

EPILESSIA NELLE MALATTIE MITOCONDRIALI

Epilepsy in mitochondrial diseases

G. Abbracciavento, G.M. Di Marzio, M. Mastrangelo, V. Leuzzi

Unità Operativa Dipartimentale di Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO

Lo spettro clinico dell'epilessia nelle malattie mitocondriali è estremamente ampio e non sono definibili pattern elettroclinici specifici. Nelle malattie mitocondriali l'epilessia si associa spesso ad un coinvolgimento multisistemico ed è caratterizzata da una spiccata farmaco resistenza. Mitocondriopatie associate ad epilessia con quadri clinici peculiari includono: la sindrome di Leigh, la "Myoclonic epilepsy with ragged red fibers" (MERRF), la "Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like events" (MELAS) e la "Mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy" (MSCAE). La prognosi di tutte queste forme è infausta e non vi sono terapie risolutive. Per alcune patologie, come il deficit di piruvato deidrogenasi o i deficit della catena respiratoria, sono disponibili possibilità terapeutiche, come la dieta chetogena o i cosiddetti "cocktails multivitaminici", i cui benefici sono in genere transitori sia sulle crisi epilettiche che sulla prognosi complessiva. Lo scopo di questa revisione è quella di offrire un aggiornamento sui principali studi disponibili oggi in letteratura sulle caratteristiche dell'epilessia nei pazienti pediatrici con malattia mitocondriale.

SUMMARY

Clinical pattern of epilepsy in mitochondrial diseases is extremely wide and nonspecific. In these disorders epilepsy is often associated with a multisystemic failure and a relevant drug-resistance. Mitochondrial diseases with peculiar clinical presentations include: Leigh syndrome, "Myoclonic epilepsy with ragged red fibers" (MERRF), "Mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like events" (MELAS) and "Mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy" (MSCAE). Prognosis of these diseases is usually severe and no resolutive treatments are available. In some cases, as in Pyruvate dehydrogenase deficiency (for ketogenic diet) and respiratory chain disorders (for multivitaminic "cocktails") some therapeutic options can be taken in consideration even if their benefits on seizures control and quality of life are transitory. The aim of our review is to offer an update about the most relevant studies on epileptic pediatric subjects with mitochondrial diseases.

PAROLE CHIAVE

Epilessia - Malattie mitocondriali - Malattie neurometaboliche

KEY WORDS

Epilepsy - Mitochondrial diseases - Neurometabolic diseases

INTRODUZIONE

Non esistono in letteratura studi significativi che riportano la prevalenza dell'epilessia nelle malattie mitocondriali. È riportata un'incidenza media che oscilla tra il 35 e il 60% dei pazienti^{1,2}. In uno studio su 429 pazienti con epilessia refrattaria 1/3 aveva una malattia mitocondriale³. El Sabbagh et al., su una popolazione di 950 pazienti con deficit della catena respiratoria mitocondriale, hanno rilevato la presenza di epilessia solo nel 5,9% dei casi, mentre Lee YM et al. l'hanno segnalata nell'84% dei casi (48 pazienti)^{4,5}. Lee HF et al., in uno studio più recente condotto su una coorte di 76 pazienti pediatriche con malattia mitocondriale, hanno osservato un quadro di epilessia nel 57% dei casi⁶.

BASI GENETICO-MOLECOLARI E BIOCHIMICHE DELL'EPILETTOGENESI NELLE MALATTIE MITOCONDRIALI

Le malattie mitocondriali associate ad epilessia possono essere suddivise sulla base della loro patogenesi in malattie legate a mutazione del DNA mitocondriale (mtDNA) e malattie legate a mutazione del DNA nucleare (nDNA) (Tab. I). Tuttavia tale classificazione può apparire incompleta, in quanto le attuali tecniche diagnostiche possono arrivare a far individuare le basi genetico molecolari di un disturbo mitocondriale in una percentuale dei casi che oscilla tra il 20 e il 50% dei casi a seconda delle varie casistiche riportate in letteratura⁷.

L'epilessia può essere presente nelle patologie mitocondriali non solo come conseguenza di mutazioni puntiformi di specifici geni nucleari o mitocondriali ma anche in seguito ad alterazioni quantitative delle copie genomiche mitocondriali disponibili.

TAB. I. Classificazione delle principali sindromi mitocondriali associate ad epilessia in rapporto al tipo di mutazioni genetiche che le causano.

