



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Programa de Epilepsia &
Electroencefalografía



Red de Salud
UC • CHRISTUS



Centro de Referencia
Nacional En Epilepsia
Hospital Sótero del Río



Boletín Rotación Epilepsia y EEG

Caso Clínico y Epilepsia en Preguntas

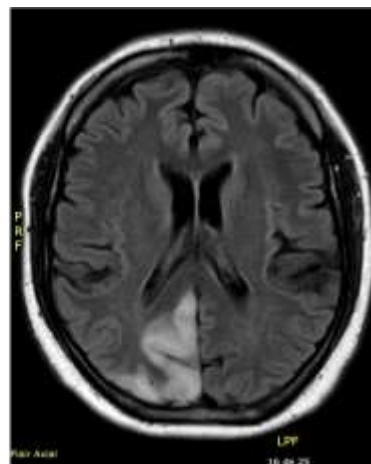
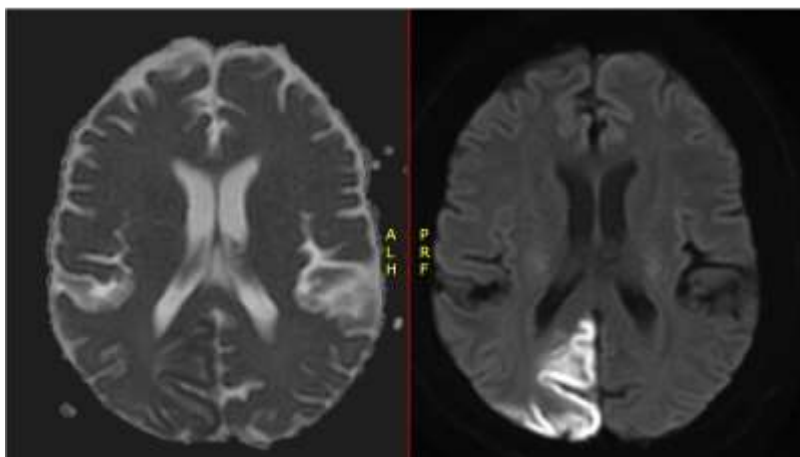
Autora: Dra. Francisca Ibar

Editor: Dr. Reinaldo Uribe

Caso Clínico

Hombre de 39 años, sin antecedentes mórbidos previos, hermano con distrofia de Becker. Debutó con un síndrome vestibular agudo asociado a cefalea periocular derecha, pulsátil, no ictal, de intensidad numérica hasta 8/10. Ante ausencia de otros hallazgos, fue interpretado como vértigo periférico y dado de alta con tratamiento sintomático. Por persistencia del cuadro y ante aparición de defecto de campo visual izquierdo, se estudió ambulatoriamente con resonancia magnética de encéfalo, que informó infarto occipital derecho. Se hospitalizó para estudio etiológico, sin hallazgos en estudio de vasos ni

en estudio de fuente embólica. Destacó TSH menor a 0.005 mUI/mL. Evolucionó con clonías abdominales, mínima paresia crural izquierda y levitación de extremidad superior izquierda. El electroencefalograma (EEG) mostró frecuente actividad epileptiforme interictal focal en el área de la lesión. Presentó además crisis tónica generalizada de 5 minutos de duración autolimitada, se inició tratamiento con levetiracetam (LEV) 1 g cada 12 horas (con carga 2 g). Se realizó RM encéfalo, destacando las siguientes imágenes seleccionadas de cortes axiales ponderados en T2 (columna: 1º DWI, 2º ADC y 3º FLAIR):



Preguntas

1. ¿Cuáles son los pilares para plantear una patología mitocondrial en el paciente recién expuesto?

- a) Stroke like + encefalopatía + crisis epiléptica + acidosis láctica
- b) Stroke like + encefalopatía + estado epiléptico o demencia + miopatía
- c) Encefalopatía + miopatía + psicosis + crisis epiléptica
- d) a y c son correctas
- e) Todas son correctas

2. ¿Qué características imagenológicas de una RM podría orientar a una enfermedad mitocondrial, por sobre un infarto cerebral?

- a) La morfología y evolución temporal diferente a las lesiones isquémicas.
- b) El compromiso selectivo cortical en secuencia difusión.
- c) Infartos multifocales sin correlación con territorios vasculares.
- d) Todas son correctas
- e) Ninguna es correcta

3. ¿Cuáles de las características son patognomónicas de un EEG de enfermedades mitocondriales?

