

Nadir Bir Olgu: Lafora Hastalığı

A Rare Case: Lafora Disease

Çağla TURAN,^a
 Şahinde Fazilet HIZ,^b
 Özgül ESEN ÖRE,^b
 Fidel Bayram İLTER^b

^aNöroloji Kliniği,
 Tekirdağ Çerkezköy İlçe Devlet Hastanesi,
 Tekirdağ, TÜRKİYE

^bNöroloji Kliniği,
 İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 İstanbul, TÜRKİYE

Received: 20.08.2018

Received in revised form: 06.11.2018

Accepted: 06.11.2018

Available online: 19.12.2018

Correspondence:

Çağla TURAN
 Tekirdağ Çerkezköy İlçe Devlet Hastanesi,
 Nöroloji Kliniği, Tekirdağ,
 TÜRKİYE/TURKEY
 caglaturan@hotmail.com

ÖZET Lafora hastalığı; atipik absans ve jeneralize tonik-klonik nöbetler, görsel halüsinasyonlar, miyoklonus ve progresif nörolojik dejenerasyonla karakterize otozomal resesif geçiş gösteren seyrek görülen bir progresif miyoklonik epilepsidir. Kognitif yıkım ve davranış bozuklukları, dizartri ve ataksi hastalığın erken bulgularındandır. Semptomlar genellikle geç çocukluk ve adölesan dönemde başlamaktadır. Bu sebeple başlangıçta Juvenil Miyoklonik Epilepsi ile karıştırılabilmektedir. Bu çalışmada, daha önce juvenil miyoklonik epilepsi tanısı ile izlem altında olan; kliniğimize dirençli nöbet, görsel halüsinasyon ve kognitif yıkım ile başvuran, patolojik incelemelerle Lafora hastalığı tanısı alan 26 yaşındaki bir kadın olgunun sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lafora hastalığı; miyoklonus; progresif miyoklonik epilepsi; kognitif bozukluklar

ABSTRACT Lafora disease is a rare autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy characterized by atypical absence and generalized tonic-clonic seizures, visual hallucinations, myoclonus and progressive neurologic degeneration. Cognitive and/or behavioral deterioration, dysarthria and ataxia are the early signs and symptoms of this disorder. The symptoms usually appear in late childhood or adolescence. Therefore at the beginning of the symptoms the disease may be misdiagnosed as juvenile myoclonic epilepsy. Herein we present a 26-year-old woman followed at different hospital with juvenile myoclonic epilepsy who was later admitted to our clinic with refractory seizures, visual hallucinations and cognitive deterioration. With pathological analysis Lafora disease confirmed.

Keywords: Lafora disease; myoclonus; progressive myoclonic epilepsy; cognitive disorders

Progresif miyoklonik epilepsiler (PME); seyrek görülen, sıklıkla otozomal resesif olarak kalıtım gösteren bir hastalık grubudur. Klinik olarak miyoklonik nöbetler, tonik klonik nöbetler, serebellar bulgular ve kognitif yıkım başta olmak üzere ilerleyici nörodejenerasyonla seyretmektedirler.¹ Sıklıkla çocukluk çağı ve adölesan dönemde başlangıç gösteren bu hastalık grubu, tüm epilepsilerin %1'inden azını oluşturmaktadır.² Lafora hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı, nöronal seroid lipofusinoz ve sialidozlar en sık izlenen PME'lerdir. Lafora hastalığı; nöbetler, görsel halüsinasyonlar (okspital nöbetler), ataksi ve kognitif yıkımla seyreden bir hastalık olup başlangıç yaşı ve EEG bulgularının benzerliği sebebiyle juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ile sıklıkla karışabilmektedir.³