Tipo di mutazioni		Sindrome mitocondriale
Mutazioni mtDNA		MELAS
		MERRF
		MERRF atipica
		epilessia, PEO, diabete e sordità
		epilessia, cardiomiopatia e sordità
		Encefalopatia mitocondriale ed epilessia parziale continua
		Encefalopatia aspecifica
		Sindrome di Leigh
		Sindrome di Lhon
Mutazioni nDNA	Difetti di interazione intergenomica	Sindrome di Alpers
		Encefalopatia infantile ed epatopatia
		Encefalomiopatia infantile
		MNGIE
	Deficit strutturali e della catena respiratoria	Sindrome di Leigh
		Encefalomiopatia infantile
	Fattori di assemblaggio e della catena respiratoria	Encefalopatia aspecifica
		Encefalopatia, tubulopatia ed epatopatia
		Sindrome di Leigh
		Cardioencefalopatia infantile

mtDNA = DNA mitocondriale; nDNA = Dna nucleare; MELAS = mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like events; MERRF = myoclonic epilepsy with ragged red fibers; PEO = progressive external ophthalmoplegia; MNGIE = mitochondrial Neurogastrointestinal encephalomyopathy

In quest'ultimo ambito un importante raggruppamento di malattie è rappresentato dalle sindromi da delezioni del mtDNA (MDDS) che sono caratterizzate da una riduzione delle copie di mtDNA fino a livelli di mtDNA residuo nei tessuti colpiti pari all'1-2% della norma⁸. La causa più frequente di MDDS è rappresentata da mutazioni del gene *polymerase DNA gamma* (POLG) riscontrate in pazienti con sindrome di Alpers (delle 150 mutazioni fino ad oggi conosciute le più frequenti sono A467T e W748S)^{9 10}. Causa meno frequente di MDDS è rappresentata da mutazione di altri 8 geni, che si possono riscontrare in pazienti affetti da epilessia: *thymidine phosphorylase* (TYMP), *deoxyguanosine kinase mitochondrial* (DGUOK), *thymidine kinase* (TK2), *succinate-CoA ligase ADP-forming beta subunit* (SUCLA2), *succinate-CoA ligase beta subunit* (SUCLG1), *ribonucleotide reductase M2B* (RRM2B), *progressive external ophthalmoplegia 1* (PEO1), *mitochondrial inner membrane protein* (MPV17)⁸.

Diverse disfunzioni dei processi biochimici mitocondriali possono essere alla base dei meccanismi di epilettogenesi. Un importante meccanismo epilettogeno è legato ad alterazioni nella produzione dell'ATP utilizzato sia a scopo energetico dal tessuto nervoso, sia nel metabolismo cellulare per mantenere il gradiente elettrochimico tra le membrane cellulari. In pazienti con sindrome di Leigh e mutazione del gene codificante per l'ATPasi δ (T89993G), ad esempio, le alterazioni del potenziale di membrana neuronale prodotte sono probabilmente responsabili dell'epilessia che essi presentano¹¹. Altri meccanismi che conducono a un'alterazione della produzione di ATP sono rappresentati dalle alterazioni genetiche che interessano i complessi della catena respiratoria mitocondriale (Tab. II). In questo contesto è stata segnalata una prevalenza delle mutazioni che determinano un deficit del complesso I rispetto a quelle relativi ai geni codificanti per gli altri complessi nei soggetti epilettici rispetto ai non epilettici¹².

Le disfunzioni mitocondriali innescano processi di epilettogenesi anche tramite alterazioni dei meccanismi di morte cellulare programmata e di *signaling* cellulare calcio dipendenti¹³. Questi ultimi meccanismi implicano stravolgimenti della normale eccitabilità neuronale e della trasmissione sinaptica¹⁴. Un ulter-

riore meccanismo chiamato in causa è l'attivazione di processi di eccito tossicità mediati dal glutammato attivati in seguito alla disfunzione mitocondriale¹².

Un altro meccanismo epilettogeno è costituito da alterazioni nell'equilibrio tra produzione e detossificazione dei radicali liberi che si realizza primariamente all'interno dei mitocondri¹⁵.

ASPETTI CLINICI

L'epilessia può manifestarsi nell'ambito delle malattie mitocondriali con età d'esordio e presentazioni cliniche estremamente variabili. Essa può presentarsi sia come sintomo d'esordio isolato che in associazione a sintomi d'interessamento multisistemico come ritardo cognitivo e di sviluppo, movimenti fetali anomali, pianto, irritabilità, movimenti distonici, microcefalia/macrocefalia, distress respiratorio, distensione addominale, vomito biliare, epatomegalia, acidosi metabolica e shock. I sintomi possono comparire nei primi giorni di vita e in età adulta¹⁶. Nei pazienti con epilessia e patologie mitocondriali ad oggi non sono stati individuati patterns elettroclinici specifici. Possono infatti, osservarsi crisi sia generalizzate che focali, quadri clinici specifici relativi ad encefalopatie epilettiche ad esordio precoce come ad esempio la sindrome di Ohtahra, la sindrome di West, e forme ad esordio più tardivo come la sindrome di Landau-Kleffner.

