

Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia: caso clínico y uso de dextrometorfano

Joana Coelho^a, Tiago P. dos Santos^a,
Marta Ezequiel^b, Catarina Luís^b, António Levy^a

^a Unidad de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Santa Maria. Lisboa. ^b Servicio de Pediatría y Adolescencia. Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca. Amadora, Portugal

Correspondencia: Dra. Joana Coelho. Unidad de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Santa Maria. Av. Prof. Egas Moniz, s/n. 1649-035 Lisboa (Portugal).

E-mail: joanamalveirocoelho@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 11.10.19.

Cómo citar este artículo: Coelho J, Dos Santos TP, Ezequiel M, Luís C, Levy A. Síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia: caso clínico y uso de dextrometorfano. Rev Neurol 2019; 69: 470-1. doi: 10.33588/rn.6911.2019307.

© 2019 Revista de Neurología

El síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia (HHE) fue descrito por primera vez por Gastaut et al en 1959 y se define por una crisis unilateral prolongada seguida del desarrollo de hemiplejía ipsilateral [1]. Por lo general, ocurre durante una enfermedad febril, es más frecuente en niños menores de 4 años y extremadamente raro después de esta edad [1]. La presentación inicial puede consistir en crisis focales simples, crisis focales con generalización secundaria o estado epiléptico. Tras un período variable, dos tercios de los pacientes desarrollarán crisis recurrentes espontáneas, que entonces se denominan síndrome de HHE [2]. El síndrome puede asociarse con una afección subyacente o ser idiopático. Las etiologías propuestas son infecciones víricas, enfermedad cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, trastorno metabólico, anomalías cerebrales focales y mutaciones genéticas en *SCN1A* y *CACNA1A* [2]. Los estudios neurorradiológicos muestran inicialmente una inflamación edematosa unilateral del hemisferio epiléptico. A esta fase aguda le sigue la atrofia global del hemisferio afectado [2]. En resonancia magnética, en la fase aguda, es posible apreciar hiperseñal en la secuencia T₂ y en la imagen de difusión (DWI), que involucra todo el hemisferio patológico reflejando una difusión restringida debido a edema citotóxico e hipointensidad en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC). Si hay un efecto de masa significativo, puede ocurrir herniación del lóbulo temporal ipsilateral [3]. La espectroscopia de reso-

nancia magnética de protones muestra reducción en la concentración del marcador neuronal N-acetil aspartato y ligero aumento de lactato [4]. Tras 1-2 semanas se produce una pseudo-normalización de los mapas de ADC. Un mes después del síndrome de HHE evoluciona a la atrofia cerebral del hemisferio afectado.

Niña de 9 años con síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía. Tenía antecedentes familiares y personales de crisis febriles y fue encontrada en su cama no reactiva a los estímulos, con lateralización de los ojos y la cabeza hacia la izquierda y sialorrea. Tenía fiebre en ese momento y, antes de este episodio, había padecido una infección de las vías respiratorias superiores durante tres días. Durante el traslado al hospital, presentó otra crisis descrita como movimientos clónicos de la extremidad superior derecha y desviación ocular hacia la izquierda, que duró menos de un minuto. En el hospital, se administró diazepam intravenoso y la paciente se recuperó con un lenguaje confuso, hemiparesia derecha y hemihipoestesia derecha. La analítica sanguínea mostró un nivel de leucocitos de 14.300/mm³, con 92% de neutrófilos, y proteína C reactiva de 2,64 mg/dL. La tomografía computarizada cerebral y la angiografía fueron normales. La punción lumbar mostró un líquido cefalorraquídeo claro; recuento celular: 1; proteínas: 21,8 mg/dL; glucosa: 75 mg/dL. Se trató con ceftriaxona, ciprofloxacino y aciclovir. Tras aislar virus influenza A mediante reacción en cadena de la polimerasa en las secreciones respiratorias, también se prescribió oseltamivir. El electroencefalograma (EEG) mostró enlentecimiento difuso de la electrogénesis en el hemisferio izquierdo, con un patrón que sugería crisis electrográficas recurrentes. La niña recibió una impregnación con fenitoína y comenzó una perfusión de midazolam (2 µg/kg/min). Dos días después del ingreso, presentó depresión del estado de conciencia (escala de coma de Glasgow: 8) y hubo una exacerbación de la hemiparesia derecha. Una resonancia magnética cerebral mostró edema citotóxico del hemisferio izquierdo y leve desviación de la línea media, y una angiorresonancia, asimetría de las arterias cerebrales con un ligero aumento del calibre hacia la izquierda. Tras estos resultados, se diagnosticó síndrome de HHE y comenzó tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg durante dos días), con mejoría progresiva del nivel de conciencia.

