

# Hemiplejia Alternante de la Infancia (HAI)

También conocida como: AHC o Hemiplejía Alternante

## Información General

Hemiplejia Alternante de la Infancia (HAI o AHC, por sus siglas en inglés "Alternating Hemiplegia of Childhood"), es una enfermedad del neurodesarrollo ultra rara, que permanece toda la vida. Para la mayoría de los pacientes, se ocasiona por una mutación de novo en el gen ATP1A3, que codifica una bomba ATPasa de sodio/potasio.

Si bien, la plejía es el sello distintivo en esta enfermedad, la HAI abarca una constelación compleja, vasta y de amplio alcance, de síntomas neurológicos, tanto paroxísticos como no paroxísticos. Las manifestaciones no paroxísticas incluyen deterioro motor, cognitivo y del lenguaje de leve a severo y, a veces, regresión.

Los síntomas paroxísticos incluyen: crisis distónicas; crisis de plejía (hemiplejía/cuadriplejía/una sola extremidad/dos extremidades en lados diferentes); movimientos anormales de los ojos; crisis epilépticas; episodios de disfunción autónomica; episodios de disminución del nivel de conciencia y rara vez, dolores de cabeza. Los desencadenantes comunes, especialmente para los episodios pléjicos y distónicos, incluyen excitación, fatiga, cambios de temperatura, inmersión en agua, dolor, estreñimiento, fiebre, ejercicio o exposición a la luz solar o luces brillantes. Sin embargo, muchos episodios no tienen desencadenantes claros y son totalmente impredecibles.

La relación con el sueño, es crítica en la HAI y los episodios de plejía generalmente, se resuelven con el sueño. Los pacientes con HAI también pueden manifestar síntomas no-paroxísticos o permanentes, como distonía, corea, ataxia, temblores u otros trastornos complejos del movimiento.

## Incidencia y prevalencia

Inicialmente, se creía que la prevalencia era de 1 entre 1 millón, pero nuevos estudios muestran que, probablemente, sea al menos 10 veces mayor (1/100.000).

## Diagnóstico

La asociación de la presencia de una mutación en el gen ATP1A3, (encontrada en paneles de genes de epilepsia) junto con los síntomas clínicos de la HAI, confirman el diagnóstico (criterios revisados en 2021 por Mikati, Panagiotakati y Arzimanoglou<sup>1</sup>). Hay que destacar, que no todos los pacientes tienen una mutación en este gen y que otros genes pueden provocar la enfermedad, en una minoría de pacientes. Ciertas mutaciones en ATP1A3 son más frecuentes (D801N y E815K) y se han relacionado con distintas presentaciones clínicas. Hasta cierto punto, existe una correlación genotipo/fenotipo, pero el tipo de mutación no es el único factor que determina el cuadro clínico. Este cuadro clínico puede variar mucho, incluso en pacientes con la misma mutación. Además, hay conocimiento de otras enfermedades relacionadas con

el gen ATP1A3, con fenotipos superpuestos a la HAI.

Para pacientes sin una mutación del gen ATP1A3 identificada, el diagnóstico se realiza clínicamente de acuerdo con los criterios clásicos de Aicardi o su versión revisada. En este caso, se requiere un estudio médico cuidadoso para garantizar que se excluyan otras enfermedades.

## Edad de inicio

Los primeros síntomas, aparecen antes de los 18 meses de edad. Existe una amplia variación en la edad de inicio. Algunos pacientes, se verán gravemente afectados desde el nacimiento y en otros casos, los síntomas al debut son sutiles y fáciles de pasar por alto inicialmente.

## Tipos de crisis epilépticas en la presentación

Las convulsiones, no siempre están presentes como primer síntoma de la HAI aunque muchos episodios paroxísticos pueden interpretarse como crisis epilépticas al inicio. Un video-EEG prolongado, ayuda a aclarar su naturaleza epiléptica o no epiléptica, pero su realización e interpretación, son todo un desafío. Alrededor del 60% desarrollará epilepsia en algún momento. Un EEG normal, no siempre es tranquilizador en la HAI. Puede haber un retraso de 3 a 4 años entre el comienzo de los síntomas y una actividad anormal en el video-EEG.

