepsias Mioclônicas Progressivas: revisão de aspectos clínicos e moleculares.

ABSTRACT

The progressive myoclonic epilepsies (PME) are a rare group of epilepsies of debilitating evolution and bad prognosis. The challenge concerning PME consists of the difficulty in establishing the etiology and the absence of a specific treatment for each entity. Nevertheless, recent advances in molecular genetics have enabled better understanding of the pathogenesis and diagnosis of these diseases. The present work is a review of the PME features, with emphasis on current molecular and clinical findings.

Keywords. Epilepsy, Myoclonus, Lafora Disease, Unverricht-Lundborg Syndrome, Neuronal Ceroid-Lipofuscinoses, MERRF Syndrome.

Citation. Siqueira LFM. Progressive myoclonic epilepsies: review of clinical, molecular and therapeutic aspects*.

*Com gentil permissão de (with kind permission of) *Springer Science+Business Media*, onde o artigo foi publicado originalmente (original copyright notice) em língua inglesa: Siqueira LFM. Progressive myoclonic epilepsies: review of clinical, molecular and therapeutic aspects. *Journal of Neurology*, jul/2010 (online first): 8p, 1 figura, doi: 10.1007/s00415-010-5641-1.

Trabalho realizado no Serviço de neuropediatria do Hospital das Clínicas, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina – UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.

1. Neuropediatra, Mestrando, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Serviço de neuropediatria do Hospital das Clínicas, Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina – UFMG, Belo Horizonte-MG, Brasil.

Endereço para correspondência:

Luis Felipe M Siqueira
Faculdade de Medicina da UFMG -
Departamento de Pediatria
Av. Alfredo Balena, 190
CEP 30130-100, Belo Horizonte-MG, Brasil.
Tel.: (31) 3248-9632
E-mail: luismensiq@hotmail.com;
luismensiq@medicina.ufmg.br

Revisão
Recebido em: 05/03/10
Aceito em: 26/08/10
Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) são um grupo bastante heterogêneo e incomum de epilepsias, com forte componente genético, progressão debilitante e prognóstico ruim. Estima-se que estas doenças sejam responsáveis por até 1% das síndromes epiléticas em crianças e adolescentes em todo o mundo¹⁻³.

O diagnóstico de EMP, como o de toda síndrome epilética, deve ser feito através de dados clínicos e estudos de eletroencefalografia (EEG). Durante as fases iniciais de aparecimento dos sintomas, tais dados podem mimetizar epilepsias generalizadas idiopáticas e epilepsias mioclônicas juvenis. Contudo, o fracasso terapêutico e a piora progressiva do quadro neurológico e dos traçados eletroencefalográficos sugerem o diagnóstico de EMP.

Da mesma forma, o quadro clínico de pacientes com epilepsia generalizada idiopática pode sugerir EMP quando estes pacientes forem inapropriadamente tratados e se intoxicarem com drogas antiepiléticas, evoluindo com ataxia e alterações cognitivas, além das crises epiléticas.

Em relação às características clínicas, apesar de seu amplo espectro de manifestações, as EMP compartilham alguns achados, como a presença de mioclonias, multiplicidade de crises epiléticas, atraso e/ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor (sobretudo cognitivo) e presença de sinais cerebelares¹⁻³.

A idade de início, os primeiros sintomas e a presença em maior ou menor quantidade de crises epiléticas, mioclonias, sinais cerebelares e demência variam substancialmente de acordo com as diferentes causas, e é através da análise destes dados que o diagnóstico etiológico será construído.

As EMP têm início geralmente na infância e adolescência, e sua evolução é amplamente variável, com algumas formas lentamente progressivas e outras de curso devastador, com crises epiléticas refratárias e óbito em poucos anos.

As mioclonias, achados clássicos da síndrome, apresentam características variáveis em diferentes pacientes e no mesmo paciente, em momentos distintos. Podem ser segmentares ou focais, arrítmicas, assíncronas, assimétricas e maciças. Nas EMP são tipicamente precipitadas pela postura, ação ou estímulos externos, como luz, sons e toque. São mais aparentes na face e extremidades distais, embora mioclonias maciças bilaterais incluindo musculatura proximal dos membros também possam ocorrer¹⁻³.

Quanto aos tipos de crises epiléticas, nota-se

que mais frequentemente ocorrem crises tônico-clônicas generalizadas (TCG), embora também possam ocorrer crises parciais, ausências, tônicas, atônicas e, inclusive, mioclônicas¹⁻³.

A deterioração neurológica é variável a depender da etiologia, e pode levar a manifestações que alterem drasticamente as atividades de vida diária e qualidade de vida do paciente, como demência, ataxia cerebelar, neuropatias e miopatia.

Além destas características comuns e, de acordo com a doença de base, existem outras manifestações clínicas que podem ser cruciais para o diagnóstico etiológico, como a presença de crises epiléticas parciais visuais na doença de Lafora ou a presença de miopatia, polineuropatia e surdez neurosensorial nas epilepsias mioclônicas com fibras vermelhas rasgadas (MERRF)¹⁻³ (Tabela 1).

A avaliação e o acompanhamento oftalmológico também são imprescindíveis para estes pacientes, já que as queixas visuais são bastante frequentes. Além disso, alguns sinais detectados na fundoscopia podem sugerir um diagnóstico etiológico: o encontro de distrofia retiniana e retinose pigmentar em um paciente com EMP nos sugere doenças mitocondriais (MERRF) ou lipofuscinose ceróide neuronal, por exemplo; já o achado de mancha vermelho cereja na mácula destes pacientes é bastante característico dos pacientes com sialidose.

A propósito do diagnóstico etiológico, embora tenhamos inúmeras causas descritas de EMP, há seis etiologias principais, bem caracterizadas graças aos avanços recentes em estudos moleculares. Estas doenças têm, em sua maioria, herança autossômica recessiva, embora mutações autossômicas dominantes e anormalidades genéticas não mendelianas também possam ocorrer.

