

Enfermedad de Lafora: Primer Caso Clínico Diagnosticado en Ecuador Mediante Prueba Genética

Lafora Disease: First Genetically Confirmed Case in Ecuador

Santiago Andrés Vintimilla-Pesántez,¹ Ana Cristina Suquilanda-Almeida,² José Cordero-Muñoz³

Resumen

La enfermedad de Lafora es una epilepsia mioclónica progresiva autosómica recesiva, caracterizada por crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias, mioclonías persistentes, deterioro cognitivo grave y progresivo, y evolución fatal. Presentamos el primer caso confirmado genéticamente en Ecuador. Se trata de un paciente masculino de 17 años con crisis tónico-clónicas generalizadas desde los 13 años, refractarias al tratamiento farmacológico combinado. Presenta deterioro cognitivo grave, regresión neuropsicológica importante y un coeficiente intelectual de 32. El electroencefalograma (EEG) mostró actividad epileptiforme generalizada compatible con epilepsia mioclónica progresiva. Se confirmó una mutación en el gen NHLRC1 y se indicó dieta cetogénica como complemento terapéutico. Este reporte enfatiza la importancia del diagnóstico genético temprano y del abordaje multidisciplinario integral.

Palabras clave: Enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva, diagnóstico genético, dieta cetogénica

Abstract

Lafora disease is an autosomal recessive progressive myoclonic epilepsy characterized by refractory generalized tonic-clonic seizures, persistent myoclonus, severe and progressive cognitive decline, and a fatal course. We present the first genetically confirmed case in Ecuador. A 17-year-old male developed generalized tonic-clonic seizures at age 13, refractory to combined pharmacological treatment. He exhibited severe and progressive cognitive decline, significant neuropsychological regression, and an IQ of 32. The electroencephalogram (EEG) showed generalized epileptiform activity compatible with progressive myoclonic epilepsy. Genetic testing confirmed a mutation in the NHLRC1 gene. A ketogenic diet was initiated as a complementary therapeutic approach. This case highlights the importance of early genetic diagnosis and a comprehensive multidisciplinary management strategy.

Keywords: Lafora disease, progressive myoclonic epilepsy, genetic diagnosis, ketogenic diet

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

La enfermedad de Lafora es una epilepsia mioclónica progresiva autosómica recesiva, poco frecuente, de curso progresivo y letal, que afecta principalmente a adolescentes. Está causada por mutaciones en los genes EPM2A o NHLRC1 (también conocido como EPM2B), los cuales codifican proteínas implicadas en la regulación del metabolismo del glucógeno.^{1,2} Estas mutaciones provocan una acumulación anormal de glucógeno insoluble en forma de inclusiones intracitoplasmáticas denominadas cuerpos de Lafora, que se localizan principalmente en neuronas, hepatocitos, miocitos y células sudoríparas. Estas inclusiones son ricas en polisacáridos complejos y se tiñen positiva-

mente con ácido periódico de Schiff (tinción PAS), lo cual facilita su identificación histopatológica.

Clínicamente, la enfermedad suele iniciar con crisis mioclónicas o tónico-clónicas generalizadas, y con el tiempo evoluciona hacia epilepsia refractaria, mioclonías persistentes, deterioro cognitivo grave y progresivo, ataxia, alteraciones visuales (como alucinaciones o ceguera cortical), y en algunos casos, crisis focales occipitales y fotosensibilidad. El curso clínico progresa rápidamente, y el desenlace suele ocurrir dentro de una década desde el inicio de los síntomas.²

Presentamos el primer caso diagnosticado genéticamente en Ecuador, destacando la importancia de la detección temprana y del manejo multidisciplinario.

¹Universidad Politécnica Salesiana. Cuenca. Ecuador.

²Universidad de las Américas. Quito. Ecuador.

³Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Clínica de Epilepsia. Quito. Ecuador.

Correspondencia:

Dr. Santiago Vintimilla-Pesántez

Técnico docente, Universidad Politécnica Salesiana.

Dirección: Edificio Construablec, tercer piso, Av. de la República E1-67 y Av. 10 de agosto, Quito 170102, Ecuador.

Teléfono: +593 994147561

E-mail: santiagovintimillap@gmail.com

Caso clínico

Paciente masculino de 17 años, sin antecedentes clínicos, familiares, quirúrgicos ni alérgicos relevantes, que inició a los 13 años con crisis generalizadas tónico-clónicas. Fue tratado inicialmente con levetiracetam (1.500 mg/día), sin respuesta clínica adecuada, por lo que se añadieron ácido valproico (1.000 mg/día) y topiramato (200 mg/día). También se ensayó previamente clobazam y lamotrigina, que fueron retirados por ineficacia clínica y efectos adversos como somnolencia excesiva.