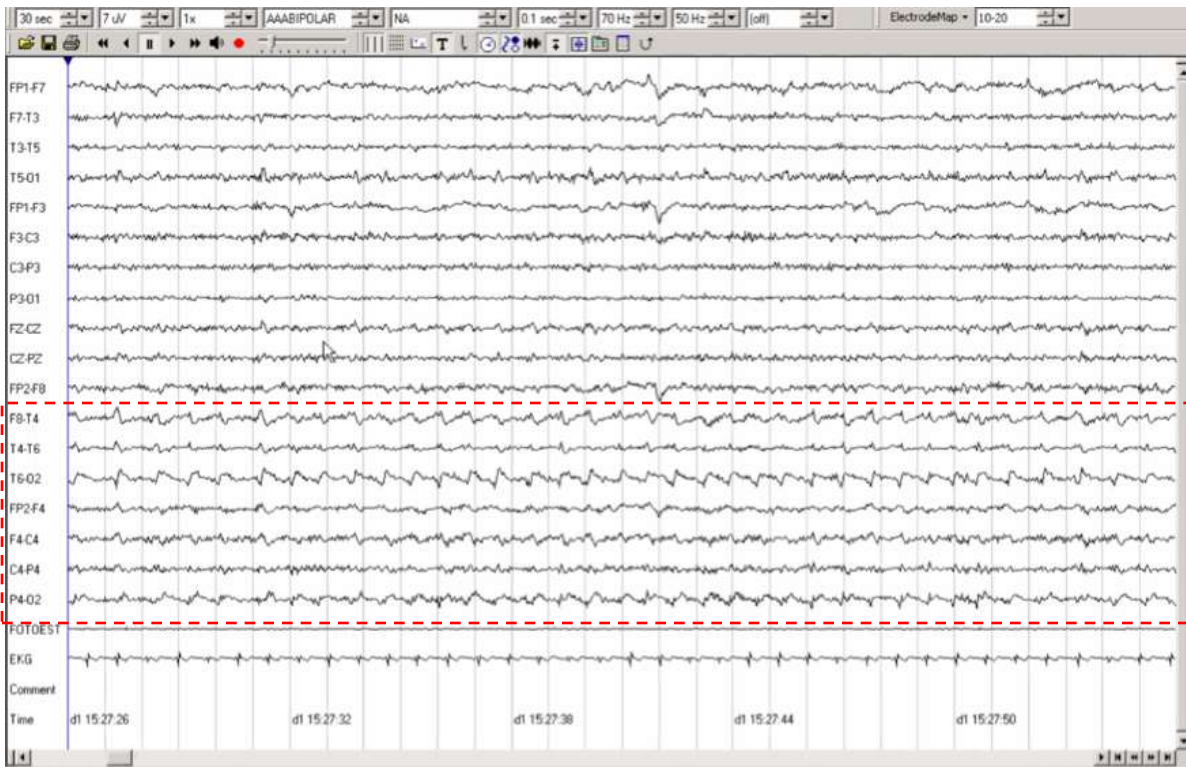
- a) Descargas Periódicas Generalizadas
- b) Descargas Periódicas Lateralizadas
- c) Patrón tipo extreme Delta-Brush, similar al encontrado en las encefalitis anti r-NMDA
- d) Cualquiera de estos patrones es correcto
- e) Ninguna de las anteriores es correcta

Evolución

Por sospecha de mitocondriopatía, se complementó estudio con líquido cefalorraquídeo (LCR) que resultó normal. Ácido láctico que resultó en 2.2 mmol/L; dado acidosis láctica, se inició tratamiento con carga intravenosa de L - arginina (25 g en 1 hora, luego 25 g diarios, para posteriormente pasar a administración vía oral), L - carnitina, coenzima Q10. En control de EEG se informó descargas epileptiformes con patrón periódico lateralizado, ajustándose fármacos, hasta lograr ausencia de eventos comiciales y hemianopsia izquierda con fenómeno de Riddoch. Fue dado de alta con LEV 3 g y clobazam (CLB) 20 mg cada día, para

