



ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΟΒΑΡΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΝΟΣΟΥ LAFORA ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ 2 ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ *NHLRC1*

Γαλίδης Ελευθέριος¹, Αφράντου Θεοδώρα², Λαγουδάκη Ρόζα², Κανιτάκης Ιωάννης³, Καραγιαννοπούλου Γεωργία¹

¹Εργαστήριο Γενικής Παθολογίας και Παθολογικής Ανατομικής, Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, ²B Νευρολογική Κλινική, Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ,

³Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Ed. Herriot, Λυών (Γαλλία)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος Lafora είναι μία σπάνια κληρονομική εκφυλιστική πάθηση με προεξάρχουσα νευρολογική συμπτωματολογία, που ανήκει στο φάσμα των προοδευτικών μυοκλονικών επιληψιών (progressive myoclonic epilepsies). Χαρακτηρίζεται από επιληπτικές κρίσεις, μυοκλονίες και οπτικές ψευδαισθήσεις, που εμφανίζονται συνήθως κατά την περίοδο της εφηβείας και συχνά ακολουθούνται, κατά την πορεία της νόσου, από έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και άνοια.

Η νόσος Lafora οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων *EPM2A* και *NHLRC1* (*EPM2B*) και κληρονομείται κατά τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες λαφορίνη και μαλίνη αντίστοιχα, οι οποίες αλληλεπιδρούν και σχηματίζουν ένα σύμπλοκο που συμμετέχει στον μεταβολισμό του γλυκογόνου. Μία παθολόγος μετάλλαξη σε ένα τρίτο γονίδιο, το *PRDM8*, έχει πρόσφατα αναφερθεί.

Η νόσος Lafora είναι πιο συχνή στις μεσογειακές χώρες. Η διαφορική της διάγνωση περιλαμβάνει άλλες μορφές μυοκλονικής επιληψίας, π.χ. νεανική, νεανική επιληψία με αφαιρέσεις, επιληψία με μυοκλονίες των βλεφάρων, σύνδρομο Unverricht-Lundborg κ.λπ.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό νόσου Lafora που διαγνώστηκε με ιστολογική και μοριακή μελέτη.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Άρρεν ασθενής, χωρίς αξιοσημείωτο ιατρικό ιστορικό, εμφάνισε από την ηλικία των 17 ετών τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις (ΤΚΕΚ) και αϋπνίες. Η νόσος επιδεινώθηκε προοδευτικά (εμφάνιση μυοκλονιών, αφαιρέσεις, γενικευμένες ΤΚΕΚ, ψυχική και διανοητική επιδείνωση). Η θεραπευτική απάντηση σε διάφορα αντιεπιληπτικά φάρμακα ήταν ανεπαρκής. Αυτοάνοσες και λοιμώδεις αιτιολογίες αποκλείστηκαν με τον κατάλληλο εργαστηριακό έλεγχο και τέθηκε η υποψία μη ανταπόκρισης στη θεραπεία και της συνεχιζόμενης παρουσίας σοβαρών διαταραχών του ΗΚΓ. Ελήφθη δερματική βιοψία μασχαλιαίας χώρας και έγινε αλληλούχιση του γονιδιώματος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ιστολογική εξέταση έδειξε πολυάριθμα στρογγυλά PAS+ παραπυρηνικά έγκλειστα (σωμάτια Lafora) στα επιθηλιακά κύτταρα των εκφορητικών πόρων των εκκρινών ιδρωτοποιών αδένων (Εικ. Α, Β) καθώς και στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα των αποκρινών ιδρωτοποιών αδένων (Εικ. Γ, Δ). Τα εν λόγω έγκλειστα ήταν θετικά στη χρώση PAS μετά την επίδραση της διαστάσης (βλ. εικ. Ε και Ζ από εκκρινείς και αποκρινείς αδένες αντίστοιχα).

