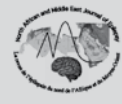




La maladie de Lafora, épilepsie myoclonique progressive (à propos de 2 cas)



FE. Hazmiri^{1*}, H. Rais¹, N. Louhab², N. Kissani², B. Belaabidia¹

1-Service d'Anatomie pathologique

2-Service de Neurologie

Auteur correspondant (*) : Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Ibn Tofail-Marrakech

Email : fz.hazmiri@gmail.com

No Disclosure to be declared

Résumé

La maladie de Lafora est une forme rare et grave d'épilepsie myoclonique progressive (EMP). Elle est ubiquitaire, mais plus fréquente dans certains isolats et contextes de consanguinité. C'est une affection à transmission autosomique récessive, hétérogène sur le plan génétique et de diagnostic anatomopathologique aisé. L'évolution est dominée par une détérioration cognitive majeure et rapide. Nous discutons à travers deux observations de maladie de Lafora confirmées par l'examen histopathologique les particularités anatomocliniques et physiopathogéniques de cette maladie.

Mots-clés : Maladie de Lafora - Epilepsie - Histopathologie

Abstract

Lafora's disease is rare and serious progressive myoclonic epilepsy. It is ubiquitous, but more frequent in some individuals and in case of consanguinity. It is an autosomic recessive disease, genetically heterogenous and easily diagnosed with histopathological exam. The evolution is dominated by major and quick cognitive impairment. The aim of this paper is to discuss anatomoclinical and physiopathogenic features of this disease in two confirmed cases.

Keywords: Lafora's disease - Epilepsy - Histopathology

Introduction

La maladie de Lafora (ML) est une maladie génétique autosomique récessive rare entrant dans le cadre des épilepsies myocloniques progressives. Le diagnostic est envisagé devant l'association d'une épilepsie avec myoclonies spontanées ou d'action, la survenue de crises épileptiques occipitales, une détérioration cognitive progressive et un ralentissement du rythme de fond avec bouffées de pointes, pointes-ondes et poly-pointes ondes diffuses bilatérales à l'électroencéphalogramme. La confirmation est apportée par la biopsie des glandes sudoripares axillaires à la recherche de corps de Lafora [1]. Sur le plan génétique, 2 gènes seraient impliqués dans la formation de ces dépôts caractéristiques [2]. Au Maroc, seulement deux études ont été rapportées [3,4]. Nous discutons à travers deux nouvelles observations les particularités anatomocliniques et physiopathogéniques de cette maladie.

Observations

Observation 1 :

Mr R.B âgé de 26 ans issu de parents consanguins de premier degré, sans antécédents pathologiques particuliers notamment pas de notion de souffrance néonatale, d'infection au bas âge ni de cas similaire dans la famille. Il présente depuis l'âge de 11 ans des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques et myocloniques pharmaco-résistantes, évoluant dans un contexte de détérioration cognitive progressive. L'examen neurologique chez ce patient a retrouvé un syndrome cérébelleux cinétique avec détérioration intellectuelle, sans signes d'atteinte pyramidale ou extrapyramidale. L'électroencéphalogramme (EEG) a objectivé un rythme de fond ralenti de type Téta avec anomalies paroxystiques de type pointes et polypointes-ondes généralisées (Figure 1).

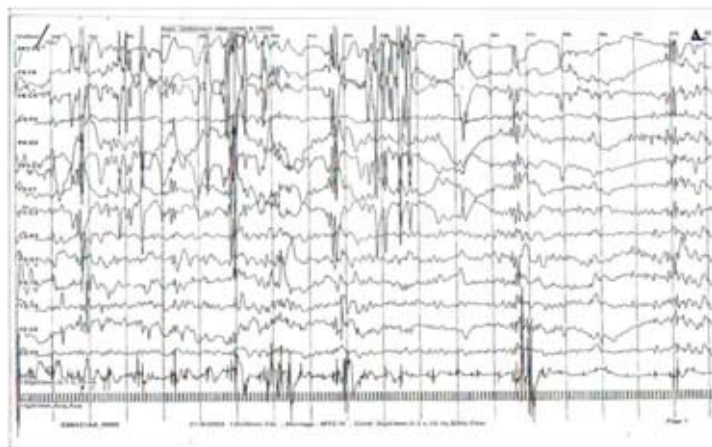


Figure 1 : Tracé EEG de surface montrant un ralentissement du rythme de fond avec des anomalies paroxystiques fréquentes, diffuses, faites de pointes et polypointes ondes.

