

Lafora Hastalığı: Olgu Sunumu

Lafora Disease: A Case Report

Ebru APAYDIN DOĞAN,¹ Faik İLİK,¹ Zeliha Esin ÇELİK,²
Bülent Oğuz GENÇ,¹ Muhammed Nebil SELİMOĞLU³



Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN

¹Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Konya

³Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Özet

Lafora hastalığı (LH) otozomal resesif olarak kalıtılan, progresif miyoklonik epilepsiler grubunda yer alan bir hastalıktır. Klinik seyir ilerleyici olup miyokloniler, serebellar, ekstrapiramidal bulgular, jeneralize tonik klonik nöbetler ve bilişsel yıkım hastalığın tipik özelliklerini oluşturur. Valproik asit, zonisamid, levetirasetam, klonazepam ve pirasetam tedavi seçenekleri arasındadır. Karbamazepin (KBZ), okskarbazepin, fenitoin ve lamotrijin (LM) ise klinik tabloyu bozabildiğinden, kaçınılması gereken ilaçlar arasındadır. Her ne kadar veriler henüz sınırlı olsa da, nöbet sıklığında azalmanın yanı sıra LH'daki nörolojik ve kognitif kötüleşmeyi düzeltildiğine dair veriler olan tek ilaç perampanel'dir. Bu yazıda, KBZ ve LM ile klinik kötüleşmenin olduğu tipik bir LD hastası elektrofizyolojik ve patolojik bulgular eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Lafora Hastalığı; perampanel; progresif miyoklonik epilepsi.

Summary

Lafora disease (LD) is a progressive myoclonus epilepsy with autosomal recessive inheritance. Clinical course is progressive and includes myoclonic, cerebellar, and extrapyramidal signs, generalized tonic-clonic seizures, and cognitive decline. Valproic acid, zonisamide, levetiracetam, clonazepam, and piracetam are among the treatment options. Carbamazepine (CBZ), oxcarbazepine, phenytoin, and lamotrigine (LM) should be avoided to prevent worsening of symptoms. Though evidence is limited, perampanel is the only drug to achieve sustained improvement in frequency of seizures, and effective control of neurological and cognitive decline in patients with LD. Described in the present report is a case of typical LD with clinical worsening on CBZ and LM treatment. Electroencephalographic and pathologic findings are reported.

Keywords: Lafora disease; perampanel; progressive myoclonic epilepsy.

Giriş

Lafora hastalığı (LH) otozomal resesif olarak kalıtılan, progresif miyoklonik epilepsiler (PME) grubunda yer alan fatal seyirli bir hastalıktır. Miyokloniler, serebellar bulgular, jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler, vizüel halüsinasyonlar ve ilerleyici kognitif yıkım hastalığın temel klinik özelliklerini oluşturur. Lafora hastalığı tipik olarak 12–15 yaşları arasında başlamakla beraber daha erken ve daha geç başlangıçlı varyantlar da bildirilmektedir.^[1,2]

Olgu Sunumu

Yirmi beş yaşında kadın hasta üniversitemize dengesizlik, konuşmada azalma, ellerde titreme, ayda yaklaşık üç-beş kez olan JTK nöbetler ve ani düşme atakları nedeniyle sevk edilmişti. Hastanın ilk yakınmaları 22 yaşlarında iken sabahları daha belirgin olan her iki eldeki sıçramalar ve ani düşme atakları şeklinde başlamış. Bu şikayetlerden yaklaşık altı ay sonra ise JTK nöbetler gelişmiş. Bu şikayetlerle başvurduğu merkez tarafından karbamazepin (KBZ) tedavisi başlanmış.

