Миоклонус-эпилепсия Лафоры: описание наблюдения

Д.м.н. Г.Е. РУДЕНСКАЯ[1,2], к.м.н. Е.Ю. ЗАХАРОВА[1], С.Л. КАРПИН[2], Д.А. УЧАЕВ[3]

Myoclonic epilepsy of Lafora: a case report

G.E. RUDENSKAYA, E.YU. ZAKHAROVA, S.L. KARPIN, D.A. UCHAEV

[1]Медико-генетический научный центр РАМН, [2]Научно-практический центр медицинской помощи детям, Москва, [3]Челябинское областное патологоанатомическое бюро

Миоклонус-эпилепсия (МЭ) Лафоры (EPM2) — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся парциальными и генерализованными судорожными припадками, миоклониями и деменцией. Оно начинается в подростковом возрасте и быстро прогрессирует, приводя к смерти через 4—8 лет. Специфичный признак — полиглюкозановые включения в тканях (тельца Лафоры). Известны 2 генетические формы: EPM2A, связанная с геном лафорина, и EPM2B, связанная с геном малина. Описано наблюдение EPM2A у 17-летней больной из русско-украинской семьи. Больна с 13 лет; на момент обследования деменции не было. Обнаружена ранее описанная мутация малина Tyr86Stop в гомозиготном состоянии. В кожно-мышечном биоптате найдены тельца Лафоры. Различные модификации противосудорожной терапии давали ограниченный и нестойкий эффект. В течение 6 мес болезнь быстро прогрессировала, развились деменция, глубокая инвалидизация. Смерть наступила в 19 лет, через 5,5 лет после начала болезни. Это первый российский случай МЭ Лафоры, подтвержденный анализом ДНК.

Ключевые слова: *миоклонус-эпилепсия Лафоры, тельца Лафоры, ДНК-диагностика, мутации лафорина.*

Myoclonic epilepsy of Lafora (EPM2) is a severe autosomal recessive disorder. The onset in adolescence, generalized seizures, severe myoclonus, dementia and a rapid malignant course with death in 4—8 years after the onset are characteristic features of EPM2. The disease has a specific pathological feature, intracellular polyglucosan inclusions (Lafora bodies) in the brain, liver, skin and muscles. Two genetic forms are known, one of which (EPM2A) is caused by mutations in the laforin gene and another (EPM2B) - by mutations in the malin gene. We report a case of EPM2A in a 17-year-old girl of mixed Russian-Ukrainian ethnicity. The disease lasted for almost four years by the time of the examination but the girl still had no dementia. A previously described laforin mutation Tyr86Stop in the homozygous state was detected and Lafora bodies were found in the skin and muscles. Various anticonvulsants produced no effect or a slight and unstable effect. In the following several months, the disease progressed quickly, the girl became severely disabled and demented and died in 19 years old, 5,5 years after the disease onset. This is a first Russian case confirmed by DNA testing.

Key words: *myoclonic epilepsy of Lafora, Lafora bodies, DNA testing, laforin mutations.*

Наследственные прогрессирующие миоклонус-эпилепсии (МЭ) характеризуются распространенными миоклоническими гиперкинезами эпилептической природы в сочетании с судорожными приступами. В эту группу входят МЭ Унферрихта—Лундборга (EPM1 — Epilepsy, Progressive Myoclonic), МЭ Лафоры (EPM2), синдром миоклонуса — нефропатии и ряд наследственных болезней обмена веществ: синдром MERRF, нейрональные цероид-липофусцинозы, сиалидозы, болезнь Гоше IIIA [1, 2, 21].

За исключением синдрома MERRF, имеющего митохондриальное наследование, МЭ наследуются аутосомно-рецессивно. Для всех МЭ характерны тяжелое течение, фармакорезистентность, при многих снижен интеллект. Клиническая диагностика трудна, в частности, из-за отсутствия специфичных признаков при нейровизуализации. В настоящее время на первый план вышла ДНК-диагностика МЭ. В медико-генетическом научном центре (МГНЦ) РАМН, Москва, проводится ДНК-диагностика большинства МЭ, включая МЭ Лафоры. Эта редкая болезнь имеет 2 генетические формы: EPM2A (ген лафорин) и EPM2B (ген NHLRC1 или малин). Особенность МЭ Лафоры — наличие морфологического маркера — телец Лафоры (ТЛ), внутриклеточных включений в разных тканях, поиск которых в биоптате остается важным диагностическим методом.

