

## Lafora hastalığı

### Lafora disease

Yusuf Ehi<sup>1</sup> Hatice Köse Özlece<sup>2</sup> İnan Gezgin<sup>3</sup> Yasemen Adalı<sup>4</sup> Ürfettin Hüseyinoğlu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>2</sup>Edirne Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Edirne Türkiye

<sup>3</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>4</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

<sup>5</sup>Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

### Öz

Lafora hastalığı, miyoklonik nöbetler, serebellar ataksi, hızlı ilerleyici demans ve kötü prognoz ile karakterize, progresif miyoklonik epilepsi sendromlarının nadir görülen, otozomal resesif bir formudur. Semptomlar, tipik olarak öncesinde motor ve mental gelişim açısından normal olan çocuklarda, 12- 17 yaşlar arasında başlar. Hastalığın tanısı klinik özellikler, elektroensefalografi bulguları, kas ve deri biyopsileri ile konulmaktadır. Çalışmamızda, Lafora hastalığı tanısı konulan, 17 yaşında bayan hasta literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Lafora hastalığı, progresif miyoklonik epilepsi.

### Abstract

*Lafora disease is a rare, autosomal recessive form of progressive myoclonic epilepsy, characterized by myoclonic seizures, cerebellar ataxia, rapidly progressive dementia and poor prognosis. The symptoms typically start between the ages of 12 and 17 years in a previously normal mental and motor developing child. The diagnosis is made by clinical signs, electroencephalographic findings and muscle and skin biopsies. In our case a 17-year-old woman who was diagnosed as Lafora disease presented in light of the literature.*

**Keywords:** Lafora disease, progressive myoclonic epilepsy.

### Giriş

Lafora hastalığı (LH), nadir görülen, progresif miyoklonik epilepsi (PME) sendromları arasında yer alan, otozomal resesif geçişli, nörometabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle, Lafora cisimcikleri adı verilen inklüzyon cisimciklerinin, merkezi sinir sistemi, kalp, karaciğer ve ter bezleri gibi organlarda birikmesi sonucu gelişir (1). Hastalık sıklıkla, geç çocukluk ve adolesan dönemlerde ortaya çıkmakta ve her iki cinsi de eşit olarak etkilemektedir (2). İlk semptomlar genellikle miyoklonik, tonik-klonik, atonik ya da absans nöbetlerdir. Nöbetler genellikle tedaviye dirençlidir. Nöbetlere bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve miyokloniler eklenebilir (3). Tanı, klinik bulgular, elektroensefalografi (EEG) bulguları, kas ve deri biyopsilerinde inklüzyon cisimciklerinin saptanması ve genetik analiz ile konulmaktadır. Hastalığa spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamakla beraber nöbet kontrolünün sağlanması ilk hedefdir (4).

Çalışmamızda, epilepsi tanısı ile takip edilen, klinik, EEG bulguları ve biyopsi bulgularıyla LH tanısı konulan ve progresif bir seyir gösteren olgu, yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınarak literatür eşliğinde tartışılmıştır.

### Olgu Sunumu

On yedi yaşında kadın hasta, son 3 aydır ellerinde ve ayaklarında ani sızramalar, yüzde çekilme tarzında hareketler ve şuurda uykuya meyil şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde hastanın epilepsi tanısı aldığı ve bu nedenle 3 yıldır düzenli olarak valproik asit 1000 mg/gün kullandığı ve tedaviden kısmi fayda gördüğü, ancak son 3 aydır düzenli ilaç kullanmasına rağmen miyoklonik nöbetlerde artış ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğu öğrenildi. Ailesinde benzer öykü bulunmayan hastanın, anne ve babası 2.dereceden akraba idi. Çekilen EEG'de jeneralize diken/diken-yavaş dalga aktiviteleri izlendi (Şekil-1a). Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) patoloji saptanmadı.

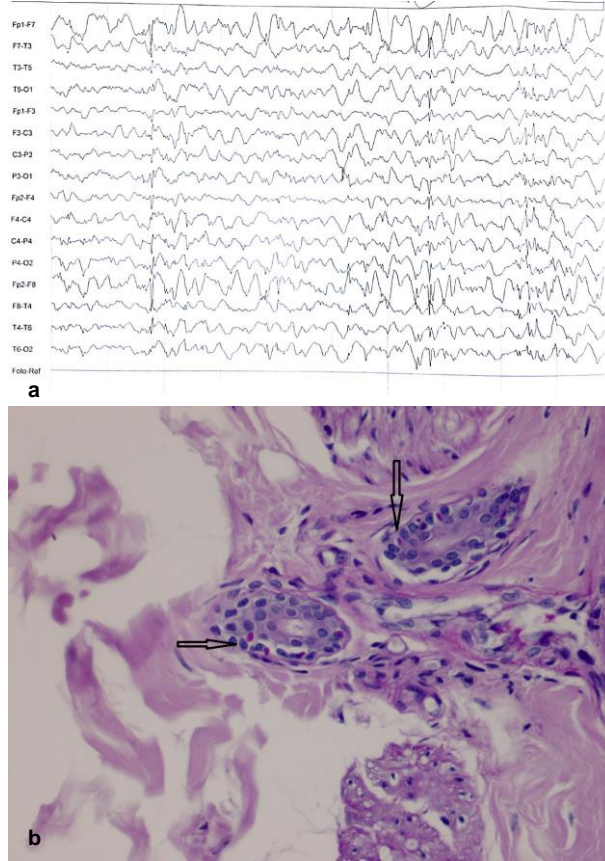
Hastalığın, hızlı progresyon göstermesi, miyoklonusların belirgin olması ve kognitif yıkımın ön planda olması nedeni ile tanı da PME sendromları düşünüldü. Ayırıcı

