



Лекция

Болезнь Унферрихта – Лундборга как часть синдрома прогрессирующих миоклонус-эпилепсий

Белоусова Е.Д.¹

Белоусова Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
 ✉ 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (916) 188 84 26.
 E-mail: edbelous56@gmail.com

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Синдром прогрессирующих миоклонус-эпилепсий – гетерогенная группа генетических заболеваний, для которых характерны миоклонус, прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения, сенсорные и мозжечковые симптомы, аномальное замедление основной биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме, нормальные когнитивные функции и нормальное развитие пациента до начала заболевания. Как облигатный симптом также описываются генерализованные спайк-волновые разряды на электроэнцефалограмме. Болезнь Унферрихта – Лундборга выделяется из этой группы по возрасту дебюта заболевания (от 7 до 13 лет), медленному когнитивному и двигательному регрессу со стабилизацией во взрослом возрасте. Диагноз в 90% всех случаев подтверждается обнаружением экспансии нуклеотидных повторов в гене *CSTB*. Адекватно подобранная противосудорожная терапия может стабилизировать и улучшить состояние пациента. В противосудорожном лечении следует

воздерживаться от назначения блокаторов натриевых препаратов. Базовым препаратом считается вальпроат натрия, который обычно комбинируется с леветирацетамом/зонисамидом/топираматом/бензодиазепинами. В последние годы в комбинированной терапии используется и перампанел.

Ключевые слова: прогрессирующие миоклонус-эпилепсии, диагностические критерии, болезнь Унферрихта – Лундборга, противосудорожная терапия

Для цитирования: Белоусова ЕД. Болезнь Унферрихта – Лундборга как часть синдрома прогрессирующих миоклонус-эпилепсий. Альманах клинической медицины. 2022;50(5):329–334. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-041.

Поступила 25.07.2022; доработана 01.11.2022; принята к публикации 10.11.2022; опубликована онлайн 21.11.2022

Лекция посвящена редко обсуждаемому в отечественной литературе синдрому прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (ПМЭ). Данный синдром объединяет гетерогенную группу генетических заболеваний, для которых характерны миоклонус, прогрессирующие двигательные и когнитивные нарушения, сенсорные и мозжечковые симптомы, аномальное замедление основной биоэлектрической активности на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), нормальные когнитивные функции и нормальное развитие пациента до начала заболевания [1]. Прогрессирующие миоклонус-эпилепсии известны своим «изнуряющим» и тяжелым течением, фармакорезистентностью эпилепсии и плохим прогнозом [2]. В лекции приводятся современные (2022 г.) критерии диагноза синдрома ПМЭ, ключевые характеристики отдельных заболеваний и подробное описание болезни Унферрихта – Лундборга. Описывается и тактика подбора противосудорожной терапии при этой болезни.

В 2022 г. Международная противоэпилептическая лига (International League Against Epilepsy, ILAE) опубликовала новые критерии диагноза основных эпилептических синдромов и их групп, в том числе ПМЭ и болезни Унферрихта – Лундборга [1]. В документе, посвященном этой группе эпилепсий, указывается, что тяжесть течения ПМЭ зависит от этиологии. Вероятен семейный характер заболеваний (в большинстве случаев с аутосомно-рецессивным типом наследования), но ПМЭ могут быть и спорадическими. Тип наследования может быть не только аутосомно-рецессивным, но и аутосомно-доминантным и митохондриальным [3]. Распространенность варьирует – она выше в изолированных регионах или в культурах, где допустимы близкородственные браки. Считается, что ПМЭ в целом составляют около 1% всех эпилепсий детства [2]. Географический и этнический анамнез пациентов важен для поиска этиологии ПМЭ [1]. Заболевания, протекающие в рамках синдрома ПМЭ, по сути являются генетическими

**Таблица 1.** Основные диагностические критерии прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (Международная противозепилептическая лига, 2022 [1])