L'étude du LCR et le reste du bilan biologique étaient normaux. L'IRM n'a pas révélé d'anomalie. L'étude anatomopathologique de la biopsie cutanée effectuée au niveau de la région axillaire a révélé la présence de corps de Lafora au niveau des cellules épithéliales des glandes sudoripares apocrines (Figure 2).

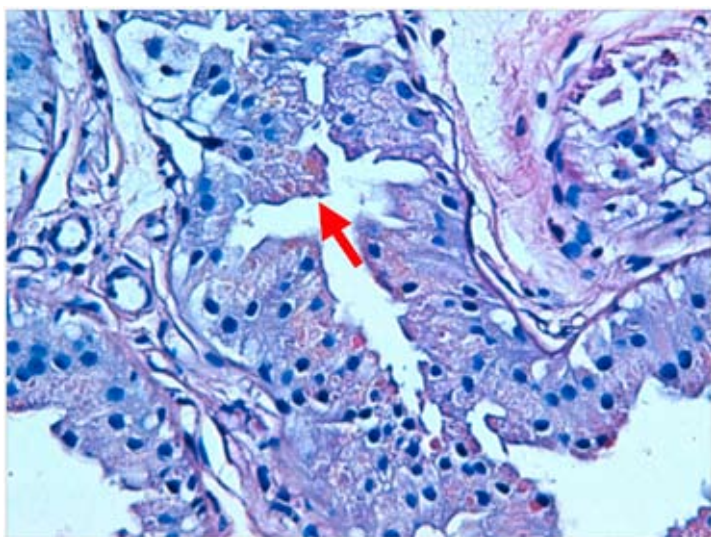


Figure 2 : Corps de Lafora intracytoplasmiques au niveau des cellules épithéliales (flèche rouge) bordant les canaux excréteurs des glandes sudoripares apocrines du creux axillaire (HE, GX 40).

Ces corps de Lafora ont été mieux visualisés après coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) (Figure 3).

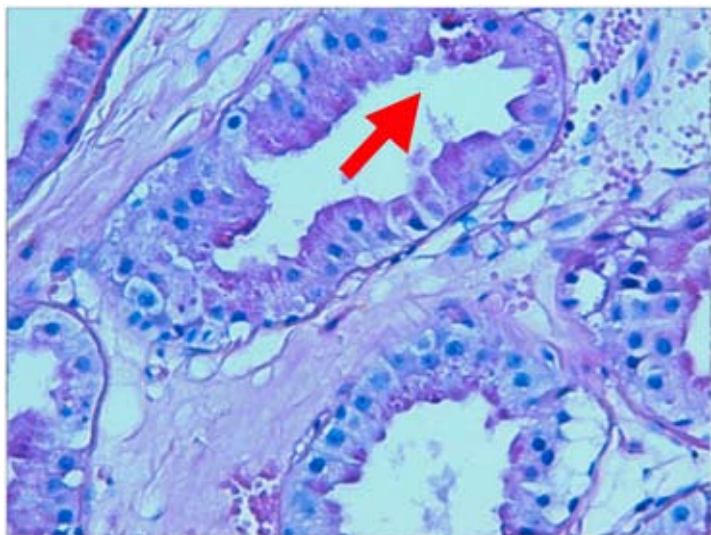


Figure 3 : Corps de Lafora (PAS, GX 40).

Ces données histologiques ont permis de confirmer le diagnostic de maladie de Lafora.

Observation 2 :

Mr H.H âgé de 30 ans, sans antécédents pathologiques particuliers notamment pas de notion de souffrance néonatale, d'infection au bas âge ni de cas similaire dans la famille. Il présente depuis l'âge de 20 ans des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques et myocloniques pharmaco-résistantes évoluant dans un contexte de détérioration cognitive progressive. L'examen neurologique chez ce patient a retrouvé un ralentissement psychomoteur important avec myoclonies et détérioration intellectuelle, sans signes d'atteinte

pyramidale ou extrapyramidale. Les données de l'EEG étaient identiques à celles observées chez le premier patient. L'étude du LCR et le reste du bilan biologique étaient sans particularités. L'IRM a montré une atrophie corticale. L'étude anatomopathologique de la biopsie cutanée effectuée au niveau de la région axillaire a mis en évidence la présence de corps de Lafora (PAS+) au niveau des cellules épithéliales des glandes sudoripares apocrines. Le diagnostic de maladie de Lafora était donc confirmé.

