

LAFORA HASTALIĞI

Dr. Tülay EVRENKAYA (*), Dr. Levent , ÜÇKARDEŞLER (**), Dr. Tevfik Ali KÜÇÜKBAŞ (***)

ÖZET: Lafora hastalığı beyin, karaciğer gibi çeşitli dokularda poliglukozan depolanması ile giden doğumsal karbonhidrat metabolizma bozukluğuna bağlı nadir bir hastalıktır. Hastalık otozomal resesif olup epileptik nöbetler, myoklonus ve demansla karakterizedir, prognozu kötüdür. Son yıllarda karaciğerdeki hastalığa özgü belirgin histopatolojik değişiklikler üzerinde durulmakta ve klinik gidiş esnasında karaciğer biyopsisi ile tanı konulmaktadır. Bu çalışmada epilepsi, myoklonus, EEG bozukluklarına sahip ve karaciğerde çok sayıda Lafora cisimcığının gözlemlendiği 24 yaşındaki erkek hastada saptanan Lafora Hastalığı sunulmaktadır.

SUMMARY: Lafora disease is a rare inborn error of carbohydrate metabolism with storage of a polyglucosan in various tissues including brain and liver. The disease has autosomal recessive inheritance which is characterized by seizures, myoclonus, dementia and the prognosis is poor. Recently the presence of distinctive histopathologic changes in liver is emphasized and the diagnosis is confirmed by liver biopsy in patients with a characteristic clinical course. A 24 year old boy with Lafora disease is described with epilepsy, myoclonus, EEG abnormalities and many Lafora bodies in liver tissue.

KEY WORDS: Liver, ground-glass hepatocytes, Lafora bodies

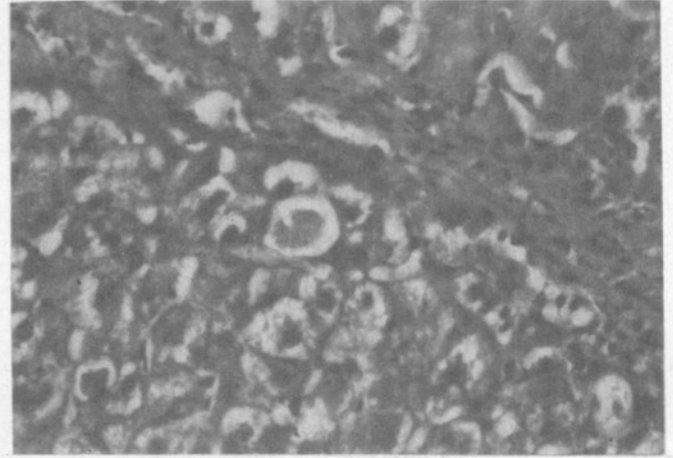
GİRİŞ

Lafora hastalığı beyin, karaciğer gibi çeşitli dokularda poliglukozan depolanması ile karakterize doğumsal bir nörometabolik hastalıktır (1-11). Otozomal resesif olan bu hastalıkta karbonhidrat metabolizmasındaki bir bozukluğun rol oynadığı saptanmıştır. Semptomlar genellikle ikinci dekatta progresif myoklonik epilepsi ile başlamakta, ileri evrelerde belirgin demans bulguları ortaya çıkmaktadır (1-2).

Hastalığa özgü buzlu cam görünümündeki hepatositlerin ultrastrüktürel yapıları ve klinik bulguları bakımından etiyolojileri oldukça heterojendir. Kronik hepatitis B'de Hbs Ag'ne bağlı, tip 4 glikogenoziste, cyanamid veya disulfiran tedavilerinde, endoplazmik retikulum proliferasyonuna sebep olan fenobarbital, fenotiyon gibi ilaçlarla veya intraselüler fibrinojen depolanması gibi değişik patolojilerde saptanan bu tip inklüzyonların ayırımında elektron mikroskobu, immünohistokimya ve histokimyasal tekniklerin oldukça önemli olduğu bildirilmektedir (3-4).