Geliş (Submitted): 03.06.2015

Kabul (Accepted): 29.07.2015

İletişim (Correspondence): Dr. Ebru APAYDIN DOĞAN

e-posta (e-mail): eapaydindogan@yahoo.com



Ancak KBZ sonrasında hastanın sıçramalarında ve aylık JTK nöbet sayısında artış olmuş. Aynı merkeze tekrar başvurduklarında KBZ dozu artırılmış ve ek olarak tedaviye levitirasetam (LEV) eklenmiş. Tedavi şemasının değişiminden sonra hastanın yakınmaları daha da belirgin hale gelmiş. Aile, ilaçların hastaya zarar verdiğini düşünerek her iki ilacı da yaklaşık üç ay sonunda aniden kesmiş. İlaç kesimi sonrasında hasta yaklaşık üç gün süreyle etrafla hiç iletişime geçmeksizin uyumuş. Hastanın bu durumu nedeniyle yine dış merkeze başvurduklarında, nöroloji kliniğine yatış yapılmış, ancak elektroensefalografi (EEG) planlanmamış ve üç gün sonunda kliniği kısmen düzelen hastaya ilaçlar aynı şema ile tekrar verilmiş, ek olarak tedaviye lamotrijin (LM) de eklenmiş. Hastanın sıçramaları ve JTK nöbetleri artarak devam etmiş. Takip eden aylar içinde ise, hastanın konuşması anlaşıl maz hale gelmiş, artık ayakta durmakta zorlanıyor ve günün çoğunu yatarak geçiriyormuş.

Öz ve soygeçmişinde özellik olmayan hastanın fizik muayenesi normal sınırlardaydı. Anne baba akrabalığı olmayan hastamızın kendisinden beş yaş küçük kız kardeşinin herhangi bir yakınması yoktu. Hastamızın nörolojik muayenesinde ise dizartrik konuşma ve belirgin kognitif yıkım (MMSE 19/30), her iki ekstremitede taktik uyarılarla artan miyokloniler saptandı. Hipomimisi olan hastanın her iki üst ekstremitesinde dişli çark şeklinde ekstrapiramidal bulgular mevcuttu. Aile, son zamanlarda hastanın artık onlarla iletişime geçemez hale geldiğini ifade etmekteydi. Hasta, kliniğimize başvurduğunda, 1200 mg/g KBZ, 400 mg/g LM ve 3000 mg/g LEV tedavileri almaktaydı.

Geniş kan biyokimyası ve kraniyal manyetik rezonans incelemesi normal olan hastanın EEG incelemelerinde yaygın zemin aktivitesi yavaşlığı zemininde gelişmiş sık, jeneralize, yüksek amplitütlü 0.5–2 sn süreli diken dalga deşarjlar kayıtları (Şekil 1a, b). Hastadaki yaygın miyokloniler ve EEG özellikleri dikkate alınarak, KBZ ve LM tedavileri kesildi. Tedavi valproik asit (VA) ile pirasetam olarak planlandı. Tedavi değişimi sonrasında, miyokloniler ve JTK nöbetler kısmen azalsa da kognitif durum ve diğer nörolojik muayenelerde düzelme olmadı.

Hastadaki ilerleyici klinik özellikler ve EEG kayıtları doğrultusunda PME düşünüldü; hastadan onam formu alınarak gen analizi yapılması, aksiller ter bezi biyopsisi ve somatosensoryel uyarılmış potansiyellerinin (SEP) değerlendirilmesi planlandı.

Yapılan EPM2A ve EPM2B gen PCR ve DNA gen analizinde mutasyon saptanmadı. somatosensoryel uyarılmış potansiyeller normal potansiyeller kayıtları. Aksiller ter bezi biyopsisinde ise lafora cisimcikleri (LC) saptandı (Şekil 2).

