

## DOENÇA DE LAFORA

### UMA POSSIBILIDADE DIAGNÓSTICA DAS DEMÊNCIAS JUVENIS

ELZA DIAS-TOSTA\*, LEA FÁTIMA VIEIRA\*, ADRIANA ALVES\*, HELCIO L. MIZIARA\*\*

---

**RESUMO** - Cinco casos de doença de Lafora são relatados, dando-se ênfase à sequência de eventos clínicos que permitiram a suspeita do diagnóstico e o posterior método de comprovação através de exames histopatológicos da pele e fígado. Todos os pacientes iniciaram o quadro clínico com diminuição do rendimento escolar ou distúrbio de memória, a que se seguiram crises convulsivas e mioclonias. Ressalta-se o caráter familiar da doença, a idade de início entre os 12 e 16 anos e a impossibilidade de se atingir um controle adequado das crises, mesmo se utilizando múltiplos esquemas terapêuticos. São discutidos os diagnósticos diferenciais do ponto de vista clínico e laboratorial mostrando que casos que se apresentem com esta evolução devem ser submetidos inicialmente a biópsia de pele e, se não se lograr a caracterização dos corpos de Lafora nas glândulas sudoríparas, proceder-se-á ao exame do fígado, que foi positivo em quatro das cinco biópsias.

**PALAVRAS-CHAVE:** demência juvenil, epilepsia mioclônica, corpos de Lafora, biópsia de pele, biópsia de fígado.

#### **Lafora's disease: a possible diagnosis of juvenile dementia**

**SUMMARY** - Five patients aged 12 to 16 years old were admitted between 1987 and 1994 at the neurological unit because of uncontrolled epilepsy. They had had a normal development until the adolescence, when a history of poor school performance and memory difficulty started. It is emphasized the clinical sequence of dementia followed by tonic-clonic seizures and myoclonus, the positive family history and the difficult therapeutic management, in spite of multiple anticonvulsant combinations, including sodium valproate and clonazepam. The clinical and laboratory differential diagnosis were discussed to show that similar cases should be submitted to skin biopsy looking for Lafora bodies in apocrine and eccrine glands. However, the liver is considered as the most reliable site for the biopsy, which in our study showed positivity in four out of the five cases.

**KEY WORDS:** juvenile dementia, seizures, myoclonus, Lafora bodies, skin biopsy, liver biopsy.

---

As epilepsias mioclônicas progressivas (EMP) constituem um desafio diagnóstico para o neurologista clínico, seja pela sua raridade, seja pelo grupo etário acometido, entre 6 e 19 anos<sup>2,5,17</sup>, ou pela necessidade do aconselhamento genético em virtude de seu caráter familiar e da gravidade do prognóstico. As EMP foram definidas em Marseille (1990) como um subgrupo dentro das epilepsias generalizadas, caracterizadas por crises convulsivas generalizadas, mioclonias e deterioração neurológica progressiva, principalmente demência e ataxia<sup>14</sup>. A descrição dos corpos de Lafora em 1911, permitiu a separação desta entidade nosológica de outras hereditárias como Unverricht-Lundborg, de doenças metabólicas como as sialidoses, lipofuscinose-ceróide, Gaucher, citopatias

---

Hospital de Base do Distrito Federal: \*Unidade de Neurologia; \*\*Unidade de Anatomia Patológica e Citologia. Aceite: 16-janeiro-1995.

Dra. Elza Dias-Tosta - SHIS QL 16 Conj.5 Casa 17, Lago Sul - 71640-255 Brasília DF - Brasil.

mitocondriais e doenças de caráter infeccioso como a panencefalite esclerosante subaguda e a síndrome de imunodeficiência adquirida<sup>3</sup>.

Cinco casos de doença de Lafora apresentaram determinada sucessão cronológica dos eventos clínicos, que são aqui relatados juntamente com a revisão do diagnóstico diferencial das EMP e das demências de início precoce.

## CASUÍSTICA

No período de 1987 a 1994, cinco pacientes foram internados na Unidade de Neurologia do Hospital de Base do Distrito Federal para investigação etiológica de processo demencial iniciado na adolescência.