VAKA TAKDİMİ

18 yaşında başlayan myoklonik epileptik nöbetler ve ilerleyen demans şikayetleriyle hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran 24 yaşındaki erkek hastanın yapılan muayenesinde mental yavaşlama, solda kol, bacak, boyun ve yüzde belirgin myokloniler ve 1-2 dk. süren jeneralize nöbetler dışında başka bir patoloji saptanmadı. Progresif myoklonik



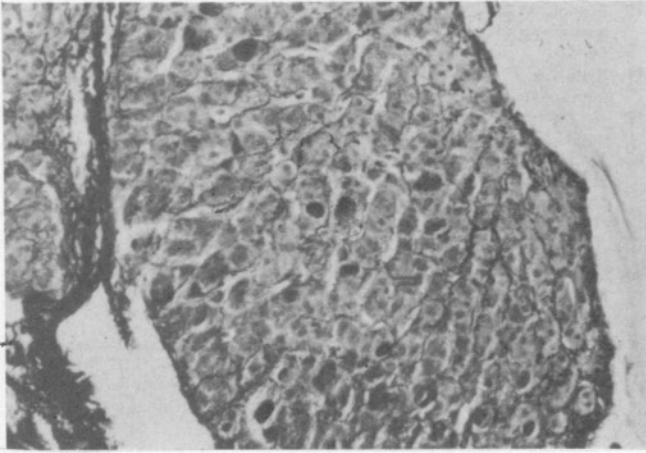
Resim 1 : Karaciğer iğne biopsisi: Hepatositlerdeki yuvarlak veya böbrek şeklindeki inklüzyonlar (Lafora Cisimcikleri) izlenmektedir. (H.E.x200)

epilepsi (Unverricht Lundborg, Lafora Hastalığı) ön tanılarla hospitalize edildi. EEG'sinde yaygın polispike aktivitesi ve zemin ritminde patolojik yavaşlama saptandı. EMG'sinde serebral patolojinin spinal nöronlarda olmasını düşündüren bulgular saptandı. Biyokimyasal olarak hastada hepatit markerleri alfa- 1 antitripsin, fibrinojen değerleri normal olup ALT, GGT ve AST'de normalin 3-4 katı artış saptandı. Hastadan kas ve karaciğer biopsisi alındı, kas biopsisi normal olarak değerlendirildi. Karaciğer iğne biopsisinde özellikle periportal alandaki hepatositlerde açık eozinofilik yuvarlak

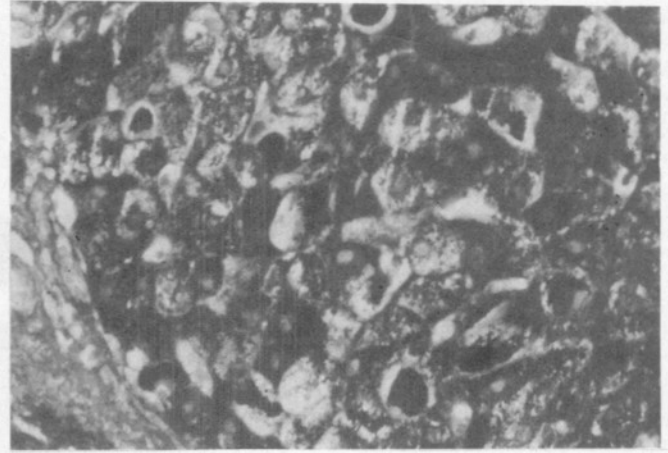
* Sevgi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı

** Sevgi Hastanesi Nöroloji Bölümü

*** Sevgi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü



Resim 2 : Lafora Cistimciklerindeki MSS ile pozitif boyanma izlenmektedir. (MSS.x100)



Resim 3 : Lafora Cistimciklerindeki kuvvetli PAS (+) boyanma izlenmektedir. (PAS.x200)

veya böbrek şeklinde, perinükleer halo içeren, nükleusu periferde itmiş intrastoplazmik inklüzyonlar görüldü. Histokimyasal olarak bu inklüzyonların diastaza rezistant PAS (+) ve MSS ile pozitif olarak boyandığı saptandı (Resim 1-2-3).