Показатель	Критерии	
	обязательные	вызывающие сомнения (настораживающие)* или исключающие диагноз
Приступы	Миоклонические	
Электроэнцефалограмма	Генерализованные спайк/полиспайк-волновые разряды	Исключающий: постоянные фокальные эпилептиформные разряды (за исключением затылочных)
Возраст начала	2–50 лет	Настораживающий: после 20 лет
Развитие	Нормальное в начале заболевания	
Неврологический статус	Нормальный в начале заболевания	
Коморбидности	Прогрессирующий нейрокогнитивный регресс	
Магнитно-резонансная томограмма	Нормальная в начале заболевания	
Течение болезни	Прогрессирующее ухудшение миоклонуса, возникновение миоклонических и генерализованных тонико-клонических судорог, когнитивный регресс, прогрессирующие мозжечковые симптомы. Нарастание изменений на электроэнцефалограмме с замедлением основной биоэлектрической активности и/или нарастанием эпилептиформных аномалий	

*Настораживающий симптом отсутствует у большинства пациентов, но изредка может наблюдаться. Его наличие должно приводить к более тщательному дифференциальному диагнозу

энцефалопатиями развития и эпилептическими [1], в то же время они имеют все признаки нейродегенеративных заболеваний. Описано более 20 генов, патогенные мутации в которых могут вызывать синдром ПМЭ [4]. К заболеваниям из группы ПМЭ относятся болезнь Унферрихта – Лундборга, болезнь Лафора, нейрональный це-роидный липофусциноз, митохондриальные болезни (MERRF, POLG1, MELAS) и сиалидоз. Реже с клинической картиной синдрома ПМЭ могут протекать дентаторубро-паллидолюисова атрофия, юношеская болезнь Гентингтона, синдром миоклонуса действия – почечной недостаточности, юношеская нейроаксональная дистрофия; дефицит пантотенаткиназы, ассоциированный с нейродегенерацией; болезнь с включением телец нейросерпина, лейкоэнцефалопатия с исчезающим белым веществом, болезнь Альцгеймера с ранним началом, миоклоническая эпилепсия при синдроме Дауна, GM2-ганглиозидоз,

неинфантильный нейронопатический вариант болезни Гоше, целиакия; болезнь Ниманна – Пика, тип С.

Основное клиническое проявление синдрома – миоклонус, то есть внезапное непроизвольное мышечное сокращение [5]. Существует классификация миоклонуса как феномена с анатомической и других точек зрения [6]. В данном контексте важно, что при синдроме ПМЭ он носит смешанный кортикально-субкортикальный характер, поэтому может сопровождаться или не сопровождаться коротким – в миллисекунды – разрядом на ЭЭГ. При эпилептическом миоклонусе мы в момент мышечного сокращения видим генерализованный спайк-волновый или полиспайк-волновый разряд. При ПМЭ миоклонус может служить причиной серьезных двигательных нарушений вплоть до падений и потери самостоятельной ходьбы [3]. Кроме эпилептического миоклонуса (син.: миоклонические приступы) могут отмечаться и другие типы приступов – генерализованные тонико-клонические, абсансы и фокальные приступы. В табл. 1 суммированы основные критерии, на основании которых Международная противозепилептическая лига выделяет ПМЭ в особую группу заболеваний. В силу схожести клинической картины отдельных заболеваний из группы ПМЭ клиническая и лабораторная дифференциальная диагностика бывает затруднительна. Именно поэтому мы приводим здесь табл. 2 с описанием основных симптомов наиболее частых заболеваний.

Ниже нам представляется целесообразным привести современные данные по болезни Унферрихта – Лундборга, так как в силу редкости этого заболевания данный вопрос мало освещен в отечественной литературе.

Болезнь Унферрихта – Лундборга (син.: прогрессирующая миоклонус-эпилепсия 1-го типа, балтийская миоклоническая эпилепсия, OMIM #254800) [7] считается тяжелым и инвалидизирующим заболеванием, но за последние годы качество жизни пациентов существенно улучшилось за счет адекватной терапии [8]. Впервые эту миоклонус-эпилепсию описали как характерную для Финляндии Н. Unverricht в 1891 г. и Н.В. Lundborg в 1903 г.