OLGU SUNUMU

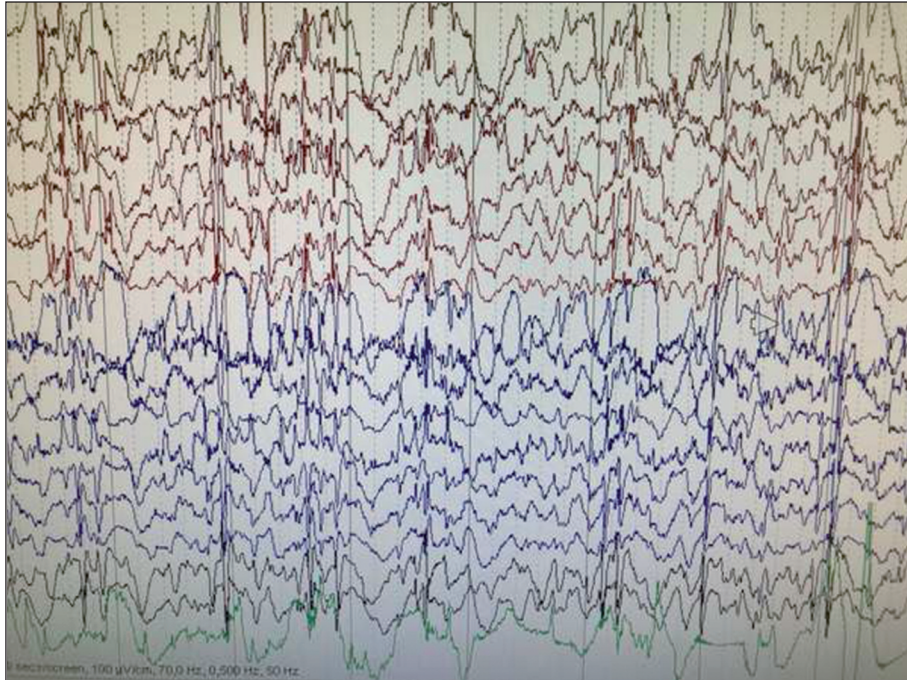
Yirmi altı yaşındaki kadın olgu, nöbet geçirme şikâyeti ile acilimize başvurdu. Öyküsünden; ilk kez 11 yaşında jeneralize tonik klonik nöbet geçirdiği, bu nöbetlere ek olarak dalmalarının ve özellikle kollarda belirgin ani sıçrayıcı hareketlerinin olduğu öğrenildi. Sıçramaların ışık ve ses gibi uyaranlarla artış gösterdiğini ifade etmekte idi. JME tanısı ile izlem altında olan ve farklı merkezlerde nöbet kontrolü sağlamak amacıyla çeşitli antiepileptik ilaç denenilen (valproik asit 900 mg/g, fenitoin 200 mg/g ve levetirasetam 1.000 mg/g tedavisi) olgu, nöbetlerinin devam etmesi üzerine ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı.

Normal spontan vajinal yol ile miadında doğan ve perinatal komplikasyon öyküsü olmayan olgunun; anne ve babasının 3. derece akraba olup, epilepsi tanısıyla takip edilen ağabeyinin 37 yaşında vefat ettiği, 15 yaşındaki kız kardeşinin de epilepsi tedavisi gördüğü öğrenildi. Her 3 kardeşin de nöbet tiplerinin birbirine benzediği bildirildi. Okul başarısının düşük olduğu öğrenilen olgunun, ilkökul boyunca birkaç kez sınıf tekrarı yaptığı ve okulu bırakmak zorunda kaldığı ifade edildi.