Klinik ve patolojik bulguları birlikte değerlendirip olgumuzdaki progresif myoklonik epilepsinin Lafora Hastalığına bağlı olduğu düşünüldü.

TARTIŞMA

Progresif myoklonik epilepsi nadir görülen bir genetik hastalıktır (5). Yaklaşık 15 spesifik hastalığın neden olduğu bildirilmekle birlikte esas olarak Unverricht Lundborg hastalığı, Lafora Hastalığı, nöronal seroid lipofuksinozis ve MERRF'de progresif myoklonik epilepsi görülmektedir (5-6).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 1/20.000'de görülen progresif myoklonik epilepsi 3'e ayrılmıştır:

1- Lafora Tipi: 15 yaşında myoklonik veya grand mal epilepsi ile başlamakta hızlı bir mental yıkım ve psikotik semptomlarla sağkalım kısa olup histolojik olarak çeşitli dokularda Lafora Cistimcikleri görülmektedir.

2- Unverricht Lundborg Tipi: 10 yaşında başlamakta, mental semptomlar hafif olup hastalığın şiddeti, sağkalım süresi ve myokloniler değişkenlik göstermektedir. Histolojik olarak karaciğerde dejeneratif değişiklikler saptanmaktadır.

3- Otozomal dominant veya atipik progresif myoklonik epilepsi (7).

Yaklaşık 3 yıldır bir seri moleküler genetik bulgu bu hastalığı tanımlamak için ortaya çıkarılmıştır. Örneğin Unverricht Lundborg ve juvenil nöronal seroid lipofuksinozisde 16 ve 21 kromozomlar arasında link saptanmıştır (5).

eksikliği ve tip 4 glikogenoziste de diastaza rezistant PAS (+) boyanma görülmektedir. Ancak alfa-1 antitripsin eksikliğinde gözlenen inklüzyonlar Lafora Cistimciklerine göre daha koyu eozinofilik ve kaba olup colloidal iron veya MSS ile boyanmazlar. Genellikle ilk dekatta ortaya çıkan tip 4 glikogenoziste inklüzyonlar yanında karaciğerde portal ve periportal fibrozis görülmekte inklüzyonlar colloidal iron ile nonspesifik boyanma göstermektedirler (3-13).

Karaciğer hücrelerinde klinik semptomlar başlamadan önce belirgin ancak patognomonik olmayan inklüzyonların saptanması hastalığın erken tanısı, prognozu, tedavisi ve genetik danışma açısından oldukça önemlidir (14). Moleküler genetik çalışmalarla; ileride bu hastalığın nörobiyolojik seviyede daha iyi anlaşılmasının sağlanabileceği bildirilmektedir (5).

KAYNAKLAR

1. Ponsford S. pye IF, Elliot EJ: Posterior paroxysmal discharge: an aid to early diagnosis in lafora disease J. of the Royal S. of medicine 86 (10): 597-9, 1993.
2. Sandro I, Merco Zucconi, Angelo Q et al: Early detection of skin and muscular involvement in lafora disease, J. Neurol 238: 217-20, 1991.
3. Randall G. Lee, Diagnostic liver pathology Mosby-Year Book Inc. 237-280, 1994.
4. I.O.L.N.G, RP Sturges, R Williams: Ground glass hepatocytes with lafora body like inclusions - histochemical immuno histochemical and electron-microscopic characterization Histopathol 17 109-115 1990.
5. Bercovic SF, Cochius J, Progresif myoclonus epilepsies, clinical and genetic aspects, Epilepsia 34 supp 3: 19-30, 1993.
6. Bercovic SF, Andermann F: Progressive myoclonus epilepsies, clinical and neurophysiological diagnosis: J. of Clinical Neurophysiology 8 (3) 261-74, 1991.
7. Norio R, Koskiniemi M: Progressive myoclonus epilepsy, genetic aspects