

## Hemiplejía alternante de la infancia en la población española. Estudio de una serie de 17 pacientes

Carmen Fons<sup>a</sup>, Jaume Campistol<sup>a</sup>, Juan Narbona<sup>b</sup>, Ramón Velázquez<sup>c</sup>, Jesús Eiris<sup>d</sup> y Juan José García Peñas<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Neurología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra.

<sup>c</sup>Servicio de Neurología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid.

<sup>d</sup>Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. A Coruña.

<sup>e</sup>Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid. España

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** La hemiplejía alternante de la infancia (HAI) es una enfermedad rara y de etiología desconocida. Se caracteriza por episodios recurrentes de hemiplejía, crisis tónicas y/o distónicas y trastornos de la motilidad ocular de inicio precoz, que evolucionan hacia una encefalopatía grave. Nuestro objetivo ha sido describir los síntomas clínicos, los desencadenantes, el resultado de exámenes complementarios, la evolución a largo plazo y la respuesta al tratamiento en una serie de pacientes con HAI.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se ha realizado un estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico en 17 pacientes españoles de 1-24 años de edad que cumplían criterios diagnósticos de HAI.

**RESULTADOS:** Un total de 12 casos cumplían criterios de HAI típica y 5 de HAI atípica. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 26 meses y un 47% tenía historia familiar de migraña. La edad media de inicio de la hemiplejía fue 9,3 meses. Los síntomas desaparecían durante el sueño en todos los casos y en el 94% había algún desencadenante de las crisis. La enfermedad evolucionó a retraso cognitivo con dificultades en la marcha y disartria. Los exámenes realizados (bioquímicos, neurofisiológicos, neurorradiológicos) resultaron normales o inespecíficos. En 3 pacientes se descartaron mutaciones en los genes *CACNA1A* y *ATP1A2*. En un 81% se observó respuesta a la flunaricina.

**CONCLUSIONES:** Los síntomas clínicos característicos siguen siendo la clave para el diagnóstico de esta entidad, en ausencia de marcadores genéticos, bioquímicos, radiológicos y neurofisiológicos. El diagnóstico precoz evita la realización de pruebas invasivas, la repetición de exámenes y el uso de fármacos ineficaces y potencialmente tóxicos, y permite iniciar el tratamiento con flunaricina. Es necesaria la realización de estudios genéticos en series amplias de pacientes, aunque hay limitaciones por la baja frecuencia de HAI y porque la mayoría de los casos corresponden a formas esporádicas.

**Palabras clave:** Hemiplejía. Crisis distónica. Migraña. Flunaricina. Retraso cognitivo.

Alternating hemiplegia of childhood in Spanish population. Study of a series of 17 patients

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Alternating hemiplegia of childhood (AHC) is a rare disease of unknown etiology characterized by early onset of recurrent episodes of hemiplegia, tonic or dystonic attacks and abnormal ocular movements with a fatal outcome to severe encephalopathy. Our aim was to describe the clinical manifestations, precipitating factors, complementary studies results, long-term outcome and response to treatment in a series of AHC patients.

**PATIENTS AND METHOD:** Descriptive, retrospective and multicenter study in 17 Spanish patients aged between 1-24 years who fulfilled diagnostic criteria of AHC.

**RESULTS:** Twelve cases fulfilled criteria of typical AHC and 5 were atypical. Mean age at diagnosis was 26 months and 47% cases had a family history of migraine. Mean age at onset of hemiplegic attacks was 9.3 months. Symptoms disappeared during sleep and precipitating factors were present in 94% cases. Most patients developed mental retardation with ataxia and dysarthria. Work-up tests (metabolic, neurophysiologic and radiologic) were normal or nonspecific. In 3 patients mutations in *CACNA1A*, *ATP1A2* were ruled out. Positive responses to flunarizine was observed in 81%.

**CONCLUSIONS:** The characteristic clinical symptoms are still the clue to make the diagnosis of this disease, with a lack of genetic, biochemical or radiological specific studies. Early diagnosis avoids invasive tests, repeating procedures, using ineffective and potentially toxic treatments, and allows to start treatment with flunarizine without delay. More genetic studies are needed in broader series of patients.

**Key words:** Hemiplegia. Dystonic attack. Migraine. Flunarizine. Mental retardation.

Correspondencia: Dra. C. Fons.

