

Les épilepsies myocloniques progressives : mythe ou réalité ?

Pierre Genton, Michelle Bureau

Centre Saint-Paul, Marseille

Correspondance:
<piergen@aol.com>

MOTS-CLÉS : épilepsie, myoclonus, épilepsie myoclonique progressive

KEY WORDS: epilepsy, myoclonus, progressive myoclonus epilepsy

RÉSUMÉ – Les épilepsies myocloniques progressives (EMP) sont des maladies rares, et leur individualisation comme catégorie diagnostique et pronostique, bien qu'elle ait été reconnue par la dernière proposition de classification de la Ligue internationale contre l'épilepsie, peut sembler bien théorique à des cliniciens qui ont peu de chances d'en rencontrer dans leur pratique. Les EMP se définissent par l'association : 1) d'une épilepsie de type généralisé (bien que des crises focales soient possibles dans certaines étiologies), 2) d'un syndrome myoclonique souvent invalidant et 3) d'autres atteintes neurologiques (ataxie, démence, atteintes sensorielles), qui varient énormément en fonction de l'étiologie. Il s'agit en effet d'un groupe hétérogène de maladies répondant à des étiologies diverses. Leur prévalence varie en fonction du contexte ethnique et elles peuvent être relativement fréquentes sous certains climats, en raison de facteurs génétiques (isolat et/ou consanguinité, par exemple, pour les formes liées à une transmission récessive). Les anomalies génétiques et biochimiques responsables des EMP sont de mieux en mieux connues. Il faut, de nos jours, aborder le diagnostic des EMP de manière rationnelle, en tenant compte du contexte ethnique et génétique, de l'âge de survenue et du poids respectif des différents symptômes. Des outils thérapeutiques originaux sont en cours de développement et les traitements purement symptomatiques disponibles actuellement sont efficaces s'ils sont bien utilisés. Il est donc possible de reconnaître les EMP comme un groupe de maladies s'exprimant préférentiellement soit par une épilepsie, soit par un mouvement anormal, soit encore par des symptômes neurologiques ou cognitifs, et de prendre en charge ces affections rares de manière logique et globale.

ABSTRACT – Progressive myoclonus epilepsies between myth and reality

The progressive myoclonus epilepsies (PME) are rare diseases and many clinicians, who have only few opportunities to encounter such patients, may think of them as mythical. However, the category of PME has been retained by the latest classification scheme proposal of the International League Against Epilepsy. PMEs are defined by 1) generalized epileptic seizures (focal seizures may also occur in certain etiologies), 2) a sometimes invalidating myoclonus, and 3) other neurological symptoms (ataxia, dementia, sensory deficits) that vary according to etiology. Indeed, PMEs are a heterogenous group of conditions, with diverse etiologies. Their prevalence varies according to the ethnic context, and PMEs may appear as fairly frequent in some settings, because of genetic factors (isolate and/or inbreeding, for instance, in PMEs with recessive inheritance). The genetic and biochemical mechanisms underlying PMEs are increasingly recognized. We must nowadays follow a logical diagnostic scheme that will take into account the ethnic and genetic context, the age at onset of

symptoms and the respective weight of symptoms. New therapeutic approaches are under development, and the available purely symptomatic treatments can be used to best possible effect. It is thus possible to recognize PME as a group of conditions appearing either as epilepsy, or as a movement disorder, or still under the mask of various neurological or cognitive symptoms. It is also possible to organize a logical, comprehensive care for patients with PME.

La relative rareté des épilepsies myocloniques progressives (EMP), qui représentent moins de 1 % de l'ensemble des épilepsies, et leur présentation clinique spécifique, mais souvent déroutante [1-4], fait que leur diagnostic est parfois évoqué à tort, souvent méconnu et presque toujours difficile à confirmer. Bien qu'une littérature abondante soit encore consacrée aux EMP, il est tentant, pour la plupart des cliniciens de l'épileptologie, de considérer que l'on investit beaucoup d'énergie dans un mythe bien éloigné de la réalité pratique.

Pourtant, la récente proposition de refonte de la Classification internationale des épilepsies [5] confirme le groupe des EMP comme une catégorie diagnostique utile dans la liste des syndromes épileptiques. Il est également certain que la rareté des EMP est relative, car il existe des conditions dans lesquelles ces maladies peuvent devenir relativement fréquentes : c'est le cas de certains isolats humains avec consanguinité, pour les affections à transmission autosomique récessive, et l'on peut chercher à dater l'introduction dans de telles populations du premier gène muté (vers 1750 chez les Français de souche émigrés à La Réunion, pour la maladie d'Unverricht-Lundborg, selon des travaux récents) [6, 7]. C'est également le cas de certaines maladies pour lesquelles un gène muté peut être fréquent dans certaines populations, mais rarissime ailleurs : un tableau d'atrophie dentato-rubro-pallidoluysienne (DRPLA) a été ainsi décrit au Japon, en raison d'une incidence relativement élevée, avant d'être reconnu sous d'autres climats, en particulier en France [8, 9].