Распространенность. Цифры по распространенности болезни в разных странах варьируют, что связано как с более высокой частотой в регионах с тенденцией к близкородственным бракам, так и с различной доступностью диагностических методов, в том числе молекулярно-генетического [8]. Можно предположить, что



Таблица 2. Ключевые характеристики отдельных заболеваний из группы прогрессирующих миоклонус-эпилепсий (Международная противозепилептическая лига, 2022 [1])

Тип ПМЭ	Возраст начала, годы	Прогрессирование	Диагностика
Болезнь Унферрихта – Лундборга	7–13	Медленный когнитивный и двигательный регресс со стабилизацией во взрослом возрасте	Варианты экспансии нуклеотидных повторов цистатина В (ген <i>EMP1</i>) в 90% всех случаев
Болезнь Лафора	6–19	Ранний и быстрый когнитивный, зрительный и двигательный регресс, летальность в течение десятилетия после начала, фокальные приступы со зрительными симптомами как раннее проявление	Патогенные мутации в лафореине (ген <i>EMP2A</i>) в 70% всех случаев, в малине (ген <i>EMP2B</i>) – в 27%, в 3% причина не установлена Тельца Лафора в клетках потовых желез и других тканях
Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа	2–4	Начальная задержка речевого развития и приступы, последующий регресс когнитивных и двигательных навыков, потеря зрения в возрасте 4–6 лет	Патогенные мутации в генах <i>CLN2/TPP1</i> , сниженная активность <i>TPP1</i> , на электроэнцефалограмме может обнаруживаться фотопароксизмальный ответ на низкие частоты (1–3 Гц) фотостимуляции, криволинейные тельца с накоплением липофусцина в тканях (коже) и лимфоцитах
Нейрональный цероидный липофусциноз 3-го типа	4–10	Быстро прогрессирующее снижение остроты зрения с дегенерацией макулы, оптический неврит ± пигментный ретинит, продолжительность жизни до 30 лет	Патогенные мутации в гене <i>CLN3</i> , тельца по типу отпечатков пальцев с накоплением липофусцина в тканях (коже) или лимфоцитах, лимфоциты с вакуолями
Взрослая форма нейронального цероидного липофусциноза	11–50	Медленное развитие деменции и атаксии, острота зрения не снижается	Патогенные мутации в гене <i>CLN6</i> , а также в других – <i>CTSD</i> , <i>PPT1</i> , <i>CLN3</i> , <i>CLN5</i> , <i>CTSF</i> , <i>GRN</i> ; включения различного характера (криволинейные, по типу отпечатка пальца, прямолинейные в тканях (коже) или лимфоцитах)

ПМЭ – прогрессирующая миоклонус-эпилепсия

в некоторых странах она плохо диагностируется. Большинство случаев описывается в скандинавском и балтийском регионах, а также в странах вокруг Средиземного моря. Италия, Тунис и Алжир считаются эндемичными по этой болезни, так же как отдельные районы южной Франции. Распространенность в Финляндии наиболее высока и составляет 1,91:100 000 [9]. Распространенность в Российской Федерации неизвестна.

Генетические данные. Тип наследования ауто-сомно-рецессивный. Болезнь в 90% всех случаев вызывается гомозиготной экспансией нуклеотидных повторов (C4GC4GCG) из-за мутации в гене цистатина В (*EMP1* или *CSTB*), локализованного на хромосоме 21q22. По данным недавнего исследования в Финляндии уровень компаунд-гетерозигот составил 8% [9]. Нормальный уровень нуклеотидных повторов равен 2–3, пограничный составляет 12–17 повторов, вызывающий болезнь – 30–80. Тем не менее тяжесть болезни не зависит от числа повторов [10].

