

Familiaire corticale myoclonone tremor met epilepsie

A.F. van Rootselaar

Op 23 november 2006 promoveerde mw. dr. A.F. van Rootselaar aan de Universiteit van Amsterdam op het promotieonderzoek, getiteld 'Familial Cortical Myoclonic Tremor with Epilepsy' (FCMTE), onder begeleiding van promotor prof. dr. M. Vermeulen en copromotoren mw. dr. M.A.J. de Koning-Tijssen en dr. J.H.T.M. Koelman. Het proefschrift beschrijft de klinische aspecten van FCMTE. Om inzicht te krijgen in FCMTE werd functioneel onderzoek toegepast, onder andere registratie van de corticale myoclonieën door middel van EMG tijdens fMRI.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2007;108:93-6)

Inleiding

De pathofysiologie van de meeste bewegingsstoornissen is grotendeels onbekend. Familiaire corticale myoclonone tremor met epilepsie (FCMTE) is een erfelijke aandoening die wordt gekenmerkt door een distale corticale tremor van de ledematen en epileptische aanvallen.^{1,2}

Om inzicht te krijgen in de pathofysiologische mechanismen van de aandoening werden bij patiënten die behoren tot een grote Nederlandse FCMTE-familie, diverse studies verricht. Deze studies varieerden van klinisch en genetisch onderzoek tot neuropathologisch onderzoek en functionele studies, zoals transcraniële magnetische stimulatie (TMS), oogbewegingsonderzoek en fMRI.

Casus

Op de polikliniek Bewegingsstoornissen werd een 45-jarige man gezien met sinds 10 jaar progressief trillende handen. Primidon verminderde de klachten in tegenstelling tot bètablokkers. Zijn moeder had eveneens last van trillende handen en zijn broer was bekend met epilepsie. Er werd een niet-ritmische actietremor van de handen gezien. De medicatie werd klinisch afgebouwd en het trillen ging over in schokken, wat uitgelokt werd door actie en imponeerde als corticale myoclonieën. De schokken waren stimulussensitief. Een EEG toonde zeer

frequent optredende piek-golfcomplexen. Eén mg clonazepam i.v. onderdrukte zowel de schokken als de EEG-afwijkingen. Aanvullend onderzoek toonde corticale overprikkelbaarheid, onder andere een sensibel geëvokeerde reuzen potentiaal (r-SEP). Anti-epileptica (AE's; natriumvalproaat en clonazepam) verminderden de tremor. Gezien de familieanamnese rees het vermoeden dat de patiënt leed aan een familiale vorm van corticale tremor met epilepsie.

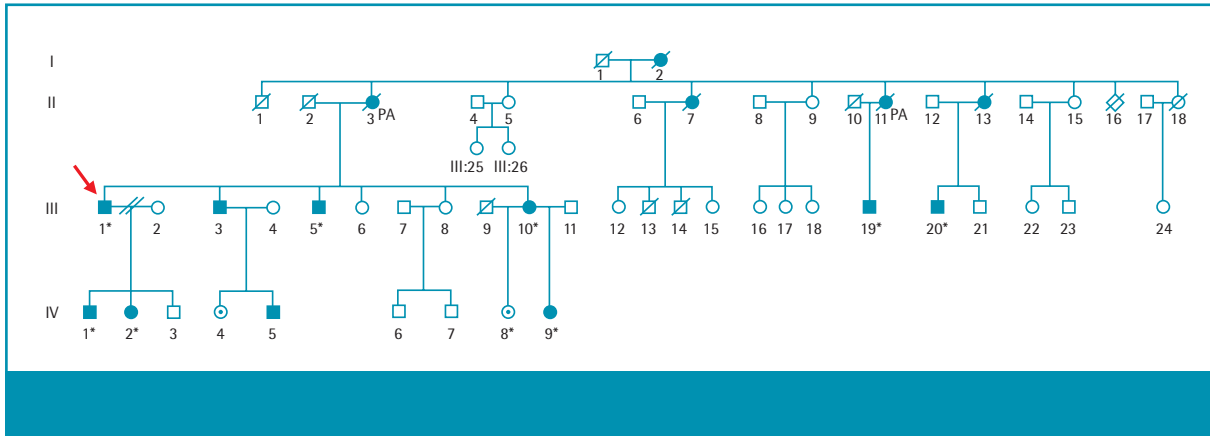
Literatuur en diagnose

In 1985 is voor het eerst melding gemaakt van corticale tremor. Sindsdien is dit ziektebeeld onder verschillende benamingen beschreven bij meer dan 50 families.^{1,2} Het syndroom wordt gekenmerkt door een volwassen beginleeftijd (2^e-4^e decennium), distale actietremor van de ledematen (feitelijk corticale myoclonieën), sporadische epileptische aanvallen, neurofysiologische kenmerken van corticale reflex-myoclonus, autosomaal dominante overerving, een relatief goedaardig beloop, goed effect van AE's, en mogelijk enige cognitieve achteruitgang.^{3,4} FCMTE is een genetisch heterogene aandoening.^{1,5} Koppeling is aangetoond met chromosoom 8q24 in Japanse families en met chromosoom 2p in Italiaanse families. Bij de Nederlandse familie werd koppeling met beide bekende loci uitgesloten.^{4,6} Een gen is nog niet geïdentificeerd.