Les EMP sont donc bien une réalité et nous voulons rappeler dans cette courte mise au point les conditions d'un diagnostic rationnel de ces affections. Nous rappelons, dans le *tableau I*, la fréquence relative des EMP dans l'expérience du centre Saint-Paul, à Marseille : cette « prévalence » est caractéristique d'un recrutement méditerranéen et l'expérience de centres scandinaves ou japonais serait, bien entendu, bien différente.

Cadre clinique

Le terme d'EMP recouvre une réalité hétérogène, sur le plan clinique comme sur les plans neurophysiologique et étiologique. L'élément caractéristique de l'EMP est cependant représenté par une constellation de symptômes, en particulier de crises épileptiques et de myoclonies, avec la notion de progression/aggravation. On peut donc définir

Tableau I. L'expérience du centre Saint-Paul, Marseille, dans le domaine des épilepsies myocloniques progressives.

Ces patients ont été vus sur une période de 45 années, entre 1960 et 2004, et représentent moins de 1 % des patients évalués (et ce, malgré la concentration des cas d'EMP liée à l'intérêt spécifique porté à ces maladies dans l'établissement). Les cas non diagnostiqués correspondent à des observations anciennes, qui n'ont pu bénéficier des moyens modernes d'exploration.

Céroïde-lipofuscinoses (Batten)	15
– infantile tardive (Jansky-Bielchowsky)	10
– juvénile (Spielmeyer-Vogt)	2
– adulte (Kuf)	3
MERRF	2
Gaucher de type III	1
Maladie de Lafora	40
Maladie d'Unverricht-Lundborg	63
DRPLA	2
Autres/non classés	10
Total	133

les EMP, selon un consensus mis au point il y a plus de 10 ans [10] comme un groupe d'affections progressives caractérisées par la coexistence de crises épileptiques et d'un syndrome myoclonique.

On peut tenter de préciser les diverses composante de l'EMP :

– Les crises épileptiques sont typiquement de type généralisé, avec des crises tonico-cloniques (CGTC), des crises myocloniques (CGM), mais aussi, selon l'étiologie, des absences atypiques et des crises focales (par exemple, des crises occipitales dans la maladie de Lafora).

Les myoclonies constituent un symptôme permanent, donc accessible à l'examen clinique. Il s'agit de myoclonies d'action (déclenchées ou aggravées par le mouvement ou la préparation du mouvement), soit massives (bilatérales et globalement symétriques), soit parcellaires ou fragmentaires.

– Une atteinte neurologique ou sensorielle peut être associée aux crises et aux myoclonies, elle varie en fonction de l'étiologie et contribue à la sévérité de la maladie. Une régression intellectuelle évoluant vers la démence est constatée dans toutes les EMP caractérisées par une atteinte diffuse des neurones corticaux, l'évolutivité est en général rapide. Une ataxie est également très fréquente,

peu spécifique dans ce contexte, souvent masquée par l'intensité des myoclonies qui rendent la station debout ou la marche difficiles. L'atteinte sensorielle est le plus souvent visuelle, elle peut être « fonctionnelle » (en cas de crises occipitales dans la maladie de Lafora, avec des amauroses transitoires) ou « organique », par atteinte rétinienne (céroïde-lipofuscinoses), corticale ou mixte.

On peut aussi essayer de distinguer deux groupes principaux d'EMP, en fonction de la nature des lésions anatomopathologiques :

– d'une part les maladies de surcharge, caractérisées par la présence, au niveau des cellules nerveuses et éventuellement d'autres tissus, d'un matériel aberrant dans sa quantité et sa répartition ; de telles maladies sont souvent diagnostiquées par des examens cyto- ou histologiques, c'est le cas des céroïde-lipofuscinoses (CLF), par exemple ;

– d'autre part, les maladies que l'on pourrait qualifier d'« abiotrophiques », caractérisées par une disparition progressive de certains réseaux neuronaux, par un mécanisme d'apoptose ou de mort cellulaire qui ne passe pas par une surcharge anatomique, mais par un déficit fonctionnel ; c'est le cas de la maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL) ;

– dans certaines EMP, les mécanismes semblent mixtes, car la surcharge, que l'on peut mettre en évidence par les méthodes anatomopathologiques appropriées, n'explique pas la dégénérescence cellulaire ; c'est le cas de la maladie de Lafora (ML), par exemple.