Las convulsiones en la HAI pueden ser focales (frontales, temporales y posteriores) o generalizadas (tónicas, tónico-clónicas, mioclónicas o de ausencias). Algunos pacientes experimentan crisis epilépticas prolongadas (estado epiléptico), tras lo cual puede apreciarse una regresión neurológica.

La evaluación clínica, los diarios de eventos del paciente y las grabaciones de video caseras de los episodios (incluso sin un EEG), juegan un papel importante en el manejo de este complejo trastorno. Es posible que se requieran varios video-EEG's para diferenciar una convulsión de un "típico" episodio de hemiplejía o distonía, especialmente si ha habido una regresión que no se resuelve después de este último.

En algunos otros casos extremos, los episodios prolongados pueden causar despolarización neuronal extensa provocando convulsiones. Puede ser difícil establecer la causa subyacente en una situación de emergencia cuando el acceso al video-EEG es limitado.

## ¿Cómo cambian los tipos de convulsiones con el tiempo?

Los tipos de crisis epilépticas y la semiología, varían significativamente

entre individuos y con el tiempo. A algunos se les confirmará la epilepsia al principio y otros pueden presentar convulsiones muchos años después de los primeros síntomas de la HAI.

## Características del EEG y la RM cerebral

Los EEG's pueden resultar normales durante un episodio paroxístico y/o mostrar actividad epileptiforme más tarde. Se han observado muchas anomalías en el EEG, pero no se ha detectado un patrón específico. Las RM cerebrales suelen ser normales. Sin embargo, algunos estudios recientes, han sugerido una posible atrofia cerebelosa en algunos casos que, a menudo, se pasa por alto en el examen de neuroimagen rutinario. El estudio metabólico del líquido cefalorraquídeo (LCR) es habitualmente normal. El examen neurológico puede ser casi normal en los primeros momentos de la enfermedad, si no hay un episodio de hemiplejía intercurrente. La hipotonía es una característica casi constante, para la mayoría de los pacientes y está presente de forma precoz. Los trastornos del movimiento y otros síntomas neurológicos, son extremadamente frecuentes.

## Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la HAI.

El manejo de la enfermedad, implica minimizar los desencadenantes, reducir los episodios y monitorizar cuidadosamente las comorbilidades. Un enfoque holístico mediante un equipo multidisciplinario y experto en la HAI, resulta esencial.

- Episodios de plejía: la flunarizina -tratamiento utilizado originalmente para la profilaxis de la migraña- tiene algún efecto en la HAI, ya que reduce la frecuencia y gravedad de los episodios de plejía en algunos pacientes. Entre otros medicamentos utilizados se incluyen: benzodiazepinas, acetazolamida y topiramato u otros medicamentos anticonvulsivos.
- Episodios distónicos: trihexifenidilo, gabapentina, clonidina, benzodiazepinas, baclofeno.
- Convulsiones: en la elección del tratamiento anticonvulsivo, se tiene en cuenta los tipos de convulsiones epilépticas y la actividad anormal ictal/interictal en el video-EEG, si está presente. A los pacientes con HAI se les puede ofrecer tratamiento tras una evaluación del riesgo de recurrencia y tras su discusión con el/la paciente.
- Otros: en la actualidad, existe evidencia limitada hasta la fecha, sobre la eficacia de la dieta cetogénica y solo artículos anecdóticos sobre el uso de cannabinoides en HAI. Algunos estudios de casos, han investigado el uso del ATP oral, la memantina y las inmunoglobulinas intravenosas, sin datos concluyentes.

Un plan de tratamiento en situación de emergencia, debe estar disponible para todos los pacientes y puede incluir métodos de relajación y tratamientos de rescate, generalmente benzodiazepinas, hidrato de cloral y otros medicamentos para inducir el sueño (melatonina). Ocasionalmente se necesita oxígeno y, raramente, en casos severos, ventilación no invasiva/invasiva.

También es importante tener en cuenta las interacciones

farmacológicas para evitar los desencadenantes (p.ej. estreñimiento, dolor, irritabilidad) que puedan exacerbar los episodios.