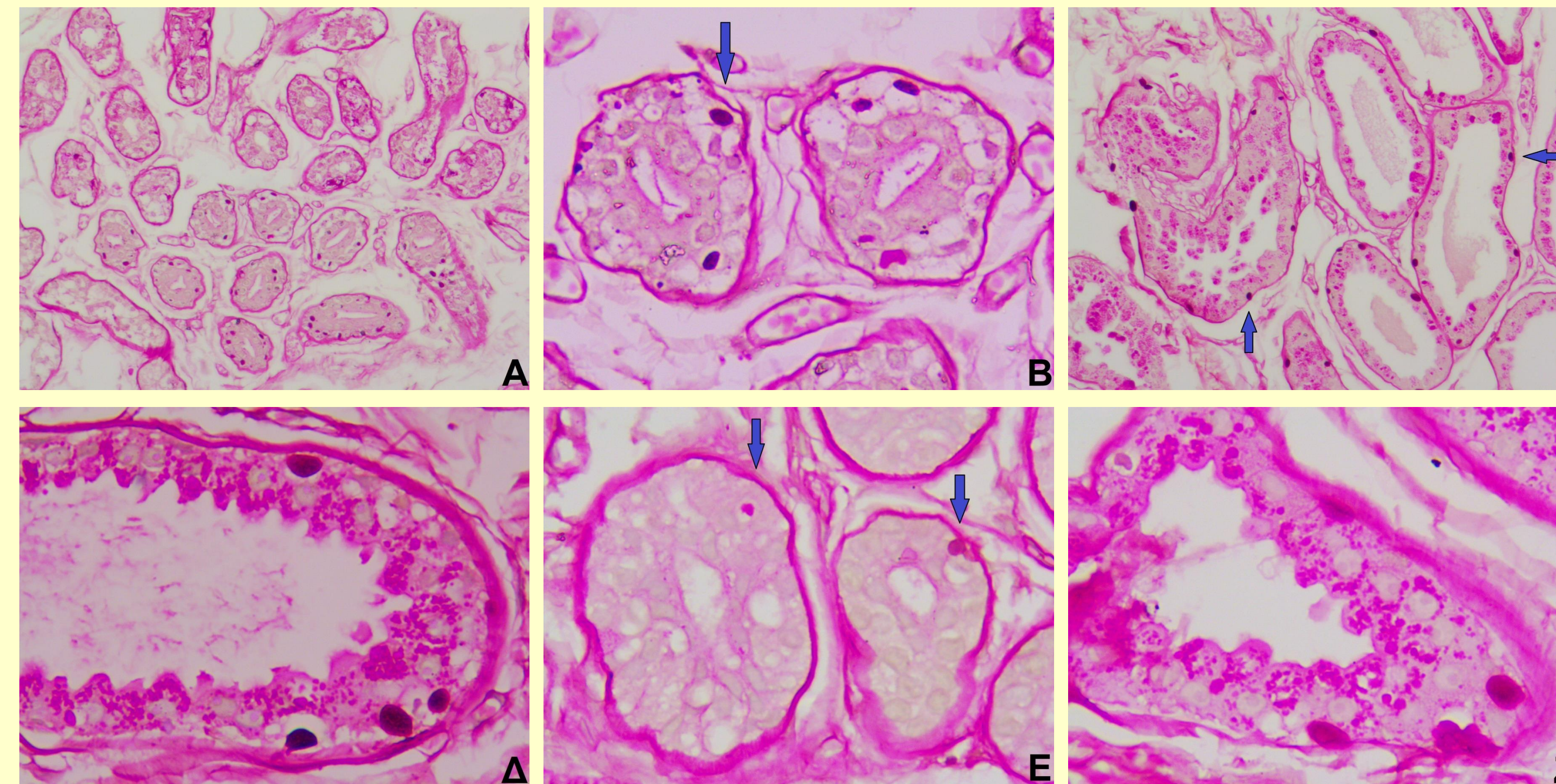
Η μοριακή μελέτη αποκάλυψε μια γνωστή παθολόγο ετερόζυγο μετάλλαξη p.Asp146Asn (c.436G>A) και μία νέα μετάλλαξη p.Pro108fs (c.324delC) του γονιδίου *NHLRC1*. Η παθολόγος μετάλλαξη p.Asp146Asn ανιχνεύτηκε σε ετερόζυγο μορφή και στον πατέρα του ασθενούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι μεταλλάξεις των γονιδίων *NHLRC1* ή *EPM2A* προκαλούν αποδόμηση του συμπλέγματος μαλίνης-λαφορίνης και συσσώρευση γλυκογόνου (με την μορφή πολυγλυκοζανών) που εκφράζεται μικροσκοπικά από τον σχηματισμό των κυτταροπλασματικών εγκλείστων Lafora σε διάφορους ιστούς και όργανα του σώματος (εγκεφαλικός φλοιός, ήπαρ, σκελετικοί μύες, καρδιακός μυς, ιδρωτοποιοί αδένες). Οι ασθενείς με την μετάλλαξη p.Asp146Asn (c.436G>A) του γονιδίου *NHLRC1* (ομοζυγώτες ή ετεροζυγώτες) έχουν σχετικά βραδεία εξέλιξη. Η ύπαρξη μιας δεύτερης μετάλλαξης σε αυτό το γονίδιο (σύνθετη ετεροζυγωτία) πιθανώς εξηγεί τη γρήγορη επιδείνωση της νόσου του ασθενούς μας. Η ιστολογική εξέταση του δέρματος υποστηρίζει την διάγνωση της νόσου Lafora, που επιβεβαιώνεται με ανίχνευση των μεταλλάξεων των γονιδίων *EPM2A* ή *NHLRC1*.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Verhalen B, Arnold S, Minassian BA. Lafora disease: A review of molecular mechanisms and pathology. *Neuropediatrics* 2018;49:357-62.
- Turnbull J, Striano P, Genton P, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord* 2016;18(Suppl. 2):38-62.
- Malek N, Stewart W, Greene J. The progressive myoclonic epilepsies. *Pract Neurol* 2015;15:164-71.
- Sathiah P, Gochhait D, Dehuri P, et al. Diagnosis of Lafora disease by skin biopsy. *J Clin Diagn Res* 2017;11:EJ01-2.
- Andrade DM, Ackerley CA, Minett TS, et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2003;61:1611-4.



Εικόνες A-Z: Χρώση PAS. Α, Γ: X100, Β, Δ: X400, Ε, Ζ: PAS-διασάση, X400 (βλ. κείμενο)

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

VIRTUAL CONGRESS

17^ο
ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Ο ΜΙΤΟΣ ΣΤΟΝ ΛΑΒΥΡΙΝΘΟ
ΤΗΣ ΑΣΘΕΝΕΙΑΣ

23-26 ΙΟΥΝΙΟΥ 2021

WEB ONLY Προβολή μέσω της ιστοσελίδας
www.livemed.gr

Γραμματεία: E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.
85, Βουλής 154, 115 22 Ν. Εύροπος Τηλ: 210 98 800 32, Fax: 210 98 81 323
Email: info@ets.gr, ets@ets.gr, www.ets.gr