

Juvenil myoklonik epilepsi kliniği ile prezente olan lafora hastalığı

Lafora disease presented with juvenile myoclonic epilepsy clinical features

Güler A¹ Gökçay A² Kandiloğlu G³ Özbay Ö E² Karasoy H²

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Nöroloji, Afyonkarahisar, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Lafora Hastalığı Progressif Myoklonik Epilepsi olgularının %10 kadarını oluşturmaktadır. Sıklıkla 10-18 yaş arası ortaya çıkan ve otozomal resessif olarak kalıtılan bu hastalık, her iki cinside eşit olarak etkilemektedir. İlk semptomları sıklıkla myoklonik, tonik-klonik, atonik ya da absans nöbetleridir. Olgu: 17 yaşına kadar herhangi bir yakınması olmayan hasta yeni başlangıçlı myoklonik nöbetler nedeni ile kliniğe başvurdu. Juvenil Myoklonik Epilepsi tanısı ile izlenirken zaman içinde değişik tipte nöbetleri ortaya çıkan ve kognitif etkilenmesi gelişen hastada patolojik ve genetik incelemeler sonucu Lafora hastalığı saptandı. Yorum: Bu yazıda Juvenil Myoklonik Epilepsi kliniği ile prezente olan, patolojik inceleme ve genetik analiz ile de tanısı doğrulanan bir Lafora hastalığı olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır

Anahtar Kelimeler: Lafora hastalığı, myoklonik epilepsi, kognitive etkilenme.

Summary

Lafora disease accounts for %10 of patients with Progressive Myoclonic Epilepsy. Lafora disease frequently develops 10-18 years of age and transmission is autosomal recessive. Males and females are equally affected. The first symptoms are usually myoclonic, tonic-clonic, atonic or absence seizures. Case: The patient who had no complaints until 17 years old was admitted to the clinic with incipient myoclonic seizures. While the patient followed up with Juvenile Myoclonic Epilepsy diagnosis in the course of time different seizure types and cognitive impairment developed. With pathological and genetic analysis Lafora disease confirmed. Conclusion: This paper, accompanied by cases in literature, is about a patient presented as juvenile myoclonic epilepsy, who had Lafora disease and the diagnosis confirmed with pathological and genetic analysis.

Key Words: Lafora disease, myoclonic epilepsy, cognitive impairment.

Giriş

Progressif Myoklonik Epilepsiler (PME) nadir olarak görülen, sıklıkla otozomal resessif olarak kalıtılan heterojen bir hastalık grubudur. Klinik olarak değişik tipte nöbetler ve progressif nörokognitif etkilenme izlenir. Lafora hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı, Nöronal Seroid Lipofuksinoz ve Sialidozlar en sık izlenen PME'lerdir (1).

İlk olarak 1911 yılında tanımlanan Lafora Hastalığı PME olgularının %10 kadarını oluşturmaktadır. Sıklıkla 10-18 yaş arası ortaya çıkan ve otozomal resessif olarak kalıtılan bu hastalık, her iki cinside eşit olarak etkilemektedir.

İlk semptomları sıklıkla myoklonik, tonik-klonik, atonik ya da absans nöbetleridir. Ayrıca okul başarısında düşme, başağrısı, apati ve depresyon da hastalığın erken dönemlerinde izlenen bulgulardandır (2).

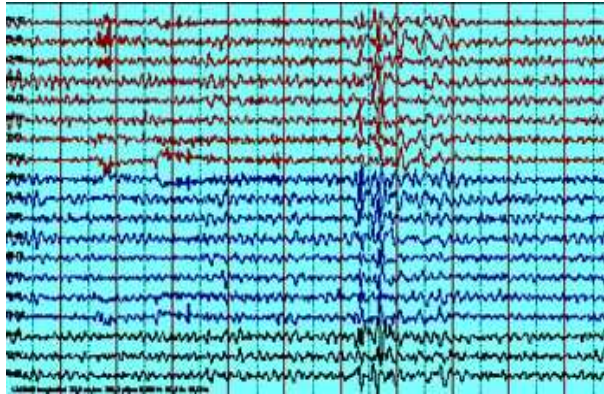
Yazışma Adresi: Ayşe GÜLER
Afyonkarahisar Devlet Hastanesi AFYONKARAHİSAR
Makalenin Geliş Tarihi: 06.11.2008 Kabul Tarihi: 07.01.2009

Tanı aile öyküsü, klinik bulgular, deri biyopsisinde saptanan karakteristik Lafora cisimcikleri ve genetik analiz ile konmaktadır. Progressif bir gidiş gösteren bu hastalıkta olgular semptomların başlangıcından 1-10 yıl sonrasında kaybedilmektedir.