VGS, masculino, internado em 1987, com 19 anos. Há três anos vinha apresentando alterações de memória e heteroagressividade; há dois anos mioclônias de início na região palpebral; há um ano e meio crises convulsivas generalizadas tônico-clônicas e crises versivas, com generalização secundária, além de crises com alucinações visuais. Há dois meses aumento da frequência das crises e acentuação das mioclônias, sendo medicado com fenobarbital (200 mg/dia) e diazepam (30 mg/dia). Durante a internação observou-se alteração importante de memória, incapacidade de realizar ordens complexas, atendendo com dificuldade a ordens simples, conseguia vestir-se sem ajuda. Era o segundo de uma prole de 5 filhos. História familiar, com dois tios maternos falecidos entre 20 e 23 anos que apresentaram problemas semelhantes e um primo paterno falecido que apresentou crises convulsivas generalizadas tônico-clônicas e doença mental, sugere uma transmissão autossômica recessiva. Após um mês obteve alta com melhora das mioclônias, mas houve piora das convulsões e da síndrome demencial. Evoluiu posteriormente com piora do estado demencial, das convulsões e das mioclônias, independente das medicações utilizadas (fenobarbital, diazepam, difenil-hidantoína, carbamazepina, isolados ou em associação), vindo a falecer cinco anos após os primeiros sintomas.

EAG, masculino, internado em 1988, com 22 anos. Há oito anos passara a apresentar dificuldade escolar e distúrbio de memória, surgindo em seguida crises convulsivas generalizadas tônico-clônicas. Há cinco anos crises de heteroagressividade sendo internado em hospitais psiquiátricos. Há três anos com crises mioclônicas. Na época da internação já apresentava estado demencial profundo e mioclônias exuberantes em face e membros. Apresentava na história familiar um irmão com crises convulsivas tônico-clônicas, uma prima da linhagem paterna com doença semelhante à dele e um primo paterno com doença mental não caracterizada. Evoluiu para o óbito nove meses após a internação, sem nunca se ter conseguido o controle das convulsões, tendo sido internado várias vezes em estado de mal, apesar dos vários esquemas terapêuticos propostos (valproato de sódio, carbamazepina, diazepam, clonazepam, fenobarbital, difenil-hidantoína, utilizados isoladamente ou em combinações).

LCC, masculino, 18 anos, internado em 1988, com história de diminuição do rendimento escolar e distúrbio de memória há três anos. Há dois anos com crises mioclônicas, parcialmente controladas com carbamazepina e nitrazepam em doses plenas. Há um ano crises generalizadas tônico-clônicas, parcialmente controladas com fenobarbital (300 mg). Há dois meses internado em hospital psiquiátrico por agitação psicomotora e agressividade, sendo acrescentado diazepam à medicação. Como antecedentes familiares ressalta-se os bisavós paternos com doença mental e o pai com crises convulsivas quando se excedia em bebidas alcoólicas. Na enfermaria, com a piora das crises convulsivas, fez uso sem sucesso de clonazepam, valproato de sódio, difenil-hidantoína, sendo retirado este último no ambulatório e introduzido o fenobarbital. Observou-se deterioração mental progressiva, impossibilidade de controle das crises, sonolência com doses terapêuticas de clonazepam, evoluindo para o óbito cêrca de cinco anos após o início da doença.

IAS, masculino, 13 anos, internado em 1992. Sempre teve dificuldade de aprendizado, porém há um ano desaprendeu a escrever e tornou-se agressivo na escola. Na mesma época surgiram mioclônias com queda ao solo, sem perda de consciência. Na ocasião da internação referia crises versivas com generalização secundária que foram tratadas com difenil-hidantoína, o que provocou ataxia, sendo substituída por carbamazepina. Além de mioclônias generalizadas, apresentava mioclônias segmentares principalmente no lado esquerdo, em sono e vigília. O quadro mental se deteriorou progressivamente, as mioclônias e as crises convulsivas não puderam ser controladas com clonazepam (que com 3 mg causava importante sonolência), valproato de sódio, carbamazepina, piracetam, usados isoladamente ou em associação. Em março-1991, por ter dificuldade de aprendizado, fez EEG que foi normal. Em dezembro-1992, com o surgimento das crises convulsivas, novo EEG apresentava ondas lentas (thetas) anguladas e agudas em regiões anteriores, com predomínio à direita. Em fevereiro-1993, já

com todos os sinais da doença, uma polissonografia revela: atividade epileptogênica de projeção difusa e bilateral, paroxismos de ondas lentas exacerbados durante o sono REM, desorganização do ritmo de base com perda dos grafoelementos, sugerindo disfunção cortical e subcortical importante.