Представляем собственное наблюдение случая МЭ Лафоры (EPM2A). В этом случае было проведено неврологическое обследование, видеомониторинг ЭЭГ, магнитно-резонансная томография

© Коллектив авторов, 2010

[1,2]E-mail: gerud@ihome.ru
[3]E-mail: nbolab@yandex.ru

(МРТ) головного мозга, ДНК-диагностика МЭ Унферрихта—Лундборга, МЭ Лафоры и синдрома MERRF методами SSCP и прямого секвенирования; световая и электронная микроскопия кожно-мышечного биоптата.

Больная Л., 17 лет, жительница Челябинска, поступила в стационар с жалобами на судорожные приступы с потерей сознания и распространенные мышечные подергивания. Наследственность не отягощена; девочка происходит из русско-украинской семьи, родители не состоят в кровном родстве, брат 25 лет здоров. До начала болезни развивалась без отклонений. В 13,5 лет через 2 нед после противогриппозной вакцинации и на фоне ОРВИ с гипертермией был эпизод потери сознания без судорог, через полгода — потеря сознания с послеприступной дезориентацией. В 14 лет появились приступы с непостоянной зрительной аурой (появление точки перед глазами), поворотом головы и глаз влево, потерей сознания и генерализованными тонико-клоническими судорогами; частота 1 раз в 1—3 мес. С 14 лет получала бензонал. Вскоре присоединились миоклонии в лице, конечностях, туловище, которые быстро нарастали. Появились вторично-генерализованные приступы, начинающиеся с резкого усиления миоклоний, частота 2—3 в мес. Выраженность миоклоний колеблется: «плохие» дни, когда девочка не встает с постели, чередуются с «хорошими», когда выходит из дома, ездит по городу с сопровождающим. Лечение депакином и бензоналом без положительного эффекта, с побочными явлениями (слабость, выпадение волос). Память и интеллект не снизились. Зрение и слух сохранны. Соматических болезней нет.

Осмотр: внешность обычная, в соматическом статусе изменений не найдено; в неврологическом статусе: черепномозговые нервы без патологии; двигательная активность ограничена из-за миоклоний, парезов нет, рефлексы живые, чувствительность сохранна, координаторные пробы выполняет с умеренной интенцией, неустойчива в позе Ромберга, походка негрубо атактическая, речь слегка дизартрична; выраженные генерализованные миоклонии лица, конечностей, туловища, периодически усиливающиеся, без сенсо- и психоклонической реакции; интеллект не снижен, поведение адекватное, субдепрессия.

Офтальмолог: патологии не найдено. УЗИ органов брюшной полости: неполное удвоение левой почки. МРТ: структурных изменений мозга не выявлено. Видеомониторинг ЭЭГ: в бодрствовании и во сне регистрируется постоянная генерализованная и диффузная эпилептиформная активность, периодически с некоторым преобладанием по амплитуде в левой лобной области; наблюдался статус миоклонических приступов в бодрствовании (рис. 1), во сне эпилептических приступов не было.



Рис. 1. **Фрагмент ЭЭГ-мониторинга больной *Л*. Диагноз: миоклонус-эпилепсия Лафоры. Описание в тексте.**

Проводилась дифференциальная диагностика между МЭ Унферрихта—Лундборга (отсутствие деменции, «плохие» и «хорошие» дни), МЭ Лафоры и синдромом MERRF. Когда при анализе ДНК не подтвердились МЭ Унферрихта—Лундборга (отсутствие типичной мутации в гене CSTB) и синдром MERRF (отсутствие характерных мутаций мтДНК), была проведена лабораторная диагностика МЭ Лафоры (после выписки из НПЦ). Патоморфологическое исследование: а) при световой микроскопии биоптата кожи в эпителии выводных протоков потовых желез выявлены мелкогранулярные включения, интенсивно окрашивающиеся в ШИК-реакции, не обладающие свойствами метахромазии при низких значениях pH, не окрашивающиеся альциановым синим, устойчивые к обработке амилазой, соответствующие полиглюкозановым включениям — ТЛ (рис. 2) и подтверждающие диагноз МЭ Лафоры; б) при электронной микроскопии мышечной ткани выявлены изменения, соответствующие МЭ Лафоры, но не являющиеся для нее специфичными (неравномерное распределение и истощение гликогеновых депозитов, гликогеноподобные включения в нервных терминалях, многочисленные мелкие липидные вакуоли, изменения митохондрий).

