

## ACIDOSIS LÁCTICA CONGÉNITA Y EPILEPSIA. PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LITERATURA.

Braz María (1); Salazar María (1); Tafur Carlos (1);  
Jaimes Víctor (2); Cañizales Elizabeth (3)

Recibido: 31-01-10  
Aceptado: 01-06-11

### RESUMEN:

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) se definen como enfermedades hereditarias, la mayoría de carácter autosómico recesivo, causadas por mutaciones que afectan la estructura o función de una proteína, lo que provoca la alteración de una vía metabólica, con acumulación de metabolitos en tejidos y fluidos biológicos, con la consecuente alteración de la bioquímica intracelular. La diversidad de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada. Es importante enfatizar que la mayoría de los pacientes presentan disfunción neurológica, que se manifiesta desde edades tempranas. Se presenta el caso de un preescolar masculino de 2 años de edad, con antecedente de hipotonía desde el nacimiento y epilepsia resistente a tratamiento desde los 4 meses, con episodios de descompensación de su cuadro neurológico (status convulsivo) desencadenados por cuadros infecciosos y con detención importante del neurodesarrollo, que se mantienen hasta la actualidad. La persistencia de acidosis metabólica descompensada, con hiato aniónico y lactato elevados en plasma orientan hacia la posibilidad diagnóstica de un EIM. Estudios complementarios reportan una relación lactato/piruvato pre y postprandial elevadas y lactato presente en cifras elevadas en líquido cefalorraquídeo, determinado por cromatografía de ácidos orgánicos. La resonancia magnética hace evidente la presencia de disgenesia cerebral: agenesia del cuerpo calloso, complejo paquigiria-polimicrogria. El cuadro clínico, las alteraciones bioquímicas y de neuroimágenes orientan hacia el diagnóstico de EIM: acidosis láctica primaria por probable enfermedad mitocondrial. **Palabras clave:** Error innato del metabolismo, epilepsia, lactato, piruvato, acidosis láctica primaria.

### SUMMARY:

#### CONGENITAL LACTIC ACIDOSIS AND EPILEPSY. CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Inborn errors of metabolism (IEM) are defined as inherited diseases, most of which are autosomal recessive, caused by mutations that affect the structure or function of a protein, which causes disruption of a metabolic pathway, with accumulation of metabolites in tissues and biological fluids and the consequent impairment of intracellular biochemistry. The diversity of these diseases derives, not only from the degree of involvement of the gene, but also from the type and function of the protein which synthesis is altered. It is important to emphasize that most patients have neurological dysfunction that initiates from an early age. We report the case of male child of a 2 years-old male child with a history of hypotonia at birth and treatment-resistant epilepsy since age 4 months, with episodes of neurologic decompensation (status epilepticus) triggered by infectious processes and important development delay. The persistence of decompensated metabolic acidosis, high anion gap and elevated lactate in plasma suggested the diagnosis of an IEM. Additional studies report a high pre-and postprandial lactate/pyruvate ratio and high lactate in cerebrospinal fluid by chromatography of organic acids. Magnetic resonance imaging evidenced the presence of cerebral dysgenesis, agenesia of the corpus callosum, pachygyria-polymicrogyria complex. The clinical, biochemical abnormalities and neuroimaging suggested the diagnosis of IEM: primary lactic acidosis, likely enzyme defect of mitochondrial respiratory disorder.

**Key words:** congenital error of metabolism, epilepsy, lactate, pyruvate, primary lactic acidosis.

### INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son considerados dentro del grupo de las enfermedades raras por su baja incidencia y por su forma de presentación (1). En ocasiones pueden manifestarse en el período neonatal. Dichas enfermedades son consecuencia de mutaciones del ADN que producen proteínas anómalas en las cuales la estructura proteica y por lo tanto la función están alteradas (2,3).

Las formas de presentación son muy variadas y van desde manifestaciones inespecíficas hasta síntomas cardiacos, hepáticos, digestivos, renales y hematológicos que pueden conducir al *exitus letalis*. De igual forma, existen EIM

que se manifiestan predominantemente con síntomas neurológicos como depresión del sensorio, epilepsia, hipotonía, dismorfias y malformaciones cerebrales (4-6).