ACVL, feminina, cerca de 20 anos, internada em abril de 1994. História de convulsões desde os 14 anos e deterioração mental progressiva, morando em asilo há um ano (o que trouxe dificuldade para se obter pormenores da história). Na enfermaria tinha crises convulsivas generalizadas e mioclônicas, sem recuperar a consciência nos intervalos das crises. Medicada com fenobarbital, difenil-hidantoina, clonazepam, valproato de sódio, carbamazepina, não obteve melhoras, evoluindo para o óbito três meses após a internação.

#### *Exames complementares*

Todos os pacientes foram submetidos a exames de sangue de rotina e de LCR com resultados normais, enquanto que a tomografia computadorizada de crânio evidenciou apenas atrofia cerebral nas fases adiantadas da doença. Os exames de fundo de olho não mostraram anormalidades. Dos exames neurofisiológicos (EEG em cinco casos, PEMM em quatro, ENMG em quatro) o mais útil foi o EEG, que demonstrou preservação do ritmo de base nas fases precoces da doença contribuindo para afastar, juntamente com os exames do LCR, o diagnóstico de panencefalite esclerosante subaguda. A biópsia muscular, realizada em dois casos e avaliada através de métodos histoquímicos, não revelou alterações mitocondriais e nem a presença de corpos de Lafora. O exame histopatológico da pele (realizado em três casos) e do fígado (feito em todos os pacientes) foi realizado em material fixado em formalina a 10%, incluído em parafina e corado pela Hematoxilina - Eosina (HE), PAS com e sem diastase, Gomori e retículo. A biópsia de pele da axila em apenas um caso (ACVL) revelou ser positiva para a presença de corpos de inclusão nas glândulas sudoríparas (Fig 1), sendo justamente neste caso negativa a pesquisa de corpos de Lafora no fígado. Todos os demais casos revelaram lesões hepáticas, com os hepatócitos exibindo corpos de Lafora em seu citoplasma, vistos não só em HE como positivados pelo PAS (Fig 2). Nos dois casos necropsiados o estudo do encéfalo mostrou corpos de Lafora na substância cinzenta e ocasionalmente na



Fig 1. Pele da região axilar: glândulas sudoríparas com inclusão. PAS com diastase, x 320.

