

# Movimientos oculares anómalos del lactante como forma de inicio de una hemiplejía alternante de la infancia

R. Chulián Cruz<sup>1</sup>, M.P. Martín-Tamayo Blázquez<sup>2</sup>, G. Gutiérrez Aguilar<sup>1</sup>, M. García Domínguez<sup>2</sup>, J.A. Guío Bácares<sup>1</sup>, J. Ortiz Tardío<sup>1</sup>

Servicio de Pediatría. <sup>1</sup>Hospital Universitario de Jerez de la Frontera (Cádiz). <sup>2</sup>Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla

## Resumen

La hemiplejía alternante de la infancia es un síndrome raro con manifestaciones tempranas. Su incidencia ha sido estimada en 1 de cada 1.000.000 nacimientos. Su patogenia es desconocida. Recientemente, se ha identificado la mutación ATP1A3 en la mayoría de estos pacientes. Por lo general, se suele presentar después de los 18 meses, produciéndose episodios repetidos de hemiplejía prolongada, así como eventos paroxísticos que se repiten, especialmente movimientos oculares, que pueden acompañar o apreciarse aisladamente en relación con la hemiplejía. La forma de presentación clínica consiste en movimientos oculares paroxísticos descubiertos en los 3 primeros meses de vida en más del 80% de los casos. Otro hallazgo es la desaparición de los síntomas con el sueño, que reaparecen sólo 10-20 minutos antes de despertar. Algunos niños manifiestan un retraso del desarrollo, así como alteraciones motoras adicionales, como ataxia, debilidad, distonía o espasticidad. El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos. La flunarizina, un fármaco con efectos bloqueantes sobre los canales de calcio, disminuye la duración, la intensidad y/o la frecuencia de crisis en un gran número de pacientes, por lo que se ha convertido en el principal pilar del tratamiento.

## Palabras clave

Hemiplejía alternante, nistagmo episódico unilateral, movimientos oculares paroxísticos, mutación ATP1A3, flunarizina

## Abstract

*Title:* Anomalous ocular movements of the infant as a form of onset of an alternating hemiplegia of childhood

Alternating hemiplegia of childhood is a rare syndrome with early manifestations. The incidence has been estimated at 1 in 1,000,000 births. Its pathogenesis remains still unknown. Recently, the ATP1A3 mutation has been identified in the majority of these patients. Generally, it occurs after 18 months, with repeated episodes of prolonged hemiplegia, as well as recurring paroxysmal events, especially eye movements, which may accompany or be seen in isolation in relation to hemiplegia. The clinical presentation consists of paroxysmal ocular movements discovered in the first 3 months of life in more than 80% of cases. Another finding is the disappearance of symptoms with sleep, reappearing only 10-20 minutes before waking. In some children, developmental delays, as well as additional motor disturbances (such as ataxia, weakness, dystonia or spasticity) are described. The diagnosis is established by clinical criteria. Flunarizine, a drug with blocking effects on calcium channels, decreases duration, intensity and/or frequency of seizures in a large number of patients, and has become the main pillar of treatment.

## Keywords

Alternating hemiplegia, unilateral episodic nystagmus, paroxysmal eye movements, ATP1A3 mutation, flunarizine

## Introducción

La hemiplejía alternante de la infancia es un síndrome poco frecuente con manifestaciones tempranas<sup>1</sup>. Su incidencia se estima en 1 de cada 1.000.000 nacimientos, pero se sospecha una subestimación debido a la falta de conocimientos sobre esta entidad, así como de pruebas de laboratorio o test radiológicos que confirmen el diagnóstico<sup>1,2</sup>.

Su patogenia es desconocida. Hay muchas teorías sobre la causa de la enfermedad, sin que se llegue a ningún acuerdo en concreto, por lo que en el niño pueden llegar a realizarse múltiples pruebas metabólicas, bioquímicas, de neuroimagen y estudios angiográficos para descartar otras enfermedades con características clínicas similares, cuyos resultados son generalmente normales<sup>2</sup>. La causa más probable es una canalopatía determinada genéticamente<sup>2</sup>. En algunos casos aislados se han detectado cambios sugestivos de vasculitis o fallos en las cadenas enzimáticas mitocondriales, aunque no se han definido marcadores específicos de la enfermedad<sup>1</sup>. Recientemente se ha identificado la mutación ATP1A3 en la mayoría de los pacientes<sup>1,3</sup>, aproximadamente en el 75%.