Enfin, la transmission génétique de ces maladies est variable :

– dans la plupart des cas, il s'agit de maladies à transmission autosomique récessive ;

– certaines affections ont au contraire une transmission dominante ou une transmission maternelle, liée à l'ADN mitochondrial ;

– enfin, certaines pathologies très rares, comme la maladie de Kuf, peuvent apparaître de manière sporadique, qu'il s'agisse d'une mutation *de novo* ou d'un autre mécanisme.

Le *tableau II* résume les caractéristiques génétiques des EMP les mieux connues.

Éléments cliniques du diagnostic

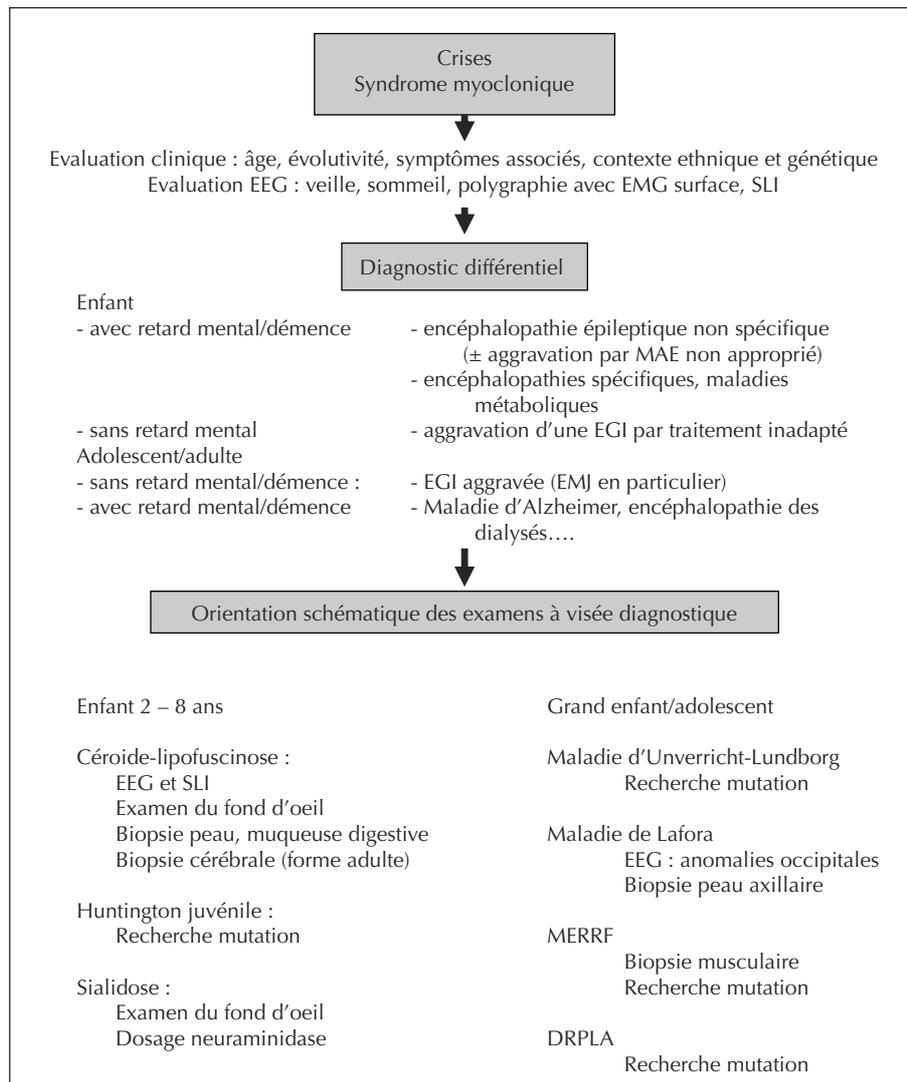
Une bonne évaluation du tableau clinique présenté par un patient donné peut orienter d'emblée vers un diagnostic spécifique. Le terrain (âge de début, contexte familial, mais surtout origine ethnique ou géographique) est un élément primordial pour le diagnostic (*tableau III*). Pour une description détaillée des EMP, le lecteur se rapportera à un travail synthétique récent [3] et aux références qui y sont citées.