Discussion

La ML est une forme particulièrement grave de l'EMP. Elle est ubiquitaire, mais plus fréquente dans le pourtour méditerranéen [3]. Ses premières manifestations surviennent à l'adolescence: crises généralisées tonico-cloniques ou clono-tonico-cloniques, myoclonus d'action et de repos, myoclonies négatives, mais aussi des crises partielles occipitales avec amaurose transitoire [5].

La maladie de Lafora est due à la formation et l'accumulation des corps de Lafora. Ces derniers sont dus à l'excès ou à l'absence d'élimination de Laforin qui interfère avec la synthèse de glycogène (élément déterminant dans la formation des corps de Lafora) [6]. Le rôle d'une autre protéine (malin E4 ubiquitine) a été aussi mis en évidence dans des études expérimentales sur le rat où la mutation du gène malin aboutit à l'accumulation des corps de Lafora notamment dans l'hippocampe [7]. Sur le plan génétique, la ML est à transmission autosomique récessive. Elle est hétérogène sur le plan génétique : une mutation du gène EPM2A, localisée en 1995 en 6q24 est présente dans environ 80 p. 100 des cas (produit : laforine), une variante (EMP2B, ou NHLRC1) en 6p22 est moins fréquente (produit : maline), mais ces deux localisations n'expliquent pas la totalité des cas [5]. Ces études génétiques ont mis en évidence des variantes cliniques de la ML, et leur spectre devrait s'agrandir au fur et à mesure des progrès de l'élucidation des mécanismes génétiques. Il a par exemple été montré que les mutations dans l'exon 1 du gène EPM2A pouvaient produire un phénotype différent, avec début dans l'enfance parfois par des difficultés d'apprentissage, qui ne sont suivies que plus tard par l'évolution plus classique de la maladie [8]. Cette notion d'intervalle libre représente un élément important du diagnostic. De même, le gène EMP2B semble être associé à une évolution un peu plus longue, et un peu moins sévère, de la ML et ceci indépendamment du type de mutation ou microdélétion constaté [5,8].

L'électroencéphalogramme (EEG), dont les modifications peuvent précéder l'installation des symptômes, met initialement en évidence une activité de fond normale, parfois ralentie. Dans la moitié des cas il existe une activité diffuse de polypointes-ondes qui sont sporadiques ou en salves, spontanées ou provoquées par un mouvement ou par la marche, associées à un ralentissement progressif du rythme de fond et qui se majorent au fil du temps [1,3]. A côté de la présentation typique de la maladie, qui s'applique à la grande majorité des cas, il existe des variantes notables qui nécessitent une confirmation

histologique ou moléculaire [3].

Le rôle de la biopsie cutanée prélevée au niveau du creux axillaire est de confirmer le diagnostic de la ML en mettant en évidence des corps de Lafora ou de polyglucosan dans le cytoplasme des cellules épithéliales qui bordent les canaux excréteurs des glandes sudoripares apocrines. Ces inclusions PAS positives caractéristiques de la maladie de Lafora sont présentes dans plusieurs organes comme le cerveau, le cœur, le foie et le muscle strié squelettique [9, 10]. Les biopsies d'autres organes, comme la biopsie cérébrale, ne sont en général pas nécessaires [5]. Les corps de Lafora sont des polyglycosans denses et phosphorylés, qui ressemblent à ceux des corps amyloïdes normaux constatés dans le cerveau des personnes âgées, mais leur localisation dans le péricaryon du neurone et dans les dendrites est caractéristique de la ML, car les polyglycosans physiologiques sont constatés le plus souvent au niveau des axones et des cellules gliales. La présence des corps de Lafora dans la biopsie axillaire chez des sujets jeunes est pathognomonique de la ML. Il faut cependant savoir que ces anomalies caractéristiques peuvent échapper à un œil peu exercé, et qu'une seconde lecture, ou une nouvelle biopsie axillaire, peuvent être nécessaires [3, 9, 10].

Les diagnostics différentiels sont discutés en fonction du stade évolutif de la maladie. A un stade de début une épilepsie myoclonique juvénile ou autres formes idiopathiques sont évoquées. A la phase d'état le principal diagnostic différentiel est celui de la maladie d'Unverricht-Lundborg, alors qu'à la phase tardive de la ML toutes les étiologies d'EMP sont envisageables [11].