Auteur: mw. dr. A.F. van Rootselaar, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Klinische Neurofysiologie D2, Academisch Medisch Centrum, postbus 22660, 1100 DD Amsterdam, tel: +31 (0)20 566 36 00, e-mailadres: a.f.vanrootselaar@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële vergoeding: geen gemeld.

Ontvangen 21 december 2006, geaccepteerd 9 januari 2007.



Figuur 2. Stamboom van de Nederlandse familiale corticale myoclonie tremor met epilepsie (FCMTE)-familie. De criteria zijn klinisch een corticale tremor in combinatie met elektrofyysiologische kenmerken van reflex myoclonus óf in combinatie met epilepsie. ■ = zeker aangedane man, ● = zeker aangedane vrouw, ⊙ = waarschijnlijk of mogelijk aangedaan, □ en ○ = geen diagnose, / = overleden, PA = neuropathologie beschreven, en * = 1 of meer additionele functionele tests verricht. De proband is aangegeven met een rode pijl.

EMG, een afspiegeling van de hyperkinetische bewegingen, werd als variabele gebruikt. Deze EMG-variabele correleerde met activiteit in de sensomotorische schors en frontolaterale gebieden, wat past bij een corticale oorsprong van de tremor. Conventionele fMRI-analyse (taakgericht; zonder EMG) liet bij de FCMTE-patiënten nauwelijks cerebellaire activiteit zien, wat past bij purkinjeceldegeneratie.

TMS toonde verminderde intracorticale inhibitie wat duidt op functionele stoornissen van de motorische schors. Er wordt verondersteld dat gamma-aminoboterzuur (GABA)-A hierbij een rol speelt.¹³

*Oogbewegingsregistratie.*¹⁴ De FCMTE-patiënten lieten een nystagmus met een snelle neergaande fase zien ('downbeat') die wordt versterkt door hyperventilatie en past bij een cerebellaire pathologie.

Pathofysiologie

De bevindingen bij de FCMTE-patiënten duiden op een corticale origine van de tremorachtige onwillekeurige schokken, die dan ook beschouwd moeten worden als corticale myoclonieën. De bewegingen zijn stimulussensitief en ook elektrofyysiologische afwijkingen passen bij corticale reflexmyoclonus en corticale overprikkelbaarheid. Coherentieanalyse liet een corticale 'drive' zien en EMG-fMRI toonde activiteit van de sensomotorische schors die was gekoppeld aan de overtollige bewegingen. Een corticale GABA-deficiëntie werd waarschijnlijk geacht op basis van de resultaten van het TMS-onderzoek en ondersteund door het feit dat GABA-erge AE's de klinische verschijnselen verminderen en de elektrofyysiologische afwijkingen kunnen normaliseren.

Cerebellaire pathologie werd aangetoond met PA-, fMRI- en oogbewegingsonderzoek. Het verband tussen corticale myoclonieën en cerebellaire pathologie is beschreven door Hunt, maar de precieze mechanismen zijn onbekend.^{15,16} De corticale overprikkelbaarheid kan veroorzaakt worden door verminderde inhibitie vanuit het cerebellum. Een andere verklaring is een onderliggend mechanisme dat ten grondslag ligt aan purkinjeceldegeneratie en los daarvan aan functionele stoornissen van de hersenschors.

Vermoed wordt dat FCMTE een kanalopathie is. Verschillende bevindingen ondersteunen dit. In 2 corticaletremorfamilies zijn nachtblindheid en migraine beschreven, beide geassocieerd met een calciumkanaalmutatie.^{1,17} De PA en oogbewegingsstoornissen toonden een opvallende gelijkheid met veranderingen die beschreven zijn in SCA6, een calciumkanaalziekte.¹⁸ Autosomaal overervende epilepsiesyndromen zijn nogal eens een kanalopathie. Nader functioneel en genetisch onderzoek zijn nodig om deze hypothese te toetsen.

