Epilepsia de Lafora

Lafora epilepsy

Carolina Núñez D.¹, María José Elso T.¹, José Armijo M.¹,
Darío Ramírez C.² y Luis Cartier R.³

Clinically Lafora disease (LD) is an autosomal recessive form of progressive myoclonus epilepsy (PME). It develops due to mutations in gene that encodes laforin or malin, which may be involved in regulating the glycogen metabolism. Pathognomonic Lafora bodies are composed by dense aggregates of polyglucosans inclusions, found in brain and other organs. We describe 18 year old female with family history of myoclonic epilepsy. She developed worsening myoclonic seizures with correlative electroencephalogram abnormalities and a progressive mental deterioration. Diagnosis was confirmed with periodic acid-schiff (PAS) positive lafora bodies and ubiquitin-positive immunohistochemical stain, which helped to distinguish from other PAS positive inclusions. This is the first case describe of Lafora disease in Chile.

Key words: Myoclonus epilepsy, Lafora disease, ubiquitin.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2008; 46 (2): 134-139

Introducción

La epilepsia mioclónica descrita en 1911 por Lafora y Glueck es una entidad clínico-patológica hereditaria, autosómica recesiva, con mutaciones en los genes EPM2A y EPM2B del cromosoma seis (6q24 y 6p22.3), que codifican para laforina y malina respectivamente, relacionadas con el metabolismo del glicógeno¹. La enfermedad se inicia al final de la niñez o en la adolescencia entre 12 y 18 años, menos frecuentemente antes o después. Clínicamente se expresa por mioclonías, crisis mioclónicas y de epilepsia occipital, puede haber ausencias atípicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y atónicas. Es una epilepsia progresiva, que aumenta la frecuencia y

variedad de los ataques, hasta llegar al estatus epiléptico. Muestran cambios afectivos, disartria, ataxia, diskinesias, rigidez y demencia, falleciendo entre los 2 y 10 años después del comienzo de la enfermedad². La presencia de corpúsculos de Lafora, masas ovoideas PAS positivas, producto de la agregación de glicógeno, insertas en el citoplasma neuronal y glándulas sudoríparas, entre otros, permite su identificación³.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras epilepsias mioclónicas infantiles como: La **epilepsia de Unverricht-Lundborg** (epilepsia mioclónica tipo I). Es autosómica recesiva, vinculada a mutaciones de la cistatina B. Presentan mioclonías sensibles a estímulos, crisis de ausencias y tónico-clónicas. Cursan con ataxia, incoor-

Recibido: 15 de mayo de 2008

Aceptado: 12 de junio de 2008

¹ Residente de Neurología. Servicio Neurología Hospital Salvador. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

² Servicio Neurología Hospital Salvador.

³ Servicio Neurología Hospital Salvador. Departamento de Ciencias Neurológicas. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

con episodios atónicos y frecuentes crisis de ausencia que podían durar diez segundos a varios minutos. Además, tenía episodios alucinatorios frecuentes de imágenes luminosas no definidas. Se instalaron alteraciones conductuales, ataxia de la marcha, compromiso cerebeloso, disartria y déficit de memoria. En los últimos meses estaba dependiente, debido a las importantes fallas motoras y a las crisis tónicas de larga duración, acompañadas de prolongado compromiso de conciencia. La paciente ingresó al Servicio de Neurología del Hospital del Salvador trasladada desde el Hospital del Tórax, donde estaba siendo tratada por un absceso pulmonar del lóbulo superior derecho.

Al ingreso la paciente se veía intelectualmente comprometida, estaba generalmente alterada de conciencia y adquiría plena vigilancia sólo a ratos. Lenguaje muy escaso, monosilábico, logrando cumplir órdenes simples con mucha dificultad. Fondo de ojo normal, descartándose la presencia de depósitos pigmentarios en la retina. Oculomotilidad y reflejos pupilares conservados. Aunque no dirigía la mirada, se obtenían respuestas a la amenaza. Presentaba mioclonías de reposo, aisladas. Movilizaba con dificultad sus extremidades, que estaban hipotónicas. Los reflejos osteotendíneos estaban abolidos y plantares indiferentes, sin alteraciones sensitivas. La tomografía computarizada de cerebro era normal, así como el LCR, niveles de amoníaco y ácido láctico en sangre. El EEG mostraba importante lentitud de base, con signos primarios de epilepsia, expresados en una actividad continua de punta-onda y polipuntas y episódicas descargas focales occipitales, que difundían hacia anterior. La biopsia de piel y músculo demostró la presencia de corpúsculos PAS y Ubiquitina positivos, tanto en los ductos excretorios de las glándulas sudoríparas como en el tejido muscular (Figuras 2, 3, 4 y 5).

La paciente falleció en su casa, tres meses después del alta, no pudiendo realizarse estudio neuropatológico. Recibía tratamiento con Ácido Valpróico, Levetiracetam y Fenobarbital que había logrando disminuir la frecuencia de sus crisis.