Servicio de Neurología. Hospital Universitario Sant Joan de Déu.  
Pg. Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.  
Correo electrónico: cfons@hsjdbcn.org

Recibido el 12-9-2007; aceptado para su publicación el 14-11-2007.

La hemiplejía alternante de la infancia (HAI) es una enfermedad rara, con una incidencia aproximada de 1:1.000.000 recién nacidos sanos. Descrita inicialmente por Verret y Steele en 1971 como una forma de migraña hemipléjica, en 1980 Krakelog y Aicardi definieron los criterios diagnósticos, que siguen vigentes en la actualidad<sup>1</sup>. Su fisiopatología continúa siendo una incógnita, sin que se haya confirmado ninguna de las posibles etiologías que se han postulado (canalopatía, enfermedad mitocondrial, genética). Aunque se ha descrito un número limitado de casos familiares, la mayoría son esporádicos y hasta el momento no hay ningún marcador genético, bioquímico o de neuroimagen, de modo que su diagnóstico sigue siendo clínico.

El objetivo de este trabajo ha sido recoger y analizar la información sobre los síntomas clínicos paroxísticos y no paroxísticos, los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas, la eficacia de los diferentes tratamientos utilizados y la evolución a largo plazo en la mayor serie de pacientes españoles que cumplen los criterios diagnósticos de HAI, con el fin de conocer mejor el espectro y curso clínico de esta enfermedad, caracterizada por su baja frecuencia y gran heterogeneidad clínica.

### Pacientes y método

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y multicéntrico en una serie de 17 pacientes españoles afectados de HAI, con edades comprendidas entre los 12 meses y los 24 años, durante un período de seguimiento de 1 a 24 años. Los casos incluidos cumplen los siguientes criterios diagnósticos: a) inicio precoz, antes de los 18 meses; b) episodios recurrentes de hemiplejía que pueden afectar indistintamente a ambos hemisferios, que desaparecen de forma transitoria y cuya duración oscila entre minutos y días; c) episodios de hemiplejía bilateral o cuádruplejía; d) síntomas paroxísticos, tales como crisis tónicas/distónicas, trastornos de la motilidad ocular (nistagmo, estrabismo), disnea y/o síntomas autonómicos que coinciden con la crisis de hemiplejía o se presentan de forma aislada; e) desaparición con el sueño y reaparición en vigilia; f) evolución hacia encefalopatía crónica con retraso cognitivo, ataxia y trastornos del movimiento en la edad adulta, y g) no

atribuible a otro trastorno neurológico. Consideramos formas de HAI típicas las que reunían como mínimo los criterios *a)*, *b)*, *c)* y *g)*; si no cumplían alguno de estos criterios, las consideramos atípicas (European Network for Alternating Hemiplegia, Londres, 2007). El método de recogida de datos consistió en un cuestionario estandarizado en el que se incluyeron las siguientes variables: historia familiar (migraña, epilepsia u otras enfermedades neurológicas), periodo prenatal y perinatal, síntomas paroxísticos (hemiplejía, crisis tónicas o distónicas y movimientos oculares anormales), edad de inicio de la enfermedad, duración de ésta, otros síntomas asociados y factores desencadenantes, síntomas no paroxísticos (ataxia, disartria, retraso cognitivo y trastornos del movimiento), estudios bioquímicos (lactato, piruvato, creatinina, amonio y aminoácidos en plasma; aminoácidos y ácidos orgánicos en orina; piruvato, lactato, aminoácidos y neurotransmisores en líquido cefalorraquídeo), biopsia muscular y estudio de cadena respiratoria mitocondrial, fondo de ojo, estudios cardiológicos –electrocardiograma, ecocardiograma– estudios neurorradiológicos –tomografía computarizada craneal, resonancia magnética (RM) cerebral, RM con espectroscopia, tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT) ictal e interictal–, estudios neurofisiológicos –electroencefalograma, potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC), potencial evocado visual (PEV), electromiograma, velocidad de conducción nerviosa (VCN)–, estudios genéticos (cariotipo y en 3 casos, 2 de ellos hermanos, estudio de mutaciones en *ATPIA2* y *CACNA1A*), eficacia del tratamiento con flunaricina (disminución evidente de la frecuencia y/o gravedad de las crisis de hemiplejía) y de otros fármacos utilizados. La mayoría de los datos fueron recogidos por el mismo examinador. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres, y los comités de ética de investigación clínica de ENRAH (European Network for Research in Alternating Hemiplegia) y del centro aprobaron el estudio.