Tartışma

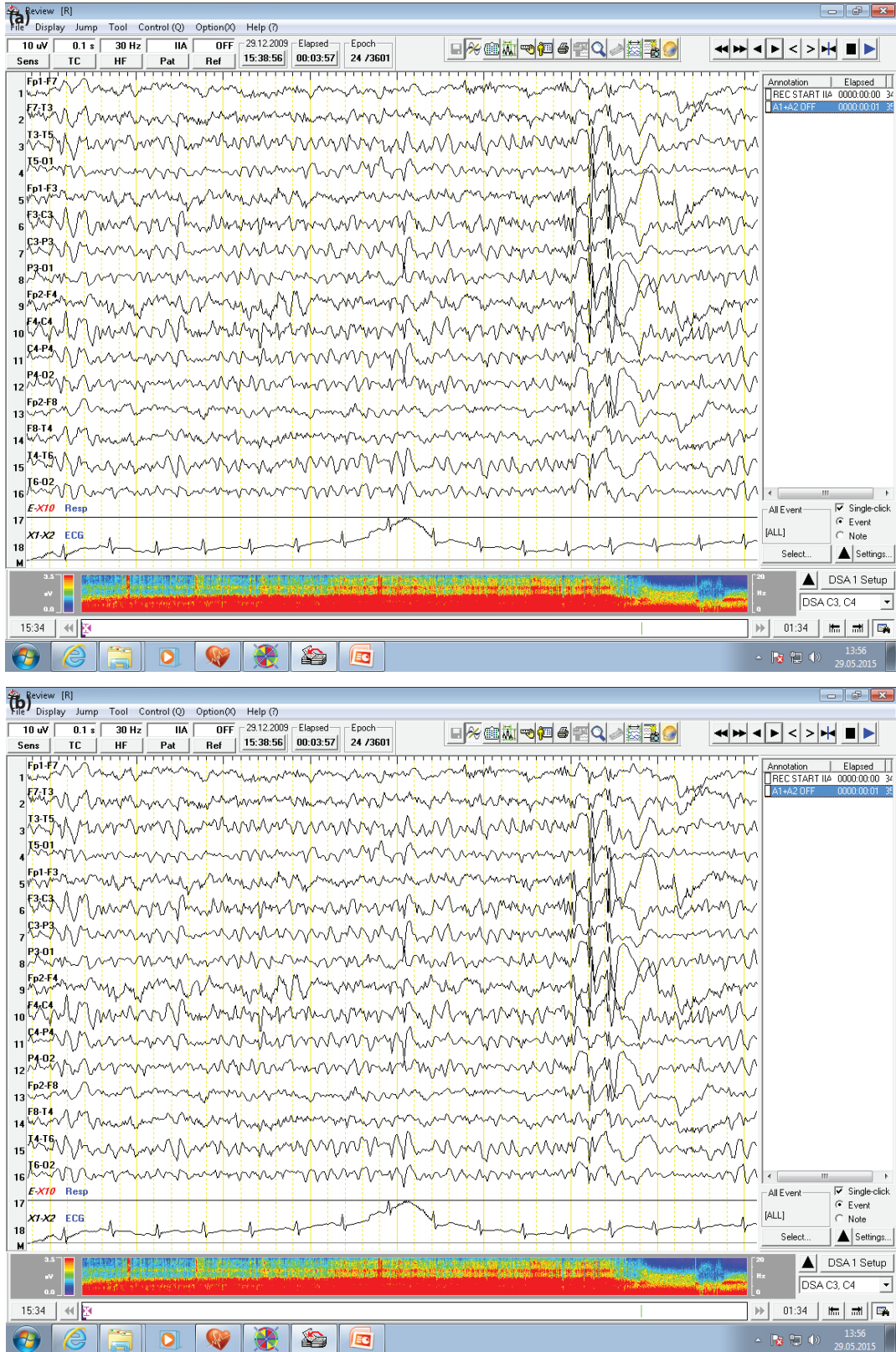
Lafora hastalığı 1911 yılında Lafora and Glueck tarafından tanımlanmıştır. Otozomal resesif olarak kalıtılan hastalık, ülkemiz gibi akraba evliliğinin sık olduğu bölgelerde daha yaygın olarak görülmektedir. Lafora hastalığında görsel nöbetler sıklıkla ilk ortaya çıkan semptom olup JTK nöbetler ve düşme atakları daha sonra ortaya çıkar. Ancak bizim olgumuzun kognitif durumu görsel nöbetlerini tanımlayabilecek düzeyde değildi, aile de bu konuda bilgi veremedi. Kognitif yıkım, dizartri ve ataksi erken ortaya çıkan bulgulardan olup, hastalığın ileri dönemlerinde görme kaybı, ataksi ve devamlı olan miyokloniler nedeniyle hasta yatağa bağımlı hale gelir.^[3]