Discusión

Esta paciente, muestra el clásico perfil de la epilepsia mioclónica de Lafora, predominante en pueblos mediterráneos, como son los ancestros hispanos de la zona central de Chile⁹. Sana durante la infancia, con un desarrollo psicomotor normal, permitió diferenciarla del Unverricht, así como de la cerolipofuscinosis y la sialidosis, por el fondo de ojo normal. Finalmente, se descartó el MERRF por la ausencia de fibras rojas raídas en la biopsia y el hallazgo de corpúsculos de Lafora en las glándulas sudoríparas y en el músculo¹⁰.

Estas inclusiones intracitoplasmáticas PAS positivas, sólo las ostenta la epilepsia mioclónica de Lafora y la demostración de ubiquitina en ellas, con estudios inmunohistoquímico, permitió diferenciar los corpúsculos de Lafora de otras inclusiones PAS positivas. Estas estructuras están formadas por la agregación de poliglicanos insolubles, 10% de proteínas indegradables y ubiquitina⁹. Se expresan en órganos con metabolismo activo para la glucosa, como hígado, músculos, glándulas sudoríparas y tejido nervioso¹¹, donde se hallan en casi todas las neuronas, especialmente en neuronas corticales, cerebelosas, talámicas y de la retina. Se ubican cerca del pericarion y en prolongaciones dendríticas³. Estructuralmente son comparables con las corpora amilasa¹⁰.

En esta enfermedad los cambios electroencefalográficos son precoces. Sobre trazados de carácter irregular, se expresan paroxismos de puntas y polipunta-ondas, de carácter generalizado, que suelen hacerse continuos en el curso de la enfermedad¹¹. Además de actividad epiléptica focal en regiones occipitales (epilepsia occipital), asociada a una alta fotosensibilidad, como en nuestra paciente. En las etapas finales, se ve actividad lenta, con eventuales descargas críticas¹².

Se estableció que la mutación del gen EPM2A, era la responsable de la enfermedad de Lafora¹³. Este gen está ubicado en el cromosoma seis (6q24) y codifica para laforina, identificada como una tirosin-fosfatasa. Se han establecido al menos 43 mutaciones de EPM2A, responsables del 70% de los casos¹⁰. Un segundo gen, el NHLRC1 o

Figura 2. Conducto excretor de la glándula sudorípara, tinción de PAS. Se observan los corpúsculos de Lafora en el citoplasma. Se aprecia un acino glandular sin

Figura 3. Conducto excretor glándula de la sudorípara, doble tinción de PAS y Ubiquitina. Se observan los corpúsculos de Lafora sobreteñidos con ambas técnicas, apreciándose una tendencia a la disposición periférica de la ubiquitina (áreas más oscuras). Este estudio establece que los corpúsculos de Lafora son PAS y ubiquitino positivos.

Figura 4. Conducto excretor de la glándula sudorípara, tinción con Antiubiquitina para inmunofluorescencia. Se observan depósitos fluorescentes de los corpúsculos de Lafora, en el citoplasma de las células ductales.

Figura 5. Músculo esquelético, tinción de PAS. Se observan los corpúsculos de Lafora teñido con PAS, que sobresalen en el citoplasma de las fibras musculares.

EPM2B, ubicado también en el cromosoma seis (6p22.3) codifica para la malina, que es la ubiquitin-ligasa E3, que con 23 mutaciones da cuenta del 27% de los casos¹⁴. Otras mutaciones serían la causa del 3 al 12% de epilepsia de Lafora¹⁰. En esta familia, dos primos maternos sufrieron de epilepsia mioclónica, confirmando el gen familiar recesivo en esos padres portadores. La hermana sordomuda, también es parte del pedigrí de la epilepsia de Lafora.

La interpretación patogénica de esta enfermedad, no está completamente establecida, aunque está vinculada a trastornos del metabolismo del glicógeno⁹. Hay observaciones experimentales que relacionan funcionalmente la laforina con la subunidad reguladora del glicógeno (R5) para formar un complejo multiproteico junto a la protein-fosfatasa 1 (PP1), unidad significativa en la glicogénesis, pero que las mutaciones de la laforina parecieran bloquear¹⁵. De acuerdo con Ganesh tanto la laforina como la malina regularían una vía funcional crítica. Ha propuesto tres modelos posibles que pueden explicar la disfunción. Normalmente, la laforina es ubiquitinizada por la malina para su degradación, pero las mutaciones alterarían la producción de malina; otro modelo sugiere que ambas proteínas formarían un complejo multiproteico alterado; el tercero, que ambas proteínas y una intermediaria, desregularían un sustrato común⁹. Por su parte,

Lohi demostró que el buen funcionamiento de la laforina como de la malina, impedía la acumulación de poliglicanos insolubles¹.

La inhibición experimental del proteosoma, produce acumulación de laforina y malina, esta agregación citoplasmática de proteínas se conoce como agregosoma y caracteriza las enfermedades degenerativas¹⁶. Johnston, ha vinculado los agregosomas con la presencia de proteínas malformadas¹⁷. Para remover las proteínas anómalas es requerido el centrosoma, que incrementa la producción de tubulinas, para mantener los microtúbulos necesarios. Los agregosomas de malina y laforina pueden alterar la normal distribución de las proteínas del citoesqueleto¹⁶.