Клинические проявления. Пик дебюта заболевания приходится на возраст 12–13 лет, в Финляндии отмечен более ранний пик дебюта – около 10 лет [9]. Причиной обращения к врачу часто становятся генерализованные тонико-клонические приступы, как правило, во время сна

или при пробуждении. На этом этапе приступы мало отличаются от таковых при юношеской миоклонической эпилепсии. Миоклонус появляется несколько позже – в среднем через 2 года [10]. В достаточно короткий период (от месяцев до нескольких лет) миоклонус, несмотря на адекватную терапию, начинает нарастать. Он провоцируется движением и стрессом, у некоторых пациентов отмечается тактильная, световая и звуковая провокация. Описана серьезная аггравация миоклонуса при применении фенитоина [10]. Миоклонус менее выражен или полностью отсутствует во сне и во время отдыха, имеет мультифокальный характер (и в дистальных, и в проксимальных частях конечностей), более выражен в начале движения; большинство мышечных сокращений имеет позитивный характер, но они перемежаются негативным миоклонусом, который преобладает в ногах [4]. Кроме миоклоний в конечностях возможны миоклонии век и периоральный миоклонус. В начале болезни мультифокальный миоклонус может иметь флюктуирующее течение на протяжении как одного дня (более выражен после пробуждения и к вечеру, при усталости пациента), так и нескольких дней (могут быть «светлые» промежутки с интервалом в несколько дней). По мере течения болезни эти флюктуации сглаживаются. Миоклонус, возникнув, нарастает



по частоте до взрослого возраста, в отличие от генерализованных тонико-клонических приступов, частота которых с возрастом спонтанно уменьшается. У самых тяжелых пациентов миоклонус приводит к инвалидизации с невозможностью самостоятельно передвигаться, стоять, а также к нарушениям еды и особенно питья. У пациентов с болезнью Унферрихта – Лундборга могут отмечаться и другие типы приступов – абсансы и фокальные приступы [11].

Пациенты с тяжелым миоклонусом атаксичны, но атаксия уходит, если миоклонус полностью контролируется. На далеко зашедших стадиях болезни трудно различить интенционный тремор и миоклонус. Когнитивные нарушения могут как отсутствовать, так и присутствовать, не достигая тяжелой степени. Нетяжелые изменения памяти и внимания отмечаются более чем у 90% пациентов [10]. Нейропсихологический дефицит может медленно прогрессировать с возрастом, в течение 10 лет пациент способен потерять до 10 пунктов IQ [10].

Электроэнцефалограмма. Основная биоэлектрическая активность в начале болезни нормальна, постепенно она замедляется. Фотостимуляция провоцирует разряды на ЭЭГ в большинстве случаев. Характерны межприступные генерализованные спайк- и полиспайк-волновые разряды, а также полиспайк-медленная волна при миоклонических приступах. Большинство миоклоний не привязано к разряду [10], то есть миоклонус носит смешанный кортикально-субкортикальный характер. Именно в этом его отличие от миоклонуса при юношеской миоклонической эпилепсии.

Магнитно-резонансная томограмма (МРТ) головного мозга либо нормальная, либо демонстрирует легкую атрофию коры (у немногих пациентов).

Диагноз и дифференциальный диагноз. В клинической практике достаточно трудно отличить начальные этапы болезни Унферрихта – Лундборга от так называемых идиопатических генерализованных эпилепсий (юношеской миоклонической и эпилепсии с изолированными тонико-клоническими приступами). Подозрение на данную ПМЭ возникает, как правило, при появлении неэпилептического миоклонуса (не сопровождается разрядом на ЭЭГ), развитии атаксии и/или замедления основной биоэлектрической активности на ЭЭГ, а также в тех случаях, когда пациент оказывается фармакорезистентным по отношению к противосудорожной терапии.

Помимо общепринятых при любой эпилепсии МРТ головного мозга и ЭЭГ, необходимо

проводить молекулярно-генетическое исследование. Несмотря на отсутствие специфической терапии генетически подтвержденный диагноз болезни Унферрихта – Лундборга позволяет определить правильную тактику противосудорожной терапии.