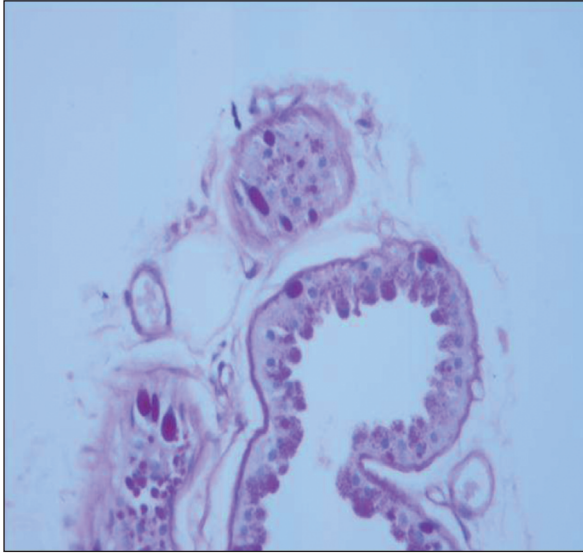
Nörolojik muayenesinde mental retarde görünümde olan olgunun, dört ekstremitte ve bilateral göz kapaklarında sık tekrarlayan miyoklonileri mevcuttu. Muayene sırasında kısmi koopere olan, zaman zaman ajite olduğu görülen olgu, görsel halüsinasyonlar tariflemekte idi. Kas gücü tam, duyu defisiti olmayan olguda kranial sinirler intakt saptandı. Derin tendon refleksleri normoaktif izlenen olguda serebellar testler becerikli idi. Göz dibi muayenesi normal bulundu.

Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, kan laktat, amonyak ve vitamin B₁₂ düzeyi normal bulundu. Kan ve idrar aminoasitleri, idrar organik asitlerinde özellik saptanmadı.

Epilepsi protokollü kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de patoloji izlenmedi. Tekrarlanan video elektroensefalografi (EEG) incelemesinde kooperasyon güclüğü sebebiyle fotik stimülasyon ve hiperventilasyon yaptırılmayan olguda; ağır ve yaygın organizasyon bozukluğuna ek olarak, miyoklonilerin eşlik ettiği jeneralize diken dalga deşarjlar saptandı (Resim 1).



RESİM 1: EEG: Yavaş zemin aktivitesine eşlik eden diken, multidiken dalgalar.



RESİM 2: 40Xbüyütmeye; PAS boyama.
Ter bezi duktusları içindeki PAS pozitif inklüzyon cisimleri.

Yapılan nöropsikolojik değerlendirmede IQ:46 olup orta derecede mental retardasyon belirlendi. Dirençli nöbetleri, bilişsel yıkımı ve görsel halüsinasyonları olması sebebiyle, olguda Lafora hastalığı düşünülerek kulak arkası ekrin ter bezlerinden biyopsi yapıldı. Sonucunda PAS pozitif Lafora cisimleri saptanan olguya Lafora hastalığı tanısı konuldu (Resim 2). Olgu ve diğer aile bireyleri için genetik analiz planlandı.

Olguda miyoklonileri artırabileceği düşünülerek kullandığı fenitoin tedavisi kesildi. Kullanmakta olduğu valproik asit ve levetirasetam tedavisine ilaç düzeyi sonuçlarına göre doz ayarlaması yapılarak devam edildi. Nöbet kontrolü sağlamak amacıyla tedaviye klonazepam 2 mg/g eklendi. İzleminde nöbetlerinin, görsel halüsinasyon ve ajitasyon tablosunun gerilemesi üzerine, nöroloji poliklinik kontrolü önerisiyle olgunun taburculuğu yapıldı.

TARTIŞMA

Dentatorubropallidolusian atrofi, miyoklonik epilepsi, ragged-red fibers, nöronal seroid lipofusinoz, sialidozlar, Lafora hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı PME tablosu ile seyredabilen hastalıklardır. Olgumuzda görsel halüsinasyonlar ve ağır kognitif yıkımın olması sebebiyle ön planda Lafora

hastalığı düşünülmüş olup; kan tetkiklerinin normal olması, kraniyal MRG'de özellik saptanmaması, göz dibi muayenesinde patoloji izlenmemesi, eşlik eden sistemik bulguların olmaması sebebiyle yukarıda sayılan diğer PME grubu hastalıklardan uzaklaşmıştır.