Nelle mutazioni genetiche specifiche del gene POLG associate a sindrome di Alpers sono stati descritti di recente quadri di epilessia parziale continua, con alti rischi di mortalità¹⁷.

I reperti elettroencefalografici nelle malattie mitocondriali sono aspecifici ed includono, burst suppression, ipsaritmia, alterazioni dell'attività di fondo con anomalie parossistiche focali, plurifocali o generalizzate, attività asincrona, fotosensibilità. A livello neuroradiologico sono suggestivi di una possibile eziopatogenesi legata a malattie mitocondriali il riscontro del picco dei lattati alla spettroscopia e l'individuazione di lesioni simmetriche a carico dei nuclei della base. Altri rilievi meno specifici che sono stati descritti in soggetti epilettici con malattia mitocondriale includono l'atrofia corticale, progressiva, diffusa o localizzata, anomalie dei gangli della base, anomalie cerebellari, anomalie

TAB. II. Geni e difetti enzimatici coinvolti nelle principali manifestazioni epilettiche riscontrabili nei soggetti con malattie mitocondriali.

Fenotipo epilettico	Geni	Deficit enzimatici
Epilessia mioclonica	NDUFV1	CI e complessi multipli
	NDUFA1 (X-linked)	
	NDUFAF2	
	NDUFAF3	
	FOXRED1	
	RARS2	
	SLC25A22	
Crisi Prevalentemente generalizzate	NDUFAF4	CI, CII, CV, complessi multipli e CoQ10
	FOXRED1	
	SDHA	
	FASTKD2	
	TMEM70	
	POLG	
	SUCLA2	
	RRM2B	
	COQ9	
	ADCK3 (CABC1)	
	RARS2 (intrattabile)	
	TFSM	
	SLC25A22	
AIFM1 (X-linked)		
Crisi prevalentemente focali	C8orf38	CI, CII, CIV, complessi multipli e CoQ10
	SDHA	
	FASTKD2	
	POLG	
	PDSS2	
	SLC25A22	
Status epilettico	COX10	CIV e complessi multipli
	PEO1	
	RRM2B	
Epilessia Parziale continua	POLG	CIV, complessi multipli e CoQ10
	PEO1	
	ADCK3 (CABC1)	

CI = complesso I, CII = complesso II, CIII = complesso III, CIV = complesso IV, CV = complesso V, CoQ10 = coenzima Q10; NDUFV1 = NADH deidrogenase (ubiquinone) flavoprotein; NDUFAF NADH deidrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex assembly factor; FOXRED = FAD-dependent oxidoreductase domain containing; RARS2 = arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial (putative); SLC25A22 = solute carrier family 25 (mitochondrial carrier: glutamate), member; SDHA = succinate deidrogenase complex, subunit A, flavoprotein (Fp); FASTKD2 = FAST kinase domains 2; TMEM70 = transmembrane protein 70; POLG = polymerase (DNA directed), gamma; SUCLA2 = succinate-CoA ligase, ADP-forming, beta subunit; RRM2B = ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible); COQ9 = coenzyme Q9 homolog; ADCK3 = aarF domain containing kinase 3; RARS2 = arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial; TFSM = transcription factor A, mitochondrial; AIFM1 = apoptosis-inducing factor, mitochondrion-associated, 1; C8orf38 = chromosome 8 open reading frame 38; PDSS2 = prenyl (decaprenyl) diphosphate synthase, subunit 2; PEO1 = progressive external ophthalmoplegia 1

del talamo, anomale del tronco-encefalo, e ipoplasia corpo calloso. Le indagini di laboratorio generali sono anch'esse aspecifiche. Una certa rilevanza va però attribuita al rilevamento di valori elevati di lattato nel liquor che può indirizzare verso la diagnosi di malattia mitocondriale. La biopsia muscolare è la base per eseguire la valutazione morfologica e le indagini biochimiche e immunoistochimiche per specifici deficit enzimatici. La Tabella III illustra le principali casistiche descritte in letteratura su quadri epilettici nella malattie mitocondriali.

QUADRI PATOLOGICI SPECIFICI

Myoclonus epilepsy with ragged red fibres (MERRF)

La sindrome MERRF è caratterizzata da crisi epilettiche e dalla presenza di fibre rosse "sfilacciate" (*ragged-red fibres*) a livello della muscolatura striata.