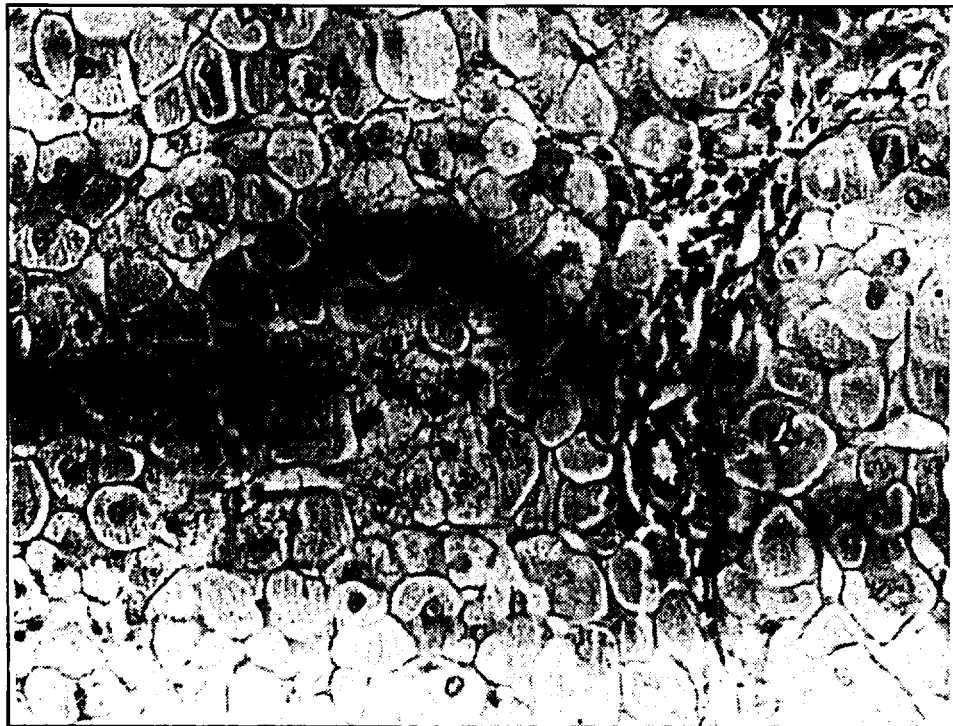


Fig 2. Biópsia hepática exibindo células com citoplasma abundante e claro. PAS com diastase, x320.

branca, no cérebro e no cerebelo (Fig 3). Com a presença de corpos amiláceos em grande quantidade em um dos casos tornou-se necessário sua diferenciação com a inclusão de Lafora. Estes últimos se apresentam ou com aspecto estrelado e irradiado ou como esferóides e concêntricos. No coração as fibras mostravam extensas áreas com degeneração hialina ou mucóide, atrofia das fibras e, por vezes, corpos de Lafora. O estroma revelava extensas áreas com esclerose.

## COMENTÁRIOS

### *Aspectos Clínicos*

Ainda que o quadro clínico dos cinco pacientes tenha sido o classicamente descrito de demência, epilepsia e mioclonia é importante enfatizar a ordem de aparecimento dos sintomas. Em todos foi observado primeiramente a diminuição do rendimento escolar com distúrbio de comportamento ou distúrbio de memória, precedendo, muito nitidamente em quatro dos casos, as crises convulsivas e as mioclonias.

No diagnóstico diferencial das demências deve-se incluir dosagens enzimáticas para rastreamento de doenças hereditárias de depósito o mais precocemente possível, visando aquelas demências tratáveis, como a doença de Wilson por alteração do metabolismo do cobre e a xantomatose cérebro-tendinosa por deficiência da hidroxilase 26 da mitocôndria hepática<sup>5</sup>. Mesmo que se trate de casos irreversíveis há que se lembrar da necessidade de aconselhamento genético para aqueles casais que pretendam ter mais filhos. Na fase inicial quando o quadro é só de demência pode-se, observando a faixa etária, fazer o diagnóstico diferencial através deste rastreamento, com a GM<sub>1</sub> gangliosidose tipo III (deficiência de GM<sub>1</sub> beta galactosidase), GM<sub>2</sub> gangliosidose (deficiência de hexosaminidase A) total ou doença de Tay-Sachs na criança, parcial de A e B (Sandhoff), parcial apenas de A com apresentação clínica variável, sendo que esta, com uma única exceção, quando descrita em adultos o



Fig 3. Cérebro com corpos de Lafora. HE, x320.

foi em judeus Askenazi. Acrescente-se as demências nas doenças de deficiência de esfingomielinase (Niemman-Pick IIC), de alfa-N-acetilglucosaminidase (mucopolissacaridose tipo IIIB), a leucodistrofia metacromática por falta de aril-sulfatase A, além da doença de Wilson e xantomatose cérebro-tendinosa, citadas acima.

Quando a evolução da doença já revela também epilepsia com mioclonias, o diagnóstico diferencial inclui a osteodisplasia lipomembranosa policística com leucoencefalopatia esclerosante que tem início aos trinta anos, mais tardiamente que a doença de Lafora e morte em torno dos quarenta. Nestes casos a tomografia computadorizada de crânio é de grande auxílio por mostrar calcificações dos gânglios da base além de atrofia. O diagnóstico definitivo é feito pela biópsia de pele e de osso com a presença de adipócitos com membranas enrugadas e dobradas vistos na microscopia eletrônica.

