

# Epilepsia y Enfermedades Mitocondriales

Juan Moya

Centro de Epilepsia Infantil. Servicio de Neurología y Psiquiatría, Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad de Chile.

## ABSTRACT

*Mitochondrial diseases represent an heterogeneous group of pathologies, which are related to a failure in energy production. These diseases display phenotypic and genotypic variability, and there is a major impairment in organs with high metabolic requirements. Neurological manifestations, including epilepsy, are frequent. There are multiple epileptogenic mechanisms derived from mitochondrial dysfunction that may account for the high prevalence of epilepsy in these patients; oxidative stress is one of the main factors involved. Epilepsy may exhibit diverse features, various seizure types, electroencephalographic anomalies and changes in neuroimaging. Seizure assessment is challenging, and episodes tend to be resistant to pharmacotherapy. Some therapeutic options, such as ketogenic diet, could be useful in a percentage of cases. A further knowledge of the physiopathology of epilepsy in mitochondrial disease is required, in order to develop novel therapies leading to a better prognosis.*

**Keywords:** Epilepsy, mitochondrial disease, oxidative stress, Leigh Syndrome, Alpers Syndrome, MERRF, MELAS.

## RESUMEN

Las enfermedades mitocondriales constituyen un grupo heterogéneo de patologías, asociadas a una falla en la producción de energía celular. Presentan una gran variabilidad genotípica y fenotípica, con compromiso predominante en los órganos de mayor demanda metabólica. Las manifestaciones clínicas en el sistema nervioso central, incluyendo las crisis epilépticas, son frecuentes. Existen múltiples mecanismos epileptogénicos en disfunción mitocondrial que podrían explicar la alta prevalencia de epilepsia en estos pacientes; el estrés oxidativo es uno de los

principales factores involucrados. La clínica de la epilepsia suele ser variada, con diversos tipos de crisis, variadas alteraciones electroencefalográficas y cambios en la neuroimagen. El manejo de las crisis es complejo, pues los episodios tienden a ser refractarios al tratamiento farmacológico. Algunas alternativas terapéuticas, como la dieta cetogénica, podrían ser de utilidad en un porcentaje de los casos. Se requiere un mayor conocimiento de la fisiopatología de la epilepsia en mitocondriopatías, a fin de desarrollar nuevas terapias que permitan mejorar el pronóstico de este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Epilepsia, enfermedades mitocondriales, estrés oxidativo, síndrome de Leigh, síndrome de Alpers, MERRF, MELAS.

## INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Las enfermedades mitocondriales constituyen un variado abanico de condiciones, derivadas de la alteración en procesos celulares de producción de energía (llevados a cabo en la mitocondria). Esto determina un déficit en el metabolismo energético, con consecuencia directa sobre los tejidos de mayor demanda metabólica, siendo los más afectados el músculo, corazón, cerebro e hígado. La incidencia estimada actual de enfermedad mitocondrial en población pediátrica estadounidense es de 1:4000 niños.

La anomalía puede estar presente en distintos niveles de funcionamiento de la célula, por lo que diversas condiciones se han incluido dentro del espectro de la mitocondriopatías, incluyendo:

- Defectos de la oxidación de los ácidos grasos;
- Defectos del metabolismo del piruvato: Déficit de piruvato carboxilasa (PC) y Déficit de piruvato deshidrogenasa (PDH);
- Defectos del ciclo de Krebs;
- Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación;

- Defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (déficit de complejos I a V, o deficiencia de las moléculas de conexión entre complejos: coenzima Q10 y citocromo c)(1).

Por su parte, se denomina *cadena respiratoria mitocondrial* a un sistema de generación de energía conformado por cinco complejos enzimáticos, con más de 100 unidades proteicas, necesarias para la fosforilación oxidativa (OXPHOS) y la consiguiente producción de adenosin-trifosfato (ATP). Además, existen dos moléculas consideradas “de unión”, que son el citocromo c y la coenzima Q10. La OXPHOS es un proceso que utiliza el gradiente de concentración de protones en la membrana interna mitocondrial para producir ATP, y se encuentra regulada de manera precisa por diferentes situaciones fisiológicas. La capacidad de OXPHOS mitocondrial depende del correcto funcionamiento de las proteínas de los complejos I a V; por lo que cualquier anomalía de los componentes de este sistema puede desencadenar una falla en la obtención de ATP (2).

Las anomalías en cada uno de los componentes del artefacto mitocondrial de producción de energía, son causadas por diversas mutaciones del ácido desoxirribonucleico mitocondrial (ADNmt) y nuclear (ADNn), resultando en diferentes expresiones fenotípicas de enfermedad mitocondrial. Dichas mutaciones también pueden afectar a proteínas que median la replicación del ADNmt, y que se encuentran codificadas en el núcleo celular (2).

El ADNmt es heredado exclusivamente a través de mujeres. Las mutaciones siguen un patrón de herencia materna (madres lo heredan a sus hijos, independiente del género), aunque también pueden ocurrir mutaciones esporádicas del ADNmt en células somáticas. En contraparte, el ADNn responde a un mecanismo de herencia mendeliana, con variabilidad fenotípica y una gran cantidad de mutaciones involucradas. Éstas determinan la mayor parte de la patología mitocondrial (las enfermedades derivadas de alteración en el ADNmt constituyen un número menor), por lo que el patrón mendeliano de heredabilidad -y no el materno- es el más frecuente en mitocondriopatías (2).