La sintomatologia di questa condizione può spesso sovrapporsi a quadri clinici di altre sindromi come nel caso della MELAS ed arricchirsi di sintomi che rendono il fenotipo assai variabile con presenza di cardiomiopatia, miopatia, atassia, sordità, diabete mellito, ecc. Può essere presente un mioclono progressivo, che può essere costante o intermittente, fotosensibile o attivato da azioni come leggere e scrivere, si possono osservare crisi generalizzate tonico-cloniche o crisi focali, si possono avere condizioni di crisi farmaco resistenti o controllabili con i comuni farmaci antiepilettici.

TAB. III. Principali studi pubblicati in letteratura sui quadri epilettici nelle mitocondriopatie (parte prima).

Riferimenti bibliografici	Campione	Tipo di crisi	Sindromi epilettiche	Pattern EEG
4	56 pz pediatrici con DCRM ed epilessia	29 M; 10 spasmi infantili; 13 P; 5 T; 5 TC; nel 60% dei pz più di un tipo di epilessia	21 SE FR; 11 Encefalopatie epilettiche ad eziologia non definita; 8 s. di West, 4 EPC	SB; anomalie multifocali con RdF lento e ad alto voltaggio; IPSA; Onde lente ad alto voltaggio e RdF rapido a basso voltaggio; Scariche focali migranti emisferiche seguite da impoverimento progressivo del tracciato fino SB; Alto voltaggio, lenta attività poliritmica, polipunte, principalmente in regione posteriore; Scariche epilettiformi focali con attività di fondo lenta controlaterale priva di punte; Fotosensibilità a SLI
5	48 pz pediatrici con DCRM ed epilessia	14 G; 8 P; 4 M; 9 T; 4 TC; 2 AT; in 5 pz più di un tipo	2 s. di Ohtahara, 10 s. di West, 12 s. di Lennox-Gastaut, 2 s. di Landau-Kleffner	48 pz con anomalie RdF (lento e disorganizzato). Scariche epilettiformi (punte onda, attività parossistica veloce, ecc.)
19	17 pz pediatrici con DM e crisi ricorrenti	11 P; 4 G; 1 M; 2 T; 5 P motorie; 1 A; 6 P monomorfe; 5 P polimiorfe	2 s. di West	10 pz con attività epilettiforme; 1 pz con scariche diffuse lente emisferiche; 4 pz con attività rapida, anomalie focali o multifocali posteriori, IPSA, assenze atipiche associate a scariche simmetriche, onde aguzze (2,5Hz), fotosensibilità a SLI, attività diffusante o unilateralmente lenta
6	46 pz pediatrici con DM e crisi epilettiche	23 P; 22 M; 20 G,	1 s. di West	28 pz con RdF lento; 8 pz con polimorfismi inermittenti lenti; 16 pz con scariche epilettiformi focali, 2 pz generalizzate; 5 pz con complessi PO; 5 pz con IPSA intermittente; 3 pz con SB
2	23 pz pediatrici con DM ed epilessia (16 refrattaria e 7 non refrattaria)	16 pz con epilessia refrattaria: 10 SE FR; 5 P; 3 G TC; alcuni pz con M, T e spasmi. 17 pz con epilessia non refrattaria: 4 P; 2 M; 1 T.	9 s. di Lennox-Gastaut, 2s. di West, 10 s. di SE FR	15 pz con P-O focali; 10 pz con anomalie multifocali; 17 pz con RdF lento; 9 pz con P-O lente, 7 pz con anomalie gravi del RdF; 3 pz con RdF focalmente ridotto
21	22 pz pediatrici con DM ed epilessia	5 G; 10 P; 6 TC; 11 M, 5 A	7 s. di Lennox-Gastaut, 3 s. mioclonica severa dell'infanzia, 1 s. di Doose, 1 s. di Landau-Kleffner	onde aguzze generalizzate, attività parossistiche rapide, onde aguzze focali, poliP-O generalizzati, SE in sonno

FR = farmaco resistente; pz = pazienti; DM = disordine mitocondriale; DCRM = deficit di catena respiratoria mitocondriale; P = crisi parziali; T = crisi toniche; TC = crisi tonico cloniche; G = crisi generalizzate; M = crisi miocloniche; AT = crisi atoniche; A = assenza; SE = status epilettico; SB = suppression burst; IPSA = ipsaritmia; RdF = ritmo di fondo; SLI = stimolo luminoso intermittente; P-O = punta-onda; CI = deficit complesso I catena respiratoria mitocondriale; CII = deficit complesso II catena respiratoria mitocondriale; CIII = deficit complesso III catena respiratoria mitocondriale; CIV = deficit complesso IV catena respiratoria mitocondriale; CV = deficit complesso V catena respiratoria mitocondriale; PDH = deficit enzimatico di piruvato deidrogenasi; RFLP = restriction fragment length polymorphism

TAB. III. Principali studi pubblicati in letteratura sui quadri epilettici nelle mitocondriopatie (parte seconda).