Na doença de Kufs (lipofuscinose ceróide neuronal do adulto), que ocorre por volta da terceira década, apesar de ser possível a suspeita diagnóstica por dosagem de dolicois urinários, considera-se mandatória a demonstração de grânulos osmiofílicos e impressões digitiformes ou curvilíneas nos neurônios de biópsia cerebral. As formas infantis e juvenis desta doença conhecidas como idiotia amaurotica familiar, se caracterizam pela degeneração retiniana (que falta na forma adulta), sendo este sinal importante para diferenciar da doença de Lafora<sup>5</sup>. As formas infantis e juvenis foram relacionadas a alterações dos cromossomas 1 e 16, respectivamente<sup>3</sup>.

Além das EMP já referidas, a encefalopatia mitocondrial com fibras musculares tipo "ragged-red" (MERRF) merece ser lembrada, sabendo-se que nesta patologia a tríade sintomática pode vir associada à oftalmoplegia, atrofia óptica e neuropatia periférica<sup>7</sup>. Para se diagnosticar a MERRF indica-se a realização de biópsia muscular para estudo histoquímico, ultraestrutural e bioquímico

Tabela 1. Quadro clínico: diagnóstico diferencial.

|               | Lafora | Unverricht-Lundborg | MERRF       | Gaucher tipo III | Ramsay - Hunt | Lipofuscinoide ceroide | Sialidose tipo I |
|---------------|--------|---------------------|-------------|------------------|---------------|------------------------|------------------|
| início        | 10-18  | 6-16                | 10-20       | adulto           | 5-20          | 4-20                   | adolesc.         |
| alt. comp.    | +      | -                   | -           | -                | -             | +                      | -                |
| demência      | ++     | leve/-              | +           | +                | -             | ++                     | -/leve           |
| conv. TCG     | +      | +                   | +           | +                | +             | -                      | +                |
| miocloniais   | +      | +                   | +           | +                | +             | +                      | +                |
| ataxia        | +      | +                   | +           | -                | +             | +                      | +                |
| oftalmoplegia | -      | -                   | +           | +                | -             | -                      | -                |
| alt. visual   | -      | -                   | atr. optica | -                | -             | +/-                    | retinop.         |
| SNP           | -      | -                   | +           | -                | -             | -                      | +                |

que poderá sugerir a anormalidade mitocondrial subjacente, sendo então encaminhados para estudos de biologia molecular que poderão definir a mutação do ADN mitocondrial (Tabela 1).

Dentre as EMP com demências que se apresentam mais tardiamente está a doença de Gaucher tipo III (deficiência de beta-glicocerebrosidase, determinada nos leucócitos)<sup>2</sup> sendo que para alguns o quadro demencial é pouco significativo, o que constituiria um ponto importante para diagnóstico diferencial com as demais EMP<sup>1</sup>. Durante muito tempo foram descritos como doença de Unverricht-Lundborg quadros de EMP, tendo em comum com a doença de Lafora o início durante a juventude (8-13 anos), as crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e as mioclonias, mas com desenvolvimento dos sinais neurológicos como a ataxia cerebelar e a diminuição das funções intelectuais mais tardia e lentamente<sup>2</sup>. Da mesma maneira a sialidose tipo I (deficiência de alfa-N-acetilneuraminidase) de início na adolescência se diferencia por ter evolução mais longa e com poucas manifestações mentais e apresentando precocemente a característica da doença, a degeneração retiniana com a mancha cor de cereja na mácula<sup>2</sup> (Tabela 1). Podemos fazer esta suposição diagnóstica através do exame da retina, constatando que a perda visual se deve à degeneração de cones e bastonetes além da catarata. Neste particular, a sialidose tipo I se assemelha clinicamente à encefalopatia mitocondrial com fibras "ragged red", sendo que nesta a perda visual se dá por atrofia óptica. Também pode ser diferenciada das formas infantis e juvenis da lipofuscinoide ceróide pela aparência do fundo de olho, com a degeneração retiniana, sem a mancha cor de cereja.

Existe certa confusão com o termo "Síndrome de Ramsay Hunt" que ora é atribuído a casos de EMP sem causa etiológica definida e outras vezes a casos de mitocondriopatias, doenças de depósito ou degeneração sistêmica<sup>2</sup>. Segundo alguns "Ramsay-Hunt" se destaca por ser raramente associado a crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e alterações do EEG<sup>4</sup>, e para outros é uma síndrome bem definida constando de mioclonias, mais raramente crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas controláveis e apoucamento mental raro e leve, diferindo portanto da doença de Lafora<sup>17</sup>.