Lafora fosfatazi kodlayan EPM2A geni ve malin ubiquitin E3 ligazı kodlayan EPM2B genindeki mutasyonlar, LH'ye neden olur. Bu mutasyonlar sonucunda karbonhidrat metabolizması bozulur ve patolojik olarak LC olarak adlandırılan poliglukoza yapıdaki inklüzyon cisimleri başta beyin, kalp, deri, karaciğer ve kas olmak üzere birçok dokuda birikmeye başlar.^[4] Yakın bir zaman önce ise lafora ve malin arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülen ve mutasyonunda daha çok çocukluk çağı başlangıçlı LH'ye neden olan bir proteini kodlayan yeni bir gen -PDRM8- tanımlanmıştır.^[5]

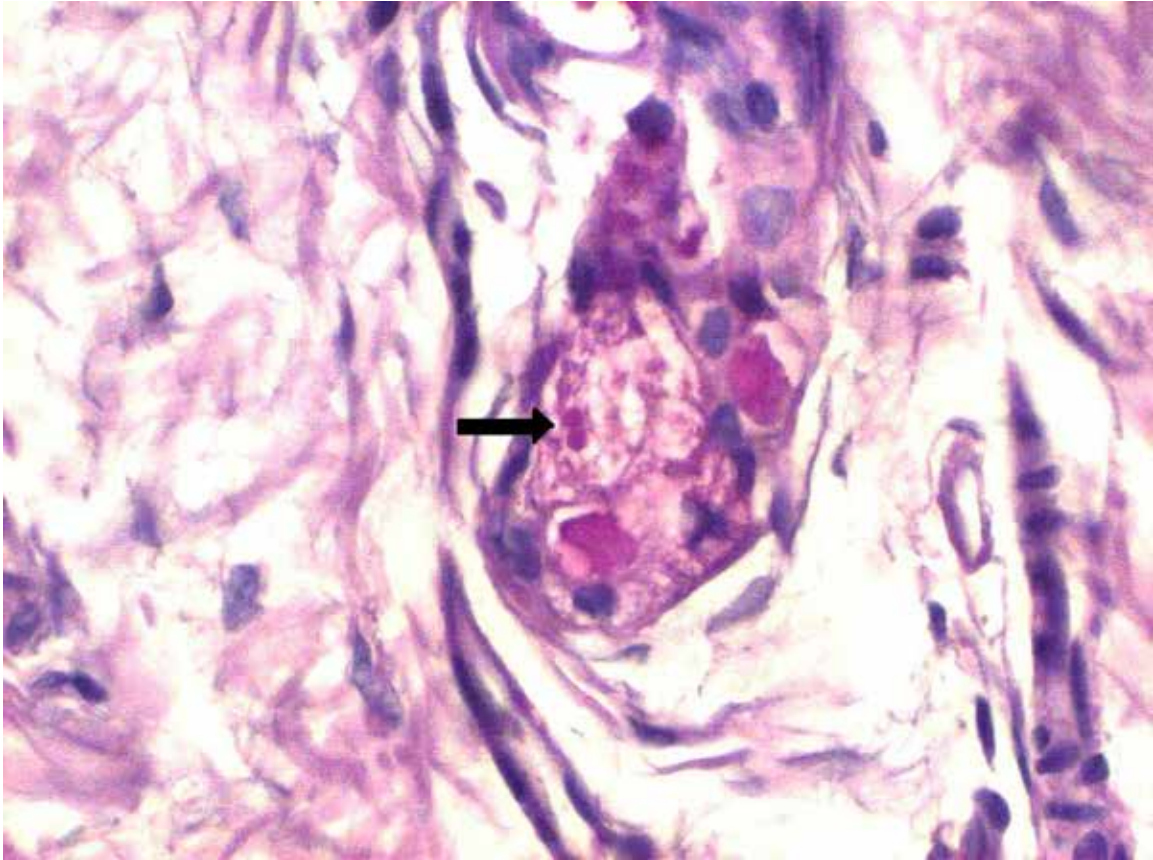
Hastalığın başladığı süreç boyunca olan klinik kötüleşme genel olarak sürekli ve etkilenen bireyler çoğunlukla hastalığın ilk on yılında, kronik nörodejenerasyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir. Hastalığın son evresinin tipik özellikleri ağır demans, spastik kuadriparezi ve süreklilik gösteren miyoklonilerdir.^[6]