As condições autossômicas recessivas incluem doença de Unverricht-Lundborg (Mioclonia báltica ou EPM1), doença de Lafora e similares (EPM2), lipofuscinose ceróide neuronal e doenças de depósito como sialidose. A atrofia dentatorubropalidoluisiana (ADRPL) é uma doença de repetição de trinucleotídeos, enquanto a epilepsia mioclônica com fibras vermelhas rasgadas (MERRF) é um exemplo de herança mitocondrial. O modo de herança, especialmente se dominante ou mitocondrial, também pode ser uma pista para o diagnóstico etiológico¹⁻³.

Após o diagnóstico sindrômico de EMP, os pacientes devem ser amplamente investigados em busca de sinais clínicos que possam indicar uma provável etiologia. Embora não tenhamos ainda tratamento específico voltado para a doença de base, seu conhe-

Tabela 1
Características das Epilepsias Mioclônicas Progressivas

Doença	Idade de início (anos)	Crises epiléticas	Sinais cerebelares	Demência	Fundoscopia	EEG: Lentificação da atividade de base	EEG: Alterações epileptiformes	Herança	Diagnóstico
DUL	6 - 15	Mioclônica	Leves/tardios	Leve/tardia ou ausente	Normal	Grafoelementos do sono se mantêm normais	Paroxismos epileptiformes difusos	AR	Mutação no gene da CSTB
Lafora	12 - 17	Mioclônica e occipital	Precoces	Leve/grave	Normal	Sim	Surtos espícula-onda 6 - 12 Hz generalizados	AR	Corpúsculos de Lafora na biópsia de pele ou mutação EPM2A
MERRF	Variável	Mioclônica	Variável	Variável	Distrofia retiniana e retinite pigmentosa, atrofia óptica	Sim	Paroxismos epileptiformes focais e generalizados (espícula-onda 2-5 Hz)	Materna	Fibras vermelho-rasgadas na biópsia de músculo ou mutação MTTK
LCN	Variável	Variável	Variável	Rápida-Progressão	Degeneração macular, exceto na doença de Kufs	Sim	Paroxismos focais e generalizados	AR	Inclusões típicas ou detecção de mutações em TPP1, CLN3 e CLN5
Sialidose	Variável	Mioclônica	Progressivos	Tipo II: problemas de aprendizagem	Mancha vermelho-cereja	Baixa voltagem, ritmo beta	Trens de espículas positivas associados a mioclonias	AR (exceto doença de Kufs - AD)	Deficiência de neuraminidase em fibroblastos ou leucócitos
ADRPL	-	-	-	-	-	Atividade de base normal	Descargas fotoparoxísticas de espícula-onda	AD (antecipação)	Repetição CAG anormal

DUL: Doença de Unverricht Lundborg

MERRF: Myoclonic Epilepsy with ragged red fibers (Epilepsia mioclônica com fibras vermelho-rasgadas)

LCN: Lipofuscinose ceróide neuronal

ADRPL: Atrofia dentatorubropalidolusiana

EEG: Eletroencefalografia

AR: Autossômico recessivo

AD: Autossômico dominante

cimento permitirá ao clínico o estabelecimento da história natural da doença e prognóstico do paciente em questão, além de possibilitar a realização do aconselhamento genético dos familiares.

Doença de Unverricht-Lundborg

A doença de Unverricht-Lundborg, também chamada epilepsia mioclônica progressiva tipo 1 (EPM1), é uma doença autossômica recessiva descri-

ta por Unverricht em 1891, e Lundborg, em 1903. Estima-se que sua prevalência seja de 1 para 20000 nascidos vivos, sendo considerada por diversos autores a forma mais comum de EMP⁴⁻⁶.

A DUL foi inicialmente reconhecida em 12 famílias finlandesas, sendo posteriormente descrita na Europa Meridional e norte da África, com casos esporádicos já relatados em diversas partes do mundo. À luz dos conhecimentos atuais, as mutações no gene codi-

ficador da cistatina B (CSTB), um inibidor da cisteína protease, seriam responsáveis pelos defeitos subjacentes a EPM1^{1,3,6-8}.

Quadro clínico

A idade de início dos sintomas da EPM1 varia entre 6 e 15 anos. Os sintomas progridem insidiosamente, sobretudo as mioclonias, com comprometimento lento e progressivo das atividades de vida diária^{6,9}.

Mioclonias desencadeadas por estímulos sensitivos (proprioceptivos, auditivos e luminosos) são comuns e costumam ser o primeiro sintoma de boa parte dos pacientes. As mioclonias são geralmente intensas e ocorrem especialmente pela manhã, ao despertar. São irregulares, assíncronas e podem afetar qualquer segmento do corpo^{1-3,9}.

As crises tônico-clônicas generalizadas também podem ser a primeira manifestação em alguns pacientes, precedendo as mioclonias. Crises de ausência, dentre outras, podem ser observadas na evolução^{2,9,10}.

O exame neurológico tradicional inicialmente é normal, mas os pacientes evoluem gradativamente com ataxia, tremor intencional e disartria. Ataxia grave e demência leve são notadas tardiamente. Entretanto, estas características não são obrigatórias e já há, inclusive, descrição de evoluções atípicas dentro da mesma família, com alguns membros apresentando envolvimento cognitivo grave ou ataxia importante mais precocemente que o esperado^{2,9}.

Apesar da piora global e progressiva que caracteriza a evolução desta doença, o quadro neurológico costuma se estabilizar após a quarta década de vida. Aliás, com os avanços no desenvolvimento de drogas antiepilépticas e seu uso racional, o prognóstico da doença vem melhorando significativamente e já há grupos de pacientes sobrevivendo até a sexta década de vida^{2,9}.

Os achados de eletroencefalografia (EEG) são absolutamente inespecíficos. A atividade de base pode ser normal durante os primeiros anos e os achados de EEG podem mimetizar os de epilepsias generalizadas primárias no início da doença. Na evolução, a base do traçado se torna anormal com alentecimento difuso subjacentes a alterações epileptiformes do tipo espícula-onda generalizadas de alta voltagem e paroxismos de poliespícula-onda variando de uma frequência baixa 2-3 Hz a frequências de 4-6 Hz, que atingem máxima amplitude em regiões anteriores. Fotosensibilidade e reações fotoparoxísticas são características. Além disso,

diferentemente de outras EMP, os padrões eletrográficos de sono se mantêm normais^{2,10}.