#### Análisis estadístico

En el estudio descriptivo se analizaron, en las variables cuantitativas, las medias con su desviación estándar y los extremos, y en las variables cualitativas se calcularon las frecuencias absolutas y relativas. El análisis se llevó a cabo con el programa informático SPSS versión 11.0.5 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

## Resultados

La edad media (desviación estándar) de los 17 pacientes con HAI incluidos en el estudio –12 mujeres (70,6%) y 5 varones (29,4%)– era de 13,29 (7,2) años (extremos: 1-24). En 12 casos la HA era típica y en otros 5, atípica. Ningún paciente tenía antecedente de consanguinidad. Existía historia familiar de migraña en 8 casos (47%) y de epilepsia en 4 (23,5%). Dos pacientes incluidos en el estudio eran hermanos. El embarazo y el parto transcurrieron sin incidencias en todos los casos.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 26,29 (23,75) meses (extremos: 5-96). Excluyendo las formas atípicas, esta edad media se reduciría a 19,58 (16,47) meses. Las crisis de hemiplejía se iniciaron a una edad media de 9,3 (6,57) meses (extremos: 1-24) y su duración era de 5 min a 6 días. Las crisis tónicas y/o distónicas comenzaron a los 5,8 (6) meses (extremos 1-20) y su duración osciló entre 1 min y 2 días. Los trastornos de la motilidad ocular se iniciaron

a los 11 meses (extremos: 1-20) y duraban entre 10 min y 1 h. Las crisis epilépticas comenzaron más tarde, a una media de edad de 38,54 meses (extremos: 1-108), y su duración fue de 30 s a 1 h. Las diferentes manifestaciones clínicas, clasificadas en síntomas paroxísticos y no paroxísticos o intercríticos, y su frecuencia de presentación (número de casos) se resumen en la tabla 1.

Durante el sueño los síntomas paroxísticos desaparecían en 16 casos. En el 94% las crisis eran precedidas por los siguientes factores desencadenantes: estrés y excitación (55%), cansancio y falta de sueño (19%), baño (15%), fiebre (7%) y menstruación (4%).

Todos los casos presentaron retraso del desarrollo psicomotor, con una edad media de adquisición de la sedestación de 12,53 meses; de la marcha autónoma a los 23,1 meses; del lenguaje propositivo a los 18 meses, y de las primeras frases a los 3,29 años. El coeficiente intelectual se estudió en 10 casos entre los 6 y 17 años, y su media total fue de 55 (extremos: 45-80). Un 30% presentó problemas de conducta (crisis de ansiedad y trastorno obsesivo).

Los estudios neurofisiológicos realizados a la totalidad de los pacientes de la serie fueron normales (PEV, PEATC, electromiograma/VCN) y descartaron que hubiera afectación sensorial y/o periférica asociada, excepto en los casos con epilepsia, que presentaban alteraciones en el electroencefalograma (paroxismos generalizados, asimetría interhemisférica y actividad focal). A todos los pacientes se les realizó RM cerebral, que resultó anormal en 2 que presentaban atrofia cortical moderada y un cuerpo calloso adelgazado, hallazgos totalmente inespecíficos. En la RM cerebral con espectroscopia, realizada en 7 pacientes, se observaron valores normales de N-acetilaspartato, creatina, lactato, lípidos y cociente creatina/colina. La SPECT ictal, que se efectuó en 3 casos, mostró en 2 hipoperfusión cortical contralateral a la hemiplejía. La SPECT interictal, realizada en un caso, mostró hipoperfusión de los ganglios de la base y región temporal izquierda. En 2 de los 3 casos en que se realizó la biopsia muscular se detectó una disminución de la actividad de los complejos I-IV de la cadena respiratoria mitocondrial, ambos con clínica típica de HAI.

Se estudiaron los genes *ATPIA2* y *CACNA1A* (relacionados con la MHF) en los 2 hermanos afectados y en un caso esporádico, sin encontrar mutaciones en ninguno de ellos.