Literatür incelendiğinde, geç başlangıçlı, yavaş ilerleyen ve çok farklı seyirli LH'leri olduğu görülmektedir. Bu durumdaki en büyük etkenin genetik heterojenite olduğu, genel olarak daha iyi seyirli LH tiplerinin NHLRC1'deki D146N mutasyonu ile ilişkili olabileceği ancak genotip-fenotip ilişkilendirmesi yapılmasının farklı kombinasyonlardaki 'farklı' mutasyonlar nedeniyle oldukça zor olduğu ifade edilmektedir.^[7-9] Hastaların yaklaşık %80'inde genetik analizlerde gen mutasyonu saptanabilmektedir.^[10]

Tanı için önemli olan ve patolojik inceleme ile saptanabilen



Şekil 1. (a, b) Elektroensefalografi görüntüleri.



Şekil 2. Aksiller deri biyopsisinde PAS (+) inklüzyon lafora cisimcikleri.

LC'leri ise periyodik asit-schiff pozitif özellikte, özellikle glikoz metabolizmasının yüksek olduğu bölgelerde yoğun olarak depolanan poliglukozanlardır. Tanı, klinik olarak uyumlu bir hastada cilt, karaciğer veya kas dokusunda LC'lerinin gösterilmesi ile kesinleşir. Lafora cisimciklerinin beyin dışı dokulardaki varlığı ise - en azından hastalık ileri evre hale gelinceye dek- patojenik değildir.^[11-13]

Diğer PME'lerden farklı olarak, LH'ndaki nörofizyolojik özellikler de iyi tanımlanmıştır. Elektroensefalografide görülebilecek patolojiler arasında, değişen derecelerde zemin aktivitesi yavaşlığı, jeneralize ve/veya fokal epileptiform deşarjlar ve özellikle yüksek frekanslı uyarılarda belirginleşen fotosensitivite sayılabilir.^[14] Hastaların yaklaşık %70'inde sensorimotor korteks hipereksitabilitesini gösteren eden dev somatosensoryel potansiyeller (14–175 μ V) kayıtlanır.^[15] Literatürde, tipik dev potansiyellerin saptanmadığı ve EEG'de fotosensitivitenin olmadığı hastalarda klinik seyrin daha iyi olduğuna dair veriler sunan çalışmalar bulunmaktadır.^[9,16]

Tedavide, miyoklonileri baskılamadaki üstünlüğü bilinen ve geniş spektrumlu bir antiepileptik ilaç (AEI) olan valproik asit (VA) tercih edilebilir. Ancak VA sıklıkla tedavide yetersiz kalır ve ek ilaçlar başlanması gerekir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda zonisamidin etkinliğine dair güçlü veriler sunulmaktadır. Benzer şekilde, yüksek dozlarda uygulanan pirasetamin da miyokloniler üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Levetirasetam, topiramate ve klonazepam da kullanılabilecek diğer ilaçlar olarak değerlendirilebilir. Diğer yandan, miyoklonileri arttırabilen fenitoin, LM, KBZ ve okskarbazepin, bu hastalarda tercih edilmemelidir.^[17,18] Bizim olgumuzda da KBZ tedavisi sonrası miyoklonilerde artış olduğu, hatta bu nedenle ailenin ilaçları kestiği, ani ilaç kesimi sonrasında ise yaklaşık üç gün süren bilinç kaybı olduğu öğrenilmişti. Öyküdeki bu bilgi nonkonvülsif status epileptikus kliniğini düşündürse de, o döneme ait elimizde yeterli bilgi olmadığından kesin bir yargıya varmamız mümkün olamamıştır.