Os estudos de neuroimagem com ressonância magnética (RNM) de encéfalo podem ser normais ou demonstrar achados inespecíficos, como atrofia em região basal da ponte, medula, hemisférios cerebelares e, menos frequentemente, atrofia cerebral difusa. Estudos anatomopatológicos demonstram degeneração difusa em algumas regiões, como cerebelo, tálamo medial e medula espinhal, sem evidências de material de depósito^{2,11,12}.

Aspectos moleculares e diagnóstico

A EPM1 está relacionada ao cromossomo 21q22.3, região onde se localiza o gene da cistatina B – CSTB (clonagem posicional, 1991)¹³.

A CSTB humana pertence à família 1 das cistatinas, da superfamília dos inibidores das cisteína proteases, conhecidas por inibir *in vitro* várias cisteína proteases da família das papaínas (catepsinas), através de ligação reversível. Ela se expressa amplamente dentro de diferentes tecidos e tipos celulares e, ao inibir *in vitro* as catepsinas, supõe-se que geraria apoptose anormal e neurodegeneração. Contudo, apesar da CSTB já ser bem caracterizada *in vitro*, sua função *in vivo* ainda não foi estabelecida^{14,15}.

O principal achado neuropatológico em ratos com deficiência de CSTB é a perda de células granulares do cerebelo por apoptose. Há ainda apoptose menos pronunciada em neurônios da formação hipocampal e córtex entorrinal em animais mais jovens de 2–4 meses de idade. Em ratos mais velhos, ocorre gliose na formação hipocampal, córtex entorrinal, neocórtex e em striatum. Também há gliose difusa em substância branca. Tais dados, aliás, nos sugerem que a classificação da EPM1 como uma doença neurodegenerativa primária de células específicas também pode ser realizada^{16,17}.

Já foram descritas dez diferentes mutações no gene da CSTB levando a EPM1. A principal mutação, mesmo entre pacientes de diferentes origens étnicas, é uma expansão instável de repetição dodecamérica (CCCCGCCCGCG) na região promotora 5' não traduzida. A extensão de alelos normais (repetições) é de duas a três cópias, mas alelos expandidos associados ao fenótipo da doença contém pelo menos trinta cópias. Cinco outras mutações que afetam um ou dois nucleotídeos na CSTB causam a doença em alguns pacientes. Indivíduos afetados podem ter expansões do dodecâmero em ambos os alelos, expansões em um e

mutações de ponto no outro ou, mais raramente, uma mutação de ponto em ambos os alelos^{15,16,18,19}.

Recentemente, foi descrita uma família árabe de fenótipo semelhante a EPM1, porém de início um pouco mais jovem e sem mutações no gene da CSTB, sendo denominada EPM1B. Tais achados insinuam que possa haver uma grande heterogeneidade genética sob o fenótipo da EPM1. O locus subjacente foi descrito no cromossomo 12, mas não se identificou o gene mutante correspondente²⁰.

Em relação ao diagnóstico etiológico da EPM1, realiza-se a pesquisa genética de mutações no gene da CSTB, que podem também ser utilizados no diagnóstico pré-natal e na detecção de pré-mutações.

Doença de Lafora

Descrita desde o início do século XX, a doença de Lafora (DL) é uma das causas reconhecidas de EMP. Caracteriza-se pela presença de epilepsia, mioclonias, demência e o achado patognomônico de corpúsculos de inclusão (de Lafora), poliglicanos PAS (periodic acid Schiff) positivos que podem ser encontrados em neurônios, coração, músculo esquelético, fígado e ductos das glândulas sebáceas¹⁻³.

Quadro clínico

Na maioria dos pacientes, o início dos sintomas ocorre com o surgimento de crises epiléticas entre 12 e 17 anos. Antes disso, não há alterações do desenvolvimento neuropsicomotor. Vários pacientes apresentam crises epiléticas febris ou não febris em sua infância mais precoce e pode ser difícil distinguir entre DL e outras formas de epilepsias generalizadas inicialmente^{1-3,21}.

Dentre os vários tipos de crises epiléticas presentes na DL, devemos destacar as occipitais com cegueira transitória ou alucinações visuais, além de crises mioclônicas, ausências atípicas, crises atônicas e parciais complexas^{1-3,21}.

Com a progressão da doença, o controle das crises se torna mais difícil e não é raro encontrarmos status epilepticus por diferentes tipos de crise nestes pacientes em fases mais avançadas da doença²¹.

Outros sinais como declínio cognitivo, disartria e ataxia também aparecem precocemente. Distúrbios de afeto e humor são bem comuns no início da doença e os sinais de demência progridem gradualmente. A maioria dos pacientes morre após 10 anos do início dos sintomas. Mioclonias erráticas sem correlação eletroencefalográfica também foram descritas^{1-3,21}.

Em uma fase inicial na DL, o EEG apresenta atividade de base organizada com descargas de espícula-onda, por vezes fotoparoxísticas (mais frequentes com baixas frequências na fotoestimulação)^{22,23}.

As descargas de espícula-onda não sofrem influência da sonolência e sono. Com a evolução, a atividade de base e os grafoelementos do sono sofrem deterioração. Em qualquer fase da doença, as anormalidades epileptiformes multifocais, principalmente occipitais se somam a alterações generalizadas. Em estudos longitudinais de EEG, o padrão de descargas epileptiformes espícula-onda muda de uma frequência de 3 Hz nas fases iniciais para frequências mais rápidas, 6 – 12 Hz com a progressão da doença^{22,23}.

Aspectos moleculares e diagnóstico

A DL é de herança autossômica recessiva. Mais de 80% dos pacientes com a doença tem uma mutação no gene EPM2A no cromossomo 6q24. O EPM2A é composto por quatro éxons, onde mais de 20 mutações já foram descritas. Entretanto, somente 3 mutações foram encontradas em mais de duas famílias não relacionadas. Além disso, ainda não se estabeleceu relação entre tipo de mutação e quadro clínico^{1-3,21,24,25}.