Le **syndrome myoclonique** domine la présentation clinique dans la plupart des cas, mais peut rester au second plan, derrière les crises épileptiques (en début d'évolution) ou derrière les signes de détérioration cognitive ou les symptômes sensoriels, en particulier visuels, dans la maladie de Lafora [11], ou les céroïde-lipofuscinoses. Les myoclonies sont souvent maximales le matin au lever, gênent (en raison de leur provocation par le mouvement) tous les gestes de la vie quotidienne, y compris la parole qui peut devenir hachée, explosive. Elles sont massives, pouvant entraîner une chute, ou segmentaires (*figure 1*) et focales, arythmiques, asynchrones, asymétriques augmentées par le stress, le mouvement ou sa préparation, surtout par le

Tableau II. Mécanismes génétiques des épilepsies myocloniques progressives.
AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; Mit : mitochondrial.

Maladie	Mode	Dénomination du gène	Localisation	Mécanisme connu
Maladie d'Unverricht-Lundborg	AR	EPM1 – 21q22.3 (cystatine B)		Expansion CCCC GCCCGCCG et mutations ponctuelles
				Autre gène possible
Maladie de Lafora	AR	EMP2A - 6q23-q25 (laforine)		20 % non liés
				2 ^e localisation identifiée
MERRF	Mit.		DNA mitochondrial	mutation A8344G le plus souvent
Sialidose	AR	6p21.3 a-N-acétyl neuraminidase		Mutations variables
Galactosialidose	AR	20q13 déficit associé en β-galactosidase		Mutations variables
Céroïde-lipofuscinoïse infantile tardive	AR	CLN2 11p15.5		Nombreuses variantes...
		CLN5 13q21.1-q32		
		CLN6 15q21-q23		
Céroïde-lipofuscinoïse juvénile	AR	CLN3 - 16S298		
Huntington juvénile	AD	4p16 (huntingtine)		Expansion CAG
DRPLA	AD	12p13 (atrophine)		Expansion CAG
Gaucher type III	AR	1q21 b-glucocérébrosidase		Mutations variables

Tableau III. Schéma diagnostique pour une épilepsie myoclonique progressive (adapté d'après Genton et Bureau [4])



EMJ : épilepsie myoclonique juvénile ; MAE : médicaments antiépileptiques.

lever, l'initiation de la marche. Elles ont une localisation faciale préférentielle dans la sialidose. Elles disparaissent ou s'atténuent fortement pendant le sommeil, pour s'exacerber lors des éveils. Elles sont le principal facteur d'invalidité dans la MUL, où elles représentent pratiquement le seul symptôme résiduel à la phase d'état.

Les crises tonico-cloniques ou clono-tonico-cloniques sont constantes. Des absences atypiques, des crises cloniques peuvent également se voir dans la plupart des EMP. Des crises unilatérales peuvent survenir ; les crises focales, en particulier occipitales, sont caractéristiques de la maladie de Lafora [12].

La démence est caractéristique de certaines étiologies, par son intensité et sa progressivité. Elle est absente dans la MUL, dans l'épilepsie myoclonique adulte bénigne [13]

(affections dans lesquelles l'atteinte corticale est minime ou absente sur le plan neuropathologique), est variable dans le *myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers* (MERRF) [14], les sialidoses et la maladie de Gaucher, mais est un signe majeur dans la maladie de Lafora [15] et dans la plupart des céroïde-lipofuscinoses.

Les symptômes neurologiques et sensoriels sont très variables en fonction de l'étiologie et du stade d'évolution de la maladie. Une ataxie, souvent difficile à apprécier en raison de l'intensité des myoclonies, est quasi-constante. Les troubles sensoriels sont plus spécifiques : épisodes de cécité corticale dans la maladie de Lafora, liés souvent à des crises occipitales, cécité progressive dans la plupart des céroïde-lipofuscinoses, en raison de dépôts rétinien, surdité ou atteinte plurisensorielle dans le MERRF. Une