Лечение. Адекватно подобранная противосудорожная терапия может стабилизировать и улучшить состояние пациента. Считается, что бывает легче справиться с генерализованными тонико-клоническими приступами, чем с прогрессирующим миоклонусом. У пациентов с подтвержденным диагнозом следует избегать аггравировующих течение эпилепсии препаратов – блокаторов натриевых каналов (фенитоина, карбамазепина, окскарбазепина) – и некоторых ГАМКергических препаратов (тиагабина, вигабатрина, габапентина и прегабалина) [12]. Кроме усиления миоклонуса некоторые из этих препаратов в отдельных случаях могут усиливать и атаксию у пациентов [13]. Многие авторы также советуют воздержаться от назначения ламотриджина. Пока нет данных как об эффективности, так и об аггравировующем эффекте лакосамида.

Базовым препаратом считается вальпроат натрия, он может купировать большинство генерализованных тонико-клонических приступов, фотосенситивность и, отчасти, миоклонус. Однако у большинства пациентов невозможно ограничиться монотерапией данным препаратом, поэтому к нему добавляют леветирацетам, топирамат или зонисамид (все эти средства обладают антимиоклоническим эффектом). А. Lasek-Bal и соавт. [10] рекомендуют комбинацию вальпроата натрия с клоназепамом (используется и клобазам, но эффект бензодиазепинов часто бывает нестойким). У некоторых пациентов бензодиазепины могут применяться транзитивно в периоды ухудшения миоклонуса с последующей отменой после достигнутого улучшения. У взрослых пациентов иногда используют фенобарбитал и примидон, однако в высоких дозах они вызывают негативные побочные эффекты, что ухудшает течение болезни.

В последние годы появились публикации об эффективности перампанела в качестве дополнительного препарата в лечении ПМЭ. Как известно, он эффективен при генетических генерализованных эпилепсиях, что предполагает механизм ингибирования кортикально-субкортикальной синхронизации [14]. Существуют преclinical и клинические данные о том, что перампанел помогает не только бороться с приступами при ПМЭ, но и уменьшать



кортикальный миоклонус как основную причину инвалидизации пациентов [15]. В дополнительной терапии эпилепсии может оказаться эффективным и бриварацетам в средних суточных дозах от 100 до 150–200 мг; до 40% пациентов длительно (до 8 лет) продолжают принимать этот препарат [16].

Что касается пирацетама, работы по исследованию эффективности его применения относятся в основном к концу прошлого века. В 1998 г. М. Koskiniemi и соавт. сообщили о существенном сокращении миоклоний и улучшении походки в двойном слепом исследовании у 20 пациентов, особенно на высоких дозах (24 г/сут) [17]. В их исследовании отмечалась линейная зависимость эффективности от дозы препарата. Р. Genton и соавт. (1999) писали о том, что высокие дозы пирацетама (до 45 г/сут) позволили добиться стабильного и долгого эффекта у 12 пациентов [18]. М. Fedi и соавт. (2001) на дозе 20 г/сут отмечали позитивный антимиоклонический эффект [19]. Существенным недостатком в применении пирацетама считается необходимость приема большого числа таблеток и связанное с этим отсутствие комплаентности.

Может применяться стимуляция блуждающего нерва, но, как правило, она не имеет значительного эффекта [8]. У единичных пациентов описано некоторое улучшение при проведении глубокой мозговой стимуляции [20].

Прогноз. Болезнь прогрессирует в подростковом возрасте в течение 5–10 лет, уровень инвалидизации разный – от пациентов, ведущих

нормальный образ жизни с минимальными ограничениями, до больных, прикованных к инвалидной коляске или даже к кровати [8]. Как правило, самостоятельная ходьба утрачивается в четвертую декаду жизни [9]. Существует вероятность SUDEP (англ. sudden unexpected death in epilepsy – синдром внезапной смерти при эпилепсии), особенно у тех пациентов, которые не лечатся. В Финляндии, где болезнь, вероятно, протекает более тяжело, чем в других странах, летальность достигает 25% у пациентов в возрасте около 54 лет; как причины упоминаются респираторные инфекции и суициды [9].