O gene EPM2A codifica uma proteína ácida de 331 aminoácidos denominada laforina. A função da laforina é desconhecida, mas especula-se que um envolvimento na regulação da tradução e dobragem de algumas proteínas, além da hiperfunção da glicogênio-sintase com consequente deposição de poliglicanos próximos ao retículo endoplasmático das células, poderiam ser as bases moleculares da doença^{6,25}.

Recentemente, um novo locus para a DL foi mapeado, o NHLRC1 (antes EPM2B), no cromossomo 6p22. Esta região codifica várias proteínas, incluindo cinesinas, que desempenham um papel importante no transporte axonal e dendrítico em neurônios²⁶.

Estudos post mortem mostram perda neuronal significativa sem desmielinização ou inflamação. Todas as regiões do sistema nervoso central são envolvidas, inclusive nos córtices cerebral e cerebelar. Outras regiões acometidas incluem núcleos da base, tálamo, hipocampo e retina, além dos cornos anterior e posterior da medula espinhal. Na biópsia de cérebro, nota-se pequena perda neuronal desde fases mais precoces da doença, apesar da ausência de sintomatologia clínica significativa^{21,27}.

Em relação ao diagnóstico, os principais marcos clínicos desta etiologia são o curto período de idade em que os sintomas se iniciam, a rápida evolução para de-

mência e óbito e as crises epiléticas, frequentemente de semiologia occipital^{1,2,21}.

A confirmação do diagnóstico se dá pela identificação dos corpúsculos de Lafora nas amostras de biópsia. Eles estão presentes nos neurônios, mas podem ser vistos em vários outros tecidos como pele, fígado e músculos. Por ser mais prático, o diagnóstico é realizado através da análise dos ductos écrinos das glândulas sebáceas em biópsias de pele^{1,2,21}.

Entretanto, espera-se que a análise das mutações no gene EPM2A (responsável por 80% das mutações dos pacientes com a doença de Lafora) venha em breve a ser a principal forma de confirmação diagnóstica^{1,2,21}.

Epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas

As doenças mitocondriais e as anormalidades de fosforilação oxidativa foram reconhecidas em 1962 por Luft, em uma mulher com metabolismo acelerado que apresentava função tireoidiana normal e mitocôndrias anormais em estrutura e função²⁸.

Em 1963, Engel e Cunningham descreveram o achado histológico característico das miopatias mitocondriais, demonstrando em músculos através de reação com tricrômico de Gomori modificado as fibras vermelho rasgadas (interrupção das fibras pelo acúmulo de mitocôndrias). Já o achado ultraestrutural correspondente a este aspecto só ocorreu em 1964, com a descrição de grande proliferação de mitocôndrias (algumas aparentemente normais)^{29,30}.

A epilepsia mioclônica com fibras vermelho rasgadas (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF) foi descrita em 1973, mas seu reconhecimento como uma entidade distinta só ocorreu em 1980, quando foram descritos dois pacientes com epilepsia mioclônica progressiva e biópsias musculares com fibras vermelho rasgadas^{31,32}.

Por fim, em 1990, ocorreu a descrição de uma mutação de ponto no gene do tRNA para lisina. Esta mutação (A8344G) foi posteriormente encontrada em aproximadamente 80 % dos pacientes com a doença^{33,34}.

Quadro clínico

A síndrome MERRF se caracteriza por mioclonias, epilepsia generalizada, ataxia e fibras vermelho rasgadas em biópsia muscular. Seu espectro clínico varia amplamente inclusive entre membros da mesma família na idade de início (3 a 62 anos), modo de evolução e gravidade (lento ou rapidamente progressivo)^{1,2}.

Não há padrão clínico típico de MERRF. Manifestações clínicas comuns incluem miopatia, neuro-

patia, surdez neurosensorial, demência, baixa estatura e atrofia óptica. Menos comumente, ocorre cardiomiopatia, retinose pigmentar, sinais piramidais, oftalmoparesia, múltiplos lipomas e diabetes mellitus. Mioclonias e ataxia cerebelar são manifestações constantes.

Existe uma sobreposição da MERRF com outra forma de expressão de doença mitocondrial, a síndrome MELAS (Encefalomiopatia mitocondrial com acidose láctica e episódios semelhantes a acidente vascular cerebral isquêmico). Contudo, a MERRF geralmente tem um curso mais longo e se associa com alterações cognitivo-comportamentais mais discretas^{1,2,35}.

O EEG demonstra paroxismos de espícula-onda generalizados a 2-5 Hz, e a atividade de base se lentifica progressivamente. Descargas epileptiformes focais também podem ser encontradas³⁶.

A ressonância magnética de encéfalo pode mostrar atrofia de encéfalo e calcificações em núcleos da base. Alterações de sinal em substância cinzenta nas imagens ponderadas em T2 também podem ser vistas, e os núcleos cerebrais profundos são mais envolvidos que o córtex cerebral. Nota-se também que, quando há alteração de sinal na substância branca central, a periférica já foi mais precocemente acometida^{37,38}.

A biópsia de músculo mostra fibras vermelho rasgadas em mais de 90% dos pacientes. Estudos bioquímicos de enzimas da cadeia respiratória em músculo mostram geralmente atividade diminuída³⁹.

Aspectos moleculares e diagnóstico

As mitocôndrias têm DNA próprio (várias cópias por organela) consistindo de 16.569 pares de bases dispostos em uma molécula bifilamentar circular, que codifica 2 RNAs ribossômicos, 22 RNAs transportadores e 13 polipeptídeos envolvidos na fosforilação oxidativa. Há também mais de 90 genes do DNA nuclear que codificam polipeptídeos a serem transportados para as mitocôndrias para participar dos processos de fosforilação oxidativa³⁵.

O DNA mitocondrial (mtDNA) possui inúmeras particularidades. Sua transcrição ocorre nas próprias mitocôndrias e ele não contém íntrons. Além disso, por estar no citoplasma, é herdado exclusivamente através de linhagem materna. A taxa de mutação do mtDNA é cerca de dez vezes maior que a do DNA nuclear, o que ocorre tanto pela falta dos mecanismos de reparo presentes no DNA nuclear quanto pelos possíveis danos causados pelos radicais livres de oxigênio liberados durante o processo de fosforilação oxidativa³⁵.