Hastalığın ortaya çıkışındaki temel patolojinin GABAerjik kortikal nöronlarda kayıp sonucunda, GABAerjik ve glutama-

terjik nöronlar arasındaki dengenin bozulması olduğu ileri sürülmektedir.^[19] Bu hipotezi doğrulayabilecek bazı bilgilerse, yakın zamanda yapılan ilaç çalışmalarında kısmen gösterilmiştir. Selektif, non-kompetitif AMPA tipi glutamat reseptör antagonisti olan perampanelin kullanıldığı sınırlı sayıdaki olguda, ilacın etkinliği sadece nöbet sıklığında azalma ile değil, nörokognitif ve serebellar disfonksiyondaki iyileşme şeklinde tanımlanmıştır.^[20,21] Ancak bu verilerin doğrulanabilmesi için daha fazla sayıda çalışma yapılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Knupp K, Wirrell E. Progressive myoclonic epilepsies: it takes a village to make a diagnosis. *Neurology* 2014;82(5):378–9. [CrossRef](#)
2. Baykan B, Striano P, Gianotti S, Bebek N, Gennaro E, Gurses C, et al. Late-onset and slow-progressing Lafora disease in four sibsiblings with EPM2B mutation. *Epilepsia* 2005;46(10):1695–7.
3. Baykan B, Özemer ZA. Progresif myoklonik epilepsiler. Bora I, Yeni N, Gürses C, editörler. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2008. s. 271–90.
4. Minassian BA, Lee JR, Herbrick JA, Huizenga J, Soder S, Mungall AJ, et al. Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998;20(2):171–4. [CrossRef](#)
5. Turnbull J, Girard JM, Lohi H, Chan EM, Wang P, Tiberia E, et al. Early-onset Lafora body disease. *Brain* 2012;135(Pt 9):2684–98.
6. Andrade DM, Ackerley CA, Minett TS, Teive HA, Bohlega S, Scherer SW, et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2003;61(11):1611–4. [CrossRef](#)
7. 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. [CrossRef](#)
8. Gómez-Abad C, Gómez-Garre P, Gutiérrez-Delgado E, Saygi S, Michelucci R, Tassinari CA, et al. Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology* 2005;64(6):982–6. [CrossRef](#)
9. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, Gambardella A, Gennaro E, Pasini E, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia* 2014;55(12):129–33. [CrossRef](#)
10. Lanoiselée HM, Genton P, Lesca G, Brault F, De Toffol B. Are c.436G>A mutations less severe forms of Lafora disease? A case report. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014;2:19–21. [CrossRef](#)
11. İsmihanoğlu B, Yalçın D, Tanık C, Forta H. Lafora Body Disease: Report of Two Cases. *Epilepsi* 2006;12(2-3):78–84.
12. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatr Neurol* 2001;25(1):21–9. [CrossRef](#)
13. Tagliabracci VS, Turnbull J, Wang W, Girard JM, Zhao X, Skurat AV, et al. Laforin is a glycogen phosphatase, deficiency of which leads to elevated phosphorylation of glycogen in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(49):19262–6. [CrossRef](#)
14. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. [Article in French] Lafora disease (author's transl). *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1978;8(1):107–22. [Abstract] [CrossRef](#)
15. Sinha S, Satishchandra P, Gayathri N, Yasha TC, Shankar SK. Progressive myoclonic epilepsy: A clinical, electrophysiological and pathological study from South India. *J Neurol Sci* 2007;252(1):16–23. [CrossRef](#)
16. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, et al. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res* 2006;69(2):129–34. [CrossRef](#)
17. Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005;4(4):239–48. [CrossRef](#)
18. 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):781–6. [CrossRef](#)
19. Ortolano S, Vieitez I, Agis-Balboa RC, Spuch C1. Loss of GABAergic cortical neurons underlies the neuropathology of Lafora disease. *Mol Brain* 2014;7:7. [CrossRef](#)
20. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014;2:164–6.
21. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, Hermsen A, Klein KM, Reif PS, et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep* 2013;1:118–21. [CrossRef](#)