Таким образом, отдельные заболевания из группы ПМЭ редки, но в клинической практике эта группа встречается, и следует знать основные диагностические критерии данного синдрома в целом. Далее диагноз основывается как на отдельных характерных клинических и энцефалографических симптомах, так и на молекулярно-генетическом обследовании (экзомном секвенировании). Каждое заболевание из синдрома ПМЭ является мультисистемным и диктует необходимость наблюдения и лечения разными специалистами. Некоторые из заболеваний (например, нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа) имеют специфическую терапию. При других (болезнь Унферрихта – Лундборга) лечение носит симптоматический характер. Тем не менее даже симптоматическое лечение, если оно правильно подобрано, может существенно облегчить течение болезни и улучшить качество жизни пациентов. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература / References

- Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabout R, Scheffer IE, Zuberi SM, Alsaadi T, Jain S, French J, Specchio N, Trinka E, Wiebe S, Auvin S, Cabral-Lim L, Naidoo A, Perucca E, Moshé SL, Wirrell EC, Tinuper P. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63(6):1443–1474. doi: 10.1111/epi.17240.
- Orsini A, Valetto A, Bertini V, Esposito M, Carli N, Minassian BA, Bonuccelli A, Peroni D, Michelucci R, Striano P. The best evidence for progressive myoclonic epilepsy: A pathway to precision therapy. *Seizure*. 2019;71:247–257. doi: 10.1016/j.seizure.2019.08.012.
- Holmes GL. Drug Treatment of Progressive Myoclonic Epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2020;22(2):149–164. doi: 10.1007/s40272-019-00378-y.
- Hainque E, Blancher A, Mesnage V, Rivaud-Pechoux S, Bertrand A, Dupont S, Navarro V, Roze E, Gourfinkel-An I, Apartis E. A clinical and neurophysiological motor signature of Unverricht-Lundborg disease. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(1–2):56–65. doi: 10.1016/j.neurol.2017.06.005.
- Zutt R, Elting JW, Tijssen MAJ. Tremor and myoclonus. *Handb Clin Neurol*. 2019;161:149–165. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00046-1.
- Бобылова МЮ, Некрасова ИВ, Ильина ЕС, Кваскова НВ. Миоклонус у детей: дефиниции и классификации, дифференциальный диагноз, принципы терапии (лекция). *Русский журнал детской неврологии*. 2014;9(2):32–41. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-32-41. [Bobylova MYu, Nekrasova IV, Ilyina ES, Kvaskova NV. [Myoclonus in children: definitions and classifications, differential diagnosis, approaches to therapy (a lecture)]. *Russian Journal of Child Neurology*. 2014;9(2):32–41. Russian. doi: 10.17650/2073-8803-2014-9-2-32-41.]