Yazışma Adresi: Hatice Köse Özlece

Edirne Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Edirne Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 09.12.2015 Kabul Tarihi: 06.01.2016

tanı için kas ve deri biyopsisi alındı. Patolojik inceleme sonucu deri kesitlerinde, ter bezi yumağında bazal membrana komşu Periyodik Asit Schiff (PAS) pozitif globüller saptandı (Şekil-1b) ve bu görünüm LH ile uyumlu olarak değerlendirildi.



**Şekil-1.** a. EEG de jeneralize diken, diken -yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir b. Deri kesitlerinde, ter bezi yumağında bazal membrana komşu PAS pozitif globüller izlenmektedir.

Valproik asit 3000 mg/gün dozuna çıkılmasına rağmen miyoklonilerin sıklık ve şiddetinde azalma izlenmedi. Tedaviye levetirasetam 10 mg/kg/gün eklendi. Haftalık 10-20 mg/kg artışla 2 haftada 3000mg/gün dozuna çıkıldı. İkili antiepileptik tedaviye rağmen nöbetlerinde değişiklik gözlenmeyen, EEG de sık epileptiform aktivite izlenen hastanın tedavisine zonisamid eklendi. 1-2 mg/kg/gün dozda başlandı, haftalık 1-2 mg/kg/gün artışla 12mg/kg/gün maksimum doza çıkıldı. Yaklaşık 45 günlük takip sonunda nöbetleri kontrol altına alınamayan ve bilişsel fonksiyonları ileri derecede bozulan hasta yoğun bakım servisine alındı. Bu sırada hastanın EEG'sinde temel zemin aktivitesinde yavaşlama ve sık epileptiform aktivite izlenmekteydi. Tedaviye klonozepam eklenerek, dozlar tedricen 12 mg/gün'e çıkıldı. Yoğun bakımda takibinin 5.gününde miyoklonik status devam ettiği için sodyum tiyopental ile nöbet kontrolü sağlandı. Sonrasında, hasta yoğun bakımda yaklaşık 2 ay takip edildi. Klinik olarak düzelmeye göstermeyen hasta, başvurusundan yaklaşık 4 ay sonra kaybedildi.

## Tartışma

LH, mitokondriyal ensefalopatiler, nöronal seroid lipofuksinoz ve sialidoz ile birlikte, PME sendromları arasında en sık görülen hastalıklardandır (4). İlk olarak Lafora ve Glueck tarafından 1911 yılında tanımlanmıştır. En sık Kanada ve Akdeniz ülkelerinde görülmekte olup, otozomal resesif kalıtıma sahip olduğundan Türkiye'de akraba evlilikleri nedeniyle göreceli olarak siktir (5).

Yaşamın ilk 10 yılında hastalar, motor ve mental gelişim bakımından normaldir. Birçok hasta, erken çocukluk çağında izole febril ya da febril olmayan nöbetler geçirebilir. Hastaların çoğunluğunda nöbetler 12-17 yaşlar arasında başlar. Bizim olgumuzda da hasta 14 yaşından itibaren epileptik nöbetler geçirmiş, bu nedenle medikal tedavi başlanmış ve fayda görmüş, ancak 17 yaşında progresif miyoklonik ataklar başlamıştır.

Miyoklonuslar ve oksipital nöbetler, LH'nın en belirgin semptomlarıdır. Miyokloniler, simetrik ya da multifokal özellikte olabilir. LH'de görsel semptomlu parsiyel nöbetlerin tanı için önemli olduğu ve bunların ayırıcı tanıda primer jeneralize epilepsilerden ve diğer PME'lerden farklı olarak görüldüğü bilinmektedir (6). Vakamızda, multifokal miyoklonuslar gözlenmiş, ancak görsel semptomlu parsiyel nöbetlere rastlanmamıştır.