Los errores innatos del metabolismo energético son aquellos en los que los síntomas se deben a la deficiente producción o utilización de la energía, bien sea por déficit enzimático o de otra naturaleza (7).

Algunos EIM energético se manifiestan por una acidosis láctica, es decir una acidosis metabólica en la que el principal componente aniónico es el lactato. En ausencia de procesos patológicos (infecciones, ejercicios, entre otros) el aumento sanguíneo del lactato con o sin acidosis es lo que se conoce como hiperlactacidemia (8,9). El ácido láctico que circula en el organismo es el producto final del metabolismo anaerobio de la glucosa, el cual se produce por reducción del piruvato mediante la acción de la Enzima Deshidrogenada Láctica (LDH). La procedencia de éste se reparte en varios sustratos anatómicos: hematíes, músculo esquelético, médula renal, piel, cerebro, intestino.

El ácido láctico se encuentra en el organismo esencialmente en forma de lactato. En el individuo normal, bien oxi-

- (1) Pediatra Puericultor. Residente II. Servicio de Neurología Infantil del Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño".  
e-mail: b\_marialaura@hotmail.com, marialaura31@gmail.com
- (2) Pediatra Puericultor, Neurólogo Infantil, Jefe del Servicio de la Unidad de Neuropediatría del Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño".
- (3) Pediatra Puericultor, Neurólogo Infantil, Especialista II Servicio de Neuropediatría del Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño".

Correspondencia:

María Braz. Servicio de Neurología Infantil Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Teléfonos: 0212- 4723181. Cel: 04149532920.

genado y perfundido, el lactato sanguíneo oscila entre 0,4 y 2,2mmol/L. En líquido cefalorraquídeo es considerado normal un valor < 1,8mmol/L, mientras que sus valores normales en orina varían según el grupo etario (niños: <115-120mmol/mol de creatinina; adultos: 13-19mmol/mol creatinina). El lactato circulante en condiciones normales es eliminado por el riñón (7).

Los términos *acidosis láctica e hiperlactacidemia* permiten definir una situación en la que los valores de ácido láctico en plasma son superiores a los considerados como normales. Generalmente, cuando el ácido láctico es mayor de 5-6mmol/L produce una acidosis metabólica, con hiato aniónico elevado. La patogenia de esta alteración puede obedecer a errores congénitos de la vía metabólica, relacionada directa o indirectamente con el lactato (7). Existen problemas metabólicos específicos a considerar en este respecto: trastorno en la síntesis del glucógeno, trastornos de la neoglucogénesis, alteraciones en el metabolismo del piruvato, los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial y los defectos del ciclo de los ácidos tricarbónicos (8,9).

Los principales EIM que cursan con acidosis lácticas primarias o congénitas son los que afectan el metabolismo energético y por lo tanto son incluidas dentro del grupo de las enfermedades mitocondriales.

La sospecha diagnóstica de un EIM con afectación del metabolismo energético, se presenta ante todo niño con hiperlactacidemia, especialmente si se acompaña de síntomas neurológicos de inicio temprano, como retardo en la adquisición de hitos madurativos del neurodesarrollo, hipotonía y epilepsia, entre otras manifestaciones clínicas sistémicas tales como falla de medro, episodios recurrentes de descompensación infecciosa o metabólica (1).

En pacientes con elevación del ácido láctico en plasma, se debe confirmar esta cifra repitiendo la prueba en condiciones basales. Una vez confirmada la hiperlactacidemia y se sospeche de un EIM, es necesario ampliar el estudio metabólico con nuevas determinaciones, dentro de las cuales se encuentran: función hepática, renal y cardíaca, equilibrio ácido-base, iones y glucosa. Adicionalmente, estudio de ácidos orgánicos y aminoácidos en orina y plasma, determinación de cuerpos cetónicos, glicemia, piruvato, relación lactato/piruvato en ayuno y postprandial, amonio sérico, hiato aniónico, amonio y acyl carnitinas. De igual forma, se debe realizar cromatografía de ácidos orgánicos en líquido cefalorraquídeo a fin de precisar la existencia de lactato en este fluido corporal (10,11).