Riferimenti bibliografici	RM encefalo	Tipo di deficit enzimatico mitocondriale	Caratteristiche genético-molecolari
4	Eseguita in 55 pz: 8 pz con RM negativa, 30 pz con atrofia cerebrale progressiva, 16pz con atrofia localizzata, 20 pz con anomalie dei gangli della base, 12 pz con anomalie cerebellari; Spettroscopia eseguita in 10 pz: in 5 pz picco lattati su gangli della base e cervelletto	16 deficit multipli, 14 CIV, 13 CI, 2 CII e CIII, 2 COQ10	10 pz con deplezione mtDNA; Mutazioni mitocondriali: 6 pz con mutazione MT-AP6, 2 pz con mutazione MT-ND3, 1 pz con mutazione MT-ND5, 1 pz con mutazione MT-MTL1; Mutazioni nucleari: 5 pz con mutazione POLG1, 2 pz con mutazione SDH-1, 2 pz con mutazione CABP1, 3 pz con mutazione PEO1
5	34 pz con atrofia corticale diffusa, 18 pz con gangli della base, 6 pz con talamo, 9 pz con cervelletto, 10 pz con tronco-encefalo, 3 pz con distrofia sostanza bianca; Spettroscopia eseguita in 30 pz: in 25 pz picco lattati	35 CI, 11 CIV, 1 CII, 1 CI e CIV	
19	1 negativo, 5 lesioni simmetriche cerebrali, cerebellari e gangli della base, 5 anomalie del segnale sottocorticale, 6 atrofia neocorteccia	2CII, 4CIV, 1CV, 2 multipli, 1 piruvatocarbossilasi, 7 PDH	Mutazione puntiforme mtDNA A8344G, A3243G e T8993G
6	28 pz con lesioni extracorticali, 26pz con atrofia diffusa, 16 pz con anomalie di segnale		Mutazione puntiforme mtDNA T8993G non meglio specificato in quanti pazienti
2	Eseguita in 8 pz con epilessia refrattaria: 3 pz con anomalie gangli della base e talamo, 2 pz con ipoplasia corpo calloso; eseguita in 3 pz con epilessia non refrattaria: anomalie gangli della base e sostanza bianca, ipoplasia corpo calloso	10/16 CI, 11/16 CII, 3/16 CIV; 3/7CI, 3/7CII, 1CIV	2 pz con anomalie mtDNA, 1 pz con, 1 pz con polimorfismo NARP mutazione locus MTRP1#8993, 1 pz con RFLP mutazione MERRF locus #8344
21	5 pz con atrofia corticale diffusa	7 CI, 1CIV, 2 PDH, 1 CI e PDH	

Mitochondrial myopathy encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)

Questa sindrome è caratterizzata da acidosi lattica ed episodi di simil-stroke.

Può essere causata da mutazioni del mtDNA di cui la più frequente è la mutazione del gene *mitochondrial transfer RNA for leucine* (MTTL1). Il fenotipo di questa mutazione è molto variabile e tra i sintomi che si possono osservare troviamo epilessia, sordità, encefalopatia, oftalmologia progressiva esterna, miopatia prossimale, gastroenteropatia, vomito ciclico, infertilità e neuropatia periferica. La semiologia delle crisi dipende principalmente dalla zona dell'encefalo in cui è intercorso l'episodio simil-ischemico che è frequentemente a carico dei lobi temporali e occipitali. In uno studio con un'ampia casistica (110 individui) di pazienti con MELAS è stata registrata un'incidenza di crisi epilettica pari 96% con una ampia variabilità della tipologia di crisi: crisi focali, generalizzate, assenza, crisi motorie, visive e temporali, status epilettico e crisi miocloniche meno frequenti rispetto alla MERRF¹⁸.