Si consideramos exclusivamente al complejo cadena respiratoria, existe participación de ambos tipos de ADN en la conformación del sistema, con mayor participación del ADNn. El ADNmt codifica para

siete subunidades del complejo I (NADH deshidrogenasa), una del complejo III (citocromo c reductasa), tres del complejo IV (citocromo c oxidasa) y dos del complejo V (ATP sintasa) En tanto, el complejo II (succinil-CoQ-dehidrogenasa) sólo es codificado por ADN nuclear, al igual que la mayor parte de subunidades de los complejos restantes (2) (ver Tabla 1).

### Características distintivas del ADNmt

Por otro lado, el ADNmt tiene ciertas características que influyen en la capacidad de una mutación para generar un fenotipo de enfermedad, y que pueden ir modificándose a lo largo de la vida de un individuo portador de alteraciones en este ADN.

El concepto más relevante para comprender la relación genotipo-fenotipo en estos casos es el de *Heteroplasmia*. Alude a la presencia de una combinación de varios tipos de ADNmt (normal y mutado) en una misma célula. Si la cantidad de mitocondrias con ADNmt normal es suficiente, puede compensar la cantidad de ADNmt mutado, y no se producen manifestaciones clínicas (a pesar de la presencia de material genético anómalo). La tasa de heteroplasmia en los diversos tejidos está sujeta a cambios dentro de cada división celular: esta variabilidad se denomina *Segregación Mitótica*, y se refiere al hecho de que las mitocondrias mutadas y no mutadas se distribuyen al azar en las células hijas luego de la mitosis. Esto puede determinar un aumento o disminución del porcentaje de mitocondrias mutadas en el largo plazo. Además, la segregación suele asociar una proporción diferente de ADNmt normal y mutado entre distintos tejidos; e incluso, puede llevar una proporción diferente de ADNmt alterado en células de un mismo tejido

En la medida en que la proporción de células con ADNmt mutado aumenta, se desencadena la disfunción energética de OXPHOS. Una vez que se gatilla el déficit de energía, se supera un cierto “límite” y se produce la expresión clínica en los órganos comprometidos. Esto se designa como *Efecto Umbral*, y es una de las principales causas propuestas para la enorme variación de fenotipos dentro del espectro clínico mitocondrial. El umbral requerido de células con ADNmt mutado capaz de generar falla mitocondrial varía según el tejido, pues depende de la demanda energética de éste. El sistema nervioso central (SNC), corazón, músculo, hígado y riñón

son más propensos al daño, dados sus requerimientos metabólicos (2).

Si nos abocamos exclusivamente al compromiso del SNC, éste puede adoptar diversas formas de presentación: encefalopatía, síndrome extrapiramidal y piramidal, hipoacusia sensorineural, déficit visual (por atrofia óptica o retinopatía), entre otros. Además, puede afectar también al sistema nervioso periférico (SNP), además del ya señalado efecto sobre el tejido muscular, lo que determina la aparición de una amplia gama de manifestaciones neurológicas. Una de las más frecuentes es la epilepsia, que se muestra como un fenómeno común a diversas anomalías del funcionamiento mitocondrial, con distintos grados de severidad y expresión clínica (1). Dentro de las próximas líneas, intentaremos realizar un repaso por las múltiples aristas que presentan las epilepsias en el contexto de enfermedad mitocondrial.

#### FISIOPATOLOGÍA DE EPILEPSIA EN ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Existen dos mecanismos mediante los cuales la epilepsia se relaciona con patología mitocondrial. El primero es la aparición de crisis en relación a fallas del metabolismo energético; el segundo, es cómo una epilepsia puede provocar secundariamente una alteración en el funcionamiento adecuado del sistema.

#### Relación entre disfunción mitocondrial y la aparición de epilepsia

Se han propuesto diversas teorías para explicar la generación de crisis epilépticas en el escenario de malfunción mitocondrial. Azakli (2013) realizó la secuenciación del genoma mitocondrial completo en un paciente adulto con epilepsia del lóbulo temporal (TLE), esclerosis hipocámpal y mutación paralela en nt16223 (gen de ADNmt). Los autores efectuaron la secuenciación de seis regiones diferentes del hipocampo y en sangre periférica, detectando 35 variaciones homoplásmicas y 18 heteroplásmicas en los tejidos analizados. El hipocampo mostró más variaciones heteroplásmicas que la sangre, y ésta fue mayor en la región CA2 (principalmente en sitios de expresión de genes mitocondriales ND2, ND4 y ND5), dentado y subiculum, todos con similares perfiles de variación. Esto plantea una probable relación de defectos en función

mitocondrial con la patogénesis de crisis en TLE, considerando que las regiones hipocámpales antes mencionadas son las que más se asocian con esclerosis y epilepsia (3).