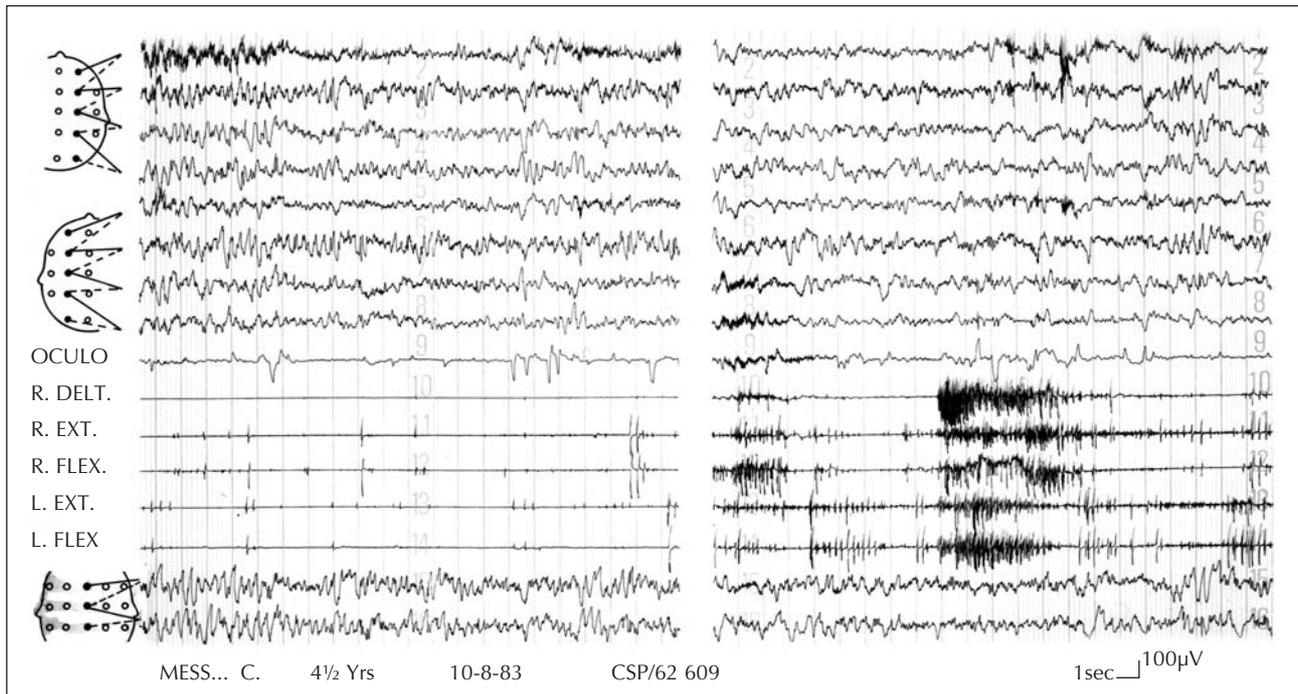


Figure 1. Fille de 4 ans et demi atteinte d'une forme infantile tardive de céréoïde-lipofuscinoïse. À gauche : EEG au repos montrant une activité de fond globalement ralentie et de rares pointes ondes (PO) sur les régions centrales et le vertex. Sur la polygraphie existence de myoclonies segmentaires, asynchrones sur les muscles des membres supérieurs ; certaines semblent être en relation avec les PO. À droite : myoclonus d'action déclenché par un mouvement des deux membres supérieurs, l'activité tonique est parasitée par les myoclonies.

atteinte musculaire peut également être rencontrée dans le MERRF. Des anomalies spécifiques orientent vers certaines étiologies : hépatosplénomégalie possible dans la maladie de Gaucher (type III), tache rouge cerise au fond d'œil ou *cherry-red spot* [15] dans la sialidose. La présentation générale des patients peut être évocatrice. Une petite taille est constatée dans la galactosialidose, associée aussi à une grossièreté des traits du visage. Une baisse importante de l'état général, avec maigreur, est souvent constatée dans le MERRF. L'atteinte rénale (souvent au stade de la dialyse au moment du diagnostic de l'EMP) est caractéristique du syndrome EMP-insuffisance rénale.

L'évaluation neurophysiologique montre dans plupart des EMP, au moins en début d'évolution, l'existence de potentiels somato-sensitifs géants, qui peuvent s'atténuer au cours de l'évolution. L'EEG montre une importante altération, évolutive, de l'activité de fond dans les maladies cliniquement évolutives. Certaines anomalies sont évocatrices, si elles sont de localisation postérieure, d'une maladie de Lafora (*figure 2*), d'autres sont localisées sur la région du vertex et ont été décrites par Tassinari *et al.* [16] dans la maladie d'Unverricht-Lundborg (*figure 3*), mais elles peuvent également s'observer dans d'autres types de myoclonus d'action. La photosensibilité est présente dans de nombreuses formes d'EMP se traduisant soit par des

décharges de pointe-ondes ou polypointe-ondes généralisées lors de la SLI accompagnées de myoclonies massives, soit par une réponse coup par coup aux fréquences lentes, très caractéristique des céréoïde-lipofuscinoïses, des formes infantiles tardives aux formes adultes.