No grupo de estudos de Marseille<sup>14</sup> ficou estabelecido que existiriam duas subdivisões de "Ramsay-Hunt": um em que predomina a epilepsia e outro a ataxia, sendo evidente a sua diferença com a doença de Lafora, em que o quadro demencial é o principal já nas fases precoces de instalação. É certo que à medida que as causas etiológicas vão sendo descritas, menos se recorre ao epônimo "Ramsay-Hunt".

Deixando o campo das doenças metabólicas, hereditárias e de depósito, acrescentamos ao diagnóstico diferencial das EMP a panencefalite esclerosante subaguda, quadro clínico em tudo semelhante às anteriormente citadas, porém relacionada à infecção pelo vírus do sarampo, facilmente demonstrado pela presença de anticorpos no LCR. Atualmente tornou-se imperiosa a inclusão no diagnóstico diferencial do complexo demência-SIDA no qual as crises convulsivas podem ocorrer devido a infecções oportunistas, além de quadros de deterioração das funções cognitivas e síndromes neurológicas as mais diversas, atribuídas ao próprio vírus.

### *Histopatologia*

Os corpos de Lafora que selaram o diagnóstico dos cinco casos descritos devem ser diferenciados de estruturas de polissacarídeos, descritas em cérebros de pessoas idosas (corpora amilacea), encontradas esporadicamente em esclerose lateral amiotrófica, atetose dupla, ratos tornados diabéticos e glicogenose tipo IV<sup>16</sup>.

Sabe-se que depósitos de polímeros da glicose (corpos de Lafora e corpora amilacea) podem ser encontrados em localizações tão diversas como fígado, músculo esquelético e cardíaco, pele e sistema nervoso central, mas apenas na “doença de inclusão de polissacarídeos do adulto” são identificados no sistema nervoso periférico. Esta difere da doença de Lafora também pelas suas características clínicas: início tardio (>40anos), evolução lenta com morte em cerca de 20 anos, acometimento do sistema nervoso central mais relacionado ao sistema motor (raramente são citadas alterações das funções cognitivas) e sendo sempre descrita bexiga neurogênica. Pelo envolvimento dos nervos periféricos, o diagnóstico de “doença de inclusão de polissacarídeos do adulto” pode ser dado através de biópsia do sural, procedimento muito menos agressivo que a biópsia hepática.

Na nossa casuística, o diagnóstico de doença de Lafora foi estabelecido pela biópsia hepática em quatro pacientes. Uma única vez a amostra de músculo sugeriu a presença de inclusões sem no entanto ser conclusiva. A biópsia de pele da axila logrou detectar corpos de Lafora em um caso cuja biópsia hepática foi negativa, evidenciando que todos os caminhos devem ser seguidos para a definição diagnóstica.

No músculo cardíaco além de degeneração das células musculares cardíacas foram descritos corpos de Lafora e constatada semelhança histoquímica, ultra-estrutural e bioquímica com corpora amilacea e material de inclusão da glicogenose tipo IV<sup>20</sup>.

### *Tratamento*

Dentre as EMP encontramos o único grupo de epilepsias em que existe consenso sobre o benefício da associação medicamentosa. Não se deve esperar o controle total das crises pois, ao se perseguir este objetivo, causa-se mais danos que benefícios, pelos efeitos colaterais relativos principalmente às funções corticais superiores. Observamos que nenhuma associação controlou sempre todas as crises, mas que havia necessidade frequente de reajustes de doses e mudanças de esquemas terapêuticos de tempos em tempos, o que atribuímos em parte à progressão da doença. Ressalte-se que a difenil-hidantoina não trouxe benefícios aos nossos pacientes, como já registrado anteriormente<sup>2</sup>. Recomendam-se o ácido valpróico e o clonazepam como drogas de escolha para as mioclonias, aos quais podemos associar a carbamazepina, o diazepam e o fenobarbital para melhor controle das crises tônico-clônicas. Seguindo o princípio de retirar a droga que atingindo o nível plasmático máximo não propiciou o controle das crises, assim mesmo não obtivemos bons resultados, sendo portanto aconselhável a associação de dois ou mais anticonvulsivantes, nem sempre em doses plenas, mas aquelas que tragam maior benefício com menor efeito colateral. Não tivemos acesso à zonisamida, que foi recomendada como capaz de diminuir a frequência das crises e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas que pode também afetar as funções cognitivas<sup>11</sup>. Prescrevemos uma única vez o piracetam, conforme sugerem Paulus et al.<sup>15</sup>, por não ter sua eficácia comprovada. O emprego de 5-hidroxitriptofano com carbidopa só se justifica em casos de mioclonias sem corpos de Lafora, sendo recomendado em casos de EMP devidos à hipóxia<sup>10</sup>.