Para algunos investigadores la disfunción del metabolismo del glicógeno, sería independiente del factor epileptogénico que ostenta la enfermedad. Se postula que esa condición no estaría relacionada con la presencia de corpúsculos de Lafora, ya que otras enfermedades con depósitos de glicógeno no se asocian con epilepsia¹⁸. Han sugerido que la epilepsia tendría su origen en una hiperexcitabilidad neuronal, manifestada desde el comienzo de la enfermedad y relacionada con el hallazgo de laforina mutada adherida a la superficie interna de la membrana plasmática, condición que modificaría la excitabilidad neuronal³.

El tratamiento para la enfermedad de Lafora es paliativo⁶.

Resumen

Clínicamente, la enfermedad de Lafora es una forma de epilepsia mioclónica progresiva, autosómica recesiva. Se desarrolla debido a la mutación del gen que codifica para la laforina y/o la malina, las cuales están involucradas en la regulación del metabolismo del glicógeno. Los corpúsculos de Lafora que identifican la enfermedad están compuestos por agregados densos de poliglicano que se encuentran en inclusiones tanto en el cerebro, como en otros tejidos. Describimos una mujer de 18 años con una historia familiar de epilepsia mioclónica; ella desarrolló crisis mioclónicas que se correlacionaban con anomalías electroencefalográficas, que empeoraron progresivamente, asociadas a un deterioro cognitivo. El diagnóstico fue confirmado con la presencia de corpúsculos de Lafora encontrados en las glándulas sudoríparas de una biopsia de piel, con tinciones de PAS e inmunohistoquímicas positivos para ubiquitina, lo que permitió distinguir estos corpúsculos de otras inclusiones PAS positivas. Este es el primer caso descrito de enfermedad de Lafora en Chile.

Palabras clave: Epilepsia mioclónica; enfermedad de Lafora, ubiquitina.

Referencias

1. Lohi H, Turnbull J, Zhao X, Pullenayegum S, Ianzano L, Yahyaoui M, *et al.* Genetic diagnosis in Lafora disease. *Neurology* 2007; 68: 996-1001.
2. Palencia R. Epilepsias Mioclónicas en la infancia. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): S15-S24.
3. Minassian B A. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatrics Neurol* 2001; 25: 21-9.
4. Pennacchio L, Lehesjoki A, Stone N, Willour V, Virtaneva K, Miao J, *et al.* Mutations in the Gene Encoding Cystatin B in Progressive Myoclonus Epilepsy (EPM1). *Science* 1996; 271: 1731-4.
5. Mole S, Gardiner M. Molecular Genetics of the Neuronal Ceroid Lipofuscinoses *Epilepsia* 1999; 40 (Supl 3): S29-33.
6. Shahwan A, Farrel M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005; 4: 239-48.
7. Dimauro S, Hirano M, Kaufmann P, Tanji K, Sano M, Shungu D, *et al.* Clinical features and genetics of myoclonic epilepsy with ragged red fibers. *Adv Neurol* 2002; 89: 217-29.
8. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, *et al.* Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) *Nat Genet* 1994; 6: 9-13.
9. Ganesh S, Puri R, Singh S, Mittal S, Dubey D. Recent advances in the molecular basis of Lafora's progressive myoclonus epilepsy. *J Hum Genet* 2006; 51: 1-8.
10. Wick R, Byard R. Mechanisms of unexpected and/or sudden death in Lafora disease. *Forensic Science International* 2006; 163: 144-7.
11. Martínez-Bermejo A, López-Martín V, Serratosa J, Gutiérrez-Molina M, Gómez-Garre P, Arcas J, *et al.* Enfermedad de Labora. Confirmación diagnóstica por genética molecular de un nuevo caso. *Rev Neurol* 2002; 34: 117-20.
12. Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal Clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1990; 31: 104-201.
13. Minassian B, Lee J, Herbrick J, Huizenga J, Soder S, Mungall A, *et al.* Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet* 1998; 20: 171-4.
14. Chan E, Omer S, Ahmed M, Bridges L, Bennett C, Scherer S, *et al.* Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease): evidence for a third locus. *Neurology* 2004; 63: 565-7.
15. Fernández-Sánchez M, Criado-García O, Heath K, García-Fojeda B, Medraño-Fernández I, Gómez-Garre P, *et al.* Laforin, the dual-phosphatase responsible for Lafora disease, interacts with R5 (PTG), a regulatory subunit of protein phosphatase-1 that enhances glycogen accumulation. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3161-71.
16. Mittal S, Dubey D, Yamakawa K, Ganesh S. Lafora disease proteins malin and laforin are recruited to aggresomes in response to proteasomal impairment. *Human Molecular Genetics* 2007; 16: 753-62.
17. Johnston J, Ward C, Kopito R. Aggresomes: a cellular response to misfolded proteins. *J Cell Biol* 1998; 143: 1883-98.
18. Gutiérrez M. La enfermedad con cuerpos de poliglucosano del adulto y la escuela de Cajal. *Rev Esp Patol* 2002; 35: 503-16.

Correspondencia:

Dr. Luis Cartier R.

E-mail: lcartier@med.uchile.cl