7. OMIM. #254800. Myoclonic epilepsy of Unverricht and Lundborg [Internet]. Available from: <https://mirror.omim.org/entry/254800?search=Lundborg%20disease&highlight=disease%20Lundborg>.
8. Crespel A, Ferlazzo E, Franceschetti S, Genton P, Gouider R, Kälviäinen R, Korja M, Lehtinen MK, Mervaala E, Simonato M, Vaarmann A. Unverricht-Lundborg disease. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):28–37. doi: 10.1684/epd.2016.0841.
9. Sipilä JOT, Hyppönen J, Kytö V, Kälviäinen R. Unverricht-Lundborg disease (EPM1) in Finland: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2020;95(23):e3117–e3123. doi: 10.1212/WNL.00000000000010911.
10. Lasek-Bal A, Lukasiak M, Żak A, Sulek A, Bosak M. Unverricht-Lundborg disease: Clinical course and seizure management based on the experience of polish centers. *Seizure*. 2019;69:87–91. doi: 10.1016/j.seizure.2019.04.008.
11. Kälviäinen R, Khyuppenen J, Koskenkorva P, Eriksson K, Vanninen R, Mervaala E. Clinical picture of EPM1-Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*. 2008;49(4):549–556. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01546.x.
12. Canafoglia L, Ferlazzo E, Michelucci R, Striano P, Magaudda A, Gambardella A, Pasini E, Belcastro V, Riguzzi P, Fanella M, Granata T, Beccaria F, Trentini C, Bianchi A, Aguglia U, Panzica F, Franceschetti S. Variable course of Unverricht-Lundborg disease: Early prognostic factors. *Neurology*. 2017;89(16):1691–1697. doi: 10.1212/WNL.0000000000004518.
13. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*. 2006;47(5):860–866. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00553.x.
14. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, Trinka E, O'Brien TJ, Laurenza A, Patten A, Bibbiani F. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 2015;85(11):950–957. doi: 10.1212/WNL.0000000000001930.
15. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, Di Gennaro G, D'Aniello A, Verrotti A, Marrelli A, Ricci L, Lanzone J, Di Lazzaro V, Bilo L, Coppola A. Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol*. 2021;12:630366. doi: 10.3389/fneur.2021.630366.
16. Ben-Menachem E, Baulac M, Hong SB, Cleveland JM, Reichel C, Schulz AL, Wagener G, Brandt C. Safety, tolerability, and efficacy of brivaracetam as adjunctive therapy in patients with focal seizures, generalized onset seizures, or Unverricht-Lundborg disease: An open-label, long-term follow-up trial. *Epilepsy Res*. 2021;170:106526. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106526.
17. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multi-centre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):344–348. doi: 10.1136/jnnp.64.3.344.
18. Genton P, Guerrini R, Remy C. Piracetam in the treatment of cortical myoclonus. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32 Suppl 1:49–53. doi: 10.1055/s-2007-979237.
19. Fedi M, Reutens D, Dubeau F, Andermann E, D'Agostino D, Andermann F. Long-term efficacy and safety of piracetam in the treatment of progressive myoclonus epilepsy. *Arch Neurol*. 2001;58(5):781–786. doi: 10.1001/archneur.58.5.781.
20. Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, Stack AM, Bilic S, Nikkhah G, Vesper J. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood – report of five cases. *Epilepsia*. 2011;52(3):489–496. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02884.x.

The Unverricht-Lundborg disease as a part of the progressive myoclonic epilepsies syndrome

E.D. Belousova¹

The progressive myoclonic epilepsies syndrome (PME) is a heterogeneous group of genetic disorders characterized by myoclonus, progressive motor and cognitive abnormalities, sensory and cerebellar symptoms, abnormal slowing of the basic bioelectrical activity at electroencephalography, and normal cognitive functions and normal development of the patient before manifestation of the disease. Generalized spike-wave complexes at electroencephalography have been also described as an obligatory symptom. The Unverricht-Lundborg disease is a distinct entity within the group with specific age at manifestation (7 to 13 years), as well as slow cognitive and motor decline with stabilization in the adult age. In 90% of the cases, the diagnosis is confirmed by identification of the expanded nucleotide duplicates in the *CSTB* gene. An adequately tailored anticonvulsant treatment can stabilize and improve the patient's

condition. The anticonvulsant therapy should not include sodium channel blockers. Valproate sodium is considered to be the main agent; it is usually combined with levetiracetam/zonisamide/topiramate/benzodiazepins. In the recent years, perampanel has been also used as a part of the combination treatment.

Key words: progressive myoclonic epilepsies, diagnostic criteria, Unverricht-Lundborg disease, anticonvulsant treatment

For citation: Belousova ED. The Unverricht-Lundborg disease as a part of the progressive myoclonic epilepsies syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(5):329–334. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-041.

Received 25 July 2022; revised 1 November 2022; accepted 10 November 2022; published online 21 November 2022

Elena D. Belousova – MD, PhD, Professor, Head of Department of Psychoneurology and Epileptology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3594-6974>
✉ Ul. Taldomskaya 2, Moscow, 125412, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 188 84 26.
E-mail: edbelous56@gmail.com

Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation