

## CASOS CLÍNICOS

### Enfermedad de Lafora

**Resumen.**—El diagnóstico de enfermedad de Lafora se basa en la sintomatología clínica y en la detección histológica de unas inclusiones intracitoplasmáticas PAS positivas denominadas cuerpos de Lafora. A pesar de que esta entidad no cursa con manifestaciones cutáneas, la participación del dermatólogo y del dermatopatólogo es importante, pues la biopsia de la piel axilar es el procedimiento diagnóstico más rentable. En esta localización los cuerpos de Lafora se detectan principalmente en las células periféricas ductales de los conductos ecrinos y en las células mioepiteliales de las glándulas apocrinas. Presentamos este hallazgo en una mujer de 17 años.

**Palabras clave:** Enfermedad de Lafora. Cuerpos de Lafora.

EDUARDO NAGORE ENGUÍDANOS\*  
JOSÉ M.<sup>a</sup> SÁNCHEZ MOTILLA\*  
JOSÉ MIGUEL SANTONJA LLABATA\*\*  
ANA PAREJA MARTÍNEZ\*  
ADOLFO ALIAGA BONICHE\*  
\* Servicio de Dermatología  
\*\* Servicio de Neurología.  
Hospital General Universitario. Valencia.

Correspondencia:

EDUARDO NAGORE ENGUÍDANOS. Dena, 20, 6.<sup>a</sup> 46006 Valencia. Correo electrónico: eduyame@meditex.es

Aceptado el 17 de julio de 2000.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lafora es un trastorno neurodegenerativo de etiología desconocida en la que se cree que existe un defecto congénito del metabolismo de los carbohidratos (1-15). Tiene carácter familiar, con un patrón de herencia autosómica recesiva, y se caracteriza clínicamente por la presencia de convulsiones, mioclonías y demencia.

La presencia histológica de unas granulaciones intraneuronales típicas, denominadas cuerpos de Lafora, la distinguen de otras formas de epilepsia mioclónica progresiva (4). Estos depósitos se pueden encontrar en diferentes órganos como el cerebro, el hígado, el musculoesquelético, el corazón y la piel, entre otros (4-15). Por su accesibilidad y el alto rendimiento de la biopsia cutánea axilar, se considera actualmente el procedimiento diagnóstico de elección (11-12).

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 17 años que ingresó en nuestro hospital por episodios repetidos de convulsiones tonicoclónicas. No tenía antecedentes personales ni familiares de interés. Desde hacía unos meses la paciente había mostrado una disminución del rendimiento escolar y de la agudeza visual. Durante el ingreso la paciente presentó un empeoramiento progresivo de las funciones cognitivas. Se observó la existencia de bradipsiquia, disgrafía, alexia, imposibilidad para distinguir los colo-

res, apraxia de construcción y mioclonías espontáneas de predominio en manos y boca. El resto de la exploración neurológica y del resto de aparatos fue normal, excepto la presencia de un eritema palmar que, según la familia, le había aparecido en los últimos meses (Fig. 1).

Las pruebas complementarias, que incluyeron hemograma, bioquímica, determinación de ácido láctico, IRM cerebral y serología para virus neurotrópicos, *Borrelia* y treponemas fueron normales. El EEG mostró un enlentecimiento progresivo con descargas de polipuntas. Los potenciales evocados somatosensoriales gigantes y visuales fueron normales.

La biopsia cutánea axilar mostró, bajo una epidermis y dermis respetadas, unos cuerpos redondeados, discretamente eosinófilos, en el polo basal de las células de la capa externa de los conductos excretores ecrinos en la parte del ovillo, así como en las células mioepiteliales de las glándulas apocrinas (Fig. 2). Los depósitos eran PAS positivos y resistentes a la digestión con diastasa (Fig. 3). La microscopia electrónica puso de manifiesto que los cuerpos estaban constituidos por unos depósitos densos, no rodeados de membrana, de estructuras similares al glucógeno, dispuestos en gránulos de tipo beta.

Se realizaron biopsias cutáneas axilares de los padres y de su hermano de 21 años, hasta el momento asintomático, que resultaron completamente normales.

La paciente padeció un deterioro progresivo y falleció 18 meses después por una infección respiratoria.



FIG. 1.—Eritema palmar.

## DISCUSIÓN

La epilepsia mioclónica de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva tipo 2 o enfermedad de Lafora, es un tipo de epilepsia mioclónica de evolución fatal y de herencia autosómica recesiva. Recientemente se ha mapeado el gen responsable en 6q23-25, aunque el 20% de los casos no presenta alteraciones en este gen, lo que le confiere una cierta heterogeneidad genética (16-17). Por otra parte, este locus es diferente al que se ha encontrado en la epilepsia mioclónica progresiva tipo 17 Báltica o de Unverricht-Lundborg sobre el cromosoma 21q22.3, la forma más frecuente de epi-

lepsias mioclónicas progresivas y que tiene un cuadro clínico similar (18).

La enfermedad de Lafora suele comenzar con convulsiones generalizadas y/ o mioclonías alrededor de los 15 años, que se siguen de un deterioro mental marcado de instauración rápida y progresiva, a menudo acompañado de manifestaciones psicóticas. La muerte suele ocurrir en la primera década del inicio de los síntomas, en un paciente gravemente incapacitado y caquéctico, y como consecuencia de infecciones intercurrentes.

El diagnóstico definitivo se basa en la demostración de los cuerpos de Lafora en el estudio anatomopato-

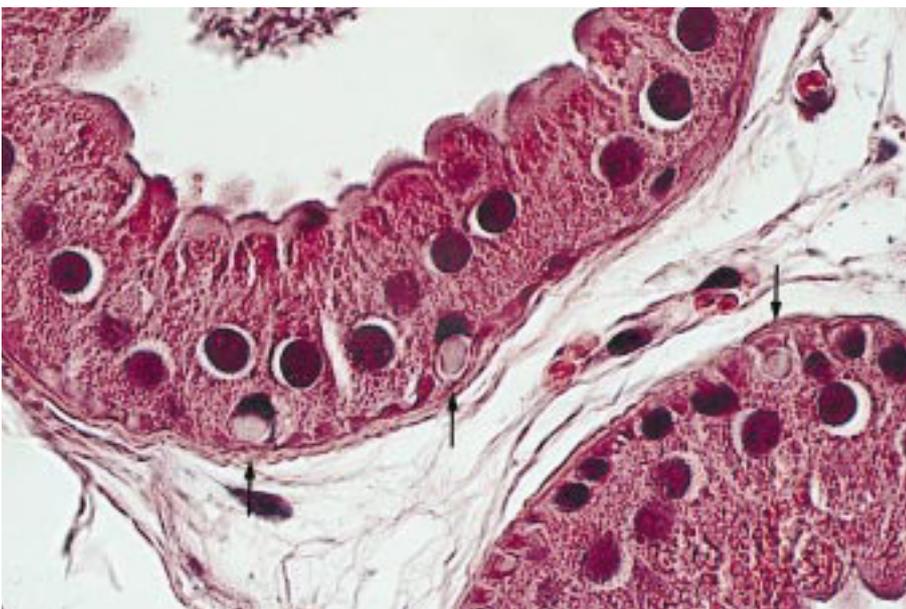


FIG. 2.—Detalle de una glándula apocrina con la presencia de cuerpos Lafora en las células mioepiteliales (flechas), visibles con la tinción de hematoxilina eosina (400x).

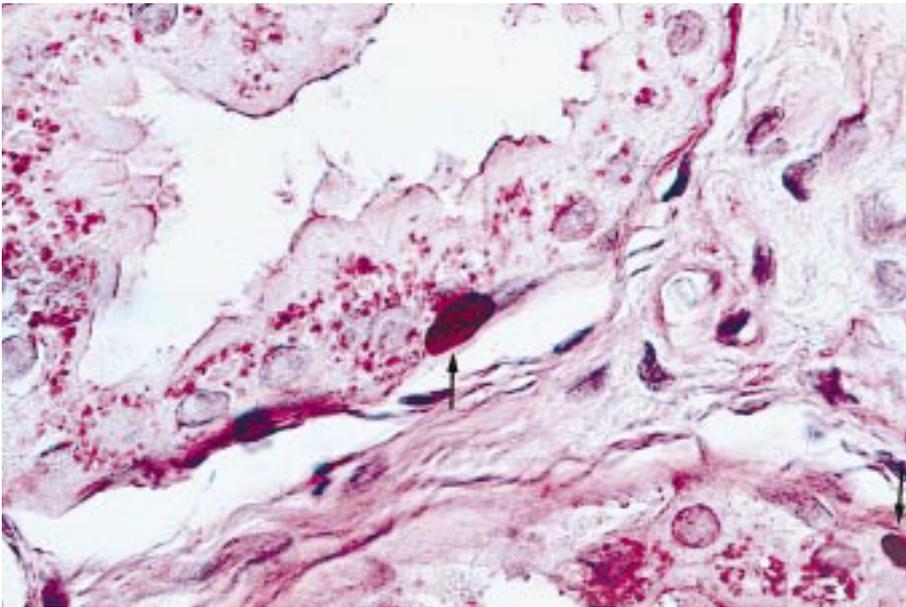


FIG. 3.—Tinción de PAS en la que resultan más evidentes los depósitos (flechas) en la capa de células mioepiteliales (400x).

lógico del cerebro, hígado, piel y músculo (4). Estos cuerpos son unas inclusiones redondeadas u ovaladas, homogéneas y bien delimitadas, débilmente eosinófilas e intensamente PAS+, con resistencia a la digestión con diastasa (7-15). Por microscopía electrónica se han identificado como unas estructuras intracitoplasmáticas electrón-lúcidas, generalmente adyacentes al núcleo, sin membrana, aunque a veces desplazan los tonofilamentos citoplasmáticos conformando un patrón anular (8-15). El interior está formado por una mezcla homogénea de gránulos entremezclados con pequeñas cantidades de filamentos. El estudio bioquímico ha demostrado que los cuerpos de Lafora están formados principalmente por poliglucosanos (polímeros ramificados de glucosa) y pequeñas cantidades de grupos fosfato y sulfato, y menos de un 5% de proteínas asociadas (20). Los cuerpos de Lafora son tan característicos que rara vez es necesario realizar un estudio ultraestructural para el diagnóstico.

Los cuerpos de Lafora, en la piel, se encuentran principalmente en las células mioepiteliales de las glándulas apocrinas y en las células de la capa externa de los conductos ecrinos, aunque también se han descrito en otras localizaciones con menor frecuencia (tabla I). Por esta razón, la piel axilar, que tienen una alta concentración relativa de estas estructuras, es la localización idónea para la realización de la biopsia (8-14). En esta localización la prueba tiene una sensibilidad de casi el 100% de los casos, aunque han sido descritos falsos negativos (8, 15). Se ha propuesto que la biopsia hepática podría ser de utilidad para estos últimos (8). Se han encontrado en raras ocasiones cuerpos de inclusión similares a los de Lafora en ancianos, la atetosis doble, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad por almacenamiento de glucógeno

tipo IV (20-22). Por ello, el diagnóstico de enfermedad de Lafora debe de ser realizado sólo en el contexto clínico adecuado.

Tal y como hemos comprobado en nuestro caso y de acuerdo con otros trabajos (11), los cuerpos de Lafora no se encuentran en portadores, por lo que no se pueden utilizar como prueba de despistaje. Se desconoce si está presente en las fases preclínicas de la enfermedad, por lo que no se considera su uso como prueba de diagnóstico precoz.

En definitiva, la biopsia axilar es un método sencillo y eficaz por medio del cual el dermatólogo y el dermatopatólogo pueden colaborar con el neurólogo en el diagnóstico de la enfermedad de Lafora.

**TABLA I: UBICACIÓN DE LOS CUERPOS DE LAFORA EN LA BIOPSIA DE PIEL DE LOS CASOS PUBLICADOS**

<i>Estructura cutánea</i>	<i>Número de casos (%)</i>	<i>Referencias</i>
Ausencia de CL	5 (15)	3, 8, 15
Glándula apocrina:		
— Células secretoras	3 (9)	12-14
— Células miepiteliales	9 (28)	9, 11, 14
Glándula ecrina:		
— Células secretoras	2 (6)	9
Conductos excretorios		
— Aprocrinos	8 (25)	3, 22
— Ecrinos	25 (78)	3, 9-11, 15
Nervios periféricos	1 (3)	10

\* Sobre un total de 32 casos evaluados. CL: cuerpos de Lafora.

**Abstract.**—The diagnosis of Lafora's disease is based on both clinical symptomatology and histologic detection of intracytoplasmic PAS positive inclusions, termed Lafora bodies. Despite the absence of cutaneous clinical findings, dermatologists and dermatopathologists have an important role because axillary skin biopsy is the most useful diagnostic test. In this site, Lafora bodies are detected mainly in the peripheral cells of eccrine ducts and in the myoepithelial cells of apocrine acini.

*Nagore Enguñados E, Sánchez Motilla JM, Santonja Llabata JM, Pareja Martínez A, Aliaga Boniche A. Lafora's disease. Actas Dermosifiliogr 2000;91:517-520.*

**Key words:** Lafora's disease. Lafora bodies.

### BIBLIOGRAFÍA

- Berkovic SF, So NK, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and neurophysiological diagnosis. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:261-74.
- Yokota T, Ishihara T, Yoshida H, Takahasi M, Uchino F, Hamanaka S. Monoclonal antibody against polyglucosan isolated from the myocardium of a patient with Lafora disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:572-7.
- Ng IO, Sturgess RP, Williams R, Portmann B. Broun-d-glass hepatocytes with Lafora body like inclusions- histochemical, immunohistochemical and electronmicroscopic characterization. *Histopathology* 1990;17:109-15.
- Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Engl J Med* 1986;315:296-305.
- Lopez ES, Cajal Junquera SR, Berenguel AB. Progressive myoclonic epilepsy with Lafora's bodies. *Acta Neurol Scand* 1974;50:537-52.
- Kaufman MA, Dwork AJ, Willson NJ, John S, Liu JD. Late-onset Lafora's disease with typical intraneuronal inclusions. *Neurology* 1993;43:1246-8.
- Ruiz-Falco Rojas ML, Gutiérrez Solana LG, Arias Álvarez MA, Barrio Nicolás A, López-Terradas Covisa JM. Enfermedad de Lafora. Presentación de un nuevo caso diagnosticado por biopsia de piel axilar. *An Esp Pediatr* 1993;38:285-60.
- Acharya JN, Satishchandra P, Asha T, Shankar SK. Lafora's disease in South India: a clinical, electrophysiologic, and pathologic study. *Epilepsia* 1993;34:476-87.
- Iannaccone S, Zucconi M, Quattrini A, Nemni R, Comola M, Taccagni L, Smirne S. Early detection of skin and muscular involvement in Lafora disease. *J Neurol* 1991;238:217-20.
- Newton GA, Sánchez RL, Swedo J, Smith EB. Lafora's disease. The role of skin biopsy. *Arch Dermatol* 1987;123:1667-9.
- Busard HJSM, Gabreels-Festen AAWM, Reiner WO, Gabreels FJM, Satadholders AM. Axilla skin biopsy: a reliable test for the diagnosis of Lafora's disease. *Ann Neurol* 1987;21:599-601.
- Elliott EJ, Talbot C, Pye IF, Hodges S, Swift PGF, Tanner MS. Lafora disease: a progressive myoclonus epilepsy. *J Paediatr Child Health* 1992;28:455-8.
- Idoate MA, Vázquez JJ, Soto J, De Castro P. Diagnosis of Lafora's disease in apocrine sweat glands of the axilla. *Am J Dermatopathol* 1991;13:410-3.
- Rubio G, García Guijo C, Mallada JJ, Cabello A, García Merino A. Diagnosis by axilla skin biopsy in an early case of Lafora's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;52:1084-5.
- Drury I, Blaivas M, Abou-Khalil BW, Beydoun A. Biopsy results in a kindred with Lafora disease. *Arch Neurol* 1993;50:102-5.
- Serratos JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I, Berciano J, Zabala A, Antúnez MC, Sparkes RS. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Molec Genet* 1995;4:1657-63.
- Serratos JM, Gómez-Garre P, Gallardo ME, Anta B, Beltrán-Valero de Bernabé D, Lindhout D, Augustijn PB, Tassinari CA, Michelucci R, Malafosse A, Topcu M, Grid D, Dravet C, Berkovic SF, Rodríguez de Córdoba S. A novel protein tyrosine phosphatase gene is mutated in progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type (EPM2). *Hum Molec Genet* 1999;8:345-52.
- Lehesjoki AE, Koskiniemi M, Pandolfo M, Antonelli A, Kyllerman M, Wahlstrom J, Nergardh A, Burmeister M, Sistonen P, Norio R, De la Chapelle A. Linkage studies in progressive myoclonus epilepsy: Unverricht Lundborg and Lafora's diseases. *Neurology* 1992;42:1545-50.
- Robitaille Y, Carpenter S, Karpati G, DiMauro SD. A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of the central and peripheral neuronal processes and astrocytes. *Brain* 1980;103:315-36.
- Robitaille Y, Carpenter S, Karpati G, DiMauro SD. A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of the central and peripheral neuronal processes and astrocytes. *Brain* 1980;103:315-36.
- Samlaska CP, McBurney J, Sau P, James WD. Lafora's disease: what is the best site for skin biopsy? *J Am Acad Dermatol* 1989;21:791-2.
- White JW, Gómez MR. Diagnosis of Lafora disease by skin biopsy. *J Cutan Pathol* 1988;15:171-75.