Bu yazıda Juvenil Myoklonik Epilepsi (JME) kliniği ile prezente olan, patolojik inceleme ve genetik analiz ile tanı doğrulanmış bir Lafora olgusu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu

17 yaşında bayan hasta son 2 aydır özellikle sabahları ortaya çıkan, kollarında ani sıçrama yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Ailede benzer öykü bulunmadığı, anne baba arasında akrabalık olmadığı öğrenilen hastanın çekilen EEG'inde zemin ritminin her iki serebral hemisfere eşit ve simetrik olarak dağılmış parietookspital alfa ritminden oluştuğu, zaman zaman ortaya çıkan 3.5-4 c/s jeneralize diken-dalga komplekslerinin varlığı izlendi. Nörolojik bakışta muayene sırasında da üst ekstremitelerde myoklonileri izlenen hastanın çekilen Kraniyal MRG'yi normal sınırlarda idi. Öykü, klinik bulgular ve EEG sonucu (Şekil 1) ile hastada JME düşünülerek valproik asit tedavisi (1000 mg/gün) başlandı.

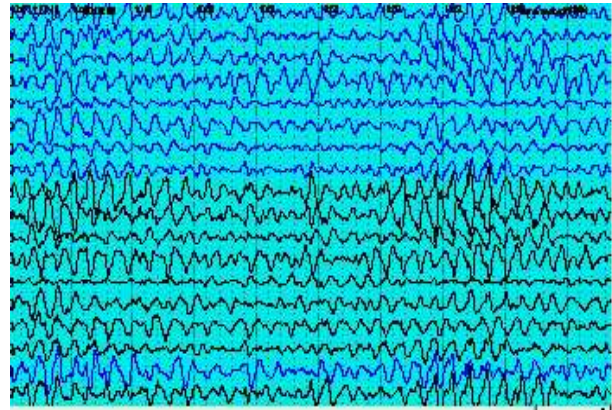


Şekil 1. Olgunun ilk çekilen EEG'sinde jeneralize diken-dalga aktivitesi.

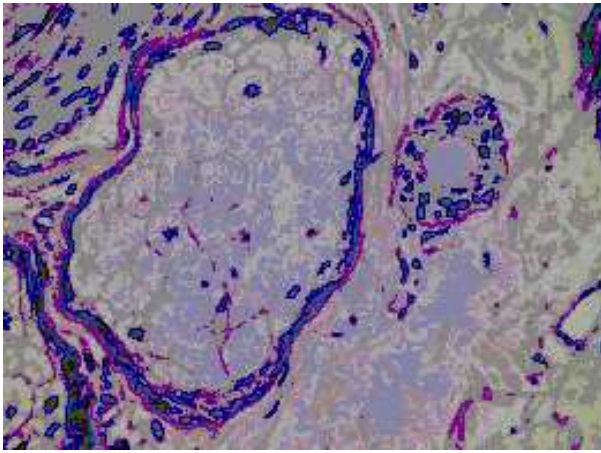
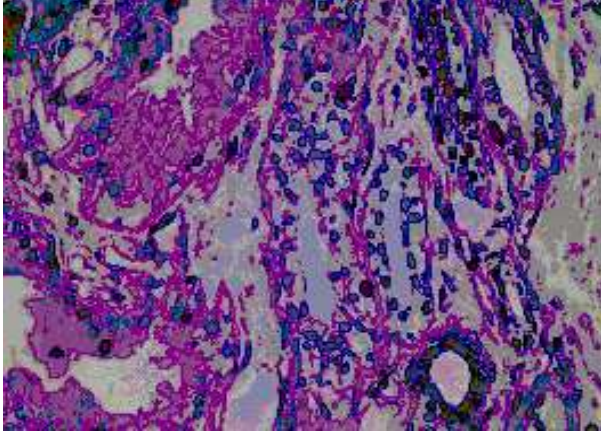
1 ay sonraki kontrolde myoklonilerin sıklığında belirgin azalma izlenmesine rağmen hasta ellerde yoğun titreme ve saç dökülmesinden yakınıyordu. Yapılan tremor kayıtlaması ile bunun ilaç etkisine sekonder ortaya çıkan bir tremor olduğu kararına varıldı. Bu sırada çekilen EEG'de daha önceki deşarjların kısmen azalmakla birlikte halen devam ettiği izlendi. Gelişen yan etkiler nedeniyle valproik asit dozu azaltılıp, tedaviye levitirasetam 1000 mg/gün olarak ilave edildi. Sonrasında da valproik asit tedavisi kesildi.