A pesar de la terapia combinada, el paciente presenta actualmente un promedio de 4 a 5 crisis epilépticas generalizadas al mes, con episodios tónico-clónicos, atónicos y mioclónicos. En los últimos seis meses ha presentado crisis nocturnas frecuentes, seguidas de hiperactividad y agitación postictal. Refiere además crisis focales con manifestaciones visuales (como destellos de luz) y presenta ataxia leve, más evidente en miembros inferiores.

Desde el inicio del cuadro se ha documentado un deterioro neurocognitivo progresivo, con pérdida de habilidades previamente adquiridas, dificultades marcadas en el aprendizaje, y regresión en el desarrollo psicomotor. En la última evaluación neuropsicológica se reportó un coeficiente intelectual (CI) de 32, con una edad mental estimada de 5 años y 3 meses. En el examen neurológico se evidenció desorientación temporo-espacial, hipofluencia verbal con ecolalia ocasional, dificultad para realizar actividades motoras finas, fuerza muscular de 4/5 según la escala MRC e hiporreflexia global.

Estudios complementarios

- Resonancia magnética cerebral: sin alteraciones estructurales aparentes.
- Electroencefalograma (EEG): registro con actividad epileptiforme generalizada, que incluye ondas delta lentas de 3 Hz de predominio anterior bilateral, complejos punta-onda y polipunta-onda generalizados. Durante el estudio se observó correlación clínica entre los complejos epileptiformes y la presencia de mioclonías, compatibles con epilepsia mioclónica progresiva (Figura 1)
- Estudio genético: mutación en el gen NHLRC1, confirmatoria de enfermedad de Lafora.

Se indicó valoración por el servicio de Nutrición e inicio de dieta cetogénica como medida terapéutica complementaria dentro de un abordaje integral. A los tres meses de seguimiento, se reportó una reducción parcial en la frecuencia de las crisis, con buena tolerancia al cambio dietético.

Discusión

La enfermedad de Lafora es una de las epilepsias mioclónicas progresivas más severas. Su inicio habitual ocurre durante la adolescencia, con crisis epilépticas inicialmente generalizadas que rápidamente evolucionan hacia formas refractarias, acompañadas de mioclonías, ataxia, deterioro cognitivo grave y progresivo, síntomas psiquiátricos y finalmente estado vegetativo y fallecimiento.^{1,3-5} Esta progresión clínica, que puede completarse en menos de una

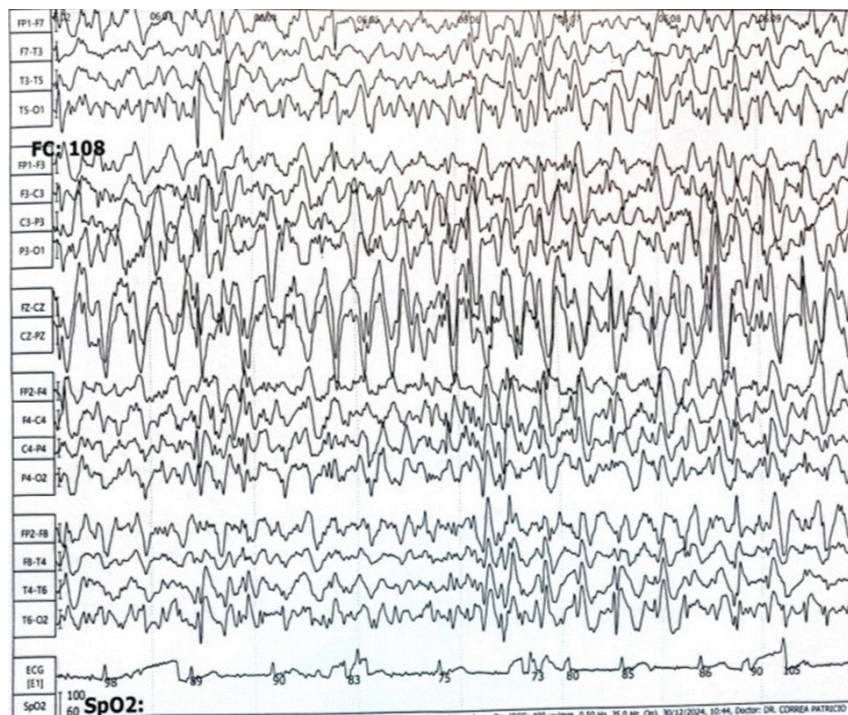


Figura 1. Electroencefalograma de 10 s (montaje bipolar). Descargas polipunta-onda generalizadas de ~3 Hz, mayor amplitud fronto-central, correlacionadas clínicamente con mioclonías. Patrón característico de enfermedad de Lafora.

década, obliga al clínico a considerar esta entidad en cualquier adolescente con epilepsia de difícil control y deterioro neurológico acelerado.⁴

