

Lafora Hastalığı ve Oksipital Lob Nöbetleri

Lafora Disease and Occipital Lobe Seizures: Case Report

Duygu ÇALIŞKAN,^a
Nihal OLGAÇ DÜNDAR,^b
Nermin KARAHAN,^c
Kemal Kürşat BOZKURT,^c
Julie TURNBULL,^d
Berge A. MINASSIAN^e

^aPedatri AD,
^bPatoloji AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta
^cÇocuk Nörolojisi BD,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, İzmir
^dProgram in
Genetics and Genome Biology,
^eDepartment of Paediatrics,
Division of Neurology,
The Hospital for Sick Children and
The University of Toronto,
Toronto, Ontario, Kanada

Geliş Tarihi/Received: 04.04.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 24.01.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nihal OLGAÇ DÜNDAR
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Çocuk Nörolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
nodundar@gmail.com

ÖZET Lafora hastalığı, otozomal resesif geçişli, geç çocukluk ya da adölesan dönemde başlayan bir ilerleyici miyoklonik epilepsi türüdür. Hastalar miyoklonik, tonik-klonik, oksipital nöbetler ve bilişsel işlevlerde azalma ile gelebilirler. İlerleyici miyoklonik epilepsi olgularının %10 kadarını oluşturmaktadır. Bu yazıda, kliniğimize siyah noktalar görme, okul başarısında düşme ve konuşmada yavaşlama nedeni ile başvuran, öncesinde tonik-klonik nöbetler nedeni ile dış merkezde takip edilen, cilt biyopsisinde Lafora cisimcikleri gösterilmesi ve *EMP2A* geninin ekzon 1 bölgesinde delesyon saptanması ile Lafora tanısı alan 14 yaşında erkek hasta tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Lafora hastalığı; miyoklonik epilepsiler; delirium, demans, amnestik, bilişsel bozukluklar; epilepsiler, parsiyel

ABSTRACT Lafora disease is an autosomal recessive type of progressive myoclonus epilepsy with onset in late childhood or adolescence. The first symptoms are usually myoclonic, tonic-clonic, occipital seizures, visual symptoms and decline in cognitive functions. Lafora disease accounts for 10% of patients with progressive myoclonic epilepsy. Here in we present a 14 year-old boy with tonic-clonic seizures followed at different hospital who was later admitted to our clinic with visual symptoms in the form of black spots, decline in school performance and deceleration of speech. The diagnosis was made with skin biopsy (showed the Lafora bodies) and genetic analysis (deletion of exon 1 in *EPM2A* gene).

Key Words: Lafora disease; myoclonic epilepsies; delirium, dementia, amnesic, cognitive disorders; epilepsies, partial

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2014;23(1):36-9

Progresif miyoklonik epilepsiler sıklıkla öncesinde normal olan çocukları etkileyen, gittikçe şiddetlenen myoklonus ve dirençli epilepsi ile karakterize, sıklıkla demansla sonuçlanan nörodejenerasyona yol açan bir hastalık grubudur. Progresif miyoklonik epilepsilerde genellikle gri cevher etkilenir. Görüntüleme yapıldığında yaygın serebral ve serebellar atrofi izlenmekle beraber beyaz cevherde etkilenme izlenmez.

Ağır seyirli bir miyoklonik epilepsi türü olan Lafora hastalığı tüm epilepsilerin %1'inden azını oluşturur. Poliglukozanlardan oluşan periodik asit shiff pozitif (PAS pozitif), Lafora inklüzyon cisimleri, hastalığa özgü olup santral sinir sisteminin akson ve dendritleri haricinde; kalp, retina, karaciğer ve ciltte de bulunur. Lafora hastalığı otozomal resesif kalıtım özelliği gösterir.