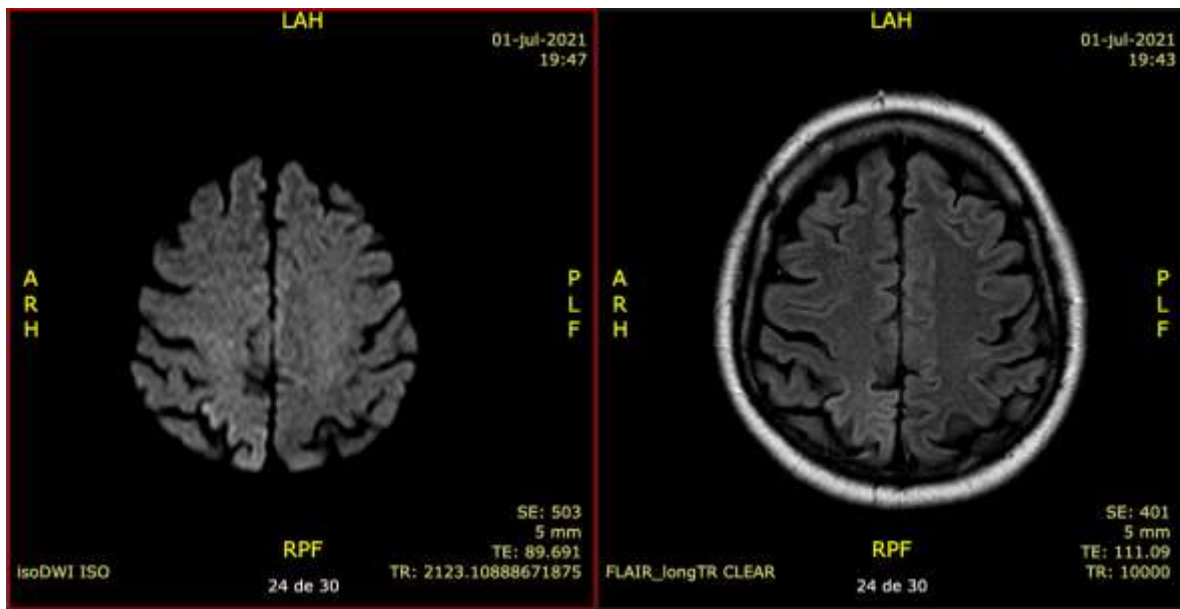
continuar tratamiento y estudio ambulatorio, destacando un estudio genético para enfermedades mitocondriales negativo.

El paciente consultó meses después por presentar 7 días de parestesias recurrentes autolimitadas en extremidad inferior izquierda, con marcha rápida de distal a proximal de 20 segundos de duración, que se repetía varias veces al día en forma estereotipada, además familiares lo describieron bradipsíquico. Al examen hemianopsia izquierda y paresia facial central izquierda leve. Se obtuvo el siguiente EEG portátil.



Se describió presencia de patrón rítmico delta con puntas intercaladas, inicialmente sólo en zona centro parieto temporales derechas para posteriormente

mostrar evolutividad espacial hacia el otro hemisferio. Imagenológicamente con la siguiente RM, con hiperintensidad cortical parieto-occipital:



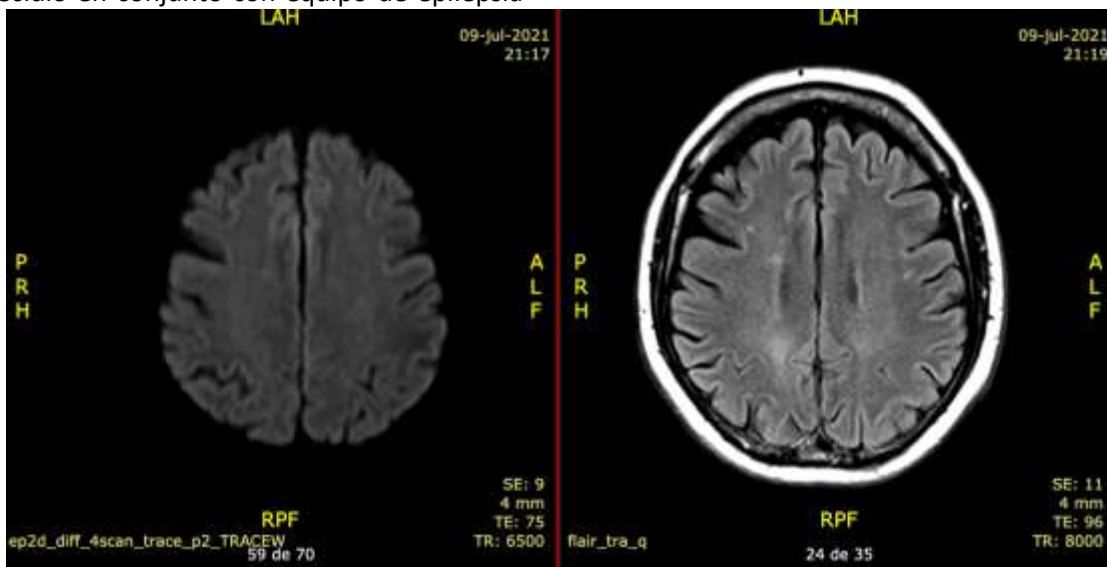
Se cargó con fenitoína (PHT) sin respuesta electro clínica (destacando correlato clínico de hemianopsia izquierda y presencia de síntomas positivos como

destellos), pese a estar con 3 fármacos antiepilépticos (FAEs). Se decidió monitoreo continuo EEG, que se muestra a continuación:



Siendo informado como estado epiléptico focal parieto-central derecho. Se realizó nueva carga con LEV y se agregó lacosamida (LCM) 50mg c/12 hrs, sin cambios significativos. Ante falta de respuesta se decidió en conjunto con equipo de epilepsia

iniciar fenobarbital (PB) 100 mg 1 cada día. Paciente evolucionó en forma favorable, con regresión de síntomas visuales, sin fenómenos positivos ni déficit de campo, con las siguiente RM de control:



Al momento del alta el paciente se encontraba con indicación de los siguientes FAEs: LEV, CLB, PHT, LCS y PB. Por alta sospecha de MELAS, L-arginina, bicarbonato,

L-carnitina y coenzima Q10. En seguimiento con endocrinología y manejo con tirozol. Suplementos vitamínicos con riboflavina y tiamina.

Comentario:

Las enfermedades mitocondriales, están fisiopatológicamente relacionadas con los tejidos que más energía requieren para funcionar, por este motivo los tejidos más afectados son principalmente los sistemas nervioso y muscular. MELAS, acrónimo de encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares al ictus (Stroke Like).

En el caso recién expuesto, es planteable una mitocondriopatía, dado por un lado el grupo etario, el estado neurológico indemne previo y ausencia de factores clásicos de enfermedad cerebrovascular, descartándose de igual forma etiología vascular. Posteriormente y de relevancia fundamental para considerar otras posibilidades diagnósticas, fue el resultado de la RM, en la que destacó hiperintensidad en difusión (T2-DWI), con concordante restricción en secuencias de coeficiente de difusión aparente (T2-ADC), que no contaban con un patrón vascular evidente y que posteriormente el curso de progresión no se asemejó a la de los infarto. Para complementar el diagnóstico: la presencia de acidosis láctica (tanto en sangre como en LCR) se observa en la mayoría de los trastornos mitocondriales. Otro examen de alta utilidad es el estudio histológico con tinción tricrómica de Gomori en la biopsia muscular que puede mostrar el patrón típico de fibras rojas irregulares o rasgadas (FRR), por el momento no realizada a nuestro paciente. Con respecto a la positividad de las pruebas genéticas estas son de baja sensibilidad y dependen en gran medida de que genes se estudien debido principalmente a que la cantidad de alteraciones del ADN mitocondrial es diferente en los tejidos. Por lo tanto, para las pruebas genéticas puede ser útil agregar estudio genético de otros tejidos,

por ejemplo: músculo. Incluso si a pesar de ello todos los estudios continúan negativos pero la sospecha clínica igual es elevada, se puede considerar realizar un Exoma completo, que corresponde al estudio de la parte funcional del genoma.

A continuación, se añaden las variantes estudiadas en el panel (obtenido de SINFEX Red UC Christus), que se realiza sólo con muestra de sangre e hisopado de mucosa oral, por lo que un examen negativo, no descarta la patología.

Tabla 1. Variantes estudiadas:

	Nomenclatura tradicional	Nomenclatura HGVS
MELAS	A3243G *	m.3243A>G
	A3252G	m.3252A>G
	C3256T	m.3256C>T
	A3260G	m.3260A>G
	T3271C	m.3271T>C
	T3291C	m.3291T>C
MERRF	A8344G *	m.8344A>G
	T8356C	m.8356T>C
	G8361A	m.8361G>A
	G8363A	m.8363G>A

* Variantes frecuentes

La mayoría de los tipos de crisis pueden ocurrir en la enfermedad mitocondrial, incluyendo generalizadas, convulsiones mioclónicas, convulsiones atónicas y tónicas, tónico-clónicas generalizadas y parciales simple y compleja (según la clasificación antigua). Se ha descrito en las enfermedades mitocondriales una predilección occipital, que se puede ver radiológica y en el EEG de nuestro paciente.