Hierarchie des examens à visée diagnostique

Le diagnostic de la forme d'EMP repose sur la conjonction d'une description clinique exhaustive, d'une bonne connaissance du contexte génétique, ethnique et géographique et de l'évolutivité des symptômes. Il faut bien entendu souligner que les différents moyens du diagnostic peuvent être utilisés pour le conseil génétique ou dans le dépistage anténatal.

La place des **explorations neuropathologiques** à visée étiologique a beaucoup diminué, notamment celle des examens les plus agressifs (biopsie cérébrale en particulier). Dans la maladie de Lafora, la mise en évidence des corps amyloïdes est possible dans une biopsie de peau [17] réalisée dans le creux axillaire, riche en glandes sudoripares (les anomalies sont particulièrement visibles au niveau des cellules des canaux excréteurs). On peut mettre en évidence des lymphocytes vacuolisés (et les analyser par microscopie électronique) dans les céréoïde-

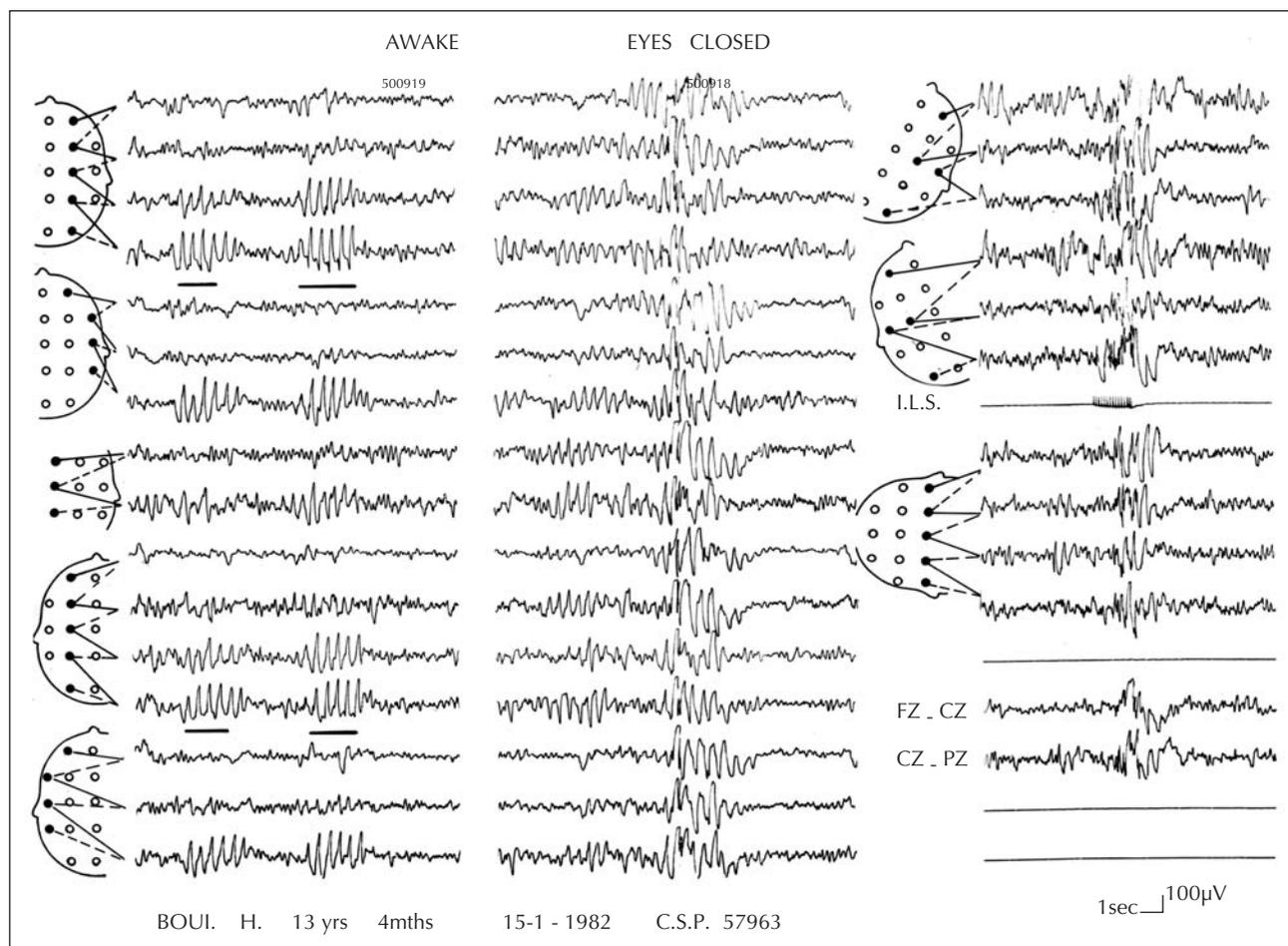


Figure 2. Fille de 13 ans 4 mois présentant une maladie de Lafora. À gauche : à la veille (awake) bouffées de pointes au niveau des régions postérieures des deux hémisphères. Au milieu : à la fermeture des yeux (eyes closed) apparition d'une bouffée de PO dégradées diffuses. À droite : la SLI déclenche une bouffée de polyPO à prédominance postérieure.