SINDROMI POLG CORRELATE

Il gene POLG codifica per la subunità della DNA polimerasi mitocondriale, l'enzima che replica il mtDNA. Le mutazioni a carico del mtDNA possono essere di tipo qualitativo (delezioni puntiformi e multiple di DNA) o di tipo quantitativo (deplezioni). Il fenotipo correlato a mutazioni del gene POLG è rappresentato da una vasta gamma di sintomi che vanno dall'associazione con l'atassia ed epilessia al parkinsonismo, all'oftalmoplegia esterna progressiva (PEO) fino a quadri sindromici come nella sindrome di Alpers. Nelle mutazioni genetiche specifiche del gene POLG che possono essere associate a sindrome di Alpers sono stati descritti di recente quadri di epilessia parziale continua, a prognosi estremamente infausta¹⁸. Nella sindrome di Alpers è stato descritto con una certa frequenza un pattern elettroencefalografico caratterizzato da complessi punta-onda al alto voltaggio nelle regioni anteriori¹⁷.

La "*Mitochondrial spinocerebellar ataxia and epilepsy*" (MSCAE) è una sindrome ad esordio giovanile che si manifesta con atassia spinocerebellare, neu-

ropatia periferica ed epilessia. Spesso si associa ad insufficienza epatica che può essere primitiva o, più frequentemente, secondaria all'assunzione di acido valproico. Tale sindrome si presenta o con atassia o con epilessia, anche se quasi tutte le persone che sopravvivono manifesteranno un'atassia, mentre solo l'80% svilupperanno epilessia. Questo dato è ancora parzialmente interpretabile, in quanto alcuni pazienti con un esordio di un quadro clinico atassico, possono sviluppare un'epilessia improvvisa e fatale dopo i trent'anni. Sono numerose le mutazioni del gene POLG che possono causare MSCAE, di cui le più comuni sono c. 1399 G>A (p.A467T) e c. 2243 G>C (p.W748S). L'epilessia è il quadro clinico d'esordio in circa il 65% dei casi, ed inizia con una semiologia da riferire a crisi a partenza dal lobo occipitale, ossia manifestazioni luminose colorate e vacillanti, perdita puntiforme di campo visivo, ristagno o oculocloni, dismorfopsie, micro/macropsie, spesso associati con cefalee e/o emesi. Crisi focali semplici refrattarie alla terapia, con sintomi visivi in un emicampo si manifestano giornalmente per settimane o anni nel 50% dei casi. Non sono infrequenti le crisi cloniche focali o miocloniche, che interessano braccia, spalla, collo e/o capo, evolvendo frequentemente in stato epilettico motorio focale. L'EEG intercritico può evidenziare in questi casi soli rallentamenti ritmici e focali posteriori controlaterali od occipitali¹⁷. Più del 90% dei pazienti manifestano crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate¹⁷⁻²¹.

TERAPIA

L'epilessia nei pazienti con malattia mitocondriale può essere molto complessa da gestire. È importante identificare precocemente i disordini di deficit di Coenzima Q10 in quanto, questo è l'unico vero disordine mitocondriale trattabile²². In tutti gli altri casi ci si limita alla terapia sintomatica. Il valproato di sodio è utilizzato in molti tipi di crisi parziali e generalizzate, anche se può peggiorare i sintomi della malattia mitocondriale^{23 24}. Individui ad alto rischio di tossicità da valproato sono pazienti con mutazioni del gene POLG in cui il farmaco può causare una insufficienza epatica fatale fulminante. Per questa ragione è consigliabile evitare la somministrazione

di acido valproico in pazienti con forte sospetto di malattia mitocondriale. Se tuttavia il valproato deve essere somministrato a causa di una epilessia refrattaria ad altri farmaci antiepilettici, è possibile attuare un cotrattamento profilattico con L-carnitina che ne riduce gli effetti avversi²⁵. Il levetiracetam è la prima scelta per le mioclonie nella sindrome MERRF mentre la lamotrigina può avere effetto neuroprotettivo²⁶. Uno studio in individui affetti da MELAS con la mutazione 3243A>G ha dimostrato che l'arginina può ridurre in frequenza e severità gli episodi di stroke-like²⁷. Un altro studio in pazienti con sindrome di Kearns-Sayre e lesioni della sostanza bianca con deficit di folati, ha dimostrato che un supplemento di acido folico può dare un beneficio sintomatico. Il ruolo di vitamine e di altri supplementi nutrizionali non è ben chiaro in quanto non è stato testato in alcun trial clinico²⁸. Per quanto riguarda la dieta chetogena, gli studi preclinici lasciavano prevedere un'efficacia del trattamento in alcune malattie mitocondriali, in partico-

lare, negli individui con delezioni eteroplasmiche di mtDNA²⁹. Tuttavia i successivi studi clinici hanno invece presentato dati controversi sulla sua efficacia terapeutica. Da un lato i primi studi evidenziavano l'efficacia della terapia nei pazienti con deficit del piruvato deidrogenasi accompagnati poi da studi più recenti che invece aprivano le prospettive terapeutiche a condizioni epilettiche in pazienti con altri differenti deficit enzimatici mitocondriali (Tab. IV)³⁰.

