Hemiplejía alternante de la infancia: presentación de un caso y revisión de la bibliografía

Alrternating hemiplegia of childhood: a case report and literature review

Dr. Martín Traut^a, Dr. Brian M. Cavagnari^a, Dr. José H. Méndez^a y Dr. Hernán Amartino^a

RESUMEN

La hemiplejía alternante de la infancia es una entidad de etiología desconocida cuya incidencia estimada es de un caso por millón. Esta enfermedad paroxística, de curso progresivo, se caracteriza por episodios repetidos de hemiplejía que alternan su localización y que pueden durar desde algunos minutos hasta varios días. Los episodios generalmente desaparecen durante el sueño. También se pueden apreciar movimientos oculares paroxísticos, deterioro cognitivo y trastornos autonómicos. Al ser una enfermedad progresiva de mal pronóstico, el alerta por parte del médico generalista es crucial, para poder facilitar el diagnóstico precoz y evitar tratamientos farmacológicos ineficaces. Se presenta el caso de una niña de diez años con diagnóstico de hemiplejía alternante de la infancia; se discuten los hallazgos de las neuroimágenes durante los episodios y se efectúa una revisión de la bibliografía.

Palabras clave: hemiplejía alternante de la infancia, convulsiones, hemiplejía, movimientos oculares, resonancia magnética nuclear.

SUMMARY

Alternating hemiplegia of childhood is an entity of uncertain etiology, with an incidence of about one case per million. This paroxysmal disease with progressive course is characterized by repeated episodes of hemiplegia that alternates its location and that may last from a few minutes to several days. These episodes are usually aborted during sleep. Paroxysmal eye movements, cognitive impairment and autonomic disorders, can also be seen. Due to its progressive course and bad prognosis, it turns out to be important for the generalist physician to be aware of this entity, thus facilitating an early diagnosis and avoiding empiric pharmacologic ineffective treatments. We present the case of a ten year-old girl with alternating hemiplegia of childhood, show imaging of this disease and make a brief review of the literature.

Key words: alternating hemiplegia of childhood, seizures, hemiplegia, ocular movements, nuclear magnetic resonance.

http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e86

a. Departamento de Pediatría. Hospital Alemán.

Correspondencia:

Dr. Hernán Amartino: hernan.amartino@gmail.com

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-11-2011 Aceptado: 3-1-2012

INTRODUCCIÓN

La hemiplejía alternante de la infancia (HAI) es una enfermedad paroxística de curso progresivo, caracterizada por episodios pléjicos recurrentes que alternan su localización, movimientos anormales de los ojos, deterioro cognitivo y trastornos autonómicos. Su incidencia se estima en 1/1 000 000 y su etiología permanece desconocida.

La ausencia de biomarcadores específicos torna el diagnóstico muy difícil, que reside exclusivamente en el reconocimiento clínico evolutivo tras haberse descartado otras probables patologías neurológicas.

En el presente artículo presentamos una niña con diagnóstico de HAI y mostramos las neuroimágenes obtenidas durante las crisis.

CUADRO CLÍNICO

Niña de 10 años, sin antecedentes familiares ni perinatológicos de relevancia, estudiada por neurología infantil desde los 2 años por retraso madurativo de causa indeterminada. Su fenotipo no es orientador. Los padres la refieren "normal" hasta los 11 meses; luego muestra cierta retracción social e hipotonía. Adquiere marcha independiente a los 19 meses y comienza estimulación temprana. Luego de los dos años, se observa franco retraso en la adquisición del lenguaje, pobre desarrollo del juego y desaceleración del perímetro cefálico. Se realiza tomografía computada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, electroencefalograma (EEG), estudio metabólico en sangre y orina (ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos plasmáticos, acilcarnitinas, lactato, piruvato, mutaciones de MELAS, etc.), y estudios genéticos (cariotipo, biología molecular para fragilidad del X y Angelman); todos con resultados normales.

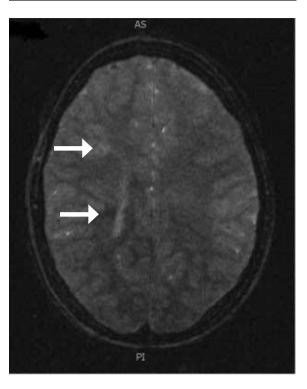
A los 3 años y 10 meses presentó un episodio de deterioro del sensorio, autolimitado en una hora, luego de un leve traumatismo de cráneo. A los 5 años de vida, tras sufrir otro traumatismo craneal leve, manifestó un episodio paroxístico caracterizado por desviación de la mirada hacia la izquierda y hemiparesia derecha, con marcha inestable y vómitos. Se realizó un EEG de sueño y

una RMN con espectroscopia. Aunque ambos estudios fueron normales, se asumió como un episodio epiléptico y se medicó con oxcarbazepina.