Cette maladie fait partie des groupe d'épilepsies multirésistante, malgré quelques rapports de cas isolés suggérant l'efficacité du levetiracetam [12]. Un accompagnement psychologique et social est d'importance primordiale dans la ML. Le décès survient 4 à 10 ans après les premiers symptômes dans les formes typiques [1,5].

Conclusion

La maladie de Lafora appartient au groupe des épilepsies myocloniques progressives. Toutefois, elle possède des caractéristiques cliniques et évolutives notables. La détérioration cognitive progressive et la résistance aux antiépileptiques doivent orienter le clinicien vers la réalisation d'une biopsie cutanée axillaire à la recherche de corps de Lafora caractéristiques de la maladie. Une étude moléculaire à la recherche de mutations géniques peut étayer le diagnostic et servir de base pour un conseil génétique. Son pronostic est constamment fatal.

Références

- 1-Y. Béjot, M. Lemesle-Martin, F. Contégal, A. Graule-Petot, C. Thauvin, M.-H. Aubriot-Lorton, T. Moreau, M. Giroud. Épilepsie myoclonique progressive révélant une maladie de Lafora. *Rev Neurol (Paris)* 2007 ; 163(3): 10; 975-978
- 2-Chan EM, Young EJ, Ianzano L, Munteanu I, Zhao X, Christopoulos CC, Avanzini G, Elia M, Ackerley CA, Jovic NJ, Bohlega S, Andermann E, Rouleau GA, Delgado-

Escueta AV, Minassian BA, Scherer SW. Mutations in NHLRC1 Cause Progressive Myoclonus Epilepsy. *Nat Genet* 2003;35:125-127

3-Taoufiq Harmouch, Salim Gallouj, Kaoutar Znati1, Aicha Slassi Sennou, Faouzi Belahcen, Afaf Amarti. Quand la biopsie cutanée peut étiqueter une épilepsie. *Pan African Medical Journal*. 2011; 10:26

4-O. Messouak, M. Yahyaoui, M. Benabdeljalil, A. Benomar, R. Ouazzani, A. Amarti, A. Saidi, T. Chkili. La maladie de Lafora à révélation tardive : Étude d'une famille. *Revue Neurologique*. Vol 158, N°1-Janvier 2002 ; p 74-76

5-Genton P. La maladie de Lafora (EPM2). *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Jan;163(1):47-53.

6-Tiberia E, Turnbull J, Wang T, Ruggieri A, Zhao XC, Pencea N, Israelian J, Wang Y, Ackerley CA, Wang P, Liu Y, Minassian BA. Increased laforin and laforin binding to glycogen underlie Lafora body formation in malin-deficient Lafora disease. *J Biol Chem*. 2012 Jul 20;287(30):25650-9.

7-Valles-Ortega J, Duran J, Garcia-Rocha M, Bosch C, Saez I, Pujadas L, Serafin A, Cañas X, Soriano E, Delgado-García JM, Gruart A, Guinovart JJ. Neurodegeneration and functional impairments associated with glycogen synthase accumulation in a mouse model of Lafora disease. *EMBO Mol Med*. 2011 Nov;3(11):667-81.

8-Ganesh S and al. Mutation screening for Japanese Lafora's disease patients: identification of novel sequence variants in the coding and upstream regulatory regions of EPM2A gene. *Mol Cell Probes*. 2001 ;15(5):281-9.

9-Darius Karimipour, Lori Lowe, Mila Blaivas, Dana Sachs, Timothy M Johnson. Lafora disease: Diagnosis by skin biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(5):790-792.

10-Girard J , Diep Le K H, Lederer F. Molecular characterization of laforin, a dual-specificity protein phosphatase implicated in Lafora disease. *Biochimie*. 2006 ;88(12):1961-71.

11-Matthew S Gentry, Jack E Dixon and Carolyn A Worby. Lafora disease : insights into neurodegeneration from plant metabolism. *Trends Biochem Sci*. 2009; 34 (12):628-639.

12-Hashmi M, Saleem F, Mustafa MS, Sheerani M, Ehtesham Z, Siddiqui K. Role of levetiracetam in refractory seizures due to a rare progressive myoclonic epilepsy: Lafora body disease. *BMJ Case Rep*. 2010 Nov 5;2010.