La forma de presentación clínica consiste en movimientos oculares paroxísticos descubiertos en los 3 primeros meses de vida en más del 80% de los casos<sup>1,2,4</sup>. La fase hemipléjica que da nombre al síndrome suele presentarse después de los 18 meses de edad, y consiste en episodios repetidos de hemiplejía prolongada (de minutos a varios días de duración), sin alteración de la conciencia<sup>1</sup>, que desaparecen con el sueño y reaparecen 10-20 minutos antes del despertar<sup>2,4</sup>. Pueden aparecer otros episodios asociados a la hemiplejía, como cefalea, trastornos del estado de ánimo, vómitos, fenómenos sensoriales que afectan a las manos y los pies, trastornos del movimiento (disonía, atetosis y movimientos oculares) o signos de disfunción del sistema nervioso autónomo (cambios en la coloración cutánea, modificación del tamaño pupilar, diarrea o alteraciones de la temperatura corporal, entre otros)<sup>1,2,4</sup>. En ocasiones se ha descrito una fase premonitoria al episodio hemipléjico, basado en gritos, irritabilidad o cambios de comportamiento<sup>1</sup>. Otros rasgos asociados a este trastorno son el retraso del desarrollo, la aparición de alteraciones motoras, como ataxia, debilidad, distonía o espasticidad<sup>2,4</sup>, y epilepsia. Hasta en el 50% de los pacientes se desarrolla una epilepsia entre los 2 y los 6 años de edad. Se han observado varios tipos de crisis epilépticas, desde una epilepsia parcial continua hasta un estatus epiléptico convulsivo generalizado<sup>1,2</sup>. Esta epilepsia suele controlarse relativamente bien con medicación. El diagnóstico de dicha entidad se basa en criterios clínicos, aunque los estudios genéticos pueden ser positivos en un gran porcentaje de pacientes. El tratamiento es sintomático, y los episodios hemipléjicos se pueden controlar con flunarizina hasta en un 50% de los casos, sobre todo en la fase inicial de la enfermedad. El curso de la enfermedad es impredecible y fluctuante<sup>1</sup>, lo que condiciona un pronóstico incierto.

## Caso clínico

Paciente que presenta, desde los 4 meses de vida, episodios recurrentes de movimientos oculares anómalos variados, como nistagmo horizontal bilateral, nistagmo monocular izquierdo y desviación tónica ocular, unilateral o bilateral, de varios segundos de duración, sin pérdida de conciencia y con una periodicidad bimensual, que en algunas ocasiones se acompañan de giro e hipertonia cefálica. Como antecedentes personales, se trata de un recién nacido a término (de 37 + 5 semanas de edad gestacional), fruto de una segunda gestación que finalizó mediante cesárea programada por inserción velamentosa del cordón, con un test de Apgar de 6/6/7 y un peso al nacimiento de 3.100 g, que requirió reanimación tipo III. Se constató una hipoglucemia neonatal. A las 24 horas de vida precisó el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales por presentar una crisis tónica derecha y una versión óculo-cefálica de varios minutos de duración, junto con mioclonías durante el segundo día de vida, tratadas con fenobarbital, sin recurrencia posterior. Desde los 4 meses comenzaron a observarse en el paciente episodios de desviación ocular sin pérdida de conciencia, en tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos sin mejoría aparente. Dichos episodios cedían durante el sueño. Se constató una regresión del neurodesarrollo a partir de los 7 meses de edad. En los estudios complementarios realizados (láctico y amonio; ca-