En ausencia de tratamientos que modifiquen la enfermedad, el foco está en tratar los síntomas, siendo fundamental el uso de FAE, se ha estudiado un beneficio potencial del levetiracetam y de la lamotrigina. Así también es importante evitar el ácido valproico, que se ha asociado estrechamente a toxicidad y posterior disfunción mitocondrial. Por otro lado, se recomiendan: vitaminas, ubiquinonas (Coenzima Q10), aminoácidos (L-arginina) y transportadores de ácidos grasos (L-

carnitina), medidas que fueron llevadas a cabo con nuestro paciente caso.

El pronóstico de la mayoría de las enfermedades mitocondriales, resulta en un

deterioro neurológico en la adolescencia o en la edad adulta temprana. La evolución es implacablemente progresiva.

Referencias

1. Bersano, A., Kraemer, M., Burlina, A. et al. Heritable and non-heritable uncommon causes of stroke. *J Neurol* 268, 2780–2807 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09836-x>
2. Bindoff, L. A., & Engelsen, B. A. (2012). Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia*, 53, 92–97. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03618.x>
3. Gibbs JE, Walker MC, Cock HR. (2006) Levetiracetam: antiepileptic properties and protective effects on mitochondrial dysfunction in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 47:469–478.
4. Shamima Rahman, *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012, 54: 397–406 DOI: 10.1111/j.1469-8749.2011.04214.x
5. A. Lim, R.H. Thomas / *European Journal of Paediatric Neurology* 24 (2020) 47e52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.12.021>
6. Sanjiban Chakrabarty, *Journal of Neurology* (2021) 268:2192–2207. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10390-9>
7. <https://appsinfex.ucchristus.cl/Sinfex/#/list>

Respuestas

1. A
2. D
3. E

Epilepsia en Preguntas

¿Podría reemplazar la Resonancia Magnética (RM) al electroencefalograma (EEG) en el diagnóstico del estado epiléptico?

La mitad de los pacientes con estado epiléptico (EE) muestran cambios en la corteza cerebral, en las imágenes ponderadas en T2 como la difusión (DWI) y con supresión de líquido ceforraquídeo (FLAIR o FLuid-Attenuated Inversion Recovery). Se ha estudiado que la razón de estos cambios es secundario a un aumento de la demanda metabólica de los tejidos ictales, produciéndose una hipoperfusión regional compensadora y con ello fenómenos de difusión de agua en las zonas afectadas similar a lo que ocurre en los infartos.

La actividad epiléptica sostenida y el flujo sanguíneo regional, no logra ser suficiente para mantener la hiperexcitabilidad neuronal; por lo que el ciclo culmina con hipoxia, acidosis láctica y fallo de la bomba de sodio / potasio, con el secundario edema citotóxico que implica, similar a lo que ocurre en los infarto.

¿Cuál podría ser su utilidad clínica de lo expuesto anteriormente?

Pareciera que fisiopatológicamente existe un sustento lógico y confiable, sin embargo, en la práctica, el EEG entrega una mayor comodidad con respecto a evitar el traslado del paciente que de por sí está grave. Sin embargo, aunque no tan práctica, la RM ha avanzado velozmente en pocos años y es considerada en algunas investigaciones como “menos subjetiva que el electroencefalograma”, ya que éste último requiere de más especialización y de una curva de aprendizaje más larga y más compleja que las imágenes. La RM está progresivamente más disponible y finalmente, está el hecho de que en ocasiones un EEG puede no ser tan concluyente y puede ser difícil especificar con seguridad la naturaleza interictal versus ictal, cosa que poco a poco los estudios más actuales van asegurando que si es posible de distinguir con una DWI. Sin embargo, aún falta estandarización de los hallazgos imagenológicos y criterios más claros para el diagnóstico, gran parte de ello, es debido a la gran dispersión en los estudios con incidencia de cambios en la resonancia magnética peri-ictal que varían entre el 4,6% y el 29,4%. En conclusión pareciera que aún es más disponible, sustentable, cómodo, sensible y específico el EEG por sobre la RM, aunque, ya es posible considerar a la segunda como un examen complementario en un paciente con EE.

Referencias

1. Gelisse P, Genton P, Crespel A, Lefevre PH. Will MRI replace the EEG for the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus, especially focal? Rev Neurol (Paris). 2021 Apr;177(4):359-369. doi: 10.1016/j.neurol.2020.09.005. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33487411.
2. Jennifer A Williamsa, Peter Bedea, Colin P Dohertya. An exploration of the spectrum of peri-ictal MRI change; a comprehensive literature review. Seizure 50 (2017) 19–32. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.05.005>