

# Enfermedad de Gaucher y Epilepsia mioclónica progresiva: Estudio de EEG-poligrafía

Kaltenmeier C., Rebay E., Gonzales M., Aguilar C., Carpio Ruiz A., Caraballo R.

## ABSTRACT

**Objective:** To analyse the polygraphic EEG studies in a patient with GD type 3 and progressive myoclonic epilepsy.

**Methods:** Review of the clinical chart and polygraphic EEG studies.

**Case report:** A 9-year-old patient presented with slowing of horizontal saccadic eye movements, dysarthria, and ataxia. The diagnosis of GD type 3 was confirmed by deficiency of glucocerebrosidase enzyme activity. The patient received imiglucerase at 60 IU/kg/infusion every 15 days. She had progressive myoclonic epilepsy with generalized tonic-clonic seizures and focal bilateral, synchronous and asynchronous myoclonic jerks treated with levetiracetam 3000mg/day, topiramate 75mg/day, zonisamide 200mg/day, and clobazam 20 mg/day. Ictal and interictal polygraphic EEG showed spike and polyspike-wave paroxysms predominantly in the posterior regions.

**Conclusion:** Polygraphic EEG recording allowed us to distinguish the ictal from the interictal pattern, the subcortical myoclonus of the cortical myoclonus and the characteristics of the myoclonus in a patient with Gaucher disease type IIIa.

**Key words:** epilepsy, Gaucher disease, myoclonus, progressive, refractory.

sartria, y ataxia con diagnóstico de EG tipo III confirmado por la deficiencia de glucocerebrosidasa, que recibe infusión de imiglucerasa 1200 UN cada 15 días y epilepsia mioclónica progresiva en tratamiento con levetiracetam: 3000mg/día, topiramato 75mg/día, zonisamide 200mg/día y clobazam 20 mg/día, quien presenta crisis tónico clónicas generalizadas y mioclonías, focales erráticas, bilaterales, sincrónicas y asincrónicas. El EEG-poligrafía interictal e ictal muestra paroxismos de punta y polipunta onda difusas a predominio en cuadrantes posteriores. El registro EEG poligrafía nos permitió diferenciar el patrón ictal. La paciente muestra un cuadro clínico compatible con enfermedad de Gaucher confirmada a través del déficit de enzima beta glucosidasa en leucocitos de sangre periférica, portadora de la mutación G377S homocigota.

**Conclusión:** En un paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, la presencia de mioclonías focales erráticas y bilaterales, epilépticas y no epilépticas reconocidas a través del estudio EEG-poligrafía, ataxia y disfunción cognitiva progresiva definen el diagnóstico de epilepsia mioclónica progresiva. El estudio EEG-poligrafía es crucial para definir el patrón característico de epilepsia mioclónica progresiva.

**Palabras claves:** epilepsia, enfermedad de Gaucher, mioclonías, progresiva.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el estudio EEG-poligrafía en un paciente con EG tipo IIIa y epilepsia mioclónica progresiva.

**Métodos:** Revisión de historia clínica y realización de estudios EEG-poligrafía.

**Paciente:** Niña de 9 años que presenta enlentecimiento de movimientos sacádicos horizontales, di-

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno del almacenamiento lisosomal, autosómico recesivo, causado por la deficiencia de glucocerebrosidasa [1]. El gen que codifica la glucocerebrosidasa está localizado en el cromosoma 1q21 y han sido registradas aproximadamente 200 mutaciones [2] El déficit enzimático lleva a la acumulación de sustrato dentro de los lisosomas de las células del sistema monocítico-macrofágico, el depósito resulta en una enfermedad multisistémica con visceromegalias progresiva y gradual reemplazo de la médula ósea

Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría, Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido 16-3-2016. Aceptado 29-3-16.

por macrófagos cargados de lípidos.

Los pacientes con EG han sido divididos en tres tipos clínicos, basados en la ausencia o presencia y porcentaje de progresión de los síntomas neurológicos[3-7].