Zhang (2013) condujo un estudio analizando la proteína transmembrana mitocondrial Letm1 (*Leucine zipper-EF-hand containing transmembrane protein 1*), la cual se encuentra relacionada a crisis epilépticas en el Síndrome de Wolf-Hirschhorn (el gen Letm1 se ubica en el brazo del cromosoma 4 cuya delección es causante del síndrome). Se examinaron patrones de expresión de dicha proteína en ratas con TLE, secundario a exposición crónica a pilocarpina. Se midió la expresión de Letm1 mediante inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y western blot, encontrándose disminuido significativamente en TLE, con reducción gradual durante la primera semana de crisis. En ratones knock-out para Letm1, el tejido encefálico mostró edema mitocondrial y menor expresión del citocromo b, que es a su vez la proteína blanco de Letm1. Por tanto, se concluyó que la inhibición de Letm1 podría asociarse con un inicio precoz de crisis, mayor frecuencia y duración de los eventos, ratificando un posible rol de la disfunción mitocondrial en la aparición de epilepsia (4).

#### Relación entre epilepsia y generación secundaria de falla energética

Khurana (2013) investigó los efectos de la disfunción de cadena respiratoria en niños con epilepsia. Se cuantificó la actividad de los complejos I a IV mediante inmunocaptura, usando espectrofotometría. Del total de mitocondrias analizadas (en tejido encefálico y muscular), 20% tenía disfunción de al menos uno de los complejos. La alteración fue particularmente severa en niños con ciertas condiciones: de los pacientes con encefalopatía crónica estática (57% de la muestra), el 61% mostró disfunción de cadena; mientras que en epilepsia intratable, el complejo I fue el más afectado. Estos hallazgos sugieren una asociación significativa entre la epilepsia activa y el compromiso de la actividad de las mitocondrias (5).

Chuang (2004) y Kudin (2002) han descrito alteraciones en el tejido hipocámpal en modelos murinos con crisis inducidas en laboratorio. Ambas investigaciones plantean la alteración de complejos de cadena respiratoria (principalmente en complejo I)

en áreas del giro dentado, CA1 y CA3, encontrando un menor número de copias de ADNmt en CA3 (secundario a un probable down-regulation de enzimas mitocondriales de la fosforilación oxidativa). Otros autores han replicado la inhibición de la actividad del complejo I en encéfalo de animales sometidos a crisis o status epilepticus (6) (7).

Este papel del complejo I, como probable marcador de muerte neuronal gatillada por crisis, también ha sido planteado en modelos humanos, aunque en pacientes portadores de patología de origen mitocondrial. Lee (2008) y Khurana (2008) midieron la actividad enzimática en pacientes con epilepsia y defectos de cadena respiratoria, notando una frecuente disfunción del complejo antes señalado. Con estos antecedentes, es posible plantear una relación circular y cíclica entre la presencia de epilepsia y la falla energética mitocondrial (8) (9).

### **Mitocondriopatías y daño por radicales libres de oxígeno (ROS)**

Otro aspecto involucrado en la patogenia es la incapacidad de eliminar las especies reactivas del oxígeno o radicales libres (ROS) en presencia de anomalías en la mitocondria. Los ROS son un producto del proceso normal de metabolismo aeróbico, y las mitocondrias son uno de los principales encargados de remover los ROS provenientes de otras células. De no ser eliminados, los ROS pueden ejercer efectos a múltiples escalas: afectan ácidos grasos y biomembranas, produciendo peroxidación; dañan las propiedades funcionales de enzimas y proteínas; causan disrupción de cadenas y cambio de bases en el ADN, incluyendo ADNmt, con el consiguiente daño en cadena respiratoria; y alteran la homeostasis del calcio, lo que a su vez lleva a producción de nuevos ROS (5).

Existen sistemas antioxidantes endógenos (glutathión-peroxidasa, superóxido dismutasa, scavengers, entre otros) y exógenos (suplementos, fármacos, etc). Sin embargo, las neuronas y la glía son especialmente sensibles al daño por ROS, por diversos motivos. Los mecanismos antioxidantes en SNC son menores a otros sistemas del organismo; por otro lado, el encéfalo presenta una alta actividad metabólica aeróbica y un alto consumo de oxígeno, además de tener una alta tasa de superficie de membranas (comparadas con el citoplasma). Esto implica que la red neuronal se encuentra al interior

de un ambiente vulnerable a ROS (5).

Además, la generación de stress oxidativo (OS) ha sido postulada como un paso inicial relevante en el mecanismo patogénico de las epilepsias. Las crisis repetidas generan aumentos agudos y crónicos de OS mitocondrial, con daño celular asociado. En ratas con ausencia de superóxido-dismutasa mitocondrial (SOD2), se han descrito frecuentes crisis motoras espontáneas, controladas sólo parcialmente con tratamiento antioxidante. La corteza hipocampal de animales con TLE también exhibe aumento de ROS, con el subsiguiente daño oxidativo mitocondrial.

Otra perspectiva para explicar el efecto deletéreo de los ROS sobre el tejido neuronal y la generación de epilepsia, es la disregulación de la homeostasis del calcio. Los ROS acumulados generan un aumento del contenido intracelular de calcio, un mayor consumo de ATP, depleción energética y aumento de muerte celular (necrosis y apoptosis). Las concentraciones elevadas de calcio podrían ejercer un rol en la mantención de crisis espontáneas en la fase crónica de distintas epilepsias (5).