El diagnóstico confirmatorio de los defectos de la cadena respiratoria requiere del estudio enzimático en diferentes tejidos (fibroblastos, tejido muscular) (9-11). En un tercer nivel se encuentran los estudios genéticos o moleculares que se realizan en sangre de la que se extrae el ADN leucocitario.

Desde el punto de vista terapéutico, el tratamiento se orienta a intentar favorecer la vía energética o potenciar vías metabólicas alternativas. Se han ensayado las dietas cetogénicas para el manejo de las convulsiones, así como la utilización de tiamina, coenzima Q, entre otros cofactores, a fin de

mejorar las función oxidativa mitocondrial (11-13).

### Caso clínico

Se presenta a preescolar masculino de 2 años de edad quien es evaluado en nuestro servicio al cuarto mes de vida, por presentar epilepsia de inicio temprano con crisis de semiología variable (crisis predominantemente mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas, focales motoras y focales con generalización secundaria) resistentes a tratamiento con múltiples fármacos anticonvulsivantes. Adicionalmente, episodios de descompensación neurológica (Status Convulsivo) precipitados por cuadros infecciosos recurrentes. Actualmente con afectación importante en el neurodesarrollo (retardo global). Antecedentes: producto de tercera gestación, segunda unión matrimonial, padres no consanguíneos. Movimientos fetales intensos y vigorosos en comparación con embarazos anteriores. Obtenido por parto vaginal, sin complicaciones. Durante el período neonatal presenta ictericia, ameritando fototerapia. Hipotonía desde el nacimiento (de causa no especificada para ese momento), la cual se mantiene hasta la actualidad. En el examen físico se observó: microcefalia, dismorfias menores dadas por: frente ancha, labios adelgazados y en arco de Cupido, narinas antevertidas, punta de nariz engrosada con puente nasal amplio, paladar ojival, hélix liso. Clinodactilia del quinto dedo bilateral. Hipotonía generalizada marcada a predominio axial con ausencia de sostén cefálico. No contacto ni seguimiento visual. Reflejos osteotendinosos exaltados III/IV. Escasa reactividad a estímulos externos.

Los diagnósticos al momento de su ingreso fueron: infección del sistema nervioso central a descartar, status convulsivo, trastorno motor hipotónico y EIM a descartar. Se realizan estudios metabólicos iniciales: determinación de equilibrio ácido-base, ácido láctico y piruvato pre y post prandial, encontrándose acidosis metabólica, sin cetosis y con hiato aniónico elevado, así como también elevación del lactato plasmático (5,2nmol/Lt). La relación lactato/piruvato pre y post prandial se encontraron elevadas. El análisis de ácidos orgánicos en líquido cefalorraquídeo reporto una elevación significativa del ácido láctico y del ácido 3OH butírico (determinación cualitativa). De igual manera, se realizó la determinación enzimática de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial en cultivo de fibroblastos de piel, los cuales fueron: Citrato Sintetasa (CS): 10,98 nmol/min/gr proteína (V.N= 11,00-29,00); Complejo I NADH Deshidrogenasa: 1454,41 nmol/min/gr proteína (V.N=515-1900,00); Complejo IV Citocromo C Oxidasa (COX): 64,05nmol/min/gr proteína V.N=16,00-48,00). Relación COX/CS: 5,83 (V.N: 1,45-3,13) valores por encima del rango de referencia considerado como normal.

La resonancia magnética cerebral reporta hallazgos de anomalías estructurales del sistema nervioso central: agenesia del cuerpo calloso, atrofia córtico/subcortical a predominio fronto temporal bilateral y complejo paquigiria-polimicrogiria. La evaluación genética reporto cariotipo normal XY. Los estudios electroencefalográficos han sido anormales, reportando el más reciente actividad paroxística focal

temporal izquierda con una actividad de base lenta y mal estructurada para la edad. Potenciales evocados auditivos evidencian hipoacusia neurosensorial y los potenciales visuales detectaron respuestas de la corteza visual inmaduras para la edad.

Considerando los síntomas del paciente: epilepsia refractaria de inicio temprano con crisis predominantemente mioclónicas, episodios recurrentes de descompensación neurológica (Status convulsivos, algunos de estos precipitados por procesos infecciosos), hipotonía y retardo en el desarrollo psicomotor, aunados a las alteraciones bioquímicas y de neuroimagen, se mantiene el diagnóstico de una alteración del metabolismo energético, particularmente orientado hacia una enfermedad mitocondrial. Aún cuando existen elevaciones discretas en las determinaciones enzimáticas del complejo IV y de la relación COX/CS (pudiendo tratarse de una sobreexpresión de los mismos), la elevada concentración de ácido láctico y 3OH-butírico en líquido cefalorraquídeo, además de las dismorfias y malformaciones estructurales del SNC (atrofia cortical fronto temporal bilateral, agenesia del cuerpo calloso) permiten sostener el diagnóstico de EIM energético: acidosis láctica congénita por déficit probable de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), ya que este déficit se manifiesta de manera característica con todos los síntomas del paciente, adicionalmente a las dismorfias y malformaciones estructurales del SNC, evidenciadas en los estudios de neuroimágenes. El paciente actualmente presenta franco retardo del neurodesarrollo y epilepsia de difícil control, recibiendo tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos: levetiracetam, oxcarbacepina, clonazepam, lamotrigina. Inicialmente recibió ácido valproico, el cual se suspendió tomando en consideración la patología metabólica de base que presenta. Adicionalmente recibe: L-carnitina, tiamina, coenzima Q10, vitamina C, riboflavina, vitamina E. La dieta cetogénica fue sugerida e indicada en este paciente; sin embargo, hubo abandono de la misma por parte de los familiares.

## DISCUSIÓN

Los EIM son enfermedades genético-hereditarias, que se caracterizan por alteraciones bioquímicas de carácter génico en la estructura o función de una proteína. La diversidad de estas enfermedades proviene, no sólo del grado de afectación del gen, sino también del tipo y función de la proteína cuya síntesis queda alterada (1). Muchas de estas patologías tienen un debut temprano durante la infancia, algunas con importante repercusión neurológica, incluyendo las crisis epilépticas, tal como es el caso de los errores innatos del metabolismo energético, incluyendo los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial (1-4). En el caso aquí discutido, el paciente cursaba con síntomas y signos clínicos incipientes que permitían sospechar la presencia de un EIM, orientado hacia el grupo que incluyen los defectos del metabolismo energético.

La epilepsia es un síntoma frecuente en los EIM, incluso en algunos casos, es la manifestación clínica inicial de la en-

fermedad (5). Muchos casos de epilepsia asociadas a estas patologías presentan un curso clínico y electroencefalográfico polimórfico, lo cual hace difícil la clasificación clínica del síndrome epiléptico (5,6).

La acidosis láctica congénita se incluye dentro de los errores innatos del metabolismo energético, cursando con un cuadro clínico de inicio precoz y síntomas neurológicos como hipotonía, retardo del neurodesarrollo, epilepsia y malformaciones estructurales del sistema nervioso central (4-10).

Las hiperlactacidemias primarias o congénitas cursan además con hallazgos bioquímicos característicos: elevación del ácido láctico en plasma, aumento de la relación lactato/piruvato plasmático pre y postprandial, presencia en cantidades elevadas de lactato en LCR evidenciada por cromatografía de ácidos orgánicos (8-10). Todas las características mencionadas como parte de esta entidad, fueron encontradas en el paciente propósito del caso clínico.

Las enfermedades mitocondriales han ganado considerable interés como causa potencial de crisis epilépticas, incluyendo las epilepsias resistentes a tratamiento. Éstas comprenden un grupo de enfermedades que obedecen a alteraciones estructurales o funcionales de las mitocondrias y que condicionan una producción anormal de ATP. Una amplia variedad de mutaciones del DNA mitocondrial inhiben la cadena respiratoria mitocondrial en áreas epileptogénicas del cerebro humano (11-13).

Algunas características orientan la etiología metabólica de algunos síndromes epilépticos, principalmente aquellos relacionados con alteraciones del metabolismo energético: 1.- Inicio de las convulsiones en edades muy tempranas de la vida (crisis de presentación en el período neonatal). 2.- Crisis mas frecuentes: crisis mioclónicas 3.- Afectación severa del desarrollo psicomotor del niño y efectos graves sobre la cognición; 4.- Escasa respuesta terapéutica a tratamiento convencional con fármacos antiepilépticos; 5.- Niños con status convulsivo de causa inexplicada. (14-16).

No se han reportado casos específicos de fenotipos epilépticos asociados a defectos de la cadena respiratoria mitocondrial; sin embargo, mutaciones en la cadena respiratoria mitocondrial han demostrado ser la causa de encefalopatías graves que incluyen: encefalopatía mioclónica de inicio temprano, síndrome de West, síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de Landau Kleffner (17).

Existen algunos síndromes clínicos relacionados con defectos mitocondriales: enfermedad de Alpers, MERFF (Epilepsia Mioclónica con Fibras Rojas Rasgadas), MELAS (Encefalomiopatía Mitocondrial, Acidosis Láctica y Accidentes vasculares cerebrales) o síndrome de Leigh (Encefalomiopatía Necrosante Subaguda) (17,18).

No existe un patrón electroencefalográfico patognomónico en estos casos, tal y como se constató en este paciente, sin embargo, en pacientes con EEG con patrón brote-supresión los EIM deben ser un diagnóstico diferencial obligatorio (5,10).

Los patrones interictales pueden variar desde patrones focales inespecíficos hasta un ritmo de base inadecuadamente

estructurado. Algunas enfermedades mitocondriales cursan con actividad fotoparoxísticas presentes en las regiones posteriores (11,18).

Los defectos de cadena respiratoria mitocondrial también incluyen lesiones de tipo estructural a nivel del sistema nervioso. Se han reportado alteraciones a nivel de corteza, sustancia blanca subcortical, ganglios basales. Estas lesiones pueden coexistir con afectaciones cerebelosas o presentarse aisladas y confinarse solo al cerebro (19).

La atrofia cortical difusa es la lesión estructural más frecuente en estos casos, por lo cual se le considera una manifestación clínica significativa que combinada a alteraciones en el despistaje metabólico pueden sugerir altamente el diagnóstico de estas enfermedades. La biopsia de piel para determinación enzimática en fibroblastos es confirmatoria de esta patología (11,15).

Aunque en un futuro el tratamiento de los errores innatos del metabolismo y en particular de las enfermedades mitocondriales pueda desactivar o reemplazar genes mutados, el tratamiento actual es sintomático (16,20).

Deben evitarse situaciones que aumenten la demanda energética del organismo (fiebre). L-Carnitina, Tiamina, Coenzima Q10, vitamina C, Riboflavina y vitamina E son utilizados con la finalidad de modificar la función mitocondrial. Debe evitarse el uso de medicamentos que inhiban la cadena respiratoria mitocondrial, tales como: fenobarbital, valproato, cloranfenicol y tetraciclinas.

El ácido valproico ejerce un efecto nocivo sobre la función mitocondrial a través de diferentes mecanismos: 1.- Efecto inhibitorio sobre la síntesis mitocondrial de ATP; 2.- Inhibición de la captación mitocondrial de Piruvato; 3.- Alteración del ciclo de Krebs; 4.- Desregulación en la actividad COX-2-mRNA. Se ha demostrado que el ácido valproico, fenobarbital y la carbamazepina, reducen significativamente la producción del ATP. Efecto contrario se observa con el uso de lamotrigina la cual tiene un efecto beneficioso sobre la función mitocondrial (21,22).

Las dietas cetogénicas no han demostrado ser favorables en lo que respecta al control adecuado de las crisis (8-13). El pronóstico suele ser desfavorable en estos casos, tal como lo reporta Campistol y Lyon (1-4).

El descubrimiento de los defectos de cadena respiratoria mitocondrial ha sido importante para la comprensión etiológica de algunas formas de epilepsia, en tal sentido se recomienda el estudio metabólicos de neonatos y lactantes con sintomatología neurológica sutil (hipotonía), pacientes con epilepsia de inicio temprano refractarias a tratamiento y disgenesia cerebral a fin de realizar un diagnóstico preciso y oportuno.

## REFERENCIAS.

- Campistol J. Enfermedades metabólicas en el periodo neonatal con presentación neurológica. *Rev. Neurol* 2007; 44 (Supl 3): S19-S25.
- Rebaje V, López J, Baldellou A. Enfermedades metabólicas de presentación neonatal. En *Enfermedades metabólicas hereditarias*. Editores Sanjurjo P, Baldellou A. Mc Graw Hill, 2001; pp 1327-1403.
- Campistol J. Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1) S: 60-74.
- Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. The neurology of neonatal hereditary metabolic diseases. En: Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM (editores) *Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children*. 3rd ed. McGraw-Hill Interamericana. 2006. pp 306-316.
- Wolf N.I, García-Cazorla, A, Hoffmann, G.F. Epilepsy and inborn errors of metabolism in children. *J Inher Metab Dis* 2009; 32:609-617.
- Youssef-Turky I.B. Epilepsy Aspects and EEG Patterns in Neuro-Metabolic Diseases. *JBBS* 2011; 1: 69-74.
- Sanjurjo P, Baldellou A. Enfermedades mitocondriales: Sintomatología y diagnóstico clínico. En: Sanjurjo P, Baldellou A (editores). *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. 2da Edición. Ed. Ergon, Madrid 2005. pp. 1479-1499.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 3rd ed. McGraw-Hill; 1995. pp: 259-292
- Artuch R, Pineda M, Vilaseca MA, Briones P, Ribes A, Colomer J, et al. Deficiencias de la cadena respiratoria mitocondrial y del metabolismo del piruvato en pacientes pediátricos: evaluación de las pruebas bioquímicas de selección. *Rev. Neurol* 1998; 26: 38-42.
- Poggi F, Martin D, Billette T, Bonnefont J, Vasault A, Charpentier C, et al. Metabolic intermediates in lactic acidosis: compounds, samples and interpretation. *J Inher metab Dis* 1996; 19: 478-488.
- Di Mauro S. Encefalomiopatías mitocondriales. Consideraciones clínicas y diagnosticas. *Rev. Neurol* 1997; 25: 126-130.
- Morris AAM. The treatment of congenital acidosis. *J Inher Dis* 2000; 19: 573-580.
- Naito E, Yokota I, Saijo T, Chen S, Maehara M, Kuroda Y, et al. . Thiamine responsive lactic acidemia: role of pyruvate dehydrogenase complex. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 648-652.
- Kunz W. The role of mitochondrial DNA in epileptogenesis. *Current Opinion in Neurology* 2002; 5 (2): 179-184.
- Khurana D, Salganicoff L, Melvin J, Hobdell E, Valencia I, Hardison H et al. Epilepsy and respiratory chain defects in children with mitochondrial encephalopathies. *Carta al Editor. Epilepsia* 2008; 49 (11):1972.
- Asuri N. Prasad GF. Early Onset Epilepsy and Inherited Metabolic Disorders: Diagnosis and Management. *Can. J. Neurol. Sci.* 2010; 37: 350-358.
- Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C, Carrara F, Farina L, Granata T. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology*. 2001; 56 (10):1340-1346.
- Kim J, Lee S, Kim E, Lee Y, Kim H. Mitochondrial respiratory chain defects; Underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia* 2006, 40 (4):685-690.
- Bejoy T, Nasser A, Elysa W. MRI of Childhood. Epilepsy due to Inborn Errors of Metabolism. *AJR* 2010; 194 (5): 367-374.
- Blaud N, Hoffmann G, Leonard J, Clarke J. *Physician's Guide to the Treatment and Follow-Up of Metabolic Diseases* 2010; 27 (1): 287-301.
- Berger I, Segal I, Shmueli D, Saada A. The Effect of Antiepileptic Drugs on Mitochondrial Activity: A Pilot Study. *J Child Neurol* 2010; 25; 541-545.