Trascurridos veinte días y tras otro traumatismo de cráneo leve presentó fiebre, vómitos incoercibles, depresión del sensorio y apertura ocular intermitente sin respuesta verbal adecuada. A las pocas horas se evidenció una desviación oculocefálica y de la comisura labial hacia la derecha, junto a una hemiparesia braquiocrural izquierda. Se asumió el cuadro como una encefalopatía aguda contra estatus epiléptico y se realizó una pesquisa metabólica, una TC encefálica y una punción lumbar (citoquímico, cultivo y PCR para herpes 1 y 2). Todos los resultados fueron normales. Se medicó con ceftriaxona y aciclovir, y se impregnó con difenilhidantoína. A las 72 h, con cultivos negativos, fue dada de alta con oxcarbazepina y difenilhidantoína.

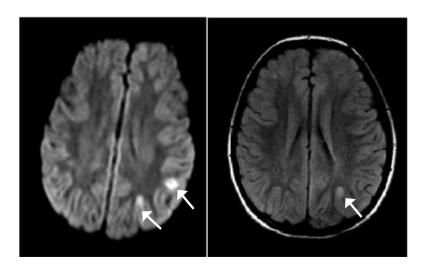
Con ocho años, se internó por otro episodio de hemiparesia braquiocrural izquierda asociada a traumatismo craneal. Se realizaron laboratorios de rutina y una angio-RMN, ambos normales. La RMN de cerebro mostró en la secuencia FLAIR, una señal hiperintensa a nivel de la corteza fronto-témporo-parietal derecha (*Figura 1*), compatible con isquemia. A los tres días se le otorgó el alta hospitalaria con oxcarbazepina y risperidona. La

FIGURA 1. RMN de cerebro. Secuencia FLAIR.



Imágenes focales hiperintensas (flechas) a nivel de la corteza fronto-témporo-parietal derecha, que corresponden al episodio de hemiparesia izquierda.

FIGURA 2. RMN de cerebro. Secuencia de difusión (izquierda). Secuencia FLAIR (derecha).



Imágenes focales hiperintensas (flechas) a nivel córtico-subcortical parietal izquierdo, que corresponden al episodio de hemiparesia derecha.

imagen anormal desapareció a los 6 meses, según la RMN de control.

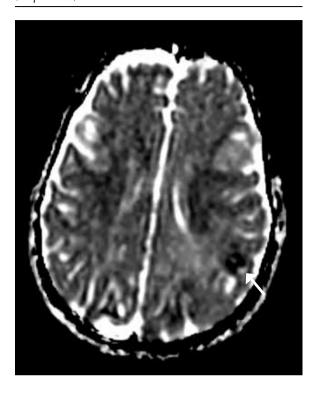
A los nueve años padeció su cuarto episodio de hemiparesia súbita; en este caso, braquiocrural derecha. También se asoció a traumatismo de cráneo y se acompañó de fiebre y estado confusional. Se realizó una TC encefálica y una punción lumbar (citoquímico, cultivo y PCR para enterovirus y virus herpes 1 y 2), ambas normales. Los Doppler cardíaco y carotídeo y la angiografía por RMN también fueron normales. El EEG mostró una lentificación asimétrica sin paroxismos.

La RMN de cerebro mostró dos imágenes focales en área córtico-subcortical parietal izquierda. Ambas eran hiperintensas en las secuencias de difusión y FLAIR (*Figura* 2) e hipointensas en la valoración cuantitativa (mapa ADC) (*Figura* 3). Estas lesiones también son compatibles con isquemia aguda/subaguda.

Antes del alta presentó una convulsión tónica con automatismos orolinguales y nistagmus, la cual cedió luego de dos dosis de lorazepam e impregnación con difenilhidantoína. La niña quedó con una hemiparesia post-ictal, que se resolvió en 48 h.

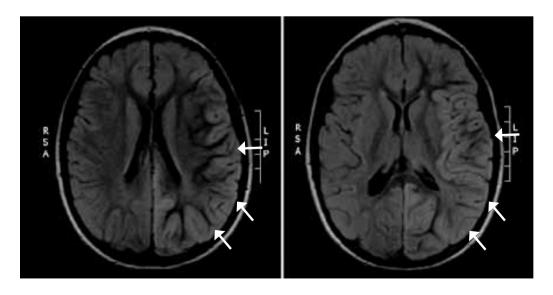
Diez días después se realizó una RMN con espectroscopia que mostró, a nivel témporo-parietal izquierdo, una disminución del N-acetil aspartato con aumento relativo de la colina; resultados com-

FIGURA 3. RMN de cerebro. Secuencia de Difusión (mapa ADC)



Lesión focal hipointensa (flecha) a nivel córtico-subcortical parietal izquierdo, que corresponde al episodio de hemiparesia derecha

FIGURA 4. RMN de cerebro. Secuencia FLAIR



Edema córtico-témporo-parietal izquierdo (flechas en ambas imágenes) y occipital izquierdo (imagen de la derecha), que corresponden al episodio de hemiparesia derecha.

patibles con isquemia. En la secuencia FLAIR de la RMN, se observó edema córtico-témporo-parietal izquierdo y occipital izquierdo; imágenes no presentes en la RMN previa (*Figura 4*).

