

## Enfermedad de Lafora: utilidad de la biopsia de piel en enfermedades neurodegenerativas

Dra. Leticia Munive Báez,\* Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado,\*\* Dra. Matilde Ruiz García\*\*\*

**N**iño de 13 años de edad, evaluado en la Consulta Externa de Pediatría por dificultad para deambular y pérdida de habilidades cognoscitivas. Fue enviado al Servicio de Neurología.

Producto del tercer embarazo con buena evolución; parto por cesárea en la semana 35 de gestación por descontrol epiléptico de la madre. Se desconocen Apgar, peso y talla. Egresó al séptimo día como recién nacido sano. Originario del estado de Hidalgo, de población endogámica; comparten primer apellido ambos padres; negaron consanguinidad. Dos hermanos por línea materna de 18 y 25 años, aparentemente sanos; dos hermanos de nueve y cuatro años por línea paterna aparentemente sanos. Madre epiléptica de etiología no definida; falleció a los 43 años por neumonía. Tío materno con epilepsia tónico clónica generalizada.

El paciente no tenía antecedentes de asfixia perinatal. Tuvo retraso global del desarrollo, predominantemente motor: sostén cefálico al octavo mes; sedestación al año; deambulación a los tres años; bisílabos al año; formó frases a los cuatro años; concluyó el segundo grado de primaria a los diez años.

Inició su padecimiento a los nueve años con irritabilidad. A los diez años tenía debilidad de las extremidades inferiores que dificultaba la deambu-

lación. A los 11 años apareció debilidad de las extremidades superiores, temblor de intención, marcha con base amplia de sustentación, movimientos mioclónicos y lenguaje lento; en los últimos meses perdió las habilidades para leer y sumar; disminuyó su margen de atención.

Exploración física. Microcefalia ( $PC < \text{porcentil } 3$ ); orientado en tiempo, espacio y persona; marcha con apoyo, inestable, con múltiples caídas por polimio-clonias. Agudeza visual 20/20 bilateral, apraxia ocular, fondo de ojo normal; fuerza 4/5 generalizada, hiperreflexia +++, clonus agotable; Babinski bilateral; espasticidad ++; ataxia troncal, dismetría disdiado-cinesia; Romberg y temblor de intención positivos; chupeteo, búsqueda y márgenes de atención disminuidos.

Un electroencefalograma y un videoelectroencefalograma mostraron alteración corticosubcortical generalizada y actividad paroxística caracterizada por puntas, ondas agudas y complejos punta-onda de focos independientes de predominio frontal bilateral y occipital izquierdo. Los estudios de neuroimagen mostraron atrofia corticosubcortical (Figura 1).

Se diagnosticó un síndrome demencial con afección de la sustancia gris y epilepsia mioclónica progresiva. Un frotis de sangre periférica para buscar linfocitos vacuolados, fue negativo. Por sospecha de lipofuscinosis vs enfermedad de Lafora, se realizó biopsia de piel de la región palmar que no fue concluyente; se tomó una nueva biopsia de piel de la región axilar que fue normal.

### Evolución

El deterioro neurológico del paciente fue progresivo; tuvo alteración en la mecánica de la deglución, incapacidad de sedestación, cuadriparese espástica con hiperreflexia generalizada +++, lenguaje incomprendible; mantenía contacto visual; epilepsia