Lafora hastalığı; nöbetler, miyoklonus ve kognitif yıkım ile seyreden otozomal resesif bir hastalıktır.^{1,3} Başlangıç yaşı genelde 10-19 arasında değişmekle birlikte, 30 yaş gibi daha ileri yaşlarda başlangıç gösteren hastalarda bildirilmiştir.^{4,5} Hastalık jeneralize tonik-klonik ve atipik absans nöbetler, miyoklonus, görsel halüsinasyonlar, ataksi ve kognitif yıkımla seyretmektedir. Görsel halüsinasyonlar oksipital nöbetlere bağlı olabileceği gibi epileptik kökenli olmayan görsel halüsinasyonlar da görülebilmektedir.⁶ EEG'de sıklıkla diken/multidiken/diken-dalga komplekslerinin eşlik ettiği yavaş zemin aktivitesi izlenmektedir.⁷ Hastalık genellikle 10 yıl içerisinde ölümle sonuçlanmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi; başlangıç yaşı, erken dönemde miyoklonilerin tek bulgu olabilmesi, fotik duyarlılık ve EEG bulgularının benzerliği sebebiyle hastalık erken dönemde sıklıkla JME ile karışabilmektedir.³ Fakat ilerleyen dönemde ilaca direnç gelişmesi, EEG zemin aktivitesinde yavaşlama, eşlik eden kognitif yıkım ve ataksi bulguları, uygun tedaviye rağmen dirençli nöbetler PME'yi düşündürmelidir. Aile öyküsü bu hastalarda yol gösterici olup, kesin tanı için deri biyopsisi ve genetik analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Anne ve babanın akraba evliliği yapmış olması ve iki kardeşle daha benzer epileptik nöbetler olması olgumuzda genetik etiyojoloji olabileceğini düşündürmüştür.

Karbonhidrat metabolizmasındaki bir bozukluğa bağlı olarak geliştiği düşünülen bu hastalıkta nöronlar, kalp, kas, deri ve karaciğer dokularında Lafora cisimleri olarak adlandırılan anormal yapıdaki glikojenden oluşmuş PAS pozitif hücre içi inklüzyon cisimcikleri saptanmaktadır.³ Lafora cisimcikleri patognomik olmakla birlikte, hatalı örneklemeye bağlı yanlış negatif sonuçlar alınabilmektedir.^{8,9} Lafora cismi ekrin ve apokrin bez duktuslarında bulunduğu için, aksiller bölge örneklemeye için en uygun yerdir.¹⁰

Laforin ve Malin proteinleri tirozin fosfataz aktivitesi göstererek hücreden polisakkaritleri uzaklaştırmakla görevlidir. Otozomal resesif olarak kalıtılan bu hastalıktan 6. kromozomda lokalize Laforin proteinini kodlayan *EPM2A* ve Malin proteinini kodlayan *EPM2B* gen mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. Hastaların %80'inde bu iki gende mutasyon olduğu saptanmıştır.^{11,12} Bu sebeple *EPM2A* ve *EPM2B* gen mutasyonu saptanması tanıyı ekarte ettirmemektedir. *EPM2B* mutasyonu saptanan hastalarda prognoz daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.¹³

Lafora hastalığının kesin bir tedavisi olmakla birlikte erken dönemde valproat, fenobarbital, benzodiazepinler, pirasetam, levetirasetam ve zonisamid ile nöbet sıklığı azaltılabilmektedir. Karbamazepin, fenitoin, gabapentin, pregabalin ve lamotrijinden miyokloniyi artırabildiğinden tedavide bu ilaçlardan kaçınılmalıdır.^{1,3} İlaç tedavisine dirençli epileptik nöbetlerin varlığında tedavide vagal sinir stimülasyonu da denenebilmektedir.¹⁴

Günümüzde Lafora hastalığının tedavisi için çalışmalar devam etmektedir. "Lafora body" olarak da adlandırılan anormal glikojen yapılarının birikmesi ile oluşan bu hastalığın tedavisinde glikojen sentez inhibitörlerinin yararlı olabileceğini öngören çalışmalar mevcuttur.¹⁵ Hayvanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise 4-fenil bütirik asit ve metformin ile tedavi edilen farelerin beyinde pol-yubiquitin protein agregatları ve lafora cisimlerinin oluşumunun azaldığı saptanmış; bu tedavi ile nörodejenerasyonun engellendiği gösterilmiştir.¹⁶