## Comorbilidades

- Se recomienda un examen cardiológico anual (el gen ATP1A3 se expresa en las células cardíacas) dado el riesgo de arritmias y posible muerte súbita.
  - Se recomienda un estudio del sueño, en vista del riesgo de apnea del sueño. Algunos pacientes con HAI también presentan un patrón respiratorio complejo, que requiere de una estrecha vigilancia. Se requiere de más investigación para comprender estas alteraciones en pacientes con HAI.
  - Son comunes las dificultades para deglutir, la necesidad de suplementos nutricionales o alimentación enteral, así como los síntomas gastrointestinales.
  - Puede asociarse a trastornos del espectro autista y otros trastornos del comportamiento
- Revise el impacto de las convulsiones, los medicamentos y las comorbilidades en:
- Actividades de la vida diaria; nutrición e ingesta de líquidos; bienestar general y calidad de vida; salud mental y física; cognición y desarrollo; comportamiento; sueño; autonomía/independencia.

## Protocolos de emergencia personalizados

Los médicos deben ser conscientes de que la HAI puede poner en peligro la vida del paciente. Por lo tanto, todos los protocolos deben ser individualizados y centrados en cada persona.

Los protocolos de emergencia deben cubrir episodios graves de HAI/convulsiones/dificultad respiratoria y otras posibles manifestaciones que requieran de una rápida y precisa intervención.

Proporcionar al paciente / cuidador, información sobre:

- Evitar posibles desencadenantes conocidos; ingesta segura de alimentos/líquidos; efectos secundarios de medicamentos.
- La calidad del sueño y considerar el estudio del sueño en caso de sospecha de apnea del sueño.
- La revisión anual por cardiología.
- Formación en soporte vital básico.
- Manejo del riesgo de SUDEP
- Tratamiento holístico, que incluye tratamiento con fisioterapia, terapia ocupacional y terapeutas logopedia.
- Asesoramiento genético.
- Derivación a servicios de soporte conductual y de neuropsiquiatría, cuando corresponda.
- Apoyo al paciente, cuidador y al empleador (derivación a los servicios sociales / psicológicos / asistenciales apropiados)



# Hemiplejia Alternante de la Infancia (HAI)

También conocida como: AHC o Hemiplejía Alternante

## Visión general

La Hemiplejia Alternante de la Infancia (HAI o también AHC, por sus siglas en inglés "Alternating Hemiplegia of Childhood"), es una enfermedad del neurodesarrollo ultra rara, que permanece toda la vida. Para la mayoría de los pacientes, es debida a una mutación de novo, (es decir, no heredada de los padres) en el gen ATP1A3, que codifica la bomba ATPasa (energía) de sodio/potasio.

Los pacientes que no presentan la mutación del gen ATP1A3, también pueden ser diagnosticados, si cumplen todos o la mayoría de los criterios de diagnóstico clínicos definidos en la literatura científica. Mientras que el nombre de la enfermedad destaca un componente clave del trastorno, la HAI abarca una vasta y compleja constelación de síntomas neurológicos, tanto paroxísticos -es decir, que tienen un inicio repentino, una duración y un fin, ya sean espontáneos o inducidos por fármacos- como permanentes.

Los síntomas paroxísticos incluyen:

1. Convulsiones epilépticas, en aproximadamente el 60% de los casos.
2. Crisis distónicas (rigidez muscular dolorosa), que pueden incluir distonía de todo el cuerpo.
3. Ataques pléjicos -es decir, parálisis flácida- que afecta a cualquiera de los lados (la mitad) del cuerpo (ataques hemipléjicos) o extremidades individuales y alternando en lateralidad. Los ataques tetrapléjicos / de todo el cuerpo, pueden ocurrir de forma aislada o como una generalización de un ataque hemipléjico.
4. Episodios de disminución del nivel de conciencia
5. Episodios de nistagmus (movimientos oculares repetitivos) y otros movimientos oculares anormales (en uno o ambos ojos)
6. Episodios de temblor, corea (movimientos espasmódicos incontrolables) y, en raras ocasiones, dolores de cabeza (migraña o no).
7. Cambios en el ritmo respiratorio y trastornos del sistema nervioso autónomo (piel enrojecida, palidez, latidos cardíacos rápidos, vómitos).