- EG tipo 1 es la forma más común de enfermedad y no ha sido asociada con síntomas neurológicos.
- EG tipo 2 es la más forma más rara y severa, se presenta con deterioro neurológico progresivo y resulta en muerte in útero o dentro de los primeros 2-3 años de vida.
- EG tipo 3 o forma neuropática crónica, generalmente tienen un inicio de los síntomas en la niñez o en la edad adulta temprana. Representa el estado clínico más heterogéneo pudiendo presentarse con manifestaciones neurológicas y sistémicas de grado variable, este tipo ha sido subdividido en subgrupos: 3a 3b y 3c. En el tipo 3a los pacientes pueden exhibir un cuadro clínico similar al de la epilepsia mioclónica progresiva con o sin parálisis de la mirada horizontal supranuclear y hallazgos sistémicos variables[1].

## OBJETIVO

Presentamos una niña con enfermedad de Gaucher tipo IIIa y epilepsia mioclónica progresiva, analizamos especialmente las características clínicas electroencefalográficas con especial interés en el estudio EEG-poligrafía.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 9 años de sexo femenino sin antecedentes perinatales y familiares de relevancia, desarrollo de pautas madurativas acorde para la edad previo al inicio de la enfermedad.

Inicia a los 4 años y 7 meses con episodios de desconexión, seguido de mioclonías focales inicialmente en miembros superiores, a predominio distal, que progresan lentamente a miembros inferiores y posteriormente se tornan erráticas y bilaterales. A los 7 años agrega crisis tónicas generalizadas, y recurrentes con mioclonías de iguales características, refractarias al tratamiento. Se agregan además temblores y ataxia que le dificultan progresivamente la deambulación, y originan una marcha inestable con caídas por lo que permanece en silla de ruedas. Esto se asocia con deterioro cognitivo y compromiso del lenguaje progresivo.

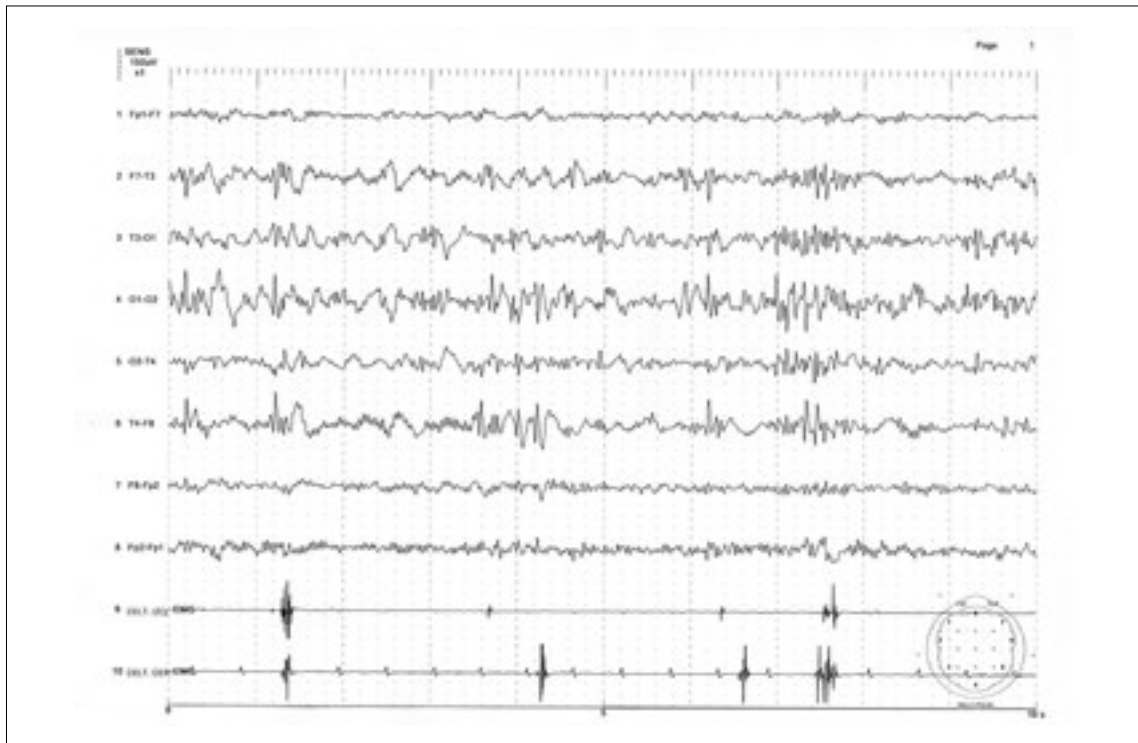
El examen neurológico revela una niñavigil, reactiva con repuesta a órdenes simples, disartria, parálisis de la mirada horizontal, y temblor intencional. Mioclonías focales erráticas y bilaterales, espasticidad y ataxia que le impiden deambular. Resto del examen evidenciahepato-esplenomegalia, sin compromiso hematológico, deglutorio, esquelético o respiratorio.