Glikojen sentaz ve onun aktivatör proteini fosfatidilgliserolü inhibe etmek için ilgili mRNA'ya bağlanarak genin genetik mesajının kesilmesine yol açan antisens oligonukleotidler; CRISPR ve adeno ilişkili virüs 9 (AAV9) kullanarak hastalığa sebep olan genlerin değiştirilmesi; inaktive difteri toksini aracılığıyla amilaz enziminin beyne ulaştırılarak Lafora cisimlerinin yok edilmesi şeklinde pek çok tedavi yöntemi ise henüz deney aşamasındadır.¹⁷

Sonuç olarak, ilaç tedavisine dirençli miyoklonik nöbetleri olan hastalarda EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama saptanması, bilişsel yıkım, görsel halüsinasyon ve diğer nöbet türlerinin de tabloya eşlik etmesi hâlinde hastaların Lafora hastalığı açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Panayiotopoulos CP. Diseases frequently associated with epileptic seizures. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. 2nd ed. London: Springer, Oxfordshire; 2007. p.475-82.
2. Baykal B. [Progressive myoclonic diseases-Lafora disease]. Epilepsi 2008;14(1):17-51.
3. Striano P, Zara F, Turnbull J, Girard JM, Acklerley C, Cervasio M, et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type. Nat Clin Pract Neurol 2008;4(2):106-11.
4. Kaplan KJ, Nelson BL. Pathologic quiz case: myoclonic epilepsy and cognitive decline in a 19-year old man. Arch Pathol Lab Med 2003;127(4):e231-2.
5. Gökdemir S, Çağlayan H, Kızıltan M, Karaağaç N, Leblebici C, Yeni SN. Presentation of an unusual patient with Lafora disease. Epileptic Disord 2012;14(1):94-8.
6. Andrade DM, del Campo JM, Moro E, Minassian BA, Wennberg RA. Nonepileptic visual hallucinations in Lafora disease. Neurology 2005;64(7):1311-2.
7. Sathiah P, Gochhait D, Dehuri P, Subramanian H. Diagnosis of Lafora disease by skin biopsy. J Clin Diagn Res 2017;11(9):EJ01-2.
8. Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L, Striano P, Lohi H, Gennaro E, et al. Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. Epilepsia 2006;47(3):640-3.
9. Turnbull J, Kumar S, Ren ZP, Muralitharan S, Naranian T, Acklerley CA, et al. Lafora progressive myoclonus epilepsy: disease course homogeneity in a genetic isolate. J Child Neurol 2008;23(2):240-2.

10. Karimipour D, Lowe L, Blaivas M, Sachs D, Johnson TM. Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(5 Pt 1):709-12.
11. Singh S, Ganesh S. Lafora progressive myoclonus epilepsy: a meta-analysis of reported mutations in the first decade following the discovery of the EPM2A and NHLRC1 genes. *Hum Mutat* 2009;30(5):715-23.
12. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001;25(1):21-9.
13. Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L, Striano P, Lohi H, Gennaro E, et al. Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. *Epilepsia* 2006;47(3):640-3.
14. Mikati MA, Tabbara F. Managing Lafora body disease with vagal nerve stimulation. *Epileptic Disord* 2017;19(1):82-6.
15. Pederson BA, Turnbull J, Epp JR, Weaver SA, Zhao X, Pencea N, et al. Inhibiting glycogen synthesis prevents Lafora disease in a mouse model. *Ann Neurol* 2013;74(2):297-300.
16. Sánchez-Elexpuru G, Serratos JM, Sanz P, Sánchez MP. 4-phenylbutyric acid and metformin decrease sensitivity to pentylenetetrazol-induced seizures in a malin knockout model of Lafora disease. *Neuroreport* 2017;28(5):268-71.
17. Minassian BA. Post-modern therapeutic approaches for progressive myoclonus epilepsy. *Epileptic Disord* 2016;18(S2):154-8.