Etkin dozda, uygun sürede ilaç kullanımına rağmen myoklonilerin sıklık ve şiddetinde artma izlendi. Ayrıca hasta tarafından gün içinde 1-2 kez tekrarlayan bilinç kaybının eşlik etmediği, rüyadaymış hissi, baş dönmesi, algılama güçlüğü şeklinde 3-5 dakika süreli atakları olduğu belirtildi. Levitirasetama bağlı yan etki olabileceği düşünülerek tekrar valproik asit tedavisine geçildi. Bu sırada hastada parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde izlenmeye başlandı.

Ders başarısında düşme, konsantrasyon zorluğu da tarifleyen hastanın bu dönemde çekilen EEG'sinde mevcut jeneralize deşarjların yanı sıra zemin ritminde de yavaşlamanın izlenmesi (Şekil 2) üzerine Progressif Myoklonik Epilepsi düşünülerek Lafora hastalığı açısından hastaya aksiller deri biyopsisi uygulandı (Şekil 3-4).



Şekil 2. Kognitif etkilene ve diğer tip nöbetlerinde eklendiği dönemde çekilen EEG'de zemin ritminin yaygın yavaşlaması.



Şekil 3-4. Aksiller bölgeden yapılan deri biyopsisi örnekleri. Ter bezi duktusları içinde PAS pozitif Lafora cisimcikleri görülmekte.

Patolojik inceleme sonucu seri kesitlerde ve periyodik asid schiff (PAS) özel boyasında ter bezi yumağında basal membrana komşu PAS pozitif globuller saptandı ve Lafora hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Duysal uyarılmış potansiyelleri de kayıtlanan hastada dev SEP (somatosensoriel evoked potential) saptandı. Kraniyal MR spektroskopisi incelemesinde patoloji görülmedi.

Konsantrasyon zorluğu ve ders başarısında düşme de tariflenmesi nedeni ile nöropsikolojik değerlendirme uygulandı. Nöropsikolojik değerlendirme sonucu dikkat uzamı, sözel akıcılık becerileri ve kendiliğinden hatırlamaya ilişkin yakın bellek işlevleri açısından ılımlı derecede performans düşüklüğü saptandı ve tablo psikomotor retardasyon ile uyumlu değerlendirildi.

Kesin tanı amacı ile genetik analizi de yapılan hastada EPM2A geni 721 numaralı nukleotide homozigot durumda C>T transversiyonu saptandı. Mevcut mutasyon veri tabanında Lafora tanılı başka hastalarda da bulunduğu için Lafora hastalığı ile uyumlu olduğu

belirtilirdi. Homozigot durumda bir mutasyon saptanması nedeni ile hastanın anne ve babasında yapılan genetik incelemede onların bu mutasyon açısından heterozigot durumda taşıyıcı olduğu belirlendi.

Tartışma

Lafora hastalığı PME grubunda yer alan, progressif seyirli, yaklaşık 10 yıllık bir sürede hastanın kaybı ile sonuçlanan bir hastalıktır. Hastalığın başlangıç bulguları myoklonik yada oksipital nöbetler şeklinde olabileceği gibi, davranış değişiklikleri, demansiyel bulgular veya nadiren karaciğer yetmezliği ile de başlangıç izlenebilir(1,3).

Bu olguların Striano ve arkadaşlarının (2007) sundukları vaka ile bizim vakamızda olduğu gibi; semptomların başlangıç yaşı, myoklonik nöbetlerin ilk dönemde uzun süre tek semptom olarak izlenmesi ve EEG' de saptanan JME ile benzer özellikler nedeni ile başlangıç döneminde JME tanısı almaları mümkündür (1,2). Ancak uygulanan farmakoterapiye yeterli yanıt alınmaması, EEG'de zemin ritminde bozulmanın da eklendiği ek patolojilerin izlenmesi, kognitif etkilenme ve diğer nöbet türlerinin de tabloya eklenmesi ile akla PME tanısı gelmektedir. Adölesan dönemde ortaya çıkan böyle bir tabloda öncelikle Lafora hastalığı düşünülmelidir.

EEG bu olgularda semptomlar öncesi sıklıkla normaldir. EEG anomalileri fokal, multifokal yada jeneralize tipte olabilir ve sıklıkla posterior serebral bölgelerde daha belirgindir. Başlangıçta normal olarak değerlendirilen zemin ritmi, hastalığın progresyonu ile birlikte giderek yavaşlama gösterir (1).