CONCLUSIONI

Le malattie mitocondriali sono difficili da diagnosticare, in quanto la loro variabilità clinica è molto ampia^{32 33}. Robert K. Naviaux suggeriva di porre il sospetto diagnostico di malattia mitocondriale ogni qualvolta sono coinvolti tre o più organi. La gestione dell'epilessia in questi soggetti non può prescindere dall'accurata valutazione del quadro clinico correlato alla patologia sottostante.

TAB. IV. Principali studi pubblicati in letteratura sul trattamento delle epilessie nelle malattie mitocondriali.

Riferimenti bibliografici	Caratteristiche studio	Risultati studio
4	Monoterapia antiepilettica nel 5% dei pz; 95% dei pz trattati con una media di 4 farmaci antiepilettici contemporaneamente o in successione; 25 pz con ac.valproico	Beneficio non meglio specificato sulle crisi in alcuni pazienti
5	48 pz trattati con cocktail mitocondriale (COQ10, complesso vit. B-C-E ed L-carnitina) con una risposta positiva con beneficio clinico nel 75% dei pz valutati	Utilizzata in 24 pz: 12/24 pz trattati sono diventati seizure free, 2/24 pz hanno avuto una riduzione delle crisi del 90%, 6/24 pz hanno avuto una riduzione delle crisi < del 50%
6	25 pz trattati con cocktail mitocondriale (CoQ10, complesso vit B-C), 12 pz con acido valproico; usata una media di due farmaci antiepilettici a paziente con un massimo di sei farmaci utilizzati nello stesso pz; riduzione delle crisi a 1 anno del 100% in 4 pz, del 75-99% in 5 pz, del 50-74% in 5 pz, del 25-49% in 5 pz, <25% in 8 pz	Nessuno
2	Farmaci Antiepilettici standard utilizzati in tutti i pazienti; in 2 pz innesto di stimolatore vagale: in un pz diminuzioni crisi del 50% e nell'altro nessun effetto	Utilizzata in 1 pz con risoluzione crisi
21	in tutti i pz prescritto cocktail mitocondriale (CoQ10, L-carnitina, riboflavina e multivitaminine: miglioramento cognitivo, motorio e del benessere generale in 8 pz	Utilizzata nei 3 pz con deficit di PDH senza alcun beneficio

Legenda

pz = pazienti; CoQ10 = coenzima Q 10; FR = farmaco resistente; PDH = piruvato deidrogenasi

Nelle encefalopatie aspecifiche associate ad epilessia, specialmente nelle forme ad esordio precoce, è essenziale escludere il prima possibile il sospetto diagnostico di deficit della catena respiratoria mitocondriale in quanto queste costituiscono forme cliniche per le quali esistono, pur se con notevoli limitazioni, possibili prospettive terapeutiche (es. CoQ10, dieta chetogena, L-carnitina, cocktails polivitaminici)^{31 32 34 35}. Bisogna essere, tuttavia, consci