El tratamiento con flunaricina a dosis de 2,5-10 mg/día, utilizado en 14 casos, resultó eficaz (reducción del 50% de las crisis, así como de su intensidad), en al-

TABLA 1

**Frecuencia de síntomas paroxísticos y no paroxísticos en pacientes con hemiplejía alternante de la infancia (n = 17)**

Síntomas	N (%)
<i>Paroxísticos</i>	
Hemiplejía	17 (100)
Unilateral	17
Bilateral	16 (94)
Crisis tónicas/distónicas	14 (82,4)
Trastornos de la motilidad ocular	16 (94,1)
Autonómicos	7 (41,2)
Disnea	6 (35,3)
Dolor	7 (41,2)
Cefalea > 6 años	5 (29,4)
Epilepsia	9 (53)
<i>No paroxísticos</i>	
Ataxia	16 (94)
Alteración motricidad fina	17
Alteración motricidad gruesa	17
Signos piramidales	6 (35,3)
Coreoatetosis	9 (53)
Temblor	6 (35,3)
Hipotonía	13 (76,5)
Disartria	15 (88)
Trastorno de conducta	5 (29,4)

gún momento del seguimiento, en el 81,25% de los casos. Sólo en 3 pacientes se reveló ineficaz. En el caso de los hermanos afectados de HAI se consiguió controlar las crisis de hemiplejía con valproato desde los 3 años y medio y los 6 años, respectivamente, y otro paciente en tratamiento con gabapentina desde los 3 años no ha vuelto a presentar crisis. Otros fármacos parcialmente eficaces fueron la cinaricina (2 casos), las benzodiazepinas (4 casos), el valproato (3 casos), la gabapentina (3 casos), el topiramato (2 casos) y el dextrometorfano (un caso).

## Discusión

La HAI es una enfermedad rara que presenta grandes dificultades diagnósticas, especialmente en las fases iniciales, dado que en muchos pacientes comienza con clínica de crisis tónicas o distónicas acompañadas de movimientos oculares anormales, sin asociar hemiplejía. Dichos casos suelen catalogarse como epilepsia, lo que retrasa el diagnóstico hasta la aparición de las crisis de hemiplejía recurrentes y que alternan ambos hemisferios, como sucedió en 9 de nuestros casos (53%) y en otras series<sup>2</sup>. Posteriormente, en un segundo período, persisten las manifestaciones paroxísticas y el inicio del deterioro cognitivo se hace evidente. El tercer período se caracteriza por la presencia de afectación neurológica permanente, principalmente de carácter cognitivo<sup>3</sup>.

La patogenia de la HAI sigue siendo desconocida. Inicialmente se consideró una forma de migraña hemipléjica. Además, varios estudios han descrito una elevada

prevalencia de antecedentes familiares de migraña en pacientes afectados de HAI. Estos hallazgos podrían apoyar la teoría que relaciona la migraña con la HAI. En nuestra serie, un 47% de los pacientes presentaba historia familiar de migraña, lo que contrasta con el 25% descrito en otras series<sup>2</sup>. Esta diferencia podría deberse a diferencias del tamaño de la muestra.

La migraña hemipléjica es una enfermedad que asocia cefalea, trastornos de la marcha, nistagmo, atrofia cerebelosa y hemiparesia en fase de aura; clínica similar a la de la HAI. La migraña hemipléjica familiar (MHF) se ha relacionado con mutaciones en los genes *CACNA1A* (MHF-1), *ATP1A2* (MHF-2) y *SCN1A* (MHF-3). Kors et al<sup>4,5</sup> no encontraron mutaciones en el gen *ATP1A2* en 6 pacientes, ni en el *CACNA1A* en otros 4 casos, todos afectados de HAI esporádica. De Vries et al<sup>6</sup> tampoco hallaron mutaciones en el gen *SLC1A3*, que codifica el transportador de glutamato EAAT1 (causa de ataxia episódica, hemiplejía y epilepsia) en 6 pacientes con HAI esporádica. Sólo Bassi et al<sup>7</sup> detectaron una mutación del gen *ATP1A2* en 4 casos de HAI familiar. El estudio de estos genes, por tanto, sería útil en los casos familiares de HAI. En nuestra serie se estudiaron los genes *ATP1A2* y *CACNA1A* en los 2 hermanos afectados y en un caso esporádico, sin encontrar mutaciones en ninguno de ellos.

