

Abordaje diagnóstico de enfermedad de Lafora en adolescente mexicana. Reporte de caso

Diagnostic approach to Lafora disease in a Mexican adolescent. Case report

Rosa Elizabeth Márquez-Palacios,¹ Blanca Fabiola Fajardo-Fregoso,² Víctor Manuel Martínez-Ávila,³ Karla Denisse Barajas-Galván,⁴ Claudia Esther Paz-Navarro,⁵ María Alejandra Soto-Blanquel,⁶ Teresita Villaseñor-Cabrera,⁷ Edgar Daniel del Río-Mendoza,⁸ Hugo Ceja-Moreno⁹

Resumen

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Lafora es una entidad rara y fatal, que se presenta en la adolescencia como una epilepsia mioclónica progresiva, con una prevalencia mundial de 4 por cada millón de habitantes. Los pacientes fallecen en promedio 10 años posteriores al inicio de los síntomas.

PRESENTACIÓN DEL CASO: Adolescente femenino de 15 años que inició con caídas frecuentes, temblor y disminución de la agudeza visual. Fue diagnosticada con mioclonías y tratada con levetiracetam. Mostró pérdida gradual de memoria a corto plazo y eventos de amaurosis intermitente. Se agregaron crisis tónico-clónicas generalizadas y deterioro cognitivo. Se realizó un abordaje integral encontrando agudeza visual ojo derecho 20/100, izquierdo 20/60 y hemianopsia bitemporal. La evaluación WISC-IV reportó un coeficiente intelectual total de 65. El electroencefalograma mostró actividad de base desorganizada, polipuntas generalizadas, entremezclado de puntas y ondas, en el electrorretinograma con alteración en onda A y resonancia magnética cerebral con atrofia bifrontal. La biopsia axilar con tinción especial de PAS mostró cuerpos de Lafora intensamente positivos. El análisis de secuenciación y la prueba de delección/duplicación genética reportó variante patogénica en gen EPM2A c.721C>T (p.Arg241*) y probablemente patogénica en gen EPM2A c.92_124del (p.Arg31_Arg41del).

CONCLUSIONES. El diagnóstico de las epilepsias mioclónicas progresivas es un reto. La progresión de la enfermedad de Lafora invariablemente lleva a la muerte y no existe tratamiento específico, por lo que los esfuerzos se deben enfocar en instaurar un manejo más agresivo de la epilepsia desde fases tempranas para proporcionar una mejor calidad de vida al paciente y a la familia.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Lafora, Epilepsia, Epilepsia Mioclónica, Mioclonías, Progresiva

Abstract

INTRODUCTION: Lafora's disease is a rare and fatal entity that usually presents in adolescence as progressive myoclonic epilepsy, with an estimated worldwide prevalence of 4 per million inhabitants. The deterioration is so severe that patients die an average of 10 years after the onset of symptoms.

CASE REPORT: We present a 15-year-old female patient who began with frequent falls, tremors, and decreased visual acuity. She was diagnosed with myoclonus and treated with levetiracetam. She showed a gradual loss of short-term memory and intermittent amaurosis events. Generalized tonic-clonic seizures and cognitive impairment were added. She was approached comprehensively, finding visual acuity of the right eye 20/100, the left eye 20/60, and bitemporal hemianopia. WISC-IV evaluation reported a total IQ of 65. EEG with disorganized baseline activity, generalized polyspikes, intermingling of spikes and waves; electroretinogram with alteration in wave A; and brain MRI with bifrontal atrophy. Axillary biopsy with special PAS staining showed intensely

¹ Neuróloga pediatra. Maestra en Ciencias de la Salud del Adolescente y la Juventud
Médico adscrito al servicio Neurología Pediátrica.

² Doctora en Ciencias Biomédicas con orientación en Neurociencias. Investigación clínica en Neurología Pediátrica.

³ Médico anatomía patológica, adscrito al Servicio de Anatomía patológica.

⁴ Médico residente de Anatomía patológica clínica.

⁵ Médico en Neurofisiología Clínica. Encargada de departamento de Neurofisiología clínica. Hospital Real San José
⁶ Master universitario en dietética y nutrición pediátrica. Nutrióloga adscrita al servicio de Neurología Pediátrica.