A proporção de moléculas de mtDNA mutante pode ser alterada através de segregação replicativa,

ou seja, à medida que as células se multiplicam pode ocorrer aumento na proporção de alelos mutantes tanto por variação aleatória quanto por vantagem seletiva das mitocôndrias mutantes. Além disso, uma única célula pode conter algumas moléculas de mtDNA mutante e outras normais (heteroplasmia), o que gera essa expressividade variável característica das doenças mitocondriais.

Todo tecido requer uma quantidade de ATP (produzido nas mitocôndrias) para seu funcionamento normal e, abaixo de um determinado limiar tecidual, as células entram em processo degenerativo. Por isso mesmo, os sistemas orgânicos com grandes necessidades de ATP (músculo esquelético, sistema nervoso central e miocárdio, por exemplo) serão os mais precoce e gravemente afetados em pacientes com doenças mitocondriais.

O defeito molecular mais comumente encontrado em pacientes com MERRF é uma substituição de guanina por adenosina no par de nucleotídeos 8344 (A8344G) no gene de RNAt para tirosina (MTTK) do DNA mitocondrial, e está presente em mais de 80% dos pacientes com MERRF. Outra causa bem menos comum identificada é uma substituição de tirosina por citosina (T8356C) no mesmo gene. A troca de guanina por adenosina (G8363A) levando a um quadro de MERRF também foi descrita^{39,40}.

As anormalidades no tRNA levam a prejuízo da tradução mitocondrial e síntese protéica. Os estudos de fosforilação oxidativa em músculos demonstram redução da atividade dos complexos I e IV, nas quais vários dos componentes protéicos são codificados por DNA mitocondrial. Também foram relatadas defeitos nos complexos II e III em alguns pacientes com MERRF^{1,35,41}.

Devemos suspeitar de MERRF na presença de um quadro de epilepsia mioclônica progressiva associado a algum achado de doenças mitocondriais, como surdez neurosensorial, atrofia óptica, distrofia retiniana com possível retinose pigmentar, miopatia, lipomas, cardiomiopatia ou acidemia láctica. Há variação intrafamiliar na época de início da doença e a transmissão é materna^{1-3,35}.

A biópsia muscular demonstra agregados subsarcolemiais de mitocôndrias, as chamadas fibras vermelho rasgadas. Estudos bioquímicos mostram também várias fibras citocromo-oxidase (COX) negativas e os estudos imunohistoquímicos evidenciam dois tipos de mitocôndrias, algumas com atividade COX normal e imunorreatividade para subunidade II e algumas com diminuição da atividade COX e imunorreatividade

COX II, achado compatível com mutação mitocondrial heteroplásmica. Por fim, é importante ressaltar que mutações no mtDNA em leucócitos e tecido muscular também podem ser usadas para se confirmar o diagnóstico de MERRF^{1,35,41}.

Lipofuscinose ceróide neuronal

As lipofuscinoses ceróides neuronais (LCN) são um grupo de doenças neurodegenerativas descritas em várias partes do mundo. O acúmulo de lipopigmentos autofluorescentes conhecidos como lipofuscina ceróide é o achado histológico comum a este grupo¹⁻³.

A microscopia eletrônica do material de depósito lisossomal demonstra 4 tipos de padrão de inclusões: depósitos osmiofílicos granulares (GROD), curvilinear (CV), impressão digitiforme (FP) e retilinear (RL)¹⁻³.

Clinicamente, a doença se caracteriza por perda progressiva da acuidade visual que pode evoluir até cegueira completa, epilepsia, déficits motores e cognitivos, distúrbios comportamentais e óbito precoce. A herança em geral é autossômica recessiva, com exceção de algumas formas adultas, onde predomina a herança autossômica dominante.

A classificação das LCN se baseou historicamente em um grande número de fatores que incluía idade de início, progressão da doença e patologia do material de depósito encontrado nos estudos histopatológicos. Embora prática e ainda útil na clínica, esta classificação vem se mostrando frágil com os avanços genético-moleculares, já que um número cada vez maior de diferentes mutações se mostrou capaz de produzir fenótipos clínicos bastante semelhantes. Dez diferentes genes já foram relacionados a diferentes formas da doença, contudo, somente algumas poucas formas foram relacionadas às EMP (CLN 2, CLN3, CLN4, CLN5, CLN6)^{1-3,42}.

O diagnóstico etiológico de LCN envolve suspeita clínica e características eletrofisiológicas compatíveis. Achados de RNM de encéfalo são inespecíficos, podendo ocorrer atrofia cerebelar e cerebral e hipersinal de imagens ponderadas em T2 em substância branca lobar⁴²⁻⁴⁴.

A presença de queixas visuais e anormalidades oftalmológicas também podem ser úteis, sugerindo as formas de LCN que não as relacionadas ao gene CLN4. O diagnóstico definitivo é dado pelo achado de inclusões intracelulares na microscopia eletrônica, as quais podem se localizar nas células écrinas e também na biópsia de conjuntiva e músculo^{1,2,42}.

Por fim, é importante ressaltar que o sequenciamento genético deve ser sempre tentado, e a pesquisa

de defeitos específicos dos genes conhecidos nos pacientes com LCN permite a detecção de mais de 70% das mutações. Além disso, a identificação de pacientes portadores de alguma mutação por análise de DNA em pré-natal é a única forma de detecção possível durante a gravidez^{1,2,42}.

Forma infantil tardia de LCN determinada pelo gene CLN2

A forma infantil tardia da LCN se inicia entre 2 anos e meio e 4 anos de idade e é classicamente associada a EMP. As primeiras manifestações habitualmente são as crises epiléticas, que podem ser mioclônicas, tônico-clônicas, atônicas ou ausências atípicas^{1-3, 42,45,46}.

A evolução é com ataxia e regressão psicomotora, sendo que a piora da acuidade visual costuma ocorrer mais tarde. A fundoscopia mostra degeneração macular e vasos afilados. A epilepsia é de difícil controle e a demência e espasticidade progridem, com óbito em torno de 5 anos após o início^{1-3,42,46}.

O EEG mostra lentificação e desorganização da atividade de base, com descargas epileptiformes generalizadas. Ondas agudas posteriores em resposta a fotoestimulação de baixa frequência e potenciais visuais evocados gigantes que surgem com fotoestimulação também foram descritos^{1-3,42,46}.

A análise em microscopia eletrônica do material de depósito lisossomal mostra corpos curvilíneos na maioria dos pacientes. O gene desta doença (CLN2) localiza-se no cromossomo 11p15 e codifica a proteína tripeptidil peptidase 1 (TPP1). Várias mutações foram identificadas na TPP1, mas a especificidade e o substrato da TPP1 ainda não estão definidos. A detecção de atividade diminuída de TPP1 nos fibroblastos ou leucócitos pode confirmar o diagnóstico, e é importante o sequenciamento genético subsequente^{2,42,45,46}.

LCN infantil tardia variante finlandesa determinada pelo gene CLN5

Uma variante da forma tardia da LCN foi descrita na Finlândia (CLN5). Esta variante difere das outras formas tardias clássicas por ocorrer mais tarde, por volta dos 5 anos, e incluir sintomas como hipotonia^{1,2,42,47,48}.

Distúrbios visuais surgem aos 5-7 anos e ataxia aos 7-10 anos. Crises mioclônicas e tônico-clônicas geralmente aparecem por volta dos 8 anos de idade. A progressão é mais lenta que na LCN tipo 2. O EEG é similar ao da forma infantil tardia clássica, mas a reação fotoparoxística aparece mais tarde, por volta dos 7-8 anos^{1,2,42,47,48}.

O gene associado à doença, o CLN5, é encontrado quase exclusivamente na Finlândia e foi mapeado no cromossomo 13q21-32 e sua mutação mais comum é uma deleção no éxon 4. O gene CLN5 codifica uma proteína transmembrana de 407 resíduos de aminoácidos, de função ainda desconhecida. As inclusões lisossomais em estudos ultraestruturais são do tipo digitiforme e complexos retilíneos^{42,47,48}.

LCN infantil tardia variante egípcia/indiana determinada pelo gene CLN6

A variante infantil tardia da LCN relacionada ao gene CLN6 ocorre aos 5-7 anos, com perda visual e epilepsia e tem uma evolução com óbito por volta da 3ª. década de vida. Estudos ultraestruturais demonstram vários tipos de corpos de inclusão. O gene associado, CLN6, foi mapeado no cromossomo 15q21-23 e tem uma proteína codificada de função desconhecida. Não há mutação mais comum descrita^{1,2,42,49}.

LCN Juvenil determinada pelo gene CLN3

A forma juvenil da LCN se inicia aos 4 – 10 anos com diminuição da acuidade visual. Demência e extrapirramidalismo aparecem gradualmente, crises epiléticas não são uma manifestação importante da doença e mioclonias eventualmente podem estar presentes. A maioria dos pacientes desenvolve cegueira na segunda década de vida. O tipo mais comum de crise epilética é a tônico-clônica generalizada^{1,2,50}.

Distúrbios de comportamento e psiquiátricos, incluindo psicoses e alucinações, podem ocorrer. A fundoscopia demonstra atrofia óptica, degeneração macular e atrofia de vasos. A morte ocorre cerca de 8 anos após o início da doença^{42,51}.

O EEG mostra atividade de base lentificada, com paroxismos espícula-onda generalizados. Anormalidades epileptiformes são acentuadas durante o sono, mas não com fotoestimulação^{2,52}.

O gene associado a esta doença, CLN3, se localiza no braço curto do cromossomo 16, e codifica uma proteína de 438 resíduos de aminoácidos, com função desconhecida. Os linfócitos circulantes podem mostrar vacuolização citoplasmática, e estudos ultraestruturais demonstram inclusões do tipo digitiformes^{1,3,42}.

LCN forma adulta determinada pelo gene CLN4

A forma adulta de LCN pode ter seu início na adolescência ou idade adulta e se associa ao gene CLN4, um símbolo utilizado para designar um gene não identificado cuja herança pode ser autossômica recessiva ou dominante. As mioclonias podem se ini-

ciar por volta dos 30 anos de idade. Demência, ataxia e extrapiramidalismo costumam ocorrer no início do quadro. Não há anormalidades oftalmológicas ou alterações visuais. O diagnóstico definitivo é realizado através de estudo ultraestrutural, onde encontramos diferentes tipos de inclusões^{1-3,42}.

Sialidoses

A sialidose tipo 1 (síndrome mioclônica com mancha vermelho cereja), é causada pela deficiência de alfa neuraminidase. Tem início juvenil ou adulto com mioclonias de ação e intenção, crises tônico-clônicas e perda visual lenta e progressiva. Sua evolução é bastante lenta e a ausência de deterioração mental ou distormorfismos é característica da síndrome. Há também sinais de liberação piramidal, ataxia e manchas vermelho cereja bilateralmente em mácula em exame fundoscópico^{53,54}.

O EEG mostra atividade de base com baixa voltagem e ritmo beta, mas a lentificação pode ser vista em pacientes com demência. Mioclonias intensas ocorrem associadas a trens de espículas positivas de baixa amplitude, no vértex. Os achados de RNM podem ser de atrofia cerebelar, cerebral e pontina, na evolução^{1,2,53-55}.

As sialidoses são de herança autossômica recessiva e o gene da sialidose humana (NEU1) se localiza dentro do loco 6p21.3. A suspeita diagnóstica será sempre por sinais clínicos e, nestes pacientes, devemos procurar as manchas vermelho cereja em fundoscopia. O estudo histopatológico revela lipidose neuronal e células de Kupffer vacuolizadas. O diagnóstico só será confirmado pela cromatografia de urina, que mostra altos níveis de sialilato oligossacarídeo, ou através da demonstração da baixa atividade da enzima lisossomal em leucócitos ou fibroblastos em cultura^{1,2,54-56}.

Atrofia Dentatorrubropalidoluisiana (ADRPL)

A atrofia dentatorrubropalidoluisiana (ADRPL) é uma doença neurodegenerativa rara, de herança autossômica dominante, caracterizada por ataxia cerebelar, coreoatetose, mioclonias, epilepsia, demência e sintomas psiquiátricos^{1,2,57}.

A doença foi descrita no Japão, onde é mais prevalente, embora já tenham sido confirmados casos em outros grupos étnicos de diferentes regiões em todo o mundo. Há heterogeneidade clínica substancial em sua apresentação, inclusive em membros da mesma família. Há três formas clínicas descritas: a forma ataxo-coreoatetoide, a pseudohuntigton e uma última forma com fenótipo de EMP. Pacientes com início dos sintomas antes dos 20 anos sempre apresentam o fenótipo

de EMP, caracterizado por ataxia, epilepsia, mioclonias e deterioração intelectual progressiva^{1,2,57}.

A ADRPL é uma doença autossômica dominante, causada por uma expansão instável de repetições de CAG no gene 12p13.31. A descoberta do gene DRPLA tornou possível a correlação das apresentações clínicas e tamanho das expansões CAG. Há antecipação proeminente e, quanto maior o grau de expansão, tipo repetição de trinucleotídeo CAG (69 a 72 repetições), mais precoce e grave é a apresentação fenotípica da doença^{58,59}.

O EEG mostra atividade de base normal e descargas espícula-onda fotoparoxísticas. Achados de RNM incluem atrofia de estruturas parasagittais em cerebelo e tronco, particularmente no tegmento pontino. As alterações anatomopatológicas consistem de degeneração dos sistemas dentato-rubral e palidoluisiano. O diagnóstico pode ser confirmado pela identificação do número anormal de repetições CAG^{1,2,57}.

CONCLUSÃO

Embora constituam um grupo raro de epilepsias, as EMP são de grande interesse, principalmente pelo desafio que o diagnóstico etiológico propõe ao médico e pelo grau de incapacidade que a síndrome gera nos pacientes. Ainda há inúmeros loci genéticos, mutações e proteínas envolvidas na patogênese das EMP a serem descobertos, e avanços em genética molecular são necessários para propiciar um melhor entendimento da evolução e produção de formas eficazes de tratamento para estes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: A review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005;4:239-48.
2. Jorge CL, Valerio RMF. Epilepsias Mioclônicas Progressivas. In: Manreza ML, Grossmann RM, Valério RM, Guilhoto LM (ed). *Epilepsia na infância e adolescência*. São Paulo: Lemos Editorial, 2003, p.171-88.
3. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993;34:310-30.
4. Unverricht H. *Die Myoclonie*. Leipzig: Franz Deuticke, 1891, p.1-128.
5. Lundborg H. *Die progressive Myoclonus-Epilepsie (Unverricht's Myoclonie)*. Uppsala: Almqvist and Wiksell, 1903, p.1-207.
6. Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia* 2009;50(supl5):29-36.
7. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finish patients. *Clin Genet* 1979;15:382-98.
8. Pennacchio LA, Lehesjoki AE, Stone NE, Willour VL, Virtaneva K, Miao J, et al. Mutations in the gene encoding cystatin B in progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Science* 1996;271:1731-4.