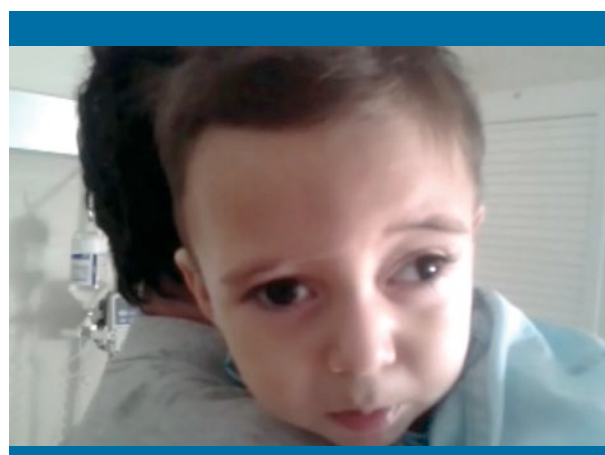


Figura 1. Nistagmo episódico unilateral

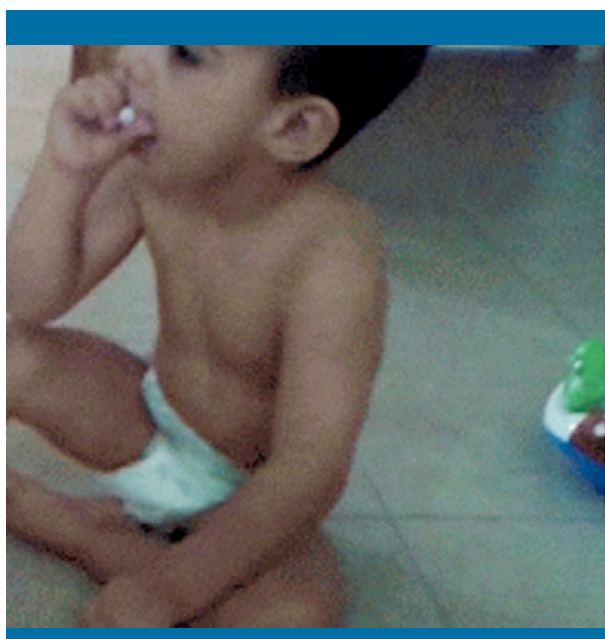


Figura 2. Episodio de hemiplejía izquierda

tecolaminas y metanefrinas; homovalínico y vanilmandélico en orina; aminoácidos en suero y orina; ácidos orgánicos en orina; cariotipo y CGH-arrays; biopsia muscular; estudio metabólico en sangre y líquido cefalorraquídeo; estudio de leucodistrofias y estudio genético de distonías) se obtuvieron resultados normales. Se realizaron múltiples electroencefalogramas (EEG) en vigilia y sueño, que resultaron normales, así como la resonancia magnética, aunque con hallazgos inespecíficos que sugerían una leve alteración de la mielinización. A los 27 meses, las crisis se iban haciendo cada vez más frecuentes, y el paciente inició un cuadro de hemiparesia residual durante unas 72 horas tras los episodios oculares que cedían durante el sueño. Ante la sospecha clínica de hemiplejía alternante del lactante, se inició tratamiento con flunarizina, sin que se produjeran nuevos hallazgos de hemiparesia y con una mejora notable del desarrollo psicomotor hasta la fecha.

## Discusión

Los pacientes con hemiplejía alternante de la infancia presentan características peculiares en cuanto al diagnóstico, la evolución y el tratamiento. Aunque ha habido una mejora en relación con el tiempo de diagnóstico, aún se sigue tardando más de lo recomendado en diagnosticar a una gran proporción de pacientes<sup>5</sup>. El espectro de características clínicas y la progresión de la enfermedad son amplios, por lo que la identificación de un patrón y una progresión de características reconocibles puede ayudar a facilitar el diagnóstico precoz. Un elevado porcentaje de estos pacientes, como en el caso presentado, manifiesta síntomas en el periodo neonatal, por lo que es importante pensar en esta entidad ante un posible diagnóstico diferencial. La existencia de un nistagmo episódico monocular, una anomalía oculomotora extremadamente inusual, debe provocar de manera inmediata la consideración de este diagnóstico<sup>5</sup>. El nistagmo bilateral también es un episodio que se observa raramente en ausencia de enfermedad, pero no es específico; sin embargo, cuando se asocia a una alteración de la postura unilateral o a una hemiplejía obvia, debe considerarse claramente la hemiplejía alternante de la infancia<sup>5</sup>. Aunque hay que admitir que la presencia de movimientos oculares anormales y una rigidez tónica es más sugestiva de un síndrome epileptiforme, la ausencia de hallazgos epilépticos en el EEG debe llevarnos inmediatamente a considerar esta entidad como una de las primeras opciones.

En los últimos años se están observando grandes avances en relación con el diagnóstico genético, y se han descrito mutaciones en torno a los genes *ATP1A3* y *ATP1A2*. Se han identificado mutaciones en el gen *ATP1A3* en un gran número de casos. En 82 de 105 pacientes con hemiplejía de la infancia, Heinzen et al.<sup>6</sup> identificaron 18 mutaciones heterocigotas diferentes en el gen *ATP1A3* (véase, por ejemplo, 182350,0009-182350,0012). Trece de las 18 mutaciones observadas en los casos esporádicos fueron confirmados al ocurrir *de novo* en múltiples casos, y los autores estimaron que las mutaciones en el gen *ATP1A3* pueden ser responsables de hasta un 74% de los casos de pacientes con hemiplejía alternante de la infancia esporádica.