Exámenes complementarios revelan hemograma y bioquímica en sangre normal, y quiotristosidasa aumentada (731umol/17hs (r: 0,0-50,8). Biopsia por punción de médula ósea: se constata la presencia de celulas de atesoramiento. Dosajede beta glucosidasa en leucocitos de sangre periférica muestra déficit de los niveles enzimáticos (0,9umol/l/h para un rango de 2,1-5,3) lo cual confirma el diagnóstico de EG. Se solicita estudio genético test basados en DNA donde se observa en exon 9 la mutación G377S homocigota. Radiografías óseas, y los potenciales evocados visuales y auditivos fueron normales.

El estudio EEG-poligrafía interictal e ictal muestra paroxismos de punta y poli-punta onda difusas a predominio en cuadrantes posteriores (Fig. 1) con fotosensibilidad negativa. El registro EEG-poligrafía nos permitió observar mioclonías focales erráticas, en ocasiones bilaterales en ambos músculos deltoides, asociadas con paroxismos de puntas y poli-punta onda, simétricas y asimétricas. También, se registró mioclonías focales erráticas subcorticales sin correlato en el EEG (Fig. 2-4 A y B).

Los paroxismos interictales e ictales son similares por lo cual en ausencia de EEG-poligrafía resulta muy difícil correlacionar los eventos clínicos y su correlato EEG.