Un último mecanismo es el desbalance de neurotransmisores asociado a ROS. Se ha demostrado en modelos animales que las especies reactivas producen una alteración en el reciclaje de receptores GABA, y un incremento en la liberación extracelular de glutamato (que, por cuenta propia, contribuye al desarrollo de stress oxidativo). Además, los transportadores/recaptadores de glutamato son particularmente sensibles a ROS. Estos efectos sobre la concentración del calcio y el equilibrio de neurotransmisores, serían los responsables de generar un ciclo autoperpetuante, que explicaría (al menos en parte) la refractariedad de crisis en pacientes con mitocondriopatías (5).

Los mecanismos patogénicos de la disfunción mitocondrial en la generación de crisis se resumen en la figura 1.

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA EPILEPSIA**

Las crisis epilépticas son una manifestación cuya frecuencia es conocida en los pacientes con enfermedades mitocondriales. Los eventos comiciales se han descrito entre 35 y el 61% de pacientes con mitocondriopatías; del total de pacientes con epilepsia

como diagnóstico asociado, en un 53% las crisis fueron la primera manifestación clínica (si bien otros autores describen hasta un 80% con síntomas sutiles previos). Cabe señalar que se ha encontrado asociación con ciertos tipos de enfermedades mitocondriales, y hasta un 50% de las epilepsias se manifiesta en el contexto de un *síndrome mitocondrial* conocido (las restantes se enmarcan dentro de patología mitocondrial no-sindrómica). Uno de los principales es el síndrome de Leigh, que puede encontrarse hasta en el 20% de pacientes con defectos de cadena respiratoria (10).

La epilepsia puede presentarse en cualquier momento de la vida en encefalopatías mitocondriales, pero se ha puntualizado que la edad media de inicio es dependiente de la forma de presentación clínica. Por ejemplo, la edad promedio de comienzo de crisis en el síndrome de Leigh es de 6 meses, mientras que en la Encefalopatía con acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS) ocurre alrededor de los 11 años. La mediana de edad para la totalidad de patologías mitocondriales es de 8 meses aproximadamente (10).

Los pacientes afectados pueden exhibir virtualmente cualquier tipo de crisis. Los episodios de mayor recurrencia en la literatura incluyen crisis focales de diferentes tipos, epilepsia partialis continua, crisis segmentarias y generalizadas, crisis mioclónicas, y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) (5). Las ausencias, crisis tónicas y atónicas se han descrito ocasionalmente. Cada evento aislado puede ser prolongado, y el status epilepticus es una forma de presentación bien reconocida en estudios previos. Las crisis parciales complejas o focales son las más frecuentes, presentándose en un 50% del total de individuos con epilepsia (alcanzando hasta un 82% en algunas series), con un importante componente motor (71% de los casos con crisis focales). Las crisis mioclónicas tienen una incidencia variable (6-48%), y se expresan preferentemente en algunas condiciones como MERRF (epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas), MELAS o Leigh; las CTCG son encontradas entre un 29% y un 37%, siendo el subtipo más frecuente en adultos. Múltiples eventos pueden apreciarse hasta en un tercio de los pacientes (10) (11).

Al analizar los síndromes epilépticos relacionados a mitocondriopatías, nos encontramos con condiciones de presencia habitual. Entre ellas, podemos

mencionar las encefalopatías epilépticas progresivas (Síndrome de Ohtahara, Síndrome de West, Lennox-Gastaut), las convulsiones y status epilepticus neonatal refractario, epilepsia mioclónica neonatal, status epilepticus refractario (no-neonatal), epilepsia partialis continua, y epilepsia mioclónica de curso tórpido (8) (12). La aparición de cualquiera de estos escenarios clínicos debiere hacer sospechar un origen mitocondrial como parte del estudio etiológico.

## ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

### Electroencefalograma

Existen limitados estudios enfocados a clasificar el electroencefalograma de los pacientes con epilepsia mitocondrial como diagnóstico general, incorporando casos síndromicos y no síndromicos (la literatura es más amplia para síndromes específicos). Las investigaciones realizadas por Lee (2008), Lee (2011) y Chevalier (2014) forman parte de un esfuerzo por caracterizar las alteraciones electrográficas de manera global en pacientes con epilepsia y mitocondriopatías. El hallazgo más frecuente por parte de los autores es el enlentecimiento generalizado de la actividad cerebral, presente en el 60-100% de casos; dentro de ellos, se describen enlentecimientos asimétricos que son típicos de pacientes con MELAS. En relación a la actividad epiléptica interictal, se han pesquisado paroxismos multifocales en el 35-41% de sujetos con epilepsia, y actividad focal aislada en un 38-39%. Los grafoelementos focales de mayor incidencia son los sharp-waves, poliespiga-onda y espiga-onda, generalmente correlacionados con la clínica. Los elementos epiléptiformes generalizados conforman un 39-43% de los casos; las ondas lentas en rango delta se manifiestan hasta en un 60%; y patrones más específicos, como la hipsarritmia y el estallido-supresión, configuran un 10% y un 7% respectivamente (8) (11) (13).