### *Conclusão*

O defeito básico da doença de Lafora ainda é desconhecido e a busca deste conhecimento deve ser um dos objetivos dos próximos estudos, a exemplo do que já se sabe em relação a outras doenças de acúmulo de derivados da glicose como a glicogenose tipo IV e a fosfofrutoquinase<sup>4</sup>. Outro exemplo de pesquisa bioquímica semelhante foi a descrição, em dois pacientes com a doença

de inclusão de polissacarídeos do adulto, de redução da atividade enzimática ramificante em polimorfonucleares<sup>13</sup>.

Desconhecem-se as consequências da presença das inclusões no miocárdio e nos hepatócitos, mas admite-se que os corpos de inclusão no sistema nervoso possam interferir com as trocas metabólicas entre o parênquima, os vasos sanguíneos e o fluxo axonal e portanto ter um significado patogênico, à semelhança do que ocorre na doença de inclusão de polissacarídeos do adulto<sup>4,12</sup>. Por serem estas inclusões encontradas em condições tão diversas (neuropatias axonais, idade avançada, diabetes por aloxano em ratos e diabetes no homem)<sup>4</sup>, não servem para firmar o diagnóstico a não ser quando complementem um quadro clínico bem definido como em nossos pacientes.

O papel da biópsia muscular nestes pacientes é importante para distinguir de distrofias quando existe uma miopatia associada à demência<sup>21</sup> e para distinguir a doença de Lafora da encefalopatia mitocondrial, ainda que a ausência de fibras "ragged-red" não exclua este diagnóstico, sendo necessária a etapa de investigação posterior que é a de bioquímica e biologia molecular<sup>7</sup>. Outrossim, um único músculo não deve ser utilizado para firmar uma resposta negativa pois uma segunda amostra pode ser positiva<sup>21</sup>. O mesmo deve ser dito em relação a amostras de pele que podem ser negativas e ainda assim não afastar o diagnóstico de doença de Lafora<sup>9</sup>, sendo indicado mais de uma biópsia para o diagnóstico precoce<sup>19</sup>.

Em serviços de neurologia bem equipados, um rastreamento poderá ser realizado para pesquisa e dosagem de enzimas que possam estar relacionadas ao quadro demencial do jovem, mas quando isto não for possível o quadro clínico orientará para pesquisas específicas. A presença de deterioração mental e mioclonias nos levou a realizar biópsia de pele, músculo e fígado perseguindo o diagnóstico de doença de Lafora, Kufs, citopatia mitocondrial e osteodisplasia lipomembranosa policística com leucoencefalopatia esclerosante, confirmando a conduta para o diagnóstico precoce de demências juvenis preconizada por outros autores<sup>2</sup>.

Nossas observações vêm corroborar aquelas que detectaram precocemente o envolvimento mental na doença de Lafora<sup>6</sup>. No entanto, diferentemente daqueles casos em que o processo de degeneração mental foi detectado em dois pacientes com queixas apenas de crises convulsivas e mioclonias, nós pudemos determinar a época de instalação da demência que, conforme exposto, antecedeu aos demais sinais e sintomas. Nosso estudo confirma aqueles que referem que algumas vezes as alterações de comportamento e dificuldade escolar são os primeiros sintomas da demência<sup>2</sup>. Também estamos de acordo com a observação de Rosemberg e Campos<sup>18</sup> de que estudos enzimáticos para detecção de doenças metabólicas do sistema nervoso são complexos, de alto custo, e ainda não estão disponíveis na maioria das instituições do Brasil, restando pois as alterações morfológicas como método diagnóstico.