lipofuscinoses. Dans le MERRF, la mise en évidence des fibres musculaires « déchiquetées » nécessite une biopsie musculaire, qui peut cependant être faussement normale ou peu altérée. Un cas particulier est représenté par la forme adulte de céréoïde-lipofuscinoïse (maladie de Kuf), se présentant de manière sporadique, avec une atteinte histologique limitée au SNC : une biopsie cérébrale sera souvent indispensable pour le diagnostic.

Les **explorations biochimiques** restent utiles dans la mise en évidence des déficits enzymatiques. Elles s'avèrent difficiles et souvent trompeuses dans les pathologies mitochondriales comme le MERRF [18].

Les **explorations génétiques** sont primordiales, car elles confirment aisément le diagnostic, dans la maladie d'Unverricht Lundborg, l'atrophie dentato-rubro-pallidoluysienne, la forme juvénile de la chorée de Huntington, le MERRF [19] (et les autres mitochondriopathies), l'épilepsie myoclonique familiale bénigne de l'adulte [20], et dans certaines autres affections. Nos connais-

sances dans ce domaine ont bien progressé pour la maladie de Lafora [21, 22], mais 20 % des patients ne présentent pas de mutation identifiable sur les deux sites connus et le diagnostic peut rester clinique et neuropathologique dans ces cas.

Conclusions

Les EMP existent et représentent, en raison de leur rareté, mais aussi de leur sévérité globale, un challenge diagnostique (avant de constituer un défi thérapeutique). Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections dont la présentation clinique peut être considérée comme typique, souvent spectaculaire, parfois trompeuse. Il faut à la fois certaines connaissances, mais aussi du bon sens, pour établir une hiérarchie rationnelle des explorations complémentaires : le *tableau III* résume l'attitude clinique pratique à observer pour le diagnostic des EMP de l'enfant et de l'adolescent. L'obtention d'un diagnostic étiologique précis est utile

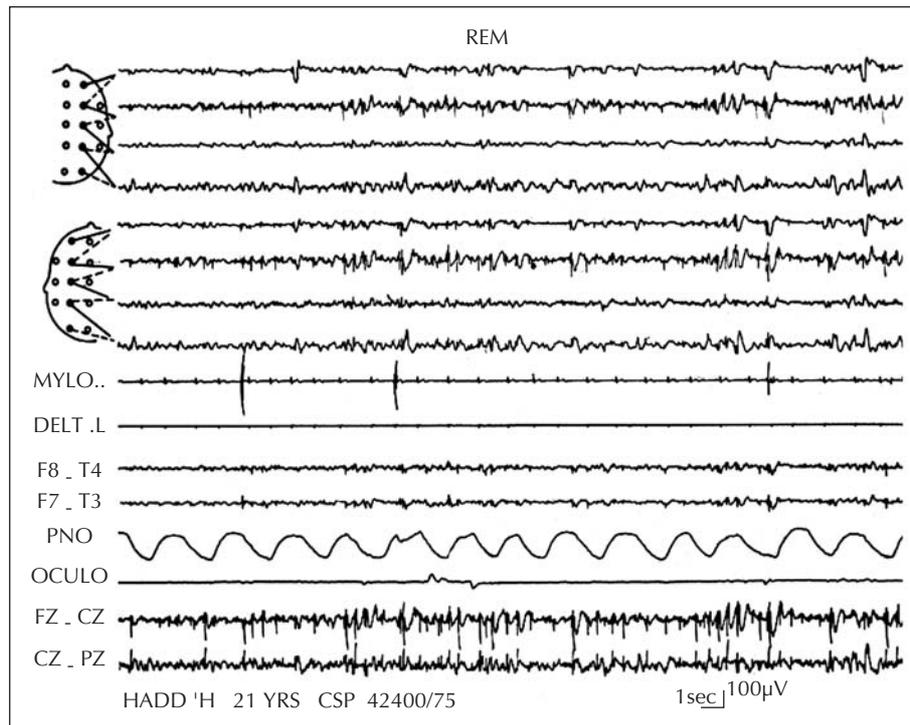


Figure 3. Homme de 21 ans ayant une maladie d'Unverricht-Lundborg. Apparition pendant la PMO (REM) de pointes et poly-pointes rapides autour du vertex et des régions centrales.