### Neuroimágenes

Las anomalías en neuroimagen han sido igualmente consideradas en la literatura. Lee (2008) y Lee (2011) describen dos series de 45 y 48 pacientes con estudio de resonancia magnética de encéfalo (RMN), en que el principal hallazgo es la atrofia cortical difusa, pesquisada en el 70% de pacientes con defectos de cadena respiratoria. Las lesiones extracorticales, expresadas como cambios de señal en

secuencias T1 y T2, componen un 62% (con compromiso de núcleos de la base en 37,5%, tálamos y tronco en 20-25%, y sustancia blanca en 6,3%). En tanto, los cambios de señal corticales representaron un 38% (8) (13).

Dentro de estos hallazgos, existió un patrón diferente de daño encefálico entre pacientes con enfermedad síndromica y no-síndromica. El primer grupo tuvo cambios corticales prominentes en un 77%, mientras que el segundo conjunto exhibió alteraciones menos específicas, siendo la más consistente la atrofia generalizada, presente en el 62% del total de sujetos sin un síndrome conocido (13).

### SÍNDROMES MITOCONDRIALES ESPECÍFICOS ASOCIADOS A EPILEPSIA

Como se mencionó anteriormente, existen síndromes mitocondriales cuyas manifestaciones incluyen a la epilepsia como parte de su espectro clínico conocido. Dentro de las condiciones referidas consistentemente en las fuentes consultadas, podemos mencionar:

- Enfermedad de Alpers-Huttenlocher;
- MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios stroke-like);
- MERRF (encefalopatía con fibras rojo-rasgadas);
- Síndrome de Leigh.

Otras entidades asociadas, pero de menor frecuencia, son:

- Espectro de mutaciones del gen POLG1: MEMSA (ataxia espinocerebelosa con epilepsia y miopatía) y MIRAS (síndrome de ataxia mitocondrial recesiva, parte del espectro neuropatía-ataxia o ANS);
- SANDO (neuropatía, ataxia sensitiva, disartria y oftalmoplejía), también parte de ANS);
- Síndrome de Kearns-Sayre, neuropatía óptica de Leber (LHON), ataxia espinocerebelosa de inicio en infancia (IOCSA), leucoencefalopatía con compromiso de tronco y médula y acidosis láctica (LBSL) (10).

### Enfermedad de Alpers-Huttenlocher

Conforma una patología de inicio en período de lactante y preescolar, y generalmente es de curso fatal en un mediano plazo. Se debe a mutaciones en el gen POLG1 (polimerasa gamma del DNA mitocondrial), aunque existen casos con otras altera-

ciones genéticas causantes (depleción de ADNmt, falla en complejo IV de la cadena mitocondrial). Se manifiestan como un retraso global del desarrollo de severidad variable, con epilepsia resistente, disfunción hepática tras el inicio de antiepilepticos, y episodios de regresión psicomotora (“encefalitis-like”) acompañados de falla hepática. Otros sistemas perjudicados son el cardíaco (miocardiopatía) y renal (10).

Las crisis son usualmente refractarias y de inicio precoz, con crisis parciales, mioclónicas, generalizadas, y frecuente status epiléptico focal (epilepsia partialis continua). La edad de comienzo es dependiente de la presencia de mutación en POLG1: ocurre alrededor de los 6 meses en pacientes con mutación POLG1 (+), y en el período perinatal en Alpers con POLG1 (-). De este último subgrupo, el 50% de neonatos son prematuros o pequeños para la edad gestacional (10) (14) (15).

Las crisis epilépticas son el síntoma inicial en dos tercios del total, y pueden presentarse asociadas a infección o fiebre en un tercio de quienes debutan con epilepsia. Las mioclonías, status epilepticus y epilepsia partialis continua son la regla en POLG1 (+), mientras que los pacientes con mutación POLG1 negativa se presentan con crisis neonatales, espasmos y crisis generalizadas. Otros signos neurológicos son variados: ataxia y episodios stroke-like en POLG1 (+), microcefalia y espasticidad en POLG1 (-), con frecuente retraso psicomotor e hipotonía en ambos grupos. El compromiso visual es también recurrente (14).

El electroencefalograma suele exhibir enlentecimiento generalizado, con actividad de espiga-onda y poliespiga-onda focal y multifocal. Los pacientes POLG1 (-) pueden asociar ondas delta de alta amplitud en casi el 50%. En cuanto al uso de ácido valproico y su relación con disfunción hepática, el hígado se compromete en todos los POLG1 (+) tratados con valproico, pudiendo afectarse en forma grave. Los POLG1 (-) sólo presentan disfunción hepática en el 50% de los medicados con valproato, cuyo uso tiende a ser menor, debido a edad de presentación de estos pacientes (neonatos) (14).

El ácido láctico en sangre se eleva en la mayoría de los casos, pero puede limitarse a una hiperlactacidemia transitoria, con picos de lactato en relación a infecciones severas. Existe hiperproteinorraquia en

un 50 a 75% de casos. La resonancia magnética de encéfalo muestra atrofia cortical en casi el 100%; el 50% presenta lesiones en sustancia blanca, y un porcentaje menor puede exhibir alteraciones en núcleos de la base, tálamos y atrofia cerebelosa. Es característica la existencia de patrones asimétricos (inusuales en patología metabólica), con aumentos de señal unilaterales o asimétricos en corteza, tálamo y núcleos de la base; se aprecia un aspecto “hinchado” o edematoso del hemisferio comprometido, con pérdida de definición de los surcos corticales (10) (14) (15).