Conclusie

FCMTE wordt gekenmerkt door een actietremor, die kan lijken op een essentiële tremor, en meestal sporadische -maar soms vaker voorkomende- epileptische aanvallen. Het is een autosomaal dominant overervende aandoening. Het gen is niet bekend. Onderscheid met een essentiële tremor wordt gemaakt op basis van het irregulaire en schokkerige karakter van de tremor, en bij aanvullend onderzoek een r-SEP. Polymyografie toont korte irregulaire 'bursts'.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Familiaire corticale myoclonie tremor met epilepsie (FCMTE) wordt gekenmerkt door een volwassen beginleeftijd (2e-4e decennium), actietremor (feitelijk corticale myoclonieën), autosomaal dominante overerving, sporadische epileptische aanvallen, neurofysiologische kenmerken van corticale reflexmyoclonus, een relatief goedaardig beloop, en goed effect van anti-epileptica.
2. Bij patiënten met een op essentiële tremor gelijkend beeld zonder reactie op bètablokkers en met epilepsie (in de familie), kan de diagnose FCMTE overwogen worden en kan gezocht worden naar elektrofysiologische kenmerken van corticale overprikkelbaarheid, zoals een r-SEP.
3. Anti-epileptica kunnen de elektrofysiologische kenmerken van overprikkelbaarheid normaliseren.

De tremor heeft een corticale origine. Bij de Nederlandse FCMTE-familie zijn er duidelijke aanwijzingen voor een cerebellaire pathologie. Mogelijk is er sprake van verminderde remming van de sensomotorische schors vanuit het cerebellum, óf leidt een onderliggende oorzaak, bijvoorbeeld een kanalopathie, tot cerebellaire purkinjecedegeneratie in combinatie met corticale functiestoornissen.

Referenties

1. Van Rootselaar AF, Van Schaik IN, Van den Maagdenberg AM, Koelman JH, Callenbach PM, Tijssen MA. Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy: A single syndromic classification for a group of pedigrees bearing common features. *Mov Disord* 2005;20:665-73.
2. Striano P, Zara F, Striano S. Autosomal dominant cortical tremor, myoclonus and epilepsy: many syndromes, one phenotype. *Acta Neurol Scand* 2005;111:211-7.
3. Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A, Brown P, Parmeggiani L, Grosse P, et al. Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial and generalized seizures: A newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2. *Brain* 2001;124(Pt 12):2459-75.
4. Van Rootselaar F, Callenbach PM, Hottenga JJ, Vermeulen FL, Speelman HD, Brouwer OF, et al. A Dutch family with 'familial cortical tremor with epilepsy'. Clinical characteristics and exclusion of linkage to chromosome 8q23.3-q24.1. *J Neurol* 2002;249:829-34.
5. Striano P, Madia F, Minetti C, Striano S, Zara F. Electroclinical and genetic findings in a family with cortical tremor, myoclonus, and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1993-5.
6. Brouwer OF, Callenbach PM, Van Rootselaar F, Hottenga JJ, Van den Maagdenberg AM, Frants RR, et al. A Dutch family with 'Familial Cortical Tremor with Epilepsy': exclusion of linkage to chromosomes 8q and 2p. *Epilepsia* 2002;43(Suppl 8):128.
7. Van Rootselaar AF, Aronica E, Jansen Steur EN, Rozemuller-Kwakkel JM, De Vos RA, Tijssen MA. Familial cortical tremor with epilepsy and cerebellar pathological findings. *Mov Disord* 2004;19:213-7.
8. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005;4:100-10.
9. Hallett M, Chadwick D, Marsden CD. Cortical reflex myoclonus. *Neurology* 1979;29:1107-25.
10. Grosse P, Cassidy MJ, Brown P. EEG-EMG, MEG-EMG and EMG-EMG frequency analysis: physiological principles and clinical applications. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1523-31.
11. Van Rootselaar AF, Maurits NM, Koelman JH, Van der Hoeven JH, Bour LJ, Leenders KL, et al. Coherence analysis differentiates between cortical myoclonic tremor and essential tremor. *Mov Disord* 2006;21:215-22.
12. Van Rootselaar AF, Renken R, De Jong BM, Hoogduin JM, Tijssen MAJ, Maurits NM. fMRI analysis for motor paradigms using EMG-based designs: a validation study. *Hum Brain Mapp* 2007 (In Press).
13. Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol* 2002;19:272-93.
14. Leigh RJ, Zee DS. The diagnostic value of abnormal eye movements: a pathophysiological approach. *Johns Hopkins Med J* 1982;151:122-35.
15. Hunt JR. Dyssynergica cerebellaris myoclonica - primary atrophy of the dentate system. *Brain* 1921;44:490-538.
16. Tijssen MA, Thom M, Ellison DW, Wilkins P, Barnes D, Thompson PD, et al. Cortical myoclonus and cerebellar pathology. *Neurology* 2000;54:1350-6.
17. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine: involvement of a calcium neuronal channel. *Neurologia* 1997;12(Suppl 5):31-7.
18. Yang Q, Hashizume Y, Yoshida M, Wang Y, Goto Y, Mitsuma N, et al. Morphological Purkinje cell changes in spinocerebellar ataxia type 6. *Acta Neuropathol (Berl)* 2000;100:371-6.