Klinik bulgular, aile öyküsü tanı aşamasında yönlendirici olurken, kesin tanı amacı ile deri biyopsisinin Lafora cisimciklerinin varlığı açısından incelenmesi ve mutasyon taraması amacı ile genetik analiz gerekir. Uygulanacak deri biyopsisi ekrin ve apokrin ter bezlerini içerecek şekilde yapılmalıdır. Örneklem hatalarına bağlı yanlış negatif sonuçlarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Ayrıca glikojen depo hastalıkları gibi bazı hastalıklarda da yanlış pozitif sonuçlar saptanabilmektedir (1,4,5).

Günümüzde Lafora hastalığının kesin tanısı için genetik analiz; deri biyopsisi gibi invaziv bir girişim olmaması, yanlış pozitiflik yada yanlış negatiflik gibi yanıltıcı sonuçlar vermemesi nedeni ile giderek daha çok tercih edilen bir yöntem olmaktadır. Otozomal resessif olarak kalıtılan bu hastalıkta günümüzde izole edilmiş olan ilişkili genler 6. kromozomda lokalize edilmiş olan EPM2A ve EPM2B genleridir. EPM2A'nın gen ürünü

Laforin, EPM2B'nin gen ürünü ise Malin proteinidir. Ancak günümüzde henüz tesbit edilmemiş 3. bir genetik loküsün varlığıda tartışılmaktadır. Bu nedenle EPM2A ve 2B'de mutasyon saptanmayan olgularda Lafora tanısı ekarte edilemez (1,2,4-8).

EPM2A ve EPM2B mutasyonu ile gelişen klinik tablolar benzerlik göstermekte olup EPM2B mutasyonu saptanan hastaların prognozlarının daha iyi olduğu yönünde görüşler vardır (4,6).

Lafora olgularının rutin kraniyal MRG incelemelerinde sıklıkla patoloji saptanmaz. Pichiecchio ve arkadaşları tarafından 5 Lafora olgusunda yapılan bir çalışmada nöropsikolojik etkilenme saptanan bu hastaların kraniyal MR spektroskopisi incelemelerinde özellikle frontal serebral bölgelerde N-asetil aspartat/miyoinozitol (NAA/ml) oranlarında artış olduğu saptanmış ve NAA/ml oranının bu olgulardaki metabolik beyin değişikliklerinin

değerlendirilmesinde hassas bir parametre olabileceği bildirilmiştir (9).

Lafora hastalığı için spesifik bir tedavi yoktur. Ancak hastalığın erken dönemlerinde myokloni tedavisinde kullanılan valproik asit, levetirasetam gibi bazı antiepileptik ilaçlar geçici semptomatik iyilik sağlayabilir. Fenitoin, karbamazepin, vigabatrin gibi bazı antiepileptikler ise myoklonilerde artışa yol açabilir (1).

Uygun antiepileptik tedaviye rağmen klinik tablosu düzelmeyen JME tanılı olgular mutlaka PME olasılığı yönünden de değerlendirilmeli, hafif şiddette de olsa kognitif bozulma ve EEG'de zemin ritmi yavaşlaması olan olgularda deri biopsisi ve Lafora hastalığı için genetik analiz yapılmalıdır.

Teşekkür:Genetik analizleri yapan Boğaziçi Üniversitesinden Sayın Prof. Dr. Hande Çağlayan'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Second Edition. Springer.; 2007: 475-482.
2. Striano P, Zara F, Turnbull J, Girard JM et al. Typical progression of myoclonic epilepsy of the Lafora type: a case report. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2008; 4: 106-111
3. Gomez-Garre P, Gutierrez-Delicado E, Gomez-Abad C et al. Hepatic disease as the first manifestation of progressive myoclonus epilepsy of Lafora. *Neurology* 2007; 68: 1369-1373.
4. Franceschetti S, Gambardella A, Canafoglia L et al. Clinical and Genetic Findings in 26 Italian patients with Lafora Disease. *Epilepsia*. 2006; 47: 640-643.
5. Turnbull J, Kumar S, Muralitharan S et al. Lafora Progressive Myoclonus Epilepsy: Disease Course Homogeneity in a Genetic Isolate. *Journal of Child Neurology*. 2008; 23: 240-242.
6. Gomez-Abad C, Afawi Z, Korczyn A et al. Founder Effect with Variable Age at Onset in Arab Families with Lafora Disease and EPM2A Mutation. *Epilepsia*. 2007; 48: 1011-1014.
7. Lohi H, Turnbull J, Zara F, et al. Genetic Diagnosis in Lafora Disease: Genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology*. 2007; 68: 996-1001.
8. Andrade DM et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2003; 61: 1611-1614.
9. Pichiecchio A, Veggiotti P, Cardinali S, Longaretti F et al. Lafora Disease: Spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2007; Epub ahead of print.