La evolución natural es hacia la epilepsia refractaria, regresión severa del desarrollo y posterior muerte, con escasa respuesta a terapia.

### **Encefalopatía con acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS)**

Es una condición causada por una transición de guanina a arginina (m.3243A>G) en el gen tRNA(Leu) mitocondrial, presente en el 80% de los afectados. Se caracteriza por episodios que simulan enfermedad cerebrovascular, con lesiones que no corresponden a un territorio vascular, asociados a acidosis láctica y encefalopatía que puede hacerse progresiva (16).

En los sujetos con diagnóstico de MELAS, el inicio de crisis se produce durante la segunda década de vida, si bien la mayoría de los pacientes ha presentado elementos clínicos con anterioridad al comienzo de la epilepsia (episodios stroke-like, migraña, diabetes, retraso del desarrollo o déficit cognitivo). Existen episodios focales hasta en el 75% de los pacientes con MELAS, con CTCG hasta en un tercio del total. En algunos casos se observan crisis parciales complejas, parciales motoras, o epilepsia partialis continua. Los pacientes con fenotipo de diabetes e hipoacusia tendrían menor frecuencia de crisis, según algunos autores (16) (17).

En el electroencefalograma (EEG), los enlentecimientos difusos, unilaterales o asimétricos son frecuentes. También se observan sharp-waves posteriores focales o bilaterales, y existe una tasa variable de fotosensibilidad (16).

En la serie descrita por Demarest (2014), los pacientes estudiados mostraron una particular predisposición a sufrir crisis prolongadas, especialmente

parciales motoras, sutiles o subclínicas. Se sugiere que el diagnóstico de MELAS podría ser planteado en cualquier niño o adolescente con crisis focales en clusters o prolongadas, sobre todo en presencia de asociación con descargas epileptiformes periódicas (PLEDs). El autor reconoce dos grupos predominantes, clasificados de acuerdo a su evolución clínica:

- Un primer conjunto con crisis parciales agrupadas o prolongadas, casi en su totalidad relacionadas a episodios stroke-like; presencia de PLEDs durante los episodios, mas no fuera de ellos; enlentecimiento generalizado o focal, principalmente en áreas posteriores; y un período intercrítico con mínima o nula carga de crisis. En algunos de estos pacientes se añadieron nuevos fármacos con cada evento stroke-like, pero los períodos interictales fueron escasos en crisis, independientemente del medicamento usado. Las alteraciones acumulativas en RMN eran mayores que en el segundo grupo.
- Un segundo conjunto, con crisis prolongadas en episodios de stroke-like, pero con epilepsia refractaria entre los eventos. Los PLEDs fueron mantenidos, y la resonancia magnética y el EEG tuvieron un empeoramiento progresivo, asociado a agravamiento de la epilepsia y deterioro cognitivo. Sin embargo, la carga acumulativa en la neuroimagen fue menor (17).

Se cree que cada episodio stroke-like aumenta la demanda metabólica de manera aguda en un cerebro con metabolismo oxidativo ya alterado, produciéndose un ciclo repetitivo que determina la evolución progresiva. Ciertos estudios sugieren que el cuadro podría responder al uso de L-Arginina, pero no han sido replicados (17).

### **Epilepsia mioclónica con fibras rojo-rasgadas (MERRF)**

El MERRF forma parte de las llamadas “epilepsias mioclónicas progresivas”, y sus principales síntomas y signos incluyen ataxia, miopatía y crisis refractarias a tratamiento. Puede abarcar otras manifestaciones, como: lipomas múltiples, cefalea recurrente, vómitos repetidos, oftalmoparesia, ptosis, e intolerancia a ejercicio. La mutación relacionada más frecuente es una transición de guanina a arginina, al igual que en MELAS (m.8344A>G) (10).

La edad de inicio de la epilepsia es variable, pudien-

do aparecer desde la primera década de vida. Las mioclonías son parte fundamental de esta entidad y son detectadas en el 100%, mientras que las CTCG ocurren con menor frecuencia (25% en algunas series). El EEG suele inscribir enlentecimiento difuso de la actividad de base y actividad epiléptica interictal (poli-espiga onda y sharp waves focales, de predominio posteriores). La fotosensibilidad no es constante, pero puede ser detectada en el EEG en al menos en 20%. La respuesta a tratamiento es sólo parcial, y los fármacos más usados son ácido valproico y benzodiacepinas. La epilepsia acostumbra ser resistente (10) (18).

### Síndrome de Leigh (MILS)

Generalmente se manifiesta como una encefalopatía mitocondrial severa, de inicio en el período de lactante, aunque puede ocurrir en la niñez tardía. Asocia retraso del desarrollo y luego franca regresión, crisis epilépticas, movimientos anormales y ataxia. Es consecuencia de mutaciones tanto del ADNn como el ADNmt, aunque no se ha encontrado variabilidad fenotípica entre ambos grupos. Las alteraciones en el ADNn son predominantes, mientras que en el ADNmt es frecuente la mutación m.8993T>G (10).