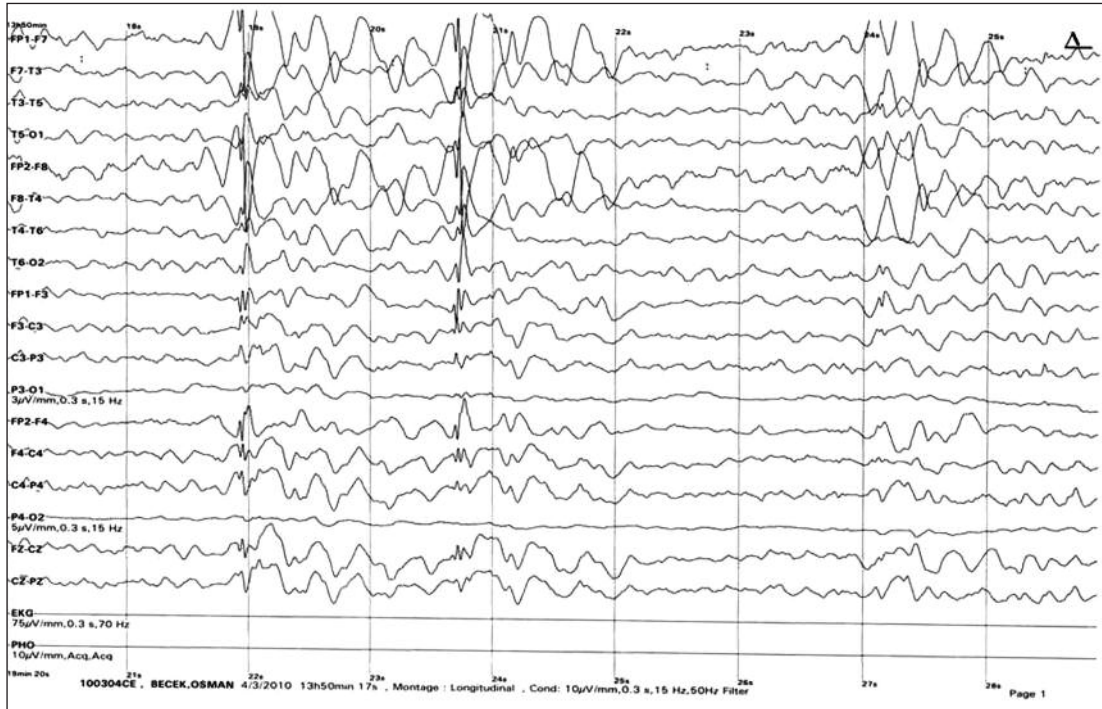
rir. Hastalığa özgü genler *EPM2A*, *NHLRC1* genleridir. İlk bulgular erken adolesan dönemde başlar ve genellikle miyoklonik, tonik-klonik, absans, atonik ve vizüel nöbetler görülür. Okul başarısında düşme ile başlayan ilerleyici mental yıkım karakteristiktir. Her iki cins eşit etkilenmektedir. Hastalık 5-10 yıl içinde ilerleme gösterir ve tedavisi nöbetleri önlemeye yöneliktir.¹ Bu yazıda, jeneralize tonik-klonik (JTK) nöbetleri ile başka bir merkezde izlenirken, görsel nöbetlerin ve mental yıkımın gelişmesi nedeniyle bölümümüze başvuran, Lafora hastalığı tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Sekiz aydır olan JTK nöbetleri nedeni ile dış merkezde valproat ve lamotrijin başlanan 16 yaşındaki erkek olgu, yakınmalarına siyah noktalar görme eklenmesi ve nöbetlerinin artması üzerine pediatrik nöroloji polikliniğine başvurdu. Öyküsünden, hareketlerinin ve konuşmasının yavaşladığı, okul başarısının düştüğü öğrenildi. Öz geçmişinde özellik yoktu. Soy geçmişinden, anne baba arasında akrabalık olmadığı fakat aynı köyden oldukları, diğer iki kardeşin sağlıklı olduğu öğrenildi.

Fizik muayenesinde kilo ve boy persentilleri, sistem muayene bulguları doğaldı. Nörolojik muayenesinde bilinci açıktı, apatisi vardı, sorulara anlaşılır fakat çoğunlukla anlamsız yanıtlar veriyordu. Hareketlerinde yavaşlama ve yazısında bozulma vardı. Derin tendon refleksleri normaldi ve patolojik refleksleri yoktu. Hastanın tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek işlev testleri normaldi. Çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesi normal bulundu. Elektroensefalografi (EEG) incelemesinde, oksipital bölgede epileptik aktivite ve zemin aktivitesinde belirgin yavaşlama saptandı. Kullandığı ilaçlara rağmen nöbetlerinin devam etmesi sonucu tedaviye levetirasetam eklendi ve lamotrijin azaltarak kesilmeye başlandı. Hastanın izlemi sırasında miyoklonik nöbetlerinin geliştiği görüldü. Bunun üzerine tekrarlanan uyanıklık EEG'sinde, ensefalopatinin devam ettiği ve jeneralize diken dalga aktivitesinin geliştiği saptandı (Resim 1). Hastanın nöbetlerinde, levetirasetamın arttırılması ve lamotrijinin de kesilmesi sonucu belirgin azalma oldu.

Miyoklonik ve görsel nöbetler, ilerleyici mental yıkım ve EEG bulguları ile olgu değerlendiril-



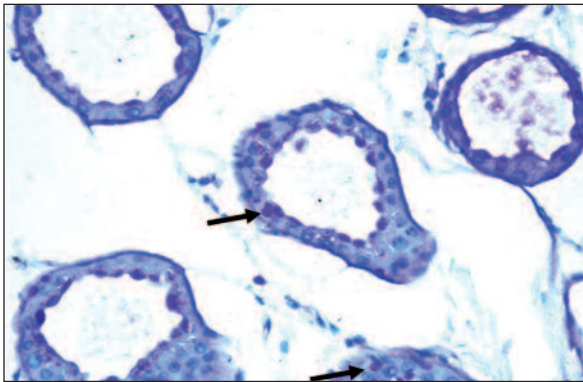
RESİM 1: Uyanıklık EEG'sinde yaygın zemin ritmi yavaşlaması ve jeneralize diken-dalga aktivitesi.

diğinde Lafora hastalığı ön tanı olarak düşünüldü. Koltuk altı ter bezlerinden alınan biyopside PAS pozitif Lafora cisimcikleri görülmesi ve yapılan genetik analizinde *EMP2A* geninin ekzon 1 bölgesinde delesyon saptanması üzerine hastaya Lafora hastalığı tanısı konuldu (Resim 2).

TARTIŞMA

Progresif miyoklonik epilepsiler otozomal resesif, dominant ve mitokondriyel sitopatiler olarak karşımıza çıkabilir. Otozomal resesif progresif miyoklonik epilepsiler patogenetik olarak iki ana gruba ayrılırlar; non-lizozomal olanlara Lafora hastalığı, lizozomal olanlara Unverricht-Lundborg hastalığı, aksiyon myoklonusu renal yetmezlik sendromu nöronal seroid lipofuksinozis, sialidoz ve Gaucher hastalığı örnek verilebilir. Otozomal dominant progresif miyoklonik epilepsiler dentrorubropalidoluysian atrofinitin (DRPLA) bir türü olarak kabul edilebilir. Progresif miyoklonik epilepsiler mitokondriyel sitopatilerin çeşitli formlarında da ortaya çıkabilir.²

Bu olguda olduğu gibi oksipital lob nöbetleri ile gelen hastada bilişsel kötüleşme de mevcut ise miyoklonik nöbetler gözlenirse bile Lafora hastalığı akla gelmelidir. Lafora hastalığı, ilk kez 1911 yılında Lafora ve Glueck tarafından tanımlanan miyoklonik epilepsilerin ölümcül seyirli bir formudur.¹ En sık Akdeniz ülkelerinde görülmektedir ve ülkemizde akraba evliliği nedeni ile görece olarak sık rastlanmaktadır.



RESİM 2: Ter bezi duktusları içinde PAS pozitif Lafora cisimcikleri (siyah oklar).

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/pediatric-dergisi/1300-0381/>)

Lafora hastalığının ilk bulguları, erken adölesan dönemde yaygın tonik-klonik kasılmalar veya görsel nöbetlerle başlayabilir. Gökdemir ve ark., 30 yaş gibi daha ileri yaşlarda JTK nöbetlerle başlayıp sonrasında miyoklonik atımların eklendiği olgu bildirmiştir.³

Miyoklonik nöbetler ile gelen olguları diğer iyi seyirli miyoklonik epilepsilerden ayırmak güçtür. Özellikle başlangıç yaşı benzerliği nedeniyle daha sık görülen iyi seyirli juvenil miyoklonik epilepsi ile karışabilir.⁴ Ancak EEG’de yavaş zemin aktivitesi görülmesi, anti epileptik ilaçlarla tedaviye direnç, diğer nöbet tiplerinin (görsel aura, kompleks parsiyel veya absans gibi) varlığı, bilişsel bozulma ve bulguların hızlı ilerlemesi ilerleyici miyoklonik epilepsi şüphesini doğurur.^{4,5} Özellikle adölesan dönemde bu bulgular Lafora hastalığını düşündürür. Öncesinde nöromotor gelişimi ve mental durumu normal olan 14 yaşındaki olguda, başlangıçta JTK, sonrasında oksipital lob kaynaklı görsel nöbetler ve ilerleyici bilişsel yıkım ve izleminde miyoklonik nöbetler gelişmiştir. Lafora hastalarında, EEG’de zemin aktivitesinde yavaşlama, alfa ritminin kaybolması, jeneralize diken dalga, çoklu diken dalga boşalmaları ve oksipital bölge anormallikleri izlenmektedir.¹ Buradaki olgunun EEG incelemesinde de, önce oksipital bölgede epileptik aktivite varken, miyoklonik nöbetlerin ortaya çıkması ile jeneralize diken dalga aktiviteleri izlenmiştir. Her iki EEG’de de zemin ritminde yavaşlama ve ensefalopati ile uyumlu bulguların olması, olguda Lafora hastalığını düşündürmüştür.

Hastalığın karbonhidrat metabolizmasındaki bir bozukluğa bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Hastalığa özgü Lafora cisimcikleri, poliglükozan olarak adlandırılan anormal yapıdaki glikojenden oluşmuş hücre içi cisimciklerdir. Bu cisimcikler nöronlar ve kalp, karaciğer, kas, deri gibi dokularda depolanır.⁶ Bu sebeple nadiren de olsa kardiyak aritmi, karaciğer enzim yüksekliğiyle başvuran olgular literatürde bildirilmiştir.^{7,8} Ayrıca Lafora hastalarında epileptik kökenli olmayan görsel halüsinasyonlar da görülmektedir.⁹

Biyopside Lafora cisimciklerinin görülmesi tanısaldır. Lafora cisimcikleri ektrin ve apokrin bez-

lerde görüldüğünden aksiller bölge biyopsi için en uygun yerdir. Lafora cisimcikleri bu olguda da aksiller bölgeden yapılan ter bezi biyopsisinde pozitif bulunmuştur. Günümüzde genetik analiz öncelikli olarak tercih edilmektedir. İlişkili genler altıncı kromozomda lokalize olan *EPM2A* ve *EPM2B* (*NHLRC1*) genleridir. Belirtilen genlerde mutasyon, olguların yaklaşık %80'inde saptanmıştır. *EPM2A* geni 6q23-25 bölgesine lokalizedir ve tirozin fosfataz (Laforin proteini) genini kodlar. İkinci bulunan *NHLRC1* geni, malin proteinini kodlar ve hastaların %15'inde gösterilmiştir. Her iki protein de tirozin fosfataz aktivitesi ile hücreden polisakkaridleri uzaklaştırmaktadır.^{2,10-12} İkinci gen ile gö-

receli olarak daha iyi seyreden olgular bildirilmiştir. Birbirinden bağımsız 200 Lafora hastasında bu iki gende yaklaşık 100 ayrı mutasyon saptanmıştır. Bu mutasyonların yaklaşık yarısı missens mutasyonlar, dörtte biri delesyonlardır. Buradaki olgunun genetik analizinde ise *EMP2A* geninin ekzon 1 bölgesinde delesyon saptanmıştır.¹³

Tedavide nöbetlerin kontrolü esastır ve hastalık yaklaşık 10 yıllık bir sürede hastanın kaybı ile sonuçlanmaktadır. Sonuç olarak, oksipital nöbetler ile birlikte miyoklonik nöbetleri olan veya izlemde miyoklonik nöbetleri gelişen hastalarda ilerleyici mental yıkım da varsa ayırıcı tanıda Lafora hastalığı akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Panayiotopoulos CP. Diseases frequently associated with epileptic seizures. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. Oxfordshire: Springer; 2007. p.475-82.
2. Ramachandran N, Girard JM, Turnbull J, Minassian BA. The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. *Epilepsia* 2009;50 (Suppl 5):29-36.
3. 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.
4. Striano P, Zara F, Turnbull J, Girard JM, Acklerley CA, Cervasio M, et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: a case report. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4(2):106-11.
5. Bora İ, Yeni N, Gürses C. [[Progressive myoclonus epilepsies]. *Epilepsi*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p.271-90.
6. Andrade DM, Turnbull J, Minassian BA. Lafora disease, seizures and sugars. *Acta Myol* 2007;26(1):83-6.
7. Okse F, Tekgöl H, Genç S, Ozyürek R, Akalin T, Tütüncüoğlu S. A case of Lafora's disease associated with cardiac arrhythmia. *J Child Neurol* 1999;14(11):745-6.
8. Gómez-Garre P, Gutiérrez-Delgado E, Gómez-Abad C, Morales-Corraliza J, Villanueva VE, Rodríguez de Córdoba S, et al. Hepatic disease as the first manifestation of progressive myoclonus epilepsy of Lafora. *Neurology* 2007;68(17):1369-73.
9. Andrade DM, del Campo JM, Moro E, Minassian BA, Wennberg RA. Nonepileptic visual hallucinations in Lafora disease. *Neurology* 2005;64(7):1311-2.
10. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001;25(1):21-9.
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. Yüksel A, Cenani A. [Genetics of epilepsy]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 1997;6(4):141-8.
13. Lohi H, Turnbull J, Zhao XC, Pullenayegum S, Ianzano L, Yahyaoui M, et al. Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2007;68(13):996-1001.