Hastalığın tanısında ve diğer epilepsilerden ayırıcı tanısının yapılmasında EEG sık olarak kullanılan bir yöntemdir. Hastalarda semptomlar öncesinde EEG sıklıkla normaldir. Anomaliler ise sıklıkla posterior serebral bölgede belirgindir ve focal, multifokal ya da jeneralize tipte olabilir. Zemin ritmi de başlangıçta normal olup, hastalığın progresyonu ile birlikte giderek yavaşlama gösterebilir (4). Olgumuzda, EEG'de jeneralize diken-diken yavaş dalga aktiviteleri izlendi ve takip EEG'lerinde zemin aktivitesinde yavaşlama gözlemlendi.

Hastalığın başlangıcında çoğunlukla kraniyal MRG normal iken, hastalığın ilerlediği durumlarda atrofi tespit edilebilir. Yapılan otopsi incelemelerin de demiyelinizasyon ve inflamasyonun olmadığı nöron kaybı tespit edilmiştir. Özellikle serebral ve serebellar korteks, bazal ganglionlar, serebellar çekirdekler, talamus, hipokampus, retina ve spinal kordun ön ve arka boynuzlarda nöronal kayıplar belirgindir (7). Ancak olgumuzdaki gibi ilerlemiş vakalarda bile kraniyal MRG bulgularının normal olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Deri, kas biyopsileri ve genetik analiz ile hastalığın kesin tanısı konmaktadır. Biyopsilerde Lafora cisimcikleri adı verilen, PAS pozitif inklüzyon cisimciklerinin görülmesi ve genetik analizde 6. Kromozomun 24. lokusunda EPM2A geninde ve 22. lokusunda EPM2B geninde delesyonların tespit edilmesi LH'na spesifiktir (5). Olgumuzda yapılan deri biyopsi sonucunda da ter bezlerinde Lafora cisimcikleri saptanmıştır. Ancak

genetik araştırmanın bu vaka için yapılmamış olması çalışmamızın en büyük kısıtlamasıdır.

Fatal olan ve progresif seyir gösteren bu hastalık için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavi palyatif ve nöbet kontrolü sağlanarak semptomatik iyileşme amaçlanmaktadır. Valproik asit, levetirasetam, topiramet ve benzodiyazepinler nöbet sıklığını azaltmak için önerilmektedir. Ancak bu ilaçların kognitif disfonksiyon üzerine etkileri yoktur (8). Olgumuzda da valproik asit, levetirasetam, klonezepam ve zonisamid kombinasyonları kullanılmış, ancak nöbet kontrolü sağlanamamış ve genel anestezi altında nöbet kontrolu sağlanmıştır.

Dirani ve ark. (8), rapor ettiği bir olguda ise, LH'nda perampanel monoterapisi ile kognitif ve serebellar fonksiyonlarda önemli ölçüde iyileşme sağlanmış ve nöbet sıklıkları azaltılmıştır. Yapılacak klinik araştırmalar

ile hastalığın tedavisinde aşama kaydedilebilir. Pederson ve ark. (9), fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, LH olan farelerde genetik olarak beyin glikojen sentezini elimine etmişler, uzun dönem takipte Lafora cisimciği oluşumunu önleyerek, nörodejenerasyonu azaltmışlardır.

Sonuç olarak, uygun medikal tedaviye rağmen klinik iyileşme gözlenmeyen adölesan çağdaki hastalarda PME akla gelmeli, EEG'de zemin aktivitesinde yavaşlama ve kognitif bozulma saptanan vakalarda LH ayırıcı tanısı için deri biyopsileri yapılmalıdır. Genetik analiz, kesin tanı ve gelecekte hastalığın tedavisi için gerekli verilerin oluşturulmasında önemli olduğu hatırlanmalı ve tedavi arayışları için genetik çalışmalar yapılmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Ismihanoglu B, Yalcin D, Tanik C, Forta H. Lafora body disease: Report of two cases. *Epilepsi* 2006;12(2):78-84.
2. Busard BL, Renier WO, Gabrels FJ, Jaspar HH, van Haelst UJ, Slooff JL. Lafora's disease. Comparison of inclusion bodies in skin and in brain. *Arch Neurol* 1986;43(3):296-9.
3. Striano P, Zara F, Turnbull J, et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: A case report. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(2):106-11.
4. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment*. 2nd ed., Springer, 2007.
5. Baykan B, zemir ZA. Progresif myoklonik epilepsiler: In: Bora I, Yeni N, Grses C, (eds). *Epilepsi*; İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2008:271-90.
6. Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in south India: A clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia* 1993;34(3):476-87.
7. Gomceli YB, Erdal A, Kutlu G, Inan LE. Two siblings diagnosed as Lafora disease . *Turk Norol Derg* 2010;16(1):40-6.
8. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Reports* 2014;2:164-6.
9. Pederson BA, Turnbull J, Epp JR, et al. Inhibiting glycogen synthesis prevents Lafora disease in a mouse model. *Ann Neurol* 2013;74(2):297-30.