Al quinto día de hospitalización se produjo un nuevo empeoramiento del estado de conciencia, con bradicardia y anisocoria. La tomografía computarizada cerebral mostró signos de hernia no local izquierda, por lo que se trasladó a la paciente a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y se la sometió a una craneotomía descompresiva emergente del hemisferio izquierdo. Posteriormente comenzó con dextrometorfano (con una titulación lenta de la dosis hasta la dosis máxima de 5 mg/kg/día); la formulación utilizada fue un jarabe para la tos. El dextrometorfano se suspendió después de siete días debido a efectos secundarios (diarrea). La monitorización video-EEG reveló una actividad disminuida y lenta en el hemisferio izquierdo y enlentecimiento difuso de la electrogénesis, con actividad paroxística frontal en el hemisferio derecho. Fue tratada con 60 mg/kg/día de levotiracetam.

Se realizó una extensa batería de pruebas, que incluyeron:

- Resonancia magnética de la médula espinal: normal.
- Bandas oligoclonales: negativas en líquido cefalorraquídeo y suero.
- Serologías para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella spp.*: negativas.
- Anticuerpos neuronales en líquido cefalorraquídeo (NMDAR, AMPA, GABA1, GABA2, LGI1, Caspr2, fisisina, GAD65): negativos.
- Perfil metabólico (ácidos orgánicos en orina y aminoácidos en orina y suero por cromatografía de gases/espectrometría de masas, actividad de biotinidasa, piruvato, lactato): normal.
- Autoanticuerpos séricos (niveles de C3, C4 y CH50 del complemento): normales.
- Estudio genético de *CACNA1A* y *SCN1A*: sin mutaciones patogénicas.

La resonancia magnética cerebral se repitió al sexto día y mostró la efectividad de la craneotomía descompresiva izquierda, con replegamiento de la línea media, reexpansión del sistema ventricular y reperfusión de las cisternas basales en comparación con la tomografía computarizada previa. Los signos de edema citotóxico hemisférico izquierdo extenso continuaban bien evidentes en el mapa de ADC por áreas de restricción, que tenían predominio subcortical con extensión talámica. La paciente mejoró

progresivamente, sin más crisis a partir del décimo día y mejora del nivel de conciencia con la capacidad de seguir órdenes simples y de pronunciar algunas palabras. Una resonancia magnética cerebral al decimosegundo día mostró una resolución casi total del edema citotóxico del hemisferio izquierdo. Permaneció ingresada un total de 43 días y el día del alta mostraba afasia con pausas anómicadas y algo de perseverancia, hemianopsia homónima derecha, parálisis facial central derecha, hemiparesia derecha y hemihipoestesia derecha. Se prescribió levetiracetam (20 mg/kg/día), que se suspendió tres meses después del alta porque no había sufrido más crisis y su EEG no mostraba actividad epileptógena.

En el seguimiento, dos años después, la paciente permanecía libre de crisis sin medicación antiepiléptica alguna y su funcionalidad motora había mejorado con terapia física semanal y terapia ocupacional. Continuaba teniendo un uso limitado de la extremidad superior derecha, especialmente con movimientos motores finos de la mano. La capacidad de habla había progresado y la niña estaba bien integrada en la escuela, con problemas leves de falta de atención tratada con metilfenidato. Su última resonancia magnética (realizada dos años después del alta) mostró atrofia grave del hemisferio izquierdo, de los ganglios basales y del hipocampo.

El síndrome de HHE es una enfermedad rara y sus características clínicas se describieron por primera vez hace más de cinco décadas, pero su fisiopatología sigue siendo poco conocida y los resultados cognitivos a largo plazo no están claros [5]. En cuanto a su patogénesis, pueden contribuir diversos factores, como crisis duraderas que conducen a un deterioro del metabolismo energético neuronal, e hipertermia e inflamación, que pueden