Las mutaciones en el gen *ATP1A2* se han asociado clásicamente a la migraña hemipléjica familiar; sin embargo, Swoboda et al.<sup>7</sup> identificaron una mutación del aminoácido treonina en la posición 378 a aspargina en el gen *ATP1A2* (T378N; 182340.0005) en los miembros de una familia afectada de hemiplejía alternante de la infancia. Un análisis de la mutación en 8 pacientes esporádicos y los sujetos afectados de 5 familias con dicha enfermedad no identificó mutaciones adicionales en el gen *ATP1A2*<sup>7</sup>. A su vez, en 4 miembros afectados de una familia griega con hemiplejía de la infancia, Bassi et al.<sup>8</sup> identificaron la mutación en el gen *T378N ATP1A2*. Sin embargo, el análisis de la mutación del gen *ATP1A2* en 10 pacientes esporádicos fue negativo. Las mutaciones halladas en dicho gen parecen demostrar un alelismo entre ambas enfermedades, que refutaría la hipótesis formulada por algunos autores, según la cual la hemiplejía alternante de la infancia sería una variante de la migraña, y podría haber una patogenia común en un subconjunto de estos casos<sup>9</sup>.

Excluyendo la identificación de la mutación *ATP1A3* y *ATP1A2*, las pruebas diagnósticas sólo van a servir para excluir otras enfermedades<sup>1</sup>, por lo que el diagnóstico sigue siendo esencialmente clínico. Además, la ausencia de dicha mutación no descarta la presencia de la enfermedad, motivo por el cual no se solicitó el estudio al paciente de este caso, considerando concluyente las características de la sintomatología añadida a una respuesta positiva al tratamiento. Individualmente, el resultado de las diferentes pruebas realizadas a estos pacientes puede verse alterado, pero no se correlacionan hallazgos de suficiente magnitud como para servir de herramientas que confirmen el diagnóstico. Los resultados de los test neurorradiológicos son normales en la mayoría de los casos, y en los que se encuentran anomalías, son inespecíficos<sup>1</sup>. En los test de laboratorio también suelen encontrarse hallazgos normales<sup>1</sup>.

Los mejores resultados terapéuticos se han alcanzado con flunarizina, que se ha convertido en el fármaco de elección, causando en un número significativo de pacientes (aproximadamente en un 50%) una reducción de la frecuencia, el tiempo y la severidad de los episodios hemipléjicos, aunque los efectos son, en ocasiones, transitorios y satisfactorios únicamente durante el primer tramo del tratamiento<sup>1,2</sup>. En este paciente, la flunarizina redujo la frecuencia de aparición de las crisis de manera significativa, y no se han descrito nuevos episodios de hemiplejía tras 3 meses de seguimiento. La complejidad y la severidad de este trastorno hacen imprescindible la exploración de nuevas opciones terapéuticas. Además, una detección temprana y un diagnóstico preciso probablemente permitan la oportunidad de cambiar lo que parece una evolución imparabla<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Aleksandra G, Marek K. Alternating hemiplegia of childhood: new diagnostic options. *Neurol Neurochir Pol.* 2014; 48: 130-135.
2. Neville BGR. The treatment and management of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49: 777-780.
3. Hoei-Hansen CE, Dali C, Lyngbye TJB, Duno M, Uldall P. Alternating hemiplegia of childhood in Denmark: clinical manifestations and ATP1A3 mutation status. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18: 50-54.
4. Helen Cross J. Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18: 192-195.
5. Sweney MT, Silver K, Gerard-Blanluet M, Pedespan JM, Renault F, Arzimanoglou A, et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics.* 2009; 123: e534-e541.
6. Heinzen EL, Swoboda KJ, Hitomi Y, Gurrieri F, Nicole S, De Vries B, et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet.* 2012; 44: 1.030-1.034.
7. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, Johnson JE, Leppert MF, Schlesinger-Massart MB, et al. Alternating hemiplegia of childhood or familiar hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol.* 2004; 55: 884-887.
8. Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, et al. A novel mutation in the ATP1A2 gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet.* 2004; 41: 621-628.