La epilepsia refractaria es característica y sugere del síndrome, pues puede hallarse hasta en la mitad del total de niños afectados. Sin embargo, usualmente es un fenómeno colateral a otros signos, y rara vez es la única manifestación clínica. Las CTCG, crisis mioclónicas y parciales complejas son los episodios de mayor prevalencia; algunos pacientes pueden evolucionar hacia encefalopatías epilépticas o epilepsia partialis continua (10).

El EEG guarda relación con el síndrome epiléptico asociado. Exhibe un enlentecimiento generalizado en la mayoría o totalidad de pacientes, con sharp-waves focales o multifocales, de preferencia en regiones occipitales. Puede desarrollarse hipsarritmia en caso de síndrome de West; burst-suppression en Ohtahara; ondas lentas en Lennox-Gastaut, entre otros (8).

Se ha postulado que la epilepsia en el síndrome de Leigh estaría relacionada a una mayor frecuencia de mutaciones en el complejo I de la cadena respiratoria (ADNn), mientras que los niños con Leigh y una menor intensidad de crisis tendrían un compromiso

mayor del complejo IV (8).

### Cuadros no sindrómicos

Cabe señalar que gran parte de los pacientes con patología mitocondrial y epilepsia no cuentan con clínica asociada a un fenotipo específico. Existen múltiples mutaciones susceptibles de producir epilepsia: la deficiencia de piruvato deshidrogenasa (PDH), deficiencia de complejo IV, deficiencia de múltiples complejos, e incluso fenotipos de mutación POLG1 con epilepsia como fenómeno aislado. La clínica neurológica acompañante es también inconstante: deterioro cognitivo, ataxia, hipoacusia, miopatía, cefalea. Además, un mismo origen genético puede generar clínica heterogénea en una misma familia.

Los fenotipos de epilepsia en mitocondriopatía no sindrómica incluyen Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsias parciales, epilepsia mioclónica severa de la infancia (Síndrome de Dravet) y otras epilepsias mioclónicas, Síndrome de Doose, Síndrome de Landau-Kleffner, y varios más. El EEG -al igual que en otras entidades- revela enlentecimiento generalizado, sharp-wave focales, poliespiga-onda generalizada, y fotosensibilidad (10) (16).

### MANEJO DE LA EPILEPSIA

Cerca de la mitad de los pacientes con epilepsia de origen mitocondrial tendrá un cuadro resistente, con menos de 50% de reducción de crisis. Se han utilizado fármacos de distinto mecanismo de acción, sin beneficio particular para algún grupo específico. Aún no hay una directriz definida de manejo en pacientes con múltiples tipos de crisis y/o resistentes a terapia (10) (16).

Un aspecto relevante a considerar es el posible empeoramiento de crisis con el uso de antiepilépticos que tengan un potencial tóxico sobre la mitocondria. En investigaciones in vitro, todos los antiepilépticos de primera generación han ejercido efectos sobre la función mitocondrial, con incremento del estrés oxidativo (5). El ácido valproico es el más estudiado, y existe consenso en que debe evitarse en la enfermedad de Alpers-Huttenlocher y el espectro POLG1 en general. En otras patologías mitocondriales, debe manejarse cuidadosamente, y sólo en caso de máxima necesidad (16). El uso de L-Carnitina se reserva para la toxicidad hepática



por ácido valproico, eventualmente acompañado de ácido pantoténico (19).

Como tratamiento de la condición de base, es globalmente aceptado el uso del llamado “cóctel mitocondrial”. Éste incorpora el aporte de vitamina B1, vitamina B2, vitamina C y coenzima Q10, y ciertos autores añaden de regla otros suplementos como L-Carnitina y L-Arginina (10).

Mención aparte merece la dieta cetogénica (DKG), que debiera ser considerada como alternativa en todos los pacientes. La evidencia sugiere que la DKG utilizada en el largo plazo ejerce su acción mediante varios mecanismos: reduce la producción de radicales libres (ROS) y el estrés oxidativo, mejora el estado redox, promueve la biogénesis mitocondrial, e incrementaría la expresión de proteínas específicas. Los cuerpos cetónicos ( $\beta$ -hidroxibutirato y acetoacetato) disminuyen la concentración de ROS, pues mejoran la síntesis de glutatión mitocondrial actuando directamente sobre factores de transcripción (5).

Lee et al. (2008) y Kang et al. (2007) han usado DKG con relativo éxito en trastornos de cadena respiratoria; también se han reportado resultados con la dieta modificada de Atkins. La aplicación de la dieta ha conseguido mejoría objetiva en la severidad del cuadro epiléptico, sin relación con el posible efecto del cóctel mitocondrial. Su efecto directo sobre los cambios fisiopatológicos implicados en la aparición de crisis, apoyaría su uso por sobre otros potenciales tratamientos (5) (8) (20).

## PRONÓSTICO

La morbimortalidad en estos pacientes se relaciona fundamentalmente con la gravedad de la patología de base, más que con la epilepsia como tal. Aun así, dentro de las causas de muerte se detallan múltiples manifestaciones secundarias a la epilepsia: status epilepticus intratable, muerte súbita inexplicada (SUDEP), y complicaciones secundarias (trauma, hemorragia intracraneal). El SUDEP se ha descrito en familias con síndrome de Leigh y epilepsia mioclónica, al igual que en cuadros no sindrómicos, asociado a status mioclónico resistente con muerte inesperada (10).