ДНК-анализ: в гене лафорина обнаружена мутация Tyr86Stop в гомозиготном состоянии. Таким образом, подтвержден и уточнен диагноз: МЭ Лафоры (EPM2A).

В течение 3 мес пребывания в НПЦ проводился подбор противосудорожной терапии под контролем фармакомониторинга и ЭЭГ: был отменен депакин, назначались суксилеп, топамакс, кеппра — без эффекта; после назначения фризиума миоклонии уменьшились, но попытка отмены бензонала вызвала выраженное учащение тонико-клонических приступов, купированных введением ГОМК; прием бензонала был возобновлен, добавлен конвульсофин, после чего генерализованных приступов не отмечалось. Проведен курс плазмофереза с целью дезинтоксикации; девочка стала активнее, уменьшилась атаксия, однако состояние оставалось тяжелым, появились элементы деменции.

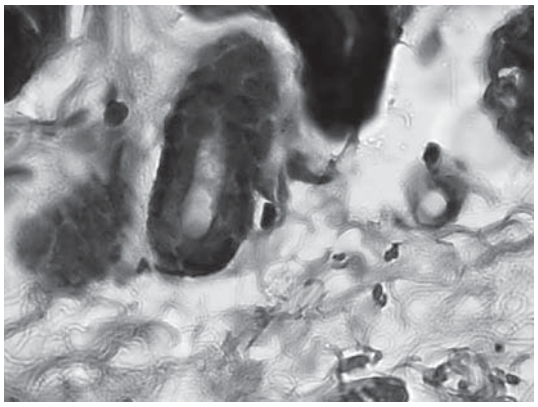


Рис. 2. **Патоморфологическое исследование кожного биоптата больной Л. Диагноз: миоклонус-эпилепсия Лафоры. Световая микроскопия: полиглюкозановые включения (тельца Лафоры) в эпителии выводных протоков потовых желез.**

По сведениям от родителей, в дальнейшем болезнь быстро прогрессировала: через 1,5 мес девочку вновь госпитализировали по месту жительства в связи с учащением судорог, нарастанием миоклоний; через 4 мес была почти обездвижена, утратила речь, навыки, ограниченно понимала обращенную речь, выполняла элементарные инструкции; перенесла очаговую пневмонию; повторно возникали реанимационные состояния.

Смерть наступила в возрасте 19 лет, спустя 5,5 лет после начала болезни.

МЭ Лафоры (болезнь Лафоры, болезнь телец Лафоры, EPM2), MIM 254780 была выделена в 1911 г. испанским психоневрологом и патоморфологом Гонзало Лафора (1887—1971), учеником Рамон-и-Кахаля. Он опубликовал клинико-патоморфологическое описание больного с необычными внутриклеточными включениями в мозге, получившими название телец Лафоры. В отличие от МЭ Унферрихта—Лундборга, чаще встречающейся в скандинавских странах («балтийский миоклонус»), МЭ Лафоры преимущественно распространена на юге Европы (Испания, Италия, Франция), в Южной Азии (Индия, Пакистан) и Северной Африке — в популяциях с повышенным уровнем инбридинга, в частности, в генетических изолятах. Будучи редкой, болезнь тем не менее встречается повсеместно. К.Ю. Мухин и соавт. [2] описали 2 российских больных с морфологически подтвержденным диагнозом. Наше наблюдение — первый российский случай, верифицированный исследованием ДНК, причем родители больной, являясь носителями одной и той же мутации, не только не состоят в родстве, но принадлежат к разным национальностям (украинец и русская).

В 1998 г. идентифицирован первый ген МЭ Лафоры (локус 6q24), названный лафорином, как и кодируемый им белок, или EPM2A, как соответствующая форма болезни. В 2003 г. идентифицирован второй ген, наличие которого предполагалось в связи с отсутствием мутаций лафорина у части больных; этот ген NHLRC1 (локус 6p22.3) называют также малином, по названию белка, или EPM2B, как соответствующую форму. Считалось, что EPM2A составляет до 80% всех случаев МЭ Лафоры [18], однако по мере накопления молекулярно-генетических данных видно, что EPM2B не является раритетом. Среди турецких и индийских больных две группы

распределились почти поровну [5, 23], а в Италии и Японии EPM2B преобладает [12, 22]. Обе формы характеризуются разнообразием вызывающих их мутаций: в более чем 200 неродственных семьях описано более 40 мутаций лафорина и более 40 мутаций малина, почти половина — миссенс- и нонсенс-мутации, около четверти — делеции [15, 21, 24]. Мутация Tyr86Stop у нашей больной, нонсенс-мутация, ведущая к формированию преждевременного стоп-кодона, ранее описана [15]. Отсутствие частых мутаций затрудняет ДНК-диагностику. Кроме того, при обеих формах, особенно при EPM2A, описаны атипичные мутации (крупные делеции), не регистрируемые рутинными методами ДНК-анализа и требующие других методических подходов [16], что надо учитывать в практической диагностике.