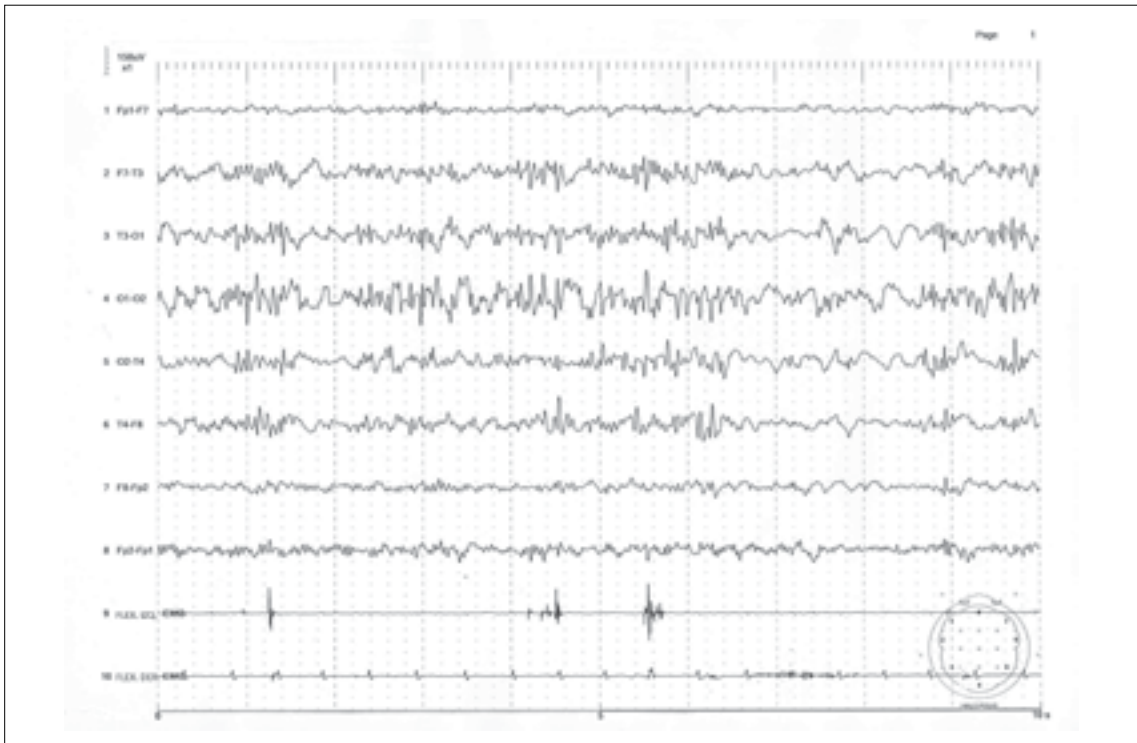
La RNM cerebro muestra señales bilaterales y simétricas, hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel de los núcleos dentados de los hemisferios cerebelosos y disminución del volumen del tallo mesencefálico. Las mioclonías fueron refractarias al ácido valproico, etosuximida, diazepam, actualmente en tratamiento con levetiracetam: 3000mg/día, topiramato 75mg/día, zonisamida 200mg/día y clobazam 20 mg/día, con persistencia de crisis tónico clónicas generalizadas nocturnas y mioclonías, focales erráticas, bilaterales. Recibe infusión de imiglucerasa 1200 UN cada 15 días sin cambios evidentes en su estado clínico y neurológico.



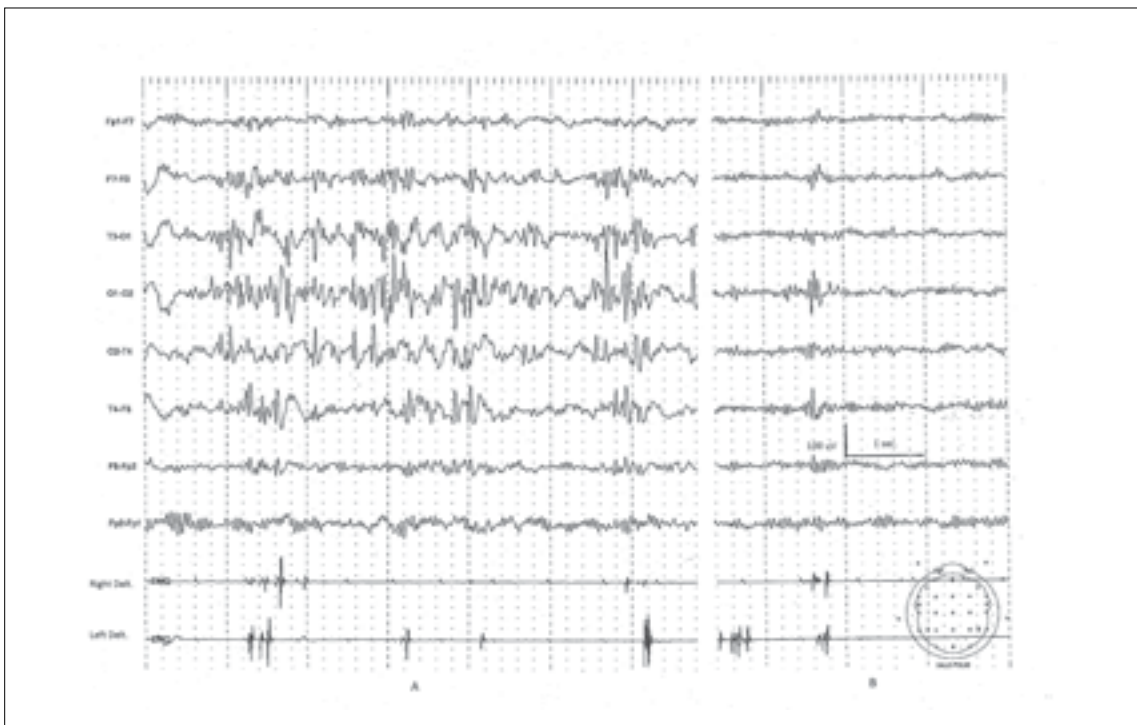
**Figura 1:** EEG-poligrafía muestra paroxismos de punta y polipunta onda bilaterales a predominio en cuadrantes posteriores asociado a mioclonías focales erráticas.