pour l'établissement du pronostic, pour l'organisation globale de la prise en charge, sans oublier le conseil génétique familial. □

Références

- Berkovic S, Andermann F, Carpenter S, Andermann E, Wolfe LS. Progressive myoclonus epilepsies : specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 296-305.
- Serratosa JM. The progressive myoclonic epilepsies. In : E. Wyllie, ed. *The treatment of epilepsy. Principles and practice*. Philadelphia : Lippincott, Williams and Wilkins, 2001 : 509-24.
- Genton P, Malafosse A, Moulard B, Rogel-Ortiz F, Dravet C, Bureau M, Roger J. Les épilepsies myocloniques progressives. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent (3^e édition)*. Eastleigh : John Libbey & Co 2002 : 407-30.
- Genton P, Bureau M. Les épilepsies myocloniques progressives dans la pratique épileptologique. *Epilepsies* 2003 ; 15 : 119-27.
- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : Report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001 ; 42 : 1-8.
- Moulard B, Darcel F, Mignard D, Jeanpierre M, Genton P, François Cartault F, et al. L'épilepsie myoclonique progressive de type Unverricht-Lundborg sur l'île de La Réunion. *Epilepsies* 2002 ; 14 : 99-106.
- Moulard B, Darcel F, Mignard D, Jeanpierre M, Genton P, Cartault F, et al. Founder Effect in patients with Unverricht-Lundborg disease on Reunion Island. *Epilepsia* 2003 ; 44 : 1357-60.
- Iizuka R, Hirayama K, Maehara K. Dentato-rubro-pallidolusian atrophy : a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984 ; 47 : 1288-98.
- Destee A, Delalande I, Vuillaume I, Schraen-Maschke S, Defebvre L, Sablonniere B. The first identified French family with dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 996-9.
- Marseille Consensus Group. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related diseases. *Ann Neurol* 1990 ; 28 : 113-6.
- Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. La maladie de Lafora. *Rev EEG Neurophysiol* 1978 ; 8 : 107-22.
- Roger J, Pellissier JF, Bureau M, Dravet C, Revol M, Tinuper P. Le diagnostic précoce de la maladie de Lafora. Importance des manifestations paroxystiques visuelles et intérêt de la biopsie cutanée. *Rev Neurol* 1983 ; 139 : 115-24.
- Okino S. Familial benign myoclonus epilepsy of adult onset : a previously unrecognized myoclonic disorder. *J Neurol Sci* 1997 ; 145 : 113-8.
- Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers (mitochondrial abnormalities). Disease entity or a syndrome ? *J Neurol Sci* 1980 ; 47 : 117-33.

14. Van Heycop Ten Ham MW, De Jager H. Progressive myoclonus epilepsy with Lafora bodies. Clinical-pathological features. *Epilepsia* 1963 ; 4 : 95-119.
15. Rapin I, Goldfisher S, Katzman R, Engel J, O'Brien JS. The cherry-red spot myoclonus syndrome. *Ann Neurol* 1978 ; 3 : 234-342.
16. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Grasso E, Roger J. Etude électroencéphalographique de la dyssynergie cérébelleuse myoclonique avec épilepsie (syndrome de Ramsay-Hunt). *Rev EEG Neurophysiol* 1974 ; 4 : 407-28.
17. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease : diagnosis by skin biopsy. *Neurology* 1981 ; 31 : 1564-8.
18. Bindoff LA, Desnuelle C, Birch-Machin MA, Pellissier JF, Serratrice G, Dravet C, *et al.* Multiple defects of the mitochondrial respiratory chain in mitochondrial encephalopathy (MERRF) : a clinical, biochemical and molecular study. *J Neurol Sci* 1991 ; 102 : 17-24.
19. Wallace DC, Shoffner JM, Lott MT, Hopkins LC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) : a mitochondrial tRNA^{Lys} mutation responsive to coenzyme Q10 (CoQ) therapy. *Neurology* 1991 ; 41 (Suppl. 1), 586S : 280.
20. Mikami M, Yasuda T, Terao A, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, *et al.* Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1. *Am J Hum Genet* 1999 ; 65 : 745-51.
21. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, *et al.* The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet* 1995 ; 9 : 1657-63.
22. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, *et al.* Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nature Genet* 1998 ; 2 : 171-4.