⁷ Dra. en Ciencias Psiquiatría y Psicología Médica. Jefa del servicio Neuropsicología

⁸ Neurólogo pediatra. Médico adscrito al servicio Neurología Pediátrica

⁹ Neurólogo pediatra. Jefe del Neurología Pediátrica

Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Recibido: 31 de diciembre de 2020

Aceptado: 28 de enero de 2022

Correspondencia:

Blanca Fabiola Fajardo Fregoso
dra.fabiola.fajardo@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-8271-6090>

Este artículo debe citarse como: Márquez-Palacios RE, Fajardo-Fregoso BF, Martínez-Ávila VM, Barajas-Galván KD, Paz-Navarro CE, Soto-Blanquel MA, Villaseñor-Cabrera T, del Río-Mendoza ED, Ceja-Moreno H. Abordaje diagnóstico de enfermedad de Lafora en adolescente mexicana. Reporte de caso. Acta Pediatr Mex 2022; 43 (2): 89-96.

positive Lafora bodies. Genetic study reported mutation in gene EPM2A c.721C>T (p.Arg241 *) and EPM2A c.92_124del (p.Arg31_Arg41del). Managed with valproic acid, levetiracetam, and a low glycemic index diet.

CONCLUSIONS: Diagnosis of progressive myoclonic epilepsies is challenging. The progression of Lafora disease invariably leads to death and there is no specific treatment, so efforts should be focused on establishing more aggressive management of epilepsy from the early stages to provide a better quality of life to the patient and family.

KEYWORDS: Epilepsy, Lafora Disease, Myoclonic Epilepsies, Myoclonus, Progressive

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Lafora es una entidad rara y fatal que se presenta en la adolescencia como una epilepsia mioclónica progresiva, con una herencia autosómica recesiva.¹⁻² La prevalencia estimada es de 4 por cada millón de habitantes a nivel mundial³ y actualmente existen 250 familias portadoras de esta enfermedad.⁴

El gen asociado a enfermedad de Lafora (*EPM2A*) codifica para laforina y está localizado en el cromosoma 6q24.⁵ El segundo gen asociado a esta enfermedad, denominado *NHLRC1* o *EPM2B*, codifica para la proteína malina.⁶

Los primeros estudios⁶ describen que los cuerpos de Lafora contienen aproximadamente 10 veces más fosfato que glucógeno, sugiriendo que la laforina es encargada de la eliminación de esta modificación. En ausencia de laforina, el glucógeno se hiperfosforila y promueve el acúmulo y la formación de los cuerpos de Lafora.⁷

Las mutaciones en *EPM2A* y *EPM2B* representan el 95% de los casos; sin embargo, existen más de 100 mutaciones reportadas. Incluso, se ha descrito un fenotipo ligeramente más leve asociado a la mutación *EPM2B*, con una progresión más lenta.^{7,8} Los pacientes con mutaciones en el gen *EPM2B*, tienen un inicio más tardío o una progresión diferente con respecto a los pacientes con mutaciones en *EPM2A*.⁸

La edad de inicio de los síntomas es entre los 10 a 18 años presentando deterioro cognitivo y crisis

epilépticas tipo mioclónicas y tónicas-clónicas. Hasta la mitad de los pacientes presentan crisis focales, principalmente en regiones occipitales.

También puede presentarse como enfermedad demencial con crisis epilépticas relativamente poco frecuente. Sin embargo, lo usual es que las mioclonías sean progresivamente intratables con un mayor deterioro cognitivo asociado a la neurodegeneración propia de esta patología. El deterioro es tan grave que los pacientes fallecen en promedio 10 años posteriores al inicio de los síntomas.⁹

Los estudios complementarios que apoyan la sospecha diagnóstica son los siguientes:

- Electroencefalograma (EEG): en fases iniciales se observa una actividad de base bien organizada. Pueden haber múltiples grafoelementos epilépticos compuestos por puntas y ondas, así como polipuntas por la estimulación fótica intermitente. Las mioclonías pueden no presentar correlación con el EEG. Al avanzar la enfermedad se altera la actividad de base, desaparecen los grafoelementos de sueño, solo se identifican las características de sueño REM; puede observarse un patrón multifocal, con aparición de forma constante de actividad epileptiforme generalizada, con aumento de la actividad con la fotoestimulación.¹⁰
- Electroretinograma: puede mostrar una reducción generalizada de la función fo-

torreceptora de los conos, disminuyendo la amplitud de la onda a.¹¹

- Los estudios de imagen, como la resonancia magnética cerebral, brindan escasa información en la enfermedad de Lafora, mostrando únicamente discreta atrofia cortical.¹⁰
- Se han descrito casos en los que la resonancia magnética con espectroscopia muestra alteración en la relación de NAA/Cho en corteza frontal y cerebelo, aunque no es específico.^{12,13}

El diagnóstico histopatológico se realiza con la búsqueda de cuerpos de Lafora, los cuales son inclusiones ovoides de tamaño heterogéneo que pueden estar presentes en hígado, músculo esquelético, corazón, cerebro y piel de región axilar. La biopsia de piel axilar, al contener glándulas apócrinas y ecrinas, es una herramienta útil de diagnóstico debido a la facilidad para la obtención de la muestra y su sensibilidad de casi 100%. En las tinciones con hematoxilina y eosina, los cuerpos de Lafora se observan como inclusiones ovaladas, homogéneas, eosinófilas y poco evidentes, sin embargo, cuando se utiliza la tinción especial de histoquímica de ácido peryódico de Schiff (PAS) se encuentran intensamente positivas, haciéndolas claramente visibles para el diagnóstico.¹⁴⁻¹⁶

Actualmente, los estudios genéticos se encuentran más accesibles para el diagnóstico puntual de esta enfermedad, demostrando la mutación de los genes *EPM2A* y *EPM2B*.

Los diagnósticos diferenciales se engloban en las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP), en las cuales se incluyen la Enfermedad Unverricht-Lundborg (EMP1), lipofuscinosis ceroides neuronal y la epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas (MERRF, del inglés *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*).^{9,17}

Aunque el tratamiento con fármacos antiepilépticos no modifica el curso de la enfermedad y suele ser poco efectivo, el ácido valproico sigue siendo el pilar en el manejo de esta entidad. También se ha descrito respuesta con topiramato, etoxusimida, fenobarbital, zonisamida, felbamato y benzodiazepinas.⁹

Dado el componente metabólico que existe en la fisiopatología de la enfermedad de Lafora, el abordaje terapéutico ha explorado alternativas como la dieta cetogénica o metformina. La dieta cetogénica es una terapia nutricional caracterizada por ser elevada en grasa (su aporte calórico total proveniente de lípidos puede ir desde el 60 hasta poco más del 90%), baja en hidratos de carbono y adecuada en energía y proteína. Esta dieta busca imitar el efecto del ayuno para el control de crisis convulsivas, con la finalidad de formar cuerpos cetónicos (beta-hidroxibutirato, acetoacetato y cetona), proporcionando cetonas para el metabolismo oxidativo en el cerebro, aumentando la capacidad de producir neurotransmisores como el GABA. Es una alternativa en el paciente con epilepsia refractaria a tratamiento, también se utiliza en patologías metabólicas causantes de epilepsia y puede ser la primera opción terapéutica en los pacientes con déficit del transportador de la glucosa tipo I (GLUT1-DS) y la deficiencia de enzima piruvato deshidrogenasa.⁴

Por otro lado, la metformina es un activador de AMP-kinasa inductor, comúnmente utilizado en diabetes mellitus tipo 2. AMPK es sensor clave de energía, cuando existe un descenso energético, éste responde activando vías catabólicas e inhibiendo las anabólicas, como la síntesis de glucógeno; además previene la disfunción mitocondrial cerebral, disminuye el estrés oxidativo y la apoptosis.¹⁸

El objetivo de este trabajo es reportar el abordaje diagnóstico y manejo de una paciente mexicana diagnosticada con enfermedad de Lafora.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 15 años, sin antecedentes familiares o personales relevantes para el caso, sin consanguinidad en la familia o endogamia. Inició su padecimiento 2 años previos con caídas frecuentes de su propia altura, asociado a temblor. Posteriormente presentó disminución de la agudeza visual por lo que se valoró por neurólogo pediatra quién detecta mioclonías e inicia levetiracetam. La paciente mostró pérdida gradual de memoria a corto plazo, y eventos de amaurosis intermitente. Persistió con mioclonías incontables, agregándose además crisis tónico-clónicas generalizadas y deterioro cognitivo. En la exploración física se encontró con bradipsiquia, disartria, ataxia troncal y mioclonias continuas predominantemente extremidades superiores. El tono se encontró discretamente disminuido, con fuerza global 4+/5, reflejos miotáticos incrementados de manera global, marcha asistida, con base de sustentación amplia, disdiadococinesia y temblor de intención.

Oftalmología pediátrica reportó agudeza visual del ojo derecho 20/100, izquierdo 20/60 y hemianopsia bitemporal. Neuropsicología realizó evaluación WISC-IV, el cual reportó un coeficiente intelectual total de 65.

En el electroencefalograma se observó actividad de base desorganizada, con polipuntas generalizadas, entremezclado de puntas y ondas. (**Figura 1**); el electroretinograma reportó alteración en onda A; y la resonancia magnética cerebral mostró atrofia bifrontal. (**Figura 2**).

La biopsia de piel axilar con tinción de hematoxilina y eosina mostró glándulas ecrinas con estructuras ovoides pálidas y poco aparentes, motivo por el cual se solicitó tinción especial de PAS con la cual se observaron los cuerpos de Lafora intensamente positivos. (**Figura 3**).

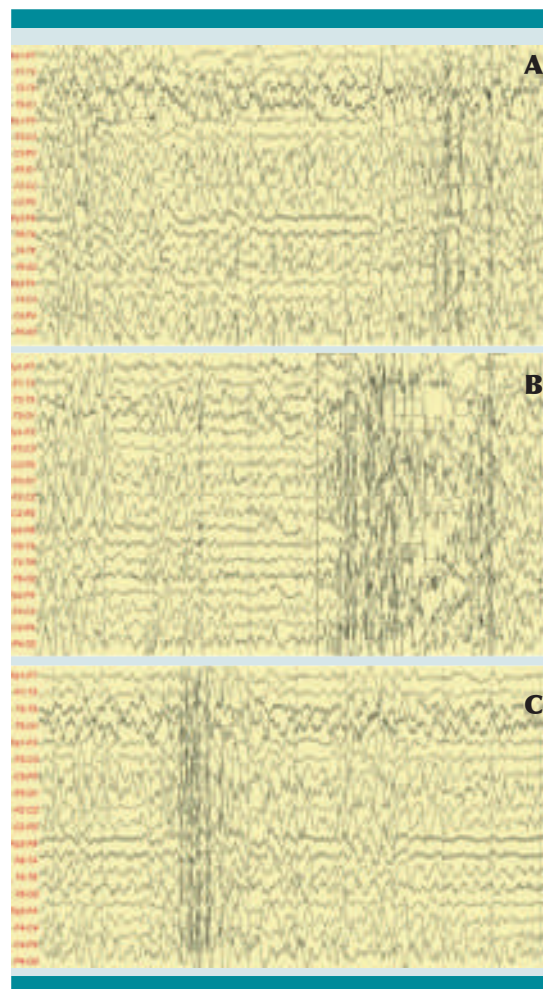


Figura 1. Electroencefalograma realizado de acuerdo con el Sistema Internacional 10-20 sin privación del sueño y en vigilia. **A)** Ritmo de fondo desorganizado, integrado por actividad en rango *theta* predominantemente, con múltiples brotes de puntas y ondas lentas de localización en regiones occipitales de ambos lados. Al final de la página se observa paroxismos generalizados de puntas, polipuntas y ondas lentas de 2.5 a 3 Hz de alto voltaje. **B)** Se observan brotes de puntas de localización occipital en ambos lados. Al inicio del estímulo luminoso intermitente (lado derecho de la página) se desencadenan paroxismos generalizados de puntas, polipuntas y ondas lentas de aproximadamente 3 a 3.5 Hz. **C)** Ritmo de base desorganizado; paroxismo generalizado de punta, polipunta y onda lenta de alto voltaje de 3 a 4 Hz.

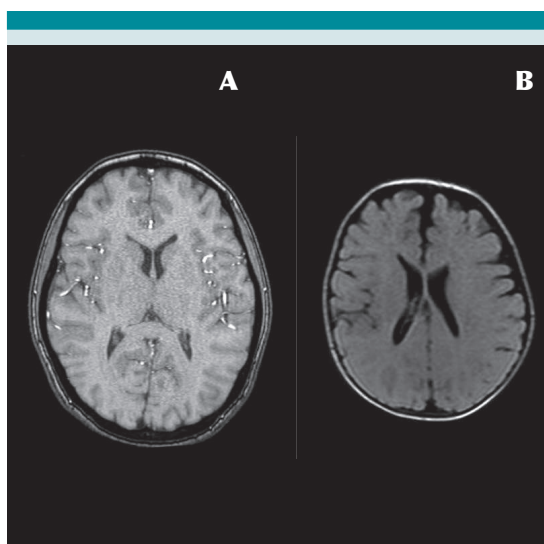


Figura 2. Resonancia magnética cerebral. **A)** Corte axial secuencia T1 contrastada en la que no se observan zonas de realce. **B)** Corte axial secuencia FLAIR se observa atrofia cortical predominantemente frontal.

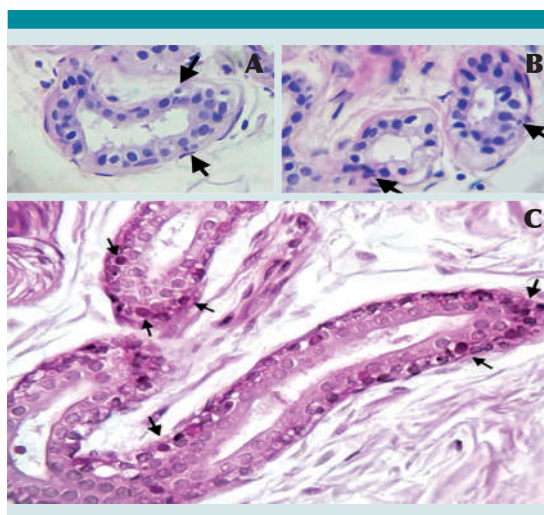


Figura 3. Microfotografías de cortes histológicos de la biopsia de piel axilar. **A y B)** Tinción de hematoxilina y eosina con objetivo 40x, en donde se observan algunas glándulas ecrinas que contienen inclusiones ovoides pálidas (flechas) de aproximadamente 6 micras, dispersas entre las células epiteliales. **C)** Tinción especial de histoquímica de ácido peryódico de Schiff (PAS) con objetivo 40x, resaltan las inclusiones o cuerpos de Lafora intensamente positivas (flechas).

Se complementó con un análisis de secuenciación y la prueba de delección/duplicación genética que reportó variante patogénica en gen *EPM2A* c.721C>T (p.Arg241*) y probablemente patogénica en gen *EPM2A* c.92_124del (p.Arg31_Arg41del). La primera variante está presente en las bases de datos poblacionales (rs104893950, ExAC 0.01 y se ha observado en varios individuos y familias afectadas por la enfermedad de Lafora (PMID: 9771710, 21623095, 25246353). Este cambio de secuencia da como resultado una señal prematura de paro en la traducción del gen *EPM2A* (p.Arg241*), lo cual se espera que interrumpa los últimos 91 aminoácidos de la proteína EPM2A.

Se agregó ácido valproico en biterapia con levotiracetam y dieta cetogénica con una distribución inicial 1:1, progresando a 2:1 y con adecuada respuesta en 2.5:1. En el seguimiento en consulta externa, se observó mejoría importante de mioclonias, sin embargo, persistió con deterioro cognitivo y discreta ataxia, por lo que se inició metformina. Actualmente bajo tratamiento con fármacos antiepilépticos y se modifica a una dieta de índice glucémico bajo.

DISCUSIÓN

Reportamos un caso clínico con una edad de presentación típica en la adolescencia con un diagnóstico temprano y manejo oportuno.^{9,16} La manifestación clínica inicial que se reporta es la disminución de la agudeza visual, sin embargo, las manifestaciones oftálmicas se presentan usualmente en una etapa avanzada de la enfermedad y suelen ser reportadas como alucinaciones visuales.¹⁹ Si bien la paciente manifestó deterioro cognitivo, éste se presentó posterior al inicio de las mioclonías, lo cual difiere con lo reportado en la literatura mundial y por González-De la Rosa *et al.*, 2017 en un paciente mexicano.²⁰

La valoración oftálmica es imprescindible en este grupo de pacientes (**cuadro 1**), ya que nos

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales de la Enfermedad de Lafora

Con alteraciones en la exploración oftalmológica				
Lipofuscinosis neuronal ceroida	MERRF	Sialidosis tipo 1	Gangliosidosis GM2	Gaucher
Atrofia retiniana	Retinitis pigmentaria	Mancha rojo cereza		
Epilepsia mioclónica progresiva	MERRF	Mucopolidosis tipo 1	Enfermedad Tay-Sachs	Mutación GBA/PSAP Hepatoespleno-megalia Afección médula ósea Neuropatía en tipo 2 y 3 Mioclonías en tipo 3
Mutación KCTD7	Mutaciones mitocondriales	Mutación GNPTAB	Mutación HEXA	
Epilepsia mioclónica Demencia Pérdida de la visión	Mioclonías y epilepsia generalizada Ataxia progresiva Cardiomiopatía con Wolff-Parkinson White	Dos variantes clínicas según severidad Epilepsia mioclónica Hiperreflexia Ataxia	Hipotonía Ceguera Demencia Mioclonías	
Sin alteraciones en la exploración oftalmológica				
Enfermedad Unverricht – Lundberg	Enfermedad de Lafora	Síndrome de mioclonías de acción – nefropatía	Síndrome de epilepsia mioclónica-progresiva	Epilepsia mioclónica progresiva mar del Norte
Mutación CSTB	Mutación NHLRC1	Mutación SCARB2	Mutación PRICKLE1	Mutación GOSR2
Mioclonías reactivas y ataxia Crisis tónico-clónicas generalizadas Afección cognitiva leve-moderada Comorbilidades psiquiátricas	Mioclonías Alucinaciones visuales Deterioro motor y cognitivo progresivo Apraxia ocular	Temblor, mioclonías de acción, ataxia Nefropatía Deterioro neurológico progresivo Pérdida auditiva Neuropatía periférica desmielinizante	Ataxia Mioclonías progresivas Deterioro neurológico de leve a moderado	Mioclonías, ataxia y coreoatetosis Elevación CPK Escoliosis Deterioro neurológico leve, respeta cognición
EEG focal predomina posterior, foto-sensibilidad REM IRM cerebral normal	EEG con punta-onda generalizada y complejos polipunta onda	EEG actividad epileptiforme generalizada con fotosensibilidad IRM con atrofia cerebral y cerebelosa		EEG actividad de base normal, descargas punta atípicas y foto-sensibilidad IRM con atrofia dentato-rubreal y palidolusiana

Elaboración propia. EEG, electroencefalograma; EMP, epilepsia mioclónica progresiva; GM2, gangliosidosis monosialogangliósido tipo 2; IRM, imagen por resonancia magnética; MERRF, epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas (del inglés *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*).

ayuda a diferenciar de otras patologías como sialidosis,¹⁷ lipofuscinosis y síndrome MERRF.^{9,19} En esta paciente se encontraron alteraciones en la agudeza visual, campimetría y en el electroretinograma, lo cual sugiere disfunción de los conos en retina. Si bien los hallazgos de resonancia magnética en la enfermedad de Lafora no son específicos, el estudio es de utilidad ya que ayuda a descartar otras epilepsias mioclónicas progresivas.¹⁹

En países como México, los estudios histopatológicos son estudios accesibles, ya que ofrecen un mayor costo-beneficio en comparación con los estudios genéticos. Si bien la biopsia de piel de la zona axilar es más invasiva que una muestra de sangre o saliva, implica menor costo y permite orientar mejor los recursos disponibles.

Las inclusiones de poliglucosanos no son específicas de la enfermedad de Lafora, pero son el

cambio morfológico primario de la enfermedad. Estas inclusiones van invadiendo los procesos sinápticos celulares, preferentemente interneuronas inhibitorias de acuerdo con algunos estudios, lo cual altera la función sináptica y se relaciona con la epileptogénesis.²¹

Actualmente existen dos hipótesis contrastantes de la formación de cuerpos de Lafora relacionadas con alteración en la dinámica de la laforina con la malina. Una hipótesis se centra en la hiperfosforilación de glucógeno y la segunda hipótesis considera el error a nivel de la ubiquitinación de los complejos de polisacáridos, función que es llevada a cabo gracias a la interacción de malina con laforina.^{8,22}

García-Gimero resumió de manera muy precisa las principales consecuencias de un complejo laforina-malina disfuncional, entre las cuales se encuentran la alteración de la síntesis de glucógeno y de la proteostasis, homeostasis alterada de los transportadores de glucosa y del transportador astrocítico de glutamato y potenciación de la reacción inflamatoria.⁵

Existen varios tipos de dieta cetogénica, la cuales pueden ser clasificadas como: clásicas (4:1, 3:1, de triglicéridos de cadena media), clásicas modificadas (2:1, 1:1) y modificadas (índice glucémico bajo y Atkins modificada). La elección del tipo de la dieta dependerá de varios factores, entre ellos: tipo de crisis convulsivas, aceptación de parte del paciente y apego por parte del paciente y familiares.²³⁻²⁴

Actualmente, no hay un tratamiento curativo para la enfermedad de Lafora. Existen pocos estudios que respaldan el uso de metformina como fármaco que retarda la enfermedad, disminuyendo la vía de glucógeno, lo que se cree que impacta en el acumulo de glucosanos en las células neuronales, disminuyendo su disfunción y su apoptosis.^{3,18} Si bien en este reporte de caso, la administración de dieta cetogénica y metfor-

mina no tuvo el resultado esperado, ya que no hubo modificación en la frecuencia e intensidad de la crisis, es importante resaltar que éstas se iniciaron en una fase tardía de la enfermedad, por lo que una intervención temprana pueda tener un mayor impacto en modificar el curso de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de las epilepsias mioclónicas progresivas es un reto, ya que en etapas tempranas pueden comportarse como epilepsias no severas y sin un gran impacto cognitivo, así también durante su progresión pueden tener gran similitud en la manifestación clínica entre ellas.

Específicamente en México no existe una casuística fidedigna de la enfermedad de Lafora y muy probablemente existe un subdiagnóstico de la misma. Si bien en la actualidad se encuentra como Registro Nacional sobre Epilepsias del “Programa Prioritario de Epilepsia”, aún se encuentra en fase de recolección de datos; esto por otro lado tampoco elimina el subdiagnóstico, ya que este depende de la sospecha clínica y reconocimiento de este tipo de patologías.

Actualmente, la progresión de la enfermedad de Lafora invariablemente lleva a la muerte y no existe tratamiento específico, por lo que los esfuerzos se deben enfocar en tratar de prevenir el deterioro cognitivo e instaurar un manejo más agresivo de la epilepsia desde fases tempranas para proporcionar una mejor calidad de vida al paciente y a la familia.

REFERENCIAS

1. Desdentado L, Espert R, Sanz P, Tirapu-Ustarroz J. Enfermedad de Lafora: revisión de la bibliografía [Lafora disease: a review of the literature]. *Rev Neurol*. 2019;68(2):66-74.
2. Turnbull, J., Striano, P., Genton, P., Carpenter, S., Ackerley, C. A., Minassian, B. A. (2017). Lafora disease. *Progressive Myoclonus Epilepsies State of The Art France*. John Libbey, 49-79.

3. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord*. 2016;18(S2):38-62. doi:10.1684/epd.2016.0842
4. Singh S, Ganesh S. Lafora progressive myoclonus epilepsy: a meta-analysis of reported mutations in the first decade following the discovery of the EPM2A and NHLRC1 genes. *Hum Mutat*. 2009;30(5):715-723. doi:10.1002/humu.20954
5. Garcia-Gimeno MA, Rodilla-Ramirez PN, Viana R, Salas-Puig X, Brewer MK, Gentry MS, et al. A novel EPM2A mutation yields a slow progression form of Lafora disease. *Epilepsy Res*. 2018;145:169-177. doi:10.1016/j.epilepsyres.2018.07.003
6. Ellingwood SS, Cheng A. Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol*. 2018;238(3):R131-R141. doi:10.1530/JOE-18-0120
7. Serratosa JM, Minassian BA, Ganesh S. Progressive myoclonus epilepsy of Lafora. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
8. 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. Published 2017 Aug 11. doi:10.3390/ijms18081743
9. Nordli Jr, D. R., Pellock, J. M., Sankar, R., & Wheless, J. W. (Eds.). (2016). *Pellock's Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. Springer Publishing Company
10. Monaghan TS, Delanty N. Lafora disease: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2010;24(7):549-561. doi:10.2165/11319250-000000000-00000
11. Sathiah P, Gochhait D, Dehuri P, Subramanian H. Diagnosis of Lafora Disease by Skin Biopsy. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):EJ01-EJ02. doi:10.7860/JCDR/2017/28570.10552
12. Altındag E, Kara B, Baykan B, Terzibasoglu E, Sencer S, Onat L, et al. MR spectroscopy findings in Lafora disease. *J Neuroimaging*. 2009;19(4):359-365. doi:10.1111/j.1552-6569.2008.00325.x
13. Pichiecchio A, Veggiotti P, Cardinali S, Longaretti F, Poloni GU, Uggetti C. Lafora disease: spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008;12(4):342-347. doi:10.1016/j.ejpn.2007.09.008
14. Vincent A, Macrì A, Tumber A, Koukas N, Ahonen S, Striano P, et al. Ocular phenotype and electroretinogram abnormalities in Lafora disease: A "window to the brain". *Neurology*. 2018;91(3):137-139. doi:10.1212/WNL.0000000000005821
15. Frantz T, Fortson E, Strowd LC. Utility of Skin Biopsy in a Case of Progressive Myoclonic Epilepsy: Answer. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(9):702. doi:10.1097/DAD.0000000000000923
16. Verhalen B, Arnold S, Minassian BA. Lafora Disease: A Review of Molecular Mechanisms and Pathology. *Neuropediatrics*. 2018;49(6):357-362. doi:10.1055/s-0038-1675238
17. Kälviäinen R. Progressive Myoclonus Epilepsies. *Semin Neurol*. 2015;35(3):293-299. doi:10.1055/s-0035-1552620
18. Bisulli F, Muccioli L, d'Orsi G, Canafoglia L, Freri E, Licchetta L, et al. Treatment with metformin in twelve patients with Lafora disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):149. Published 2019 Jun 21. doi:10.1186/s13023-019-1132-3
19. Malek N, Stewart W, Greene J. The progressive myoclonic epilepsies. *Pract Neurol*. 2015;15(3):164-171. doi:10.1136/practneurol-2014-000994
20. González-De la Rosa MG, Alva-Moncayo E. Enfermedad de Lafora, presentación de dos casos clínicos en una familia mexicana [Lafora disease presentation, two cases in a Mexican family]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(2):252-256.
21. Ortolano S, Vieitez I, Agis-Balboa RC, Spuch C. Loss of GABAergic cortical neurons underlies the neuropathology of Lafora disease. *Mol Brain*. 2014;7:7. Published 2014 Jan 28. doi:10.1186/1756-6606-7-7
22. Tagliabracci VS, Heiss C, Karthik C, Contreras CJ, Glushka J, Ishihara M, et al. Phosphate incorporation during glycogen synthesis and Lafora disease. *Cell Metab*. 2011;13(3):274-282. doi:10.1016/j.cmet.2011.01.017
23. Alberti, M. J., Agustinho, A., Argumedo, L., Armeno, M., Blanco, V., Bouquet, C., de Grandis, E. S. Recomendaciones para el manejo clínico pediátrico de la dieta cetogénica en el tratamiento de la epilepsia refractaria. *Archivos argentinos de pediatría*. 2016;114(1), 0-0.
24. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-192. Published 2018 May 21. doi:10.1002/epi4.12225