## CONCLUSIONES

La relación existente entre la disfunción mitocon-

drial, el estrés oxidativo y la aparición de crisis epilépticas ha sido descrita en variadas publicaciones. Ello explica, al menos en cierta medida, la frecuente asociación entre el desarrollo de enfermedad mitocondrial y la aparición de epilepsia. Es muy probable que la fisiopatología involucrada sólo se reconozca de manera parcial, y de seguro existen aspectos de la patogenia que aún no han sido dilucidados. La gran variedad de manifestaciones clínicas propias de la epilepsia mitocondrial parece apuntar hacia la existencia de elementos adicionales, que influyen en el escenario clínico, la severidad del cuadro y los perfiles evolutivos de cada paciente. El manejo de la epilepsia es complejo y desafiante, debido a la alta tasa de refractariedad al tratamiento habitual.

Sólo la comprensión acabada de los fenómenos subyacentes a la disfunción mitocondrial permitirá mejorar nuestro soporte terapéutico. Bajo esta premisa, las investigaciones futuras debieren darnos luz acerca de posibles blancos de intervención y tratamiento. El uso de medicamentos antioxidantes podría emerger como una alternativa a considerar, pero representa sólo una de las posibles líneas de trabajo en mitocondriopatías. En la medida en que se descubran nuevos conocimientos, se podrán desarrollar estrategias dirigidas a mejorar el curso natural y el pronóstico de este grupo de patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Puñal JE, et al. Enfermedades mitocondriales. Protocolos Diagnóstico- Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neurología Pediátrica;15:105-112.
2. Kang HC, et al. Mitochondrial disease and epilepsy. *Brain and Dev* 2013;35:757-761.
3. Azakli H, et al. Whole mitochondrial DNA variations in hippocampal specimens and blood samples with high-throughput sequences: A case of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Gene* 2013;529:190-194.
4. Zhang X, et al. Association of mitochondrial Letm1 with epileptic seizures. *Cereb Cortex* 2014;24(10):2533-2540.
5. Khurana DS, et al. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2013;20(3):176-187.
6. Chuang YC, et al. Mitochondrial dysfunction and ultrastructural damage in hippocampus during kainic acid-induced status epilepticus in the

- rat. *Epilepsia* 2004;45:1202-1209.
7. Kudin AP, et al. Seizure-dependent modulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2002;15:1105-1114.
  8. Lee YM, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia* 2008;49(4):685-690.
  9. Khurana DS, et al. Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies. *Epilepsia* 2008;49(11):1969-1975.
  10. Finsterer J, et al. Epilepsy in mitochondrial disorders. *Seizure* 2012;21:316-321.
  11. Chevalier J, et al. Seizure semiology and EEG findings in mitochondrial diseases. *Epilepsia* 2014;55(5):707-712.
  12. El Sabbagh S, et al. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders. *Epilepsia* 2010;51:1225-1235.
  13. Lee HF, et al. Epileptic Seizures in Infants and Children With Mitochondrial Diseases. *Pediatr Neurol* 2011;45:169-174.
  14. Sofou K, et al. Phenotypic and genotypic variability in Alpers syndrome. *Eur J Ped Neurol* 2012;16:379-389.
  15. Khan A, et al. Alpers Syndrome: The Natural History of a Case Highlighting Neuroimaging, Neuropathology, and Fat Metabolism. *J Child Neurol* 2012;27:636-637.
  16. Finsterer J, et al. Mitochondrial epilepsy in pediatric and adult patients. *Acta Neurol Scand* 2013;128:141-152.
  17. Demarest ST, et al. Phenotypic analysis of epilepsy in the Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes-associated mitochondrial DNA A3243G Mutation. *J Child Neurol* 2014;29:1249.
  18. Lorenzoni PJ, et al. MERRF: Clinical features, muscle biopsy and molecular genetics in Brazilian patients. *Mitochondrion* 2011;11:528-532.
  19. Felker D, et al. Evidence for effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7(2):211-218.
  20. Kang HC, et al. Safe and Effective Use of the Ketogenic Diet in Children with Epilepsy and Mitochondrial Respiratory Chain Complex Defects. *Epilepsia* 2007;48(1):82-88.

## ANEXOS

**Tabla 1.** Complejos de la cadena respiratoria y características genéticas.

Complejo	Complejo I	Complejo II	Complejo III	Complejo IV	Complejo V
<b>Nombre alternativo</b>	NADH deshidrogenasa	Succinato deshidrogenasa	Ubiquinol-Citocromo c oxidoreductasa	Citocromo c Oxidasa	ATP sintasa
<b>Número de Subunidades</b>	47 subunidades	4 subunidades	11 subunidades	13 subunidades	17 subunidades
<b>Codificación mediante ADNmt/ADNn</b>	7 ADNmt/ 40 ADNn	0 ADNmt/ 4 ADNn	1 ADNmt/ 10 ADNn	3 ADNmt/ 10 ADNn	2 ADNmt/ 15 ADNn

**Figura 1.** Esquema de la fisiopatología de epilepsia en disfunción mitocondrial (adaptado de Kang, 2013).