che, a parte poche eccezioni, gli interventi terapeutici oggi disponibili possono tutt'al più contribuire a un controllo più o meno transitorio degli episodi critici senza incidere in maniera rilevante sulla progressione della malattia sottostante. Nuovi *trials* clinici sono necessari per approntare nuove strategie terapeutiche che possano influenzare in maniera più efficace il decorso delle malattie mitocondriali e delle manifestazioni epilettiche correlate.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Debray FG, Lambert M, Chevalier I, et al. *Long-term outcome and clinical spectrum of 73 paediatric individuals with mitochondrial diseases*. *Pediatrics* 2007;119:722-33.
- ² Khurana DS, Salganicoff L, Melvin JJ, et al. *Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies*. *Neuropediatrics* 2008;39:8-13.
- ³ Parikh S, Cohen BH, Gupta A, et al. *Metabolic testing in the pediatric epilepsy unit*. *Pediatr Neurol* 2008;38:191-5.
- ⁴ El Sabbagh S, Lebre A-S, Bahi-Buisson N, et al. *Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders*. *Epilepsia* 2010;51:1225-35.
- ⁵ Lee YM, Kang HC, Lee JS, et al. *Mitochondrial respiratory chain defects: Underlying etiology in various epileptic conditions*. *Epilepsia* 2008;49:685-90.
- ⁶ Lee HF, Chi CS, Tsai CR, et al. *Epileptic seizures in infants and children with mitochondrial diseases*. *Pediatric Neurology* 2011;45:169-74.
- ⁷ Calvo SE, Tucker EJ, Compton AG, et al. *High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency*. *Nat Genet* 2010;42:851-8.
- ⁸ Rahman S, Poulton J. *Diagnosis of mitochondrial DNA depletion syndromes*. *Arch Dis Child* 2009;94:3-5.
- ⁹ Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, et al. *Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features*. *Epilepsia* 2009;50:1596-607.
- ¹⁰ Taanman JW, Rahman S, Pagnamenta AT, et al. *Analysis of mutant DNA polymerase gamma in patients with mitochondrial DNA depletion*. *Hum Mutat* 2009;30:248-54.
- ¹¹ De Vries DD, van Egelen BG, Gabreels FJ, et al. *A second missense mutation in the mitochondrial ATPase6 gene in Leigh's Syndrome*. *Ann Neurol* 1993;5:391-8.
- ¹² Bindoff LA, Engelsens BA. *Mitochondrial diseases and epilepsy*. *Epilepsia* 2012;53(Suppl.4):92-7.
- ¹³ Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai B. *Kainic acid-induced seizures produce necrotic, not apoptotic, neurons with internucleosomal DNA cleavage; implications for programmed cell death mechanisms*. *Neuroscience* 2000;98:41-53.
- ¹⁴ Bindokas VP, Lee CC, Colmers WF, et al. *Changes in mitochondrial function resulting from synaptic activity in the rat hippocampal slice*. *J Neurosci* 1998;18:4570-87.
- ¹⁵ Liang LP, Ho YS, Patel M. *Mitochondrial superoxide production in kainate-induced hippocampal damage*. *Neuroscience* 2000;101:563-70.
- ¹⁶ Mastrangelo M, Celato A, Leuzzi V. *A diagnostic algorithm for the evaluation of early onset genetic-metabolic encephalopathies*. *Eur J Pediatric Neurol* 2012;16:179-91.
- ¹⁷ Visser NA, Braun KP, Leijten FS, et al. *Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations*. *J Neurol* 2011;258:218-22.
- ¹⁸ Hirano M, Di Mauri S. *Primary mitochondrial diseases*. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers 1997, pp. 2563-70.
- ¹⁹ Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, et al. *Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders*. *Neurology* 2001;56:1340-6.
- ²⁰ Bernier FP, Boneh A, Dennett X, et al. *Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children*. *Neurology* 2002;59:1406-11.
- ²¹ Kang HC, Kwon JW, Lee YM, et al. *Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: diagnostic approaches and epileptic phenotypes*. *Childs Nerv Syst* 2007;23:1301-7.
- ²² Rahman S, Clarke CF, Hirano M. *176th ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of Coenzyme Q10 deficiency*. *Neuromuscul Disord* 2012;22:76-86.
- ²³ Lin CM, Thajeb P. *Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA*. *Metab Brain Dis* 2007;22:105-9.

- ²⁴ Chabrol B, Mancini J, Chretien D, et al. *Valproate-induced hepatic failure in a case of cytochrome c oxidase deficiency*. Eur J Pediatr 1994;153:133-5.
- ²⁵ Lheureux PE, Hantson P. *Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity*. Clin Toxicol (Phila) 2009;47:101-11.
- ²⁶ Mancuso M, Galli R, Pizzanelli C, et al. *Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome*. J Neurol Sci 2006;243:97-9.
- ²⁷ Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. *MELAS and L-arginine therapy*. Mitochondrion 2007;7:133-9.
- ²⁸ Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, et al. *Treatment for mitochondrial disorders*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD004426.
- ²⁹ Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, et al. *Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells*. Ann Neurol 2004;5:662-9.
- ³⁰ Falk RE, Cederbaum SD, Blass JP, et al. *Ketonic diet in the management of pyruvate dehydrogenase deficiency*. Pediatrics 1976;58:713-21.
- ³¹ Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. *Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects*. Epilepsia 2007;48:82-8.
- ³² DiMauro S, Mancuso M, Naini A. *Mitochondrial encephalomyopathies: therapeutic approach*. Ann N Y Acad Sci 2004;1011:232-45.
- ³³ Finsterer J. *Mitochondriopathies*. Eur J Neurol 2004;11:163-86.
- ³⁴ Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, et al. *Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets*. Neurology 1997;49:1655-61.
- ³⁵ Chinnery PF, Turnbull DM. *Clinical features, investigation, and management of patients with defects of mitochondrial DNA*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:559-63.

CORRISPONDENZA

Vincenzo Leuzzi, Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712282 - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it