**Figura 2:** EEG-poligrafía con paroxismo de punta y polipunta onda bilaterales asimétricos asociado a mioclonías focales y bilaterales



**Figura 3:** EEG-poligrafía evidencia paroxismos de punta y polipunta onda bilaterales a predominio izquierdo asociado a mioclonías focales unilaterales.



**Figura 4:** A: EEG-poligrafía muestra paroxismos de punta y polipunta onda lenta finos, bilaterales asociado a mioclonías focales. B: También se observan mioclonías focales sin correlato EEG.

## DISCUSIÓN

Nosotros reportamos los hallazgos EEG- poligrafía de una niña portadora de EG tipo 3a caracterizado por EEG de punta y poli-punta ondas difusas a predominio posterior correlacionados o no con mioclonías focales erráticas, en ocasiones generalizadas, simétricas y asimétricas, registradas en los electrodos de ambos músculos deltoides, flexores y extensores de antebrazos.

EG tipo 3a forma neurológica crónica, se presenta en chicos con curso lentamente progresivo donde se observa hepato-esplenomegalia, deterioro neurológico con desarrollo de parálisis de la mirada horizontal supranuclear y epilepsia mioclónica progresiva.

El síndrome de epilepsia mioclónica progresiva (SEMP) se caracteriza por[7-9] mioclonus que involucra mioclonías de un segmento o parcelares, asimétricas, arrítmicas, asincrónicas, con mioclonías negativas; epilepsia con crisis generalizadas o crisis focales; deterioro mental, demencia y síntomas neurológicos entre los cuales se incluyen casi siempre síntomas cerebelosos (ataxia); y una transmisión genética variable, en la mayoría de los casos autosómica recesiva.

Dentro de las causas de SEMP encontramos[9]

- Lipofuscinosis neuronal ceroida, forma infantil tardía.
- Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF).
- Sialidosis (tipo 1 y 2).
- Galactosialidosis, tipo infantil tardía y tipo juvenil.
- Gaucher tipo III.
- Enfermedad de Lafora.
- Enfermedad de Unverricht-Lundborg.
- Atrofia Dentado-rubro-pálido-Luisiana.
- Forma juvenil de Corea de Huntington.
- Síndrome de Alpers y desórdenes mitocondriales relacionados.
- Encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de stroke-like (MELAS).
- Encefalopatía familiar con cuerpos de inclusión neuroserpina.
- Síndrome de falla renal y mioclonus de acción.

En un mismo paciente con EG puede coexistir mioclonus reflejo cortical y subcortical[1,2,4-6]. El

mioclonus de origen cortical se asocia a anomalías marcadas en el EEG. Hay escasos reportes de los hallazgos EEG en la EG, las anomalías registradas son descargas epileptiformes generalizadas, con múltiples brotes de espigas prominentes sobre áreas posteriores, marcada fotosensibilidad, y progresivo enlentecimiento del ritmo de base.1 Nuestro caso muestra características típicas de las epilepsias mioclónica progresivas, similares a las descritas en la literatura en los casos con EG 3a con una clara correlación entre los hallazgos EEG y las mioclonías corticales, y también se evidencia la coexistencia de mioclonías subcorticales sin correlato EEG[9].