Лафорин и малин участвуют в обмене гликогена в эндоплазматическом ретикулуме, мутации обоих генов вызывают накопление в клетках аномального гликогена — полиглюкозана, который, в отличие от нормального гликогена, нерастворим и откладывается в виде ТЛ — ШИК-позитивных включений, визуализируемых при световой и электронной микроскопии. ТЛ обнаруживаются в мозге, печени, скелетных мышцах, миокарде, коже; в практике чаще используют биопсию протоков подмышечных потовых желез. ТЛ у нашей больной имеют атипичные особенности: отсутствие оболочки и характерной фибриллярной структуры. В наблюдении D. McLean и соавт. [17] имелись те же особенности ТЛ в коже, тогда как в биоптате мозга были найдены типичные ТЛ. До появления ДНК-диагностики поиск ТЛ был единственным методом подтверждения диагноза. В настоящее время этот метод не утратил значения, хотя при исследовании кожного (кожно-мышечного) биоптата возможны ложноотрицательные результаты, а биопсия других органов травматична [4, 16, 25]. Полиглюкозановые включения в тканях находят при некоторых других болезнях и состояниях. Включения в нейронах — типичный признак полиглюкозановой болезни взрослых (MIM 263570). Для этой аутосомно-рецессивной болезни, начинающейся в среднем в 40 лет, характерны различные психоневрологические расстройства, но эпилепсия (височная, фармакорезистентная) описана лишь у единичных больных; болезнь обусловлена мутациями гена GBE1 и является аллельным вариантом гликогеноза IV (болезни Андерсена), при которой включения находят в гепатоцитах, мышцах и других периферических тканях. Сходные с ТЛ включения в гепатоцитах («матовые стекла») описаны при негенетических болезнях (гепатит В, ВИЧ-инфекция), могут быть медикаментозно индуцированы [19]. Наконец, включения полиглюкозана появляются в процессе старения. Из болезней с полиглюкозановыми включениями только МЭ Лафоры принадлежит к эпилепсиям. Механизмы взаимосвязи ТЛ и эпилепсии не выяснены.

МЭ Лафоры начинается в среднем в 12—15 лет (позже, чем МЭ Унферрихта), описаны редкие ранние случаи (начало в 6 лет) и более поздние (начало в 20—21 год). В группе 26 итальянских больных, где преобладала EPM2B, средний возраст начала составил 13,7 года с разбросом от 8,5 до 18,5 лет [12]. Четких различий по возрасту начала между двумя формами нет, но относительно поздние случаи чаще встречаются при EPM2B [16]. Первое проявление — парциальные и генерализованные эпилептические приступы. Характерны парциальные затылочные приступы со зрительной аурой (как у нашей больной), скотомами, преходящей корковой слепотой [1, 2, 18]. Миоклонии (в основном миоклонии покоя) обычно присоединяются позже, как в нашем наблюдении, и приобретают генерализованный, инвалидизирующий характер; у 4 братьев из турецкой семьи с EPM2B миоклонии и судорожные приступы возникли одновременно [8]. В развернутой стадии болезни появляется негативный миоклонус [2]. У нашей больной имели место «плохие» и «хорошие» по выраженности миоклонии дни, характерные для МЭ Унферрихта—Лундборга; указаний в литературе на такой признак при МЭ Лафоры мы не встретили. Типична также мозжечковая атаксия; у 2 бразильских больных она была первым симптомом, предшествующим эпилепсии [11], возможна пирамидная симптоматика [2]. Тяжесть болезни усугубляется нарастающей деменцией (еще одно отличие от МЭ Унферрихта—Лундборга). Обычно деменция возникает с течением времени, у нашей больной она проявилась на поздней стадии, однако описано очень быстрое развитие глубокой деменции — в течение 6 мес после первого приступа [4]. Описаны зрительные галлюцинации неэпилептической природы [6], психозы. До появления миоклоний и развития деменции МЭ Лафоры нередко не распознается, например, в наблюдении Y. Béjot и соавт. [9] диагноз был установлен 6 лет спустя после начала болезни; в нашем случае этот срок составил почти 4 года. Болезнь течет гораздо быстрее, чем МЭ Унферрихта—Лундборга, средняя продолжительность болезни — 4—8 лет. Известны относительно менее тяжелые случаи с большей продолжительностью жизни, в основном при EPM2B [8, 11, 12], но прогноз всегда неблагоприятный. Некоторые авторы указывают на связь фенотипа с характером мутации [24], но четко такая зависимость не установлена. Данные о том, насколько возраст начала и течение болезни определяются мутацией, неоднозначны. Так, 14 больных из оманского изолята с общей мутацией малина совпали по возрасту начала