Los síntomas paroxísticos de la HAI pueden aparecer de forma aislada o como una combinación de varios síntomas, durante un mismo episodio. Los desencadenantes comunes pueden ser la excitación, fatiga, cambios de temperatura, agua, dolor, estreñimiento, fiebre/enfermedad, ejercicio o luz solar. Sin embargo, muchos episodios no tienen un desencadenante claro y son impredecibles.

El papel del sueño es fundamental en la HAI e inducirlo puede resolver los episodios de plejía. Sin embargo, está descrito que al despertar, los ataques pueden volver a ocurrir dentro de la primera hora.

## ¿Cómo es de común la HAI?

Inicialmente, se creía que la prevalencia era de 1 entre 1 millón, pero nuevos estudios muestran que, probablemente, sea al menos 10 veces

mayor (1/100.000).

## ¿Cuándo aparecen los primeros síntomas?

Los primeros síntomas paroxísticos, suelen aparecer en los primeros 18 meses de edad. Sin embargo, existe una amplia variedad en la edad de aparición. Las convulsiones no están siempre presentes al inicio de la HAI y pueden aparecer a cualquier edad, incluso en la edad adulta tardía.

## ¿Cuáles son los tipos de convulsiones que se observan en la HAI?

Alrededor del 60% de los casos, presentan epilepsia. Las crisis epilépticas en la HAI, pueden ser focales (comienzan en una parte del cerebro) o generalizadas (comienzo en todo el cerebro). Algunos pacientes también sufren crisis epilépticas severas y más prolongadas (status epiléptico) que en algunos casos conlleva una regresión posterior.

En algunos casos extremos, los episodios distónicos y pléjicos prolongados pueden causar cambios generalizados cerebrales que conducen a ataques epilépticos.

En muchos pacientes con sospecha de crisis epilépticas, los video-EEGs son normales, en particular al inicio. Pueden tardar de 3 a 4 años en presentar un EEG anormal, por lo tanto, es posible que sea necesario un seguimiento y control regulares para confirmar la epilepsia.

La mayoría de los pacientes con HAI también sufren episodios que pueden malinterpretarse como crisis epilépticas. Se manifiestan como mirada fija y disminución de la capacidad de respuesta sin ningún cambio en el EEG crítico. Dichos episodios pueden tratarse de Episodios de disminución del nivel de conciencia. Se precisa una evaluación cuidadosa por parte de un neurólogo experto en HAI, antes de prescribir un tratamiento.

## ¿Está la HAI relacionada con otros síndromes epilépticos?

La HAI está considerada un trastorno raro, cuyos pacientes pueden presentar con frecuencia crisis epilépticas. Como tal, la HAI se considera un tipo de epilepsia de etiología específica. Sin embargo, no todas las personas con HAI presentarán epilepsia.

## ¿Cómo de frecuentes son las convulsiones típicas en la HAI?

Las crisis epilépticas, así como cualquier otro tipo de síntomas paroxísticos, varían mucho en su frecuencia, severidad y duración entre individuos, así como en la edad y con las distintas estaciones del año, sin

un patrón específico. Algunos episodios pueden durar minutos u horas, otros días o incluso semanas.

Las convulsiones de naturaleza epiléptica suelen ser de corta duración, con la excepción de los episodios de estado epiléptico. Algunos pueden ocurrir hasta varias veces al día. En un paciente que presenta síntomas nuevos o modificados en el curso de la enfermedad o manifestaciones paroxísticas relacionadas, se debe buscar asesoramiento médico.

## ¿Cómo pueden variar las convulsiones en el tiempo?

Las crisis epilépticas, así como cualquier otro tipo de episodios paroxísticos, pueden cambiar significativamente con el tiempo, también en cuanto a la combinación de diferentes tipos de síntomas durante un mismo episodio. La epilepsia puede manifestarse a cualquier edad, incluso en la edad adulta tardía. Los desencadenantes de los episodios paroxísticos, también pueden cambiar con el tiempo.

## ¿Qué otros problemas, además de la epilepsia, afectan a las personas con HAI?

La HAI es un trastorno del neurodesarrollo. Como tal, además de los síntomas paroxísticos, se caracteriza por otras manifestaciones, que van desde discapacidad motora y cognitiva, de leve a grave. También se asocia a síntomas dentro del trastorno del espectro autista (TEA) y otros trastornos del comportamiento. Además, el gen ATP1A3, se expresa en el corazón, pudiendo provocar trastornos del ritmo cardíaco y posible muerte súbita. En la HAI también se han observado trastornos gastrointestinales, complicaciones respiratorias y apnea del sueño.