Considerando la clínica y las imágenes de los distintos episodios, se llegó al diagnóstico de HAI. Se solicitó la búsqueda de mutaciones en los genes CACNA1A y ATP1A2 (resultado pendiente) y se medicó con flunarizina (5 mg/día).

Actualmente, la niña de 10 años de edad evoluciona bien y no repitió los episodios convulsivos ni de hemiplejía, sus EEG de control son normales y no recibe otra medicación más que la flunarizina.

DISCUSIÓN

La hemiplejía alternante tiene una incidencia de 1/1 000 000,¹ aunque, dados el poco conocimiento de esta enfermedad y la gran variabilidad de presentaciones clínicas posibles, podría ser motivo de una subestimación.²

Clásicamente, se la incluye dentro del grupo de las canalopatías paroxísticas de curso progresivo que involucran la mutación del gen ATP1A2,³ pero al día de hoy su etiología permanece desconocida,⁴ y se esgrime una etiología asociada a una alteración en el metabolismo de la glucosa con daño neuronal progresivo.⁵

Se han descripto varios factores externos como disparadores de los episodios, tales como el estrés ambiental, la exposición al agua o a la luz solar, el ejercicio físico y algunos alimentos.^{6,7}

La enfermedad se caracteriza por episodios repetidos de hemiplejía que pueden durar desde algunos minutos hasta varios días; pudiendo existir períodos prolongados sin sintomatología antes de un nuevo episodio.³ Es habitual la existencia de un retraso inespecífico del desarrollo previo al inicio de los síntomas.

Otras características clínicas fueron redefinidas por Bourgeois⁸ y se aprecian en la *Tabla 1*. Considerando estos criterios diagnósticos, un es-

tudio realizado en 2009² incorporó 103 pacientes con HAI con el objetivo de determinar las manifestaciones más tempranas de esta enfermedad y colaborar con un diagnóstico temprano. Allí se determinó que el 83% de los pacientes presentaba movimientos paroxísticos de los ojos en los primeros 3 meses de vida, mientras que los episodios de hemiplejía aparecían alrededor de los 6 meses de edad en el 56% de los niños. En la evolución de la enfermedad, los síntomas no episódicos, como la ataxia y el deterioro cognitivo, fueron extremadamente frecuentes (96% y 100%, respectivamente). Durante el sueño, todos los pacientes presentaron una abolición completa o temporaria de los episodios prolongados.

La HAI tiene mala evolución, ya que, por su carácter progresivo, tanto la frecuencia como la duración de los síntomas motores aumentan con el transcurso de la enfermedad y no existe restitución *ad integrum* luego de las crisis. Los síntomas oculares y las alteraciones autonómicas disminuyen con la evolución de la enfermedad.³

Existen varios diagnósticos diferenciales, que se resumen en la *Tabla* 2.3 La epilepsia puede coexistir con la HAI en casi la mitad de los casos, lo cual complica aún más el diagnóstico.9

Para descartar los diagnósticos diferenciales se pueden solicitar estudios como: RMN cerebral, angiografía digital, espectroscopia de RM, video-EEG, pesquisa metabólica en sangre y orina, dosaje de neurotransmisores en LCR y, eventualmente, búsqueda de mutaciones en los genes ATP1A2 y CACNA1A.²

El diagnóstico de la HAI es netamente clínico. La aparición de los síntomas a edad temprana, los episodios paroxísticos frecuentes de paresia de hemicuerpo y el deterioro neurológico, permitirán distinguir una HAI de otras patologías neurológicas.

Suele cursar con imágenes de cerebro normales o inespecíficas. Recientemente se han descripto imágenes hiperintensas corticales reversibles en la

Tabla 1. Características clínicas orientadoras de hemiplejía alternante de la infancia⁸

- Aparición de los síntomas antes del año y medio de vida.
- Ataques recurrentes de hemiplejía que involucren ambos lados del cuerpo.
- Otras manifestaciones paroxísticas que incluyan ataques tónicos o distónicos, nistagmus, disnea u otros fenómenos autonómicos.
- Episodios de hemiplejía bilateral o cuadriplejía (desde el inicio o frente al cambio de un lado del cuerpo hacia el otro).
- Desaparición inmediata de los síntomas durante el sueño y reaparición entre los 10 y 20 minutos posteriores al despertar.
- Desarrollo de deterioro cognitivo y de anormalidades neurológicas, como coreoatetosis, ataxia o distonía.