9. Lehesjoki AE. Clinical features and genetics of Unverricht-Lundborg disease. *Adv Neurol* 2002;89:193-7.
10. Kyllerman M, Sommerfelt TK, Hedstrom A, Wennergren G, Holmgren D. Clinical and neurophysiological development of Unverricht-Lundborg disease in four Swedish siblings. *Epilepsia* 1991;32:900-9.
11. Mascalchi M, Michelucci R, Cosottini M, Tessa C, Lolli F, Riguzzi P, et al. Brainstem involvement in Unverricht-Lundborg disease (EPM1): an MRI and 1H MRS study. *Neurology* 2002;58:1686-9.
12. Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in south India - A clinical, electrophysiological and pathological study. *Epilepsia* 1993;34:476-87.
13. Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Sistonen P, Miao J, Hästbacka J, Norio R, et al. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3696-9.
14. Turk V, Bode W. The cystatins: protein inhibitors of cysteine proteinases. *FEBS Lett* 1991;285:213-9.
15. Joensuu T, Lehesjoki AE, Kopra O. Molecular background of EPM1 Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia* 2008;49:557-63.
16. Pennacchio LA, Bouley DM, Higgins KM, Scott MP, Noebels JL, Myers RM. Progressive ataxia, myoclonic epilepsy and cerebellar apoptosis in cystatin B-deficient mice. *Nat Genet* 1998;20:251-8.
17. Shannon P, Pennacchio LA, Houseweart MK, Minassian BA, Myers RM. Neuropathological changes in a mouse model of progressive myoclonus epilepsy: cystatin B deficiency and Unverricht-Lundborg disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:1085-91.
18. Lafreniere RG, Rochefort DL, Chretien N, Rommens JM, Cochius JI, Kälviäinen R, et al. Unstable insertion in the 5'-flanking region of the cystatin-B gene is the most common mutation in progressive myoclonus epilepsy type-1, EPM1. *Nat Genet* 1997;15:298-302.
19. Lalioti MD, Mirotsoy M, Buresi C, Peitsch MC, Rossier C, Ouazzani R, et al. Identification of mutations in cystatin B, the gene responsible for the Unverricht-Lundborg type of progressive myoclonus epilepsy (EPM1). *Am J Hum Genet* 1997;60:342-51.
20. Berkovic SF, Mazarib A, Walid S, Neufeld MY, Manelis J, Nevo Y, et al. A new clinical and molecular form of Unverricht-Lundborg disease localized by homozygosity mapping. *Brain* 2005;128:652-8.
21. Minassian BA. Lafora's disease: Towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001;25:21-9.
22. Acharya JN, Satishchandra P, Shankar SK. Familial progressive myoclonus epilepsy: clinical and electrophysiologic observations. *Epilepsia* 1995;36:429-34.
23. Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1990;31:194-201.
24. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998;20:171-4.
25. Ganesh S, Agarwala KL, Ueda K, Akagi T, Shoda K, Usui T, et al. Laforin, defective in progressive myoclonus epilepsy of Lafora type, is a dual specificity phosphatase associated with polyribosomes. *Hum Mol Genet* 2000;9:2251-61.
26. Chan EM, Bulman DE, Paterson AD, Turnbull J, Andermann E, Andermann F, et al. Genetic mapping of a new Lafora progressive myoclonus epilepsy locus (EPM2B) on 6p22. *J Med Genet* 2003;40:671-5.
27. Busard HL, Renier WO, Gabreels FJ, Jaspar HH, Slooff JL, Janssen AJ, et al. Lafora disease: a quantitative morphological and biochemical study of the cerebral cortex. *Clin Neuropathol* 1987;6:1-6.
28. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 1962;41:1776-804.
29. Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;13:919-23.
30. Shy GM, Gonatas NK. Human myopathy with giant abnormal mitochondria. *Science* 1964;145:493-6.
31. Tsairis P, Engel W, Kark P. Familial myoclonic epilepsy syndrome associated with skeletal muscle mitochondrial abnormalities. *Neurology* 1973;23:408.
32. Fukuhara, NS, Tokiguchi K, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities) -- Disease entity or a syndrome? Light- and electron- microscopic studies of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci* 1980;47:117.
33. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell* 1990;61:931.
34. Kogelnik AM, Lott MT, Brown MD, Navathe SB, Wallace DC. MITO-MAP: a human mitochondrial genome database. *Nucleic Acids Research* 1996;24:177-9.
35. DiMauro S, Hirano M, Kaufmann P, Tanji K, Sano M, Shungu DC, et al. Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Adv Neurol* 2002;89:217-29.
36. So N, Berkovic SF, Andermann F, Kuzniecky R, Gendron D, Quesney LF. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). Electrophysiological studies and comparison with the other progressive myoclonus epilepsies. *Brain* 1989;112:1261-76.
37. Berkovic SF, Carpenter S, Evans A, Karpati G, Shoubridge EA, Andermann F, et al. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). I. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectroscopic and positron emission tomographic study. *Brain* 1989;112:1231-60.
38. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *Am J Neuroradiol* 1993;14:1119-37.
39. Boulet L, Karpati G, Shoubridge EA. Distribution and threshold expression of the tRNA(Lys) mutation in skeletal muscle of patients with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). *Am J Hum Genet* 1992;51:1187-200.
40. Moraes CT, Ciacci F, Bonilla E, Jansen C, Hirano M, Rao N, et al. Two novel pathogenic mitochondrial DNA mutations affecting organelle number and protein synthesis. *J Clin Invest* 1993;92:2906.
41. Riggs JE, Schochet SS Jr, Fakadej AV, Papadimitriou A, DiMauro S, Crosby TW, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with decreased succinate-cytochrome c reductase activity. *Neurology* 1984;34:48.
42. Williams RE, Aberg L, Autti T, Goebel HH, Kohlschütter A, Lönnqvist T. Diagnosis of the neuronal ceroid lipofuscinoses: an update. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1762:865-72.
43. Autti T, Raininko R, Vanhanen SL, Santavuori P. MRI of neuronal ceroid lipofuscinosis. Part I: cranial MRI of 30 patients with juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neuroradiology* 1996;38:476-82.
44. Autti T, Raininko R, Santavuori P, Vanhanen SL, Poutanen VP, Haltia M. MRI evaluation of neuronal ceroid lipofuscinosis: Part II. postmortem MRI and histopathological study of the brain in 16 patients with neuronal ceroid lipofuscinosis of juvenile or late infantile type. *Neuroradiology* 1997;39:371-7.
45. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurogenetics* 2005;6:107-26.
46. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002;112:347-54.
47. Holmberg V, Lauronen L, Autti, Santavuori P, Savukoski M, Uvebrant P, et al. Phenotype-genotype correlation in eight patients with Finnish variant late infantile NCL (CLN5). *Neurology* 2000;55:579-81.
48. Santavuori P, Rapola J, Sainio K, Raitta C. A variant of Jansky-Bielschowsky disease. *Neuropediatrics* 1982;13:135-41.
49. Sharp JD, Wheeler RB, Parker KA, Gardiner RM, Williams RE, Mole SE. Spectrum of CLN6 mutations in variant late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Human Mutat* 2003;22:35-42.
50. Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E, Messer A, et al. The neuronal ceroid lipofuscinoses in human EPMR and mnd mutant mice are associated with mutations in CLN8. *Nat Genet* 1999;23:233-6.
51. Ranta S, Zhang Y, Ross B, Lonka L, Takkunen E, Messer A, et al. Clinical and electrophysiological features of epilepsy in Italian patients with CLN8 mutations. *Epilepsy Behav* 2007;10:187-91.
52. Hofmann SL, Das AK, Yi W, Lu JY, Wisniewski KE. Genotype-phenotype correlations in neuronal ceroid lipofuscinosis due to palmitoylprotein thioesterase deficiency. *Mol Genet Metab* 1999;66:234-9.
53. Rapin I, Goldfisher S, Katzman R, Engel J, O'Brien JS. The cherry-red spot myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:234-42.

54. Palmeri S, Villanova M, Malandrini A, van Diggelen OP, Huijmans JG, Ceuterick C, et al. Type I sialidoses: a clinical, biochemical and neuroradiological study. *Eur Neurol* 2000;43:88-94.
55. Engel J, Rapin I, Giblin D. Electrophysiological studies in two patients with cherry-red spot myoclonus syndrome. *Epilepsia* 1977;18:73-87.
56. Seyrantepé V, Poupetova H, Froissart R, Zobot MT, Maire I, Pshchetsky AV. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat* 2003;22:343-52.
57. Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluyisian atrophy: clinical aspects and molecular genetics. *Adv Neurol* 2002;89:231-9.
58. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluyisian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994;6:9-13.
59. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K, Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, et al. Dentatorubral and pallidoluyisian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 1994;6:14-8.