## ¿Cuáles son las opciones de tratamiento para la HAI?

La epilepsia en la HAI es a menudo, resistente a los fármacos. La elección del medicamento anticonvulsivo apropiado, depende de los tipos específicos de convulsiones que presenta un paciente y no es específico para la HAI.

En algunos casos, la estimulación del nervio vago, puede ser eficaz para reducir las convulsiones (en el caso de epilepsia fármaco-refractaria). Existen algunas publicaciones sobre la eficacia limitada de la dieta cetogénica. Artículos anecdóticos sobre el beneficio de los cannabinoides, tanto para ataques epilépticos como para episodios distónicos/pléjicos, pero aún carecemos de estudios clínicos controlados. Los episodios de disminución del nivel de conciencia no deben diagnosticarse erróneamente como ataques epilépticos, ya que esto conduciría al uso innecesario de los fármacos anticonvulsivos. La flunarizina, es el medicamento actual de elección para el tratamiento de episodios no epilépticos (predominantemente episodios de plejía) pero con un efecto limitado en la reducción de su frecuencia, duración y gravedad. Otros fármacos utilizados para la profilaxis, son el topiramato y la acetazolamida. El tratamiento para la distonía, puede incluir medicamentos como benzodiazepinas, trihexifenidilo, gabapentina, clonidina o baclofeno. Las benzodiazepinas y el hidrato de cloral, se utilizan para el tratamiento de rescate de emergencia, es decir, para interrumpir ataques pléjicos, distónicos y similares en curso. Es esencial garantizar un ambiente oscuro

y tranquilo, para inducir el sueño. Una medida preventiva para todo tipo de episodios, puede ser también limitar la exposición a los factores desencadenantes individuales más conocidos. Las anomalías cardíacas deben tratarse y controlarse adecuadamente. La apnea del sueño debe investigarse y manejarse adecuadamente. Los patrones de sueño irregulares deben evitarse en la medida de lo posible.

## ¿Cuál es el protocolo de emergencia para convulsiones y otros episodios de la HAI?

A los pacientes se les debe ofrecer desde el inicio, un plan de tratamiento de emergencia individualizado y actualizado periódicamente. La enfermedad puede poner en peligro la vida de algunas personas. La mayoría de los protocolos de los pacientes, incluyen técnicas de relajación eficaces para los ataques distónicos/pléjicos, además de minimizar los factores desencadenantes y favorecer el sueño. Para episodios distónicos/pléjicos prolongados y ataques epilépticos, los medicamentos de rescate deben ser prescritos por un neurólogo infantil o de adultos. Esto es especialmente importante si esas manifestaciones van acompañadas de alteraciones del sistema autónomo.

## ¿Qué puedo consultar con mi médico o enfermera especialista en epilepsia?

- Un plan de medicación de rescate personalizado para convulsiones prolongadas y episodios distónicos/pléjicos.
- Efectos secundarios de la medicación, especialmente al cambiar de tratamiento.
- Asesoramiento genético.
- Gestión de desencadenantes.
- Manejo y seguimiento de trastornos asociados (cardíacos, gastrointestinales, respiración, problemas del sueño, problemas de comportamiento/psiquiátricos).
- Formación en ayuda vital básica.
- Rehabilitación y terapia ocupacional (fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, logopeda)
- Apoyo de enfermera especialista en epilepsia
- Coordinación con la escuela/universidad para apoyo
- Necesidad de apoyo para el paciente y el cuidador, incluyendo evaluación neuropsicológica, orientación y posible apoyo psiquiátrico o psicológico.
- Gestión del riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) en caso de epilepsia confirmada.

## Patient and scientific groups

Asociación Española del Síndrome de la Hemiplejía Alternante (AESHA)

[www.aesha.org](http://www.aesha.org) | [info@aesha.org](mailto:info@aesha.org)



International Consortium for the Research on Alternating Hemiplegia of Childhood - IAHCRC

[www.iahcrc.net](http://www.iahcrc.net) | [info@iahcrc.net](mailto:info@iahcrc.net)