\* Médico Adscrito al Servicio de Neurología

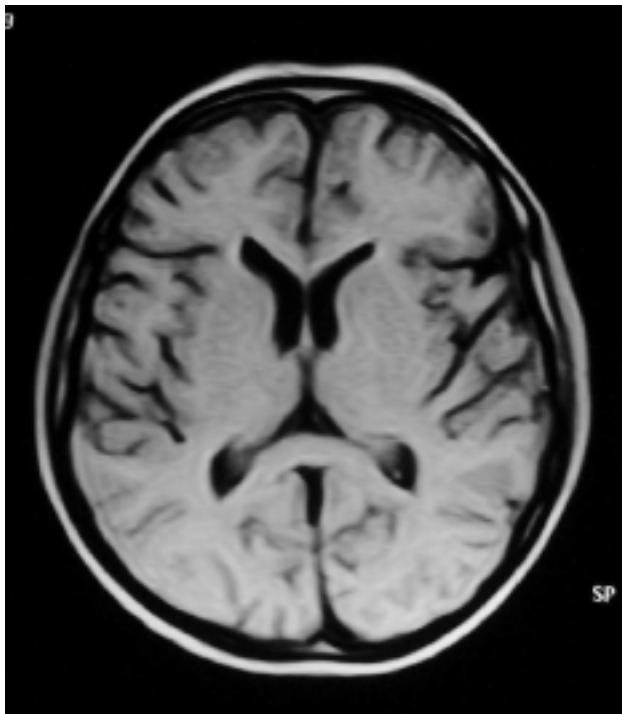
\*\* Médico Adscrito al Departamento de Patología

\*\*\* Jefa del Servicio de Neurología

Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dra. Leticia Munive Báez. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuiculco. México 04530 D.F.

Recibido: octubre, 2004. Aceptado: diciembre, 2004.



**Figura 1.** Resonancia magnética cerebral. Corte axial T1 que muestra atrofia cortical de predominio frontotemporal bilateral.

mioclónica progresiva que requirió tratamiento con ácido valproico y clobazam.

#### DISCUSIÓN CLÍNICA

Con los datos clínicos se integraron los diagnósticos de síndrome frontal, síndrome piramidal, síndrome cerebeloso, síndrome convulsivo, síndrome de deterioro neurológico progresivo en un paciente con retraso mental leve.

A través del interrogatorio del neurodesarrollo se estableció la diferencia entre retraso mental (encefalopatía fija) y síndrome demencial (encefalopatía progresiva) para definir un diagnóstico. Pueden coexistir ambas, como sucedió en este caso.

Considerando como eje diagnóstico la pérdida progresiva de habilidades cognitivo-motoras adquiridas y epilepsia mioclónica parcial, se puede establecer el diagnóstico de síndrome demencial que afecta predominantemente la sustancia gris. Esto orienta hacia una poliodistrofia. La etiología probable, fue lipofuscinosis ceroide neuronal y enfermedad de Lafora.

Estas entidades son difíciles de diferenciar por sus características clínicas y electroencefalográficas. Es necesario el estudio anatomo-patológico para identificar inclusiones citoplasmáticas en la sangre periférica, la piel, el músculo, el hígado, el encéfalo o todos ellos (corteza, cerebelo, sustancia nigra, núcleo dentado, tálamo).

#### COMENTARIOS

La enfermedad de Lafora es una poliodistrofia de herencia autosómica recesiva, cuya alteración se localiza en el cromosoma 6q23-25 en el 80% de los casos. El gen responsable se conoce como EPM2A y codifica la síntesis de una proteína novel de 33 aminoácidos conocida como "laforina", que pertenece a la familia de fosfatases de tirosina, conocida como "Lafora", que se localiza en la superficie externa del retículo endoplásmico rugoso. La mutación de esta proteína, probablemente sea la causa de la acumulación de poliglucosanos alrededor del núcleo de neuronas y dendritas por falla en su transporte y degradación; esto genera diversas manifestaciones neurológicas: a) síndrome demencial que se identifica en la segunda década de la vida por disminución del rendimiento académico, cambios de conducta, deterioro cognoscitivo; b) epilepsia mioclónica progresiva y parcial de predominio occipital fotosensible; c) alteración cerebelosa; d) alteración de vías corticoespinales y extrapiramidales.

Los cuerpos de Lafora (cuerpos esféricos irregulares de material granular) están formados por poliglucosanos (polisacáridos glucosados), que son patognomónicos de la enfermedad de Lafora. Es difícil diferenciarla del "corpor amilácea" del sistema nervioso central de los ancianos; de la amilopectinosis en la glucogenosis tipo IV, en la que los datos clínicos y de gabinete son una guía diagnóstica. Es posible encontrar cuerpos de Lafora en cerebro, piel, hígado y músculo, lo que hace factible el diagnóstico con una biopsia de alguno de estos tejidos.