Dos de nuestros casos presentaban, como también se ha descrito en otras series<sup>8</sup>, un descenso de la actividad de alguna de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Estas alteraciones no están bien caracterizadas y no se conoce su papel fisiopatológico; probablemente se trate de alteraciones mitocondriales secundarias a otra etiología subyacente. El diagnóstico diferencial de la HAI incluye la epilepsia, la migraña hemipléjica, las enfermedades metabólicas (enferme-

dades mitocondriales, defectos del ciclo de la urea, déficit del transportador de glutamato), las enfermedades vasculares y las discinesias paroxísticas.

Hay que señalar que en nuestros pacientes, al igual que en las series revisadas, las pruebas complementarias no mostraban ninguna alteración específica, aunque la normalidad de los estudios neurorradiológicos, neurofisiológicos (PEV, PEATC, electromiograma/VCN) y metabólicos en plasma y orina contribuyen a descartar otros procesos que cursan con clínica similar o que sean tratables, por lo que se recomienda su realización al menos en las fases iniciales de la enfermedad.

Se han utilizado múltiples fármacos como tratamiento de las crisis de hemiplejía y de otros trastornos paroxísticos (antiepilépticos, benzodiacepinas, corticoides, etc.), pero sólo la flunaricina, un antagonista del calcio, ha demostrado ser eficaz para reducir la gravedad y/o duración de los episodios de hemiplejía<sup>9,10</sup>, como se ha observado en nuestra serie. No obstante, se ignora si el tratamiento con flunaricina administrada de forma continuada durante años evita que los pacientes desarrollen deterioro neurológico, sobre todo cognitivo. Recientemente se han descrito casos con buena respuesta al topiramato<sup>11</sup>.

En definitiva, la HAI es una enfermedad misteriosa, con unos síntomas clínicos característicos que continúan siendo clave para el diagnóstico y sin marcadores genéticos, bioquímicos o radiológicos. El diagnóstico precoz es fundamental para evitar el uso de fármacos ineficaces y potencialmente tóxicos, así como la realización de múltiples exámenes diagnósticos, y permite utilizar el tratamiento con flunaricina de forma precoz. Hacen falta más estudios genéticos, aunque la baja frecuencia de la enfermedad y el hecho de que la mayoría de los casos correspondan a formas esporádicas dificultan en gran medida la investigación genética.

## Adenda

También han participado en la realización de este estudio Miguel Rufo, Bárbara Blanco (Servicio de Neurología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla), Carmen Roche (Servicio de Neurología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid), María Dolores Mora (Servicio de Neurología. Hospital Materno-Infantil de Málaga), María José Calvo (Servicio de Pediatría. Hospital de Barbastro. Huesca) y Luisa Arrabal (Servicio de Neurología. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Madrid).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aicardi J. Alternating hemiplegia of childhood. *Int Pediatr*. 1987;2:115-9.
2. Mikati M, Kramer U, Zupanc M, Shanahan R. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol*. 2000;23:134-41.
3. Campistol J, Sans Fito A, Pineda M, Fernández-Álvarez E. Hemiplejía alternante en la infancia: forma de presentación, evolución y tratamiento. *An Esp Pediatr*. 1990;32:336-8.
4. Kors EE, Vanmolkot KRJ, Haan J, Kheradmand Kia S, Stroink H, Laan L, et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the second familial hemiplegic migraine gene *ATP1A2*. *Neuropediatrics*. 2004;35:293-6.
5. Haan J, Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FL, Vergouwe MN, Van den Maagdenberg AM, et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the familial hemiplegic migraine *CACNA1A* gene. *Cephalalgia*. 2000;20:696-700.
6. De Vries B, Haan J, Stam AH, Vanmolkot K, Stroink H, Laan L, et al. Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the glutamate transporter EAAT1. *Neuropediatrics*. 2006;37:302-4.
7. Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, Nazos K, Crippa F, Baschiroto C, et al. A novel mutation in the *ATP1A2* gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet*. 2004;41:621-8.
8. Arnold DL, Silver K, Andermann F. Evidence for mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurol*. 1993;33:604-7.
9. Casaer P, Azou M. Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. *Lancet*. 1984;2:579.
10. Sasaki M, Sakuragawa N, Osawa M. Long-term effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Brain Dev*. 2001;23:303-5.
11. Jiang WJ, Chi ZF, Ma L, Du BF, Shang W, Guo HZ, et al. Topiramate: a new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics*. 2006;37:229-33.