El diagnóstico diferencial en fases tempranas puede ser complejo. Al inicio, las crisis pueden simular una epilepsia generalizada idiopática, lo que frecuentemente retrasa el reconocimiento de la enfermedad. Sin embargo, algunos elementos permiten orientar el diagnóstico: aparición de mioclonías resistentes a tratamiento, síntomas visuales (como destellos, ilusiones o alucinaciones), fotosensibilidad, y signos cerebelosos progresivos. En nuestro caso, el paciente presentó, además de crisis tónico-clónicas, episodios mioclónicos y atónicos, síntomas visuales descritos como destellos de luz y una ataxia leve, todos datos característicos de esta enfermedad.⁴⁻⁶

El EEG mostró un patrón típico: enlentecimiento progresivo de la actividad de fondo, complejos punta-onda y polipunta-onda generalizados, y correlato clínico con mioclonías. Este patrón puede acompañarse de actividad focal occipital o sensibilidad a estímulos lumínicos, especialmente en etapas avanzadas o durante el sueño, como ha sido bien documentado en estudios longitudinales.⁶

En cuanto a neuroimagen, la resonancia magnética fue normal, lo cual es esperable en fases iniciales. Sin embargo, a medida que avanza la neurodegeneración, pueden aparecer signos de atrofia cortical difusa, con afectación predominante de lóbulos parietales y occipitales.^{5,6} La presencia de imágenes normales no excluye el diagnóstico en etapas precoces.

El abordaje terapéutico es sintomático. El paciente recibió una combinación de levetiracetam, ácido valproico y topiramato, con respuesta parcial. Existen reportes de beneficio adicional con perampanel, que podría tener efectos positivos tanto sobre las crisis como sobre la disfunción cognitiva, posiblemente por su acción moduladora sobre receptores AMPA.^{5,7} La zonisamida también ha mostrado utilidad en casos aislados, y se ha sugerido su uso como alternativa cuando otras combinaciones no logran controlar las crisis.⁷

La dieta cetogénica, recomendada en epilepsias refractarias desde la infancia, ha mostrado beneficios en casos de enfermedad de Lafora, al reducir la frecuencia e intensidad de las crisis. En este caso, su implementación ha sido bien tolerada, con reducción parcial en el número de eventos mensuales.

Se han propuesto otras opciones terapéuticas como la estimulación del nervio vago (VNS), especialmente en pacientes con crisis diarias intratables. Aunque los resultados son variables, su uso representa una alternativa paliativa cuando la farmacoresistencia es evidente.⁷

Finalmente, los avances en el entendimiento molecular de la enfermedad han abierto el camino hacia estrategias terapéuticas dirigidas, como la terapia génica. En modelos experimentales, el uso de liposomas cargados con formas funcionales de laforina o malin ha mos-

trado capacidad de revertir parcialmente la acumulación de glucógeno anómalo, lo cual plantea una posible vía curativa en el futuro.¹ Estos desarrollos subrayan la relevancia del diagnóstico genético oportuno, ya que permitirá seleccionar candidatos para terapias personalizadas en etapas aún funcionales.

Este caso constituye el primer diagnóstico genético documentado de enfermedad de Lafora en Ecuador. Subraya la importancia de considerar causas genéticas raras en el abordaje de epilepsias refractarias de inicio en la adolescencia, y pone de relieve la necesidad de fortalecer el acceso a estudios moleculares, así como a un abordaje interdisciplinario que combine el manejo neurológico, genético, nutricional y de rehabilitación.

Referencias

1. Pondrelli F, Muccioli L, Licchetta L, et al. Natural history of Lafora disease: a prognostic systematic review and individual participant data meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):362. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01989-w>
2. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia.* 2014;55(12):e129–e133. <https://doi.org/10.1111/epi.12806>
3. Jansen AC, Andermann E. Progressive Myoclonus Epilepsy, Lafora Type. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle: University of Washington; 2007 [updated 2019 Feb 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1389/>
4. d'Orsi G, Farolfi A, Muccioli L, et al. Association of CSF and PET markers of neurodegeneration with electroclinical progression in Lafora disease. *Front Neurol.* 2023;14:1202971. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1202971>
5. Parihar R, Ganesh S. Lafora progressive myoclonus epilepsy: Disease mechanism and therapeutic attempts. *J Biosci.* 2024;49:22. <https://doi.org/10.1007/s12038-024-00357-3>
6. Sullivan MA, Nitschke S, Steup M, Minassian BA, Nitschke F. Pathogenesis of Lafora Disease: Transition of Soluble Glycogen to Insoluble Polyglucosan. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1743. <https://doi.org/10.3390/ijms18081743>
7. Duran J. Role of Astrocytes in the Pathophysiology of Lafora Disease and Other Glycogen Storage Disorders. *Cells.* 2023;12(5):722. <https://doi.org/10.3390/cells12050722>

Consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del representante legal del paciente para la publicación del presente caso clínico. La información se presenta de forma anónima, respetando la confidencialidad y principios éticos internacionales para la publicación de casos médicos.