RMN, con disminución del coeficiente de difusión aparente (ADC) y descenso del N-acetil aspartato en la espectroscopia –como lo hallado en nuestra paciente– en un paciente con una mutación del gen ATP1A2.¹⁰

También se ha visto que pacientes con una mutación en el gen CACNA1A presentaban, durante los episodios, imágenes de edema cerebral unilateral, secundarios a TEC leve.¹¹

Otros estudios de imágenes en niños con HAI también evidenciaron alteraciones del flujo sanguíneo encefálico durante los episodios y entre ellos, lo cual sugiere como mecanismo fisiopatológico una hipoperfusión prolongada. ^{12,13}

Para el tratamiento de la HAI se han ensayado varios fármacos, como la flunarizina, las benzodiacepinas, la carbamazepina, el valproato y el topiramato, ¹⁴ pero cabe destacar que ningún tratamiento propuesto hasta el momento ha sido eficaz. La flunarizina (bloqueante no selectivo de los canales de calcio y sodio) actúa favorablemente en la intensidad y duración de los ataques, pero no modifica el curso evolutivo de la enfermedad. ¹⁵

Tabla 2. Hemiplejía alternante de la infancia: diagnósticos diferenciales

- Migraña hemipléjica
- Epilepsia
- Trastornos vasculares y de la coagulación
 - Síndrome de Moyamoya
 - Displasia fibromuscular
 - Trombofilias
- Trastornos metabólicos
 - Homocistinuria
 - Trastornos del ciclo de la urea
 - Acidurias orgánicas
 - Deficiencia en el transportador de creatina
 - Defectos en el transportador de glucosa
- Trastornos mitocondriales
 - Síndrome de Leigh
 - MELAS
 - -Deficiencia de piruvato-deshidrogenasa
- Crisis paroxísticas disquinésicas
 - Tortícolis paroxística
 - Ataxia intermitente-mioquimia
- Enfermedades desmielinizantes
 - Esclerosis múltiple
 - Encefalomielitis diseminada aguda

Tabla modificada de Grippo y Grippo.3

CONCLUSIONES

La etiología de la hemiplejía alternante de la infancia continúa siendo desconocida, aunque las imágenes halladas en nuestro paciente y en otros casos similares, sugerirían una hipoperfusión prolongada como mecanismo fisiopatológico.

Al ser una enfermedad evolutiva poco frecuente y de mal pronóstico, resulta importante su conocimiento por parte del médico generalista, para facilitar un diagnóstico precoz y evitar tratamientos ineficaces.

BIBLIOGRAFÍA

- Neville BG, Ninan M. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neu*rol 2007;49(10):777-80.
- Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, Pedespan JM, et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics* 2009;123(3):e534-e41.
- 3. Grippo J, Grippo TM. Canalopatías en pediatría: hemiplejías episódicas. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(2):154-8.
- Rotstein M, Doran J, Yang H, Ullner PM, et al. GLUT1 deficiency and alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 73 2009;2042-4.
- Sasaki M, Sakuma H, Fukushima A, Yamada K, et al. Abnormal cerebral glucose metabolism in alternating hemiplegia of childhood. *Brain Dev* 2009;31(1):20-6.
- Śwoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, Johnson JE, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol* 2004;55(6):884-7.
- Panagiotakaki E, Gobbi G, Neville B, Ebinger F, et al. Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. *Brain* 2010;133(Pt 12):3598-610.
- 8. Bourgeois M, Aicardi J, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt1):673-9.
- Badoe EV. Alternating hemiplegia in a child misdiagnosed as intractable epilepsy successfully treated with aripiprazole: a case report. West Afr J Med 2011;30(2):140-4.
- 10. Toldo I, Cecchin D, Sartori S, Calderone M, et al. Multi-modal neuroimaging in a child with sporadic hemiplegic migraine: a contribution to understanding pathogenesis. *Cephalalgia* 2011;31(6):751-6.
- Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CAC-NA1A S218L mutation. *Pediatr Neurol* 2011;45(3):193-6.
- Siemes H, Cordes M. Single-photon emission computed tomography investigations of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1993;35(4):346-50.
- Zupanc ML, Dobkin JA, Perlman SB. 123I-iodoamphetamine SPECT brain imaging in alternating hemiplegia. Pediatr Neurol 1991;7(1):35-8.
- Jiang W, Chi Z, Ma L, Du B, et al. Topiramate: a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neu-ropediatrics* 2006;37(4):229-33.
- Guevara-Campos J, González-de Guevara L, Urbáez-Cano J, Tinedo R, et al. Alternating hemiplegia of childhood treated as epilepsy. Two new cases. Rev Neurol 2005;40(6):351-3.