**Agradecimentos** - Os autores agradecem aos Drs. Riccardo Pratesi e Carlos Eduardo Tosta pela revisão crítica deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Adams RD, Victor M. Principles of neurology Ed 4. New York: McGraw-Hill, 1989 (The inherited metabolic diseases of the nervous system).
2. Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS. Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis. N Eng J Med, 1986, 315: 296-305.
3. Berkovic SF, Cochius J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. Epilepsia 1993, 34 (Suppl 3): S19-S30.
4. Cafferty MS, Lovelace RE, Hays AP et al. Polyglucosan body disease. Muscle Nerve 1991, 14:102-107.
5. Coker SB. The diagnosis of childhood neurodegenerative disorders presenting as dementia in adults. Neurology 1991, 41:794-798.
6. Cukiert A, Vilela MM, Scapolan HB, Lefrève BHW, Marques-Assis L. Mental deterioration in Lafora's disease. Arq Neuropsiquiatr 1990, 48:236-240.



7. Dias-Tosta E. Citopatias mitocondriais: aspectos clínicos. *Rev Bras Neurol* 1994, 30:3-8.
8. Dreifuss FE. *Pediatric epileptology: classification and management of seizures in the child*. Boston: John Wright, 1983, p 121-127.
9. Drury I, Blaivas M, Abou-Khalil BW, Beydoun A. Biopsy results in a kindred with Lafora disease. *Arch Neurol* 1993, 50:102-105.
10. Koskiniemi M, Hyypää M, Sainio K, Salmi T, Sarna S, Uotila. Transient effect of L-tryptophan in progressive myoclonus epilepsy without Lafora bodies: clinical and electrophysiological study. *Epilepsia* 1980, 21:351-357.
11. Henry TR, Leppik IE, Gummit RJ, Jacobs M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology* 1988, 38:928-931.
12. Loiseau H, Marchal C, Vital A, Vital C, Rougier A, Loiseau P. Occurrence of polyglucosan bodies in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:1092-1093.
13. Lossos A, Barash V, Soffer D, Argov Z, Gomori M, Ben-Nariah Z, Abramsky O, Steiner I. Hereditary branching enzyme dysfunction in adult polyglucosan body disease: a possible metabolic cause in two patients. *Ann Neurol* 1991, 30:655-662.
14. Marseille Consensus Group. Classification of progressive myoclonus epilepsies and related disorders. *Ann Neurol* 1990, 28:113.
15. Paulus W, Ried S, Stodieck SRG, Schmidt D. Abolition of photoparoxysmal response in progressive myoclonus epilepsy. *Eur Neurol* 1991, 31:388-390.
16. Robitaille Y, Carpenter S, Karpati G, DiMauro S. A distinct form of adult polyglucosan body disease with massive involvement of central and peripheral neuronal processes and astrocytes: a report of four cases and a review of the occurrence of polyglucosan bodies in other conditions such as Lafora's disease and normal aging. *Brain* 1980, 103:315-336.
17. Roger J. Les epilepsies-myoclonies progressives du grand enfant et de l'adolescent. In Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P. (ed) *Les syndromes epileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. London: John Libbey Eurotext 1984, p 313.
18. Rosemberg S, Campos C. Estudo ultrastructural de biópsias de conjuntiva em doenças metabólicas do sistema nervoso. *Arq Neuropsiquiatr* 1987, 45:7-15.
19. Rubio G, Guijo CG, Mallada JJ, Cabello A, Garcia Merino A. Diagnosis by axilla skin biopsy in an early case of Lafora's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992, 55:1084-1085.
20. Yokota T, Ishihara T, Yoshida H, Takahashi M, Uchino F, Hamanaka S. Monoclonal antibody against polyglucosan isolated from the myocardium of a patient with Lafora's disease. *J Neuropathol Exper Neurol* 1988, 47:572-577.
21. Weiss J, Schroder JM. Adult polyglucosan body myopathy with subclinical neuropathy: case report and review of diseases associated with polyglucosan body accumulation. *Clin Neuropathol* 1988, 7:271-279.