Es importante el sitio del que se toma la biopsia y el asesoramiento para el manejo de la muestra por el Departamento de Patología para optimizar recursos y resultados.

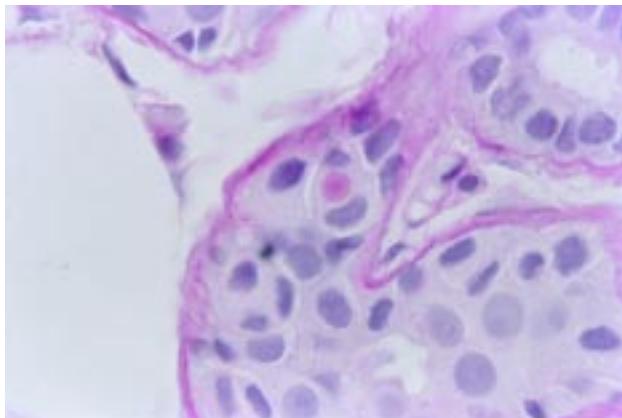
No existe tratamiento específico para esta enfermedad. Se prescriben anticonvulsionantes y

medidas generales para mejorar la calidad de vida. La supervivencia es de diez años en promedio a partir del inicio de la sintomatología.

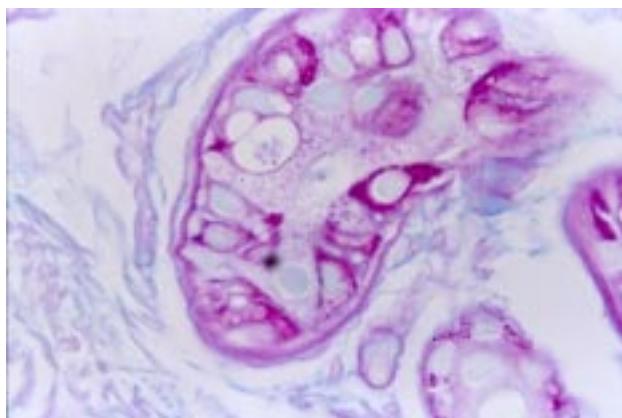
#### INFORME HISTOPATOLÓGICO

La primera biopsia de la piel de la palma fue insuficiente para el diagnóstico; se sugirió una biopsia de piel de la axila por ser un sitio más adecuado por su mayor componente de glándulas ecrinas<sup>1</sup>.

En la biopsia axilar las preparaciones histológicas mostraron glándulas ecrinas con material granular positivo para la tinción de PAS, diastasa resistente. Dicho material en forma de cuerpos esféricos

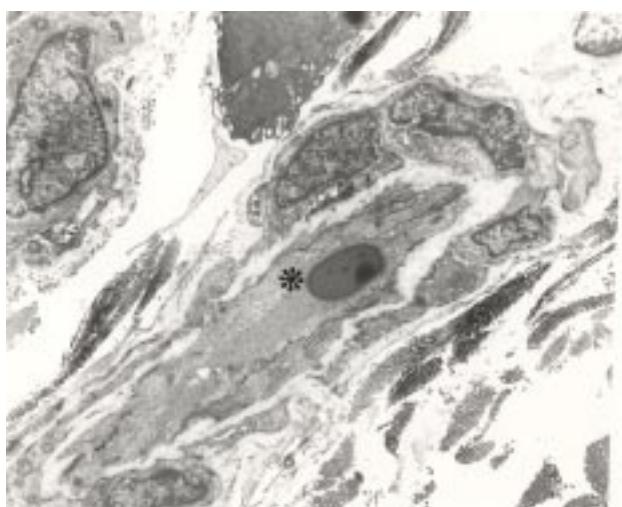


**Figura 2.** Cuerpo de Lafora. PAS positivo/diastasa resistente, en el citoplasma de una célula epitelial de glándula ecrina (tinción PAS digerida con diastasas 40x).