Si bien la asociación genotipo/fenotipo no es clara podemos decir que nuestra paciente cuenta con una mutación puntual de la glucocerebrosidasa que parece estar asociada a epilepsia Mioclónica- V394, N188S y G377S- aunque estas han sido vistas también en otras formas de EG y es prematuro sugerir que la identificación de esa mutación es predictiva de desarrollar epilepsia mioclónica progresiva[2,10-12].

## CONCLUSIÓN

- La paciente muestra un cuadro clínico compatible con enfermedad de Gaucher confirmada a través del déficit de enzima beta glucosidasa en leucocitos de sangre periférica, portadora de la mutación G377S homocigota.
- La presencia de mioclonías focales erráticas y bilaterales, epilépticas y no epilépticas reconocidas a través del estudio EEG-poligrafía, ataxia y disfunción cognitiva progresiva definen el diagnóstico de epilepsia mioclónica progresiva.
- El estudio EEG-poligrafía es crucial para definir el patrón característico de epilepsia mioclónica progresiva. Por otra parte nos permite identificar el patrón ictal del interictal y valorar el origen de las mioclonías.
- Un paciente con un cuadro clínico compatible con EG asociado con epilepsia mioclónica nos indica la presencia de la forma 3a.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nishimura R, Omos-Lau N, Ajmone-Marsan C, and Barranger J A. Electroencephalographic findings in Gaucher disease. *Neurology* 1980; **30**: 152-159.
2. Tuzun E, Baykan B, Gurses C, et al. Longterm

- follow-up of electroencephalographic and clinical finding of a case with Gauchers disease type 3a. *Seizure* 2000; 9: 469-472.
3. Grover WD, Tucker SH, Wenger DA. Clinical variation in 2 related children with neuronopathic Gaucher disease. *Ann Neurol.* 1978; 3:281-283
  4. Conradi N, Kyllerman M, Mansson JE, et al. Late infantile Gaucher disease in a child with myoclonus and bulbar signs: neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol.* 1991; 82:152-157.
  5. Verghese J, Goldberg RF, Desnick RJ, et al. Myoclonus from selective dentate nucleus degeneration in type 3 Gaucher disease. *Arch Neurol.* 2000. 57:389-395.
  6. Moss TH, Stevens DL, Campbell MJ. Progressive myoclonus epilepsy with focal brain stem degeneration and paternal inheritance: an autopsy report of 4 cases from 2 pedigrees. *Clin Neuropathol.* 1996; 15:106-112.
  7. Mistry PK, Maria DC, Elena Lukina, et al. Consensus Conference: a reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011; 10(1):110-115.
  8. Park JK, Orvisky E, Tayebi N, et al. Myoclonic Epilepsy in Gaucher Disease: Genotype-Phenotype Insights from a rare patient subgroup. *Pediatric Research.* 2003; 53 (3): 387-395.
  9. Genton P, Delgado Escueta A, Serratosa JM, Bureau M. Progressive Myoclonus epilepsies Síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes. Editores Bureau M, Genton P, Dravet Ch et al. Londres John Libbey Eurotext Ltd. 2015 pp 575-606.
  10. Botross NP, Riad AA, Viswanathan S, et al. Chronic neuronopathic type of Gauchers disease with progressive myoclonic epilepsy in the absence of visceromegaly and bone involvement. *Scottish Medical Journal.* 2014; 59(2): e1-e6.
  11. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M, et al. Early Visual Seizures and Progressive Myoclonus Epilepsy in Neuronopathic Gaucher Disease Due to a Rare Compound Heterozygosity ( N188S/S107L). *Epilepsia.* 2004; 45(9): 1154-1157.
  12. Davies EH, Surtees R, DeVile C, et al. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(5):768-82.