(14 лет) и возрасту смерти (21 год) [25], а у 7 других арабских больных с общей мутацией лафорина и общностью гаплотипов возраст начала варьировал даже внутрисемейно (13—20 лет) [13]. Внутрисемейные различия по возрасту начала отмечены неоднократно [8, 16]. Очевидно, играют роль генетические или средовые модификаторы. КТ и МРТ мозга при МЭ Лафоры не имеют диагностического значения. Для выявления преимущественно пораженных отделов мозга гораздо более информативна МР-спектроскопия: V. Villanueva и соавт. [26] зарегистрировали наибольшие метаболические изменения в лобной коре, мозжечке и базальных ганглиях; преимущественное поражение лобных отделов мозга (коры и белого вещества) отмечают A. Pichiecchio и соавт. [20], проводившие МР-спектроскопию параллельно с нейропсихологическим исследованием; E. Altindag и соавт. [5] указывают на преобладающее вовлечение мозжечка. Поражение печени является редкостью. P.Gómez-Garre и соавт. [14] описали 2 сибсов с EPM2A, у одного из которых на первом десятилетии жизни развилась тяжелая печеночная недостаточность, потребовавшая трансплантации печени, а у второго были изменены только лабораторные показатели печеночных функций; неврологическая картина была типичной у обоих. Это еще один пример внутрисемейных различий.

МЭ Лафоры — объект многих научных исследований, основные исследовательские центры работают в Канаде, США, Испании, Индии. В ряде работ, в частности, по разработке генной терапии, используется экспериментальная модель мышей с подавленной экспрессией лафорина. Природной моделью является МЭ Лафоры у собак.

Возможно, гетерогенность МЭ Лафоры не исчерпывается 2 формами: описана семья, где диагноз был подтвержден морфологически, но мутации в обоих генах и сцепление с соответствующими локусами отсутствовали, что позволяет предполагать существование третьего, еще не идентифицированного локуса [10]. Представления о генетическом разнообразии других МЭ тоже расширяются. Генетически гетерогенной оказалась МЭ Унферрихта—Лундборга. «Новая» ранняя форма, связанная с геном PRICLE1, диагностирована в нескольких арабских семьях [7] и обозначена как EPM1B, а «классическая» МЭ Унферрихта—Лундборга, связанная с геном CSTB, получила обозначение EPM1A. В отдельных семьях с относительно поздней МЭ исключено сцепление с известными локусами, что указывает на существование по меньшей мере еще одной генетической формы.

В медико-генетическом научном центре РАМН было обследовано большое число больных с клинической картиной МЭ [3]. Представленное наблюдение — первый молекулярно-генетически верифицированный случай МЭ Лафоры (EPM2A) в нашей практике и в России; у 7 других больных с подозрением на МЭ Лафоры (без исследования биоптата) мутации лафорина не найдены. Что касается EPM2B, то в лаборатории наследственных болезней обмена веществ указанного центра была обследована русская семья с этой формой: диагноз у больной уже был установлен за рубежом — найдена компаунд-гетерозиготность по мутациям малина; проводилась ДНК-диагностика у родственников (клиническими данными о больной мы не располагаем).

Таким образом, обе генетические формы МЭ Лафоры встречаются у российских больных (хотя, очевидно, редки) и должны учитываться в клинической практике. Подтверждение диагноза анализом ДНК не открывает новых путей лечения, но избавляет больных от других диагностических обследований и, главное, позволяет предупредить повторные случаи болезни в отягощенных семьях путем дородовой ДНК-диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М 2002;380—389.
2. *Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Рогова Е.Ю. и др.* Дифференциальный диагноз двух синдромов прогрессирующей миоклонус-эпилепсии. Журн неврол и психиатр 2002;102:2:16—22.
3. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Близнец Е.А. и др.* Миоклонус-эпилепсии: разнообразие и молекулярно-генетическая диагностика. Генетика человека и патология. Томск 2007;185—186.
4. *Al Otaibi S.F., Minassian B.A., Ackerley C.A. et al.* Unusual presentation of Lafora's disease. J Child Neurol 2003;18:499—501.
5. *Altindag E., Kara B., Baykan B. et al.* MR Spectroscopy findings in Lafora Disease. J Neuroimaging 2009; Published Online 2008.
6. *Andrade D.M., del Campo J.M., Moro E. et al.* Nonepileptic visual hallucinations in Lafora disease. Neurology 2005;64:1311—1312.
7. *Bassuk A., Wallace R., Buhr A. et al.* A homozygous mutation in human PRICKLE1 causes an autosomal-recessive progressive myoclonus epilepsy-ataxia syndrome. Am J Hum Genet 2008;82:572—581.
8. *Baykan B., Striano P., Gianotti S. et al.* Late-onset and slow-progressing Lafora disease in four siblings with EPM2B mutation. Epilepsia 2005;46:1695—1697.
9. *Béjot Y., Lemesle-Martin M., Contégal F. et al.* Lafora's disease presenting with progressive myoclonus epilepsy. Rev Neurol (Paris) 2007;163:975—978.
10. *Chan E.M., Omer S., Ahmed M. et al.* Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosans (Lafora disease): evidence for a third locus. Neurology 2004;63:565—567.
11. *de Quadros A., Sá D.S., Kowacs P.A. et al.* Lafora's disease and movement disorders: report of 2 cases. Arq Neuropsiquiatr 2000;58:720—723.

12. *Franceschetti S.*, *Gambardella A.*, *Canafoglia L. et al.* Clinical and genetic findings in 26 Italian patients with Lafora disease. Epilepsia 2006;47:640—643.

13. *Gomez-Abad C.*, *Afawi Z.*, *Korczyn A. et al.* Founder effect with variable age at onset in Arab families with Lafora disease and EPM2A mutation. Epilepsia 2007;48:1011—1014.

14. *Gómez-Garre P., Gutiérrez-Delicado E., Gómez-Abad C. et al.* Hepatic disease as the first manifestation of progressive myoclonus epilepsy of Lafora. Neurology 2007;68:1369—1373.

15. Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff (HGMD): http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php

16. *Lohi H.*, *Turnbull J.*, *Zhao X. et al.* Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. Neurology 2007;68:996—1001.

17. *McLean D.R., Haider M.A., Stigsby B. et al.* Lafora body disease: pitfalls in diagnosis. Abstr. 9th Annual Neurosci Sympos. Ar Riyadh Saudi Arabia 1994;64.

18. *Minnasian B.A.* Lafora's disease: towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. Pediatr Neurol 2001;25:21—29.

19. *O'Shea A.M., Wilson G.J., Ling S.C. et al.* Lafora-like ground-glass inclusions in hepatocytes of pediatric patients: a report of two cases. Pediatr Dev Pathol 2007;10:351—357.

20. *Pichiecchio A.*, *Veggiotti P.*, *Cardinali S. et al.* Lafora disease: spectroscopy study correlated with neuropsychological findings. Eur J Paediatr Neurol 2008;12:342—347.

21. *Ramachandran N., Girard J.M., Turnbull J., Minassian B.A.* The autosomal recessively inherited progressive myoclonus epilepsies and their genes. Epilepsia 2009;50:Suppl 5:29—36.

22. *Singh S., Suzuki T., Uchiyama A. et al.* Mutations in the NHLRC1 gene are the common cause for Lafora disease in the Japanese population. J Hum Genet 2005;50:347—352.

23. *Singh S., Satishchandra P., Shankar S.K., Ganesh S.* Lafora disease in the Indian population: EPM2A and NHLRC1 gene mutations and their impact on subcellular localization of laforin and malin. Hum Mutat 2008;29: E1—E12.

24. *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;30:715—723.

25. *Turnbull J., Kumar S., Ren Z.P. et al.* Lafora progressive myoclonus epilepsy: disease course homogeneity in a genetic isolate. J Child Neurol 2008;23:240—242.

26. *Villanueva V.*, *Alvarez-Linera J.*, *Gómez-Garre P. et al.* MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease Epilepsia 2006;47:788—792.