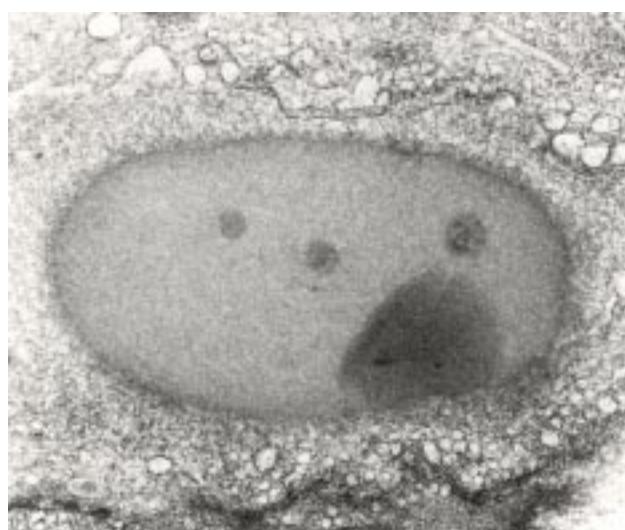


**Figura 3.** Material granular PAS positivo de menor tamaño con cuerpos de Lafora positivos con Azul Alciano; se observa un halo claro en derredor en glándulas ecrinas (tinción de Azul Alciano contrastada con PAS 40x).

irregulares en el citoplasma de las células epiteliales, exhiben un halo claro en derredor y se tiñen levemente con la tinción de Azul Alciano (Figuras 2, 3). El estudio de microscopía electrónica mostró que dichos cuerpos intracitoplásmicos miden de 3 a 10 micrómetros de diámetro; cuerpos de Lafora característicos (Figuras 4 y 5).



**Figura 4.** Estructura ovoide electrodensa (cuerpo de Lafora, asterisco) en el citoplasma de una célula epitelial de glándula ecrina (Acetato de uranilo 3000x).



**Figura 5.** Acercamiento de cuerpo de Lafora. No hay una membrana bien definida y es notable el carácter filamentoso de los políglucosanos (Acetato de uranilo 20,000x).

A mayor aumento son granulares (similares a glucógeno) y filamentosos; no rodeados por una membrana. Se observaron otros organelos sin alteraciones como mitocondrias y algunos mielonosomas en las células epiteliales ecrinas; en algunos se encontraron vesículas pinocíticas.

El trastorno metabólico en la enfermedad de Lafora provoca almacenamiento de dichos poliglucosanos en tejidos de cerebro, piel, hígado y músculo<sup>2</sup>, por lo que el diagnóstico se puede hacer con una biopsia de uno de estos tejidos.

El almacenamiento inadecuado de poliglucosanos en dichos compartimientos neuronales alcanza su acmé en la adolescencia y explica la epilepsia en estos pacientes.

#### **Agradecimiento**

Al Técnico en Microscopia Electrónica, Capitán Rafael Antuna Pizarro por su valiosa colaboración en el estudio ultraestructural.

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. CLÍNICA**

1. Swaiman K. Pediatric Neurology. En: Swaiman K, Dyken PR. Degenerative diseases primarily of gray matter. 3<sup>rd</sup> Ed. St Louis Mosby, 1999;pp833-48
2. Berg B. Principles of Child Neurology. En: Percy A. Progressive dementia associated with other neurologic abnormalities. McGraw-Hill 1996;pp1477-8
3. Goebel HH. Extracerebral biopsies in neurodegenerative diseases of childhood. Brain Dev 1999;21:435-43
4. Delgado-Escueta AV, Yamakawa K. Advances in the genetics of progressive myoclonus epilepsy. Am J Med Genet 2001;106:129-38

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. PATOLOGÍA**

1. Busard HL, Bobreels-Festen AAWM, Renih WU, Gabreels FJ, Stadhouders AM. Axilla skin biopsy: A reliable test for the diagnosis of Lafora's disease. Ann Neurol 1987;21:599-601
2. Noebels J. The inherited epilepsies. En: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D. The metabolic & molecular bases of inherited disease. San Francisco McGraw-Hill 2001;p5821
3. Minassian BA. Lafora's disease: towards a clinical, pathologic and molecular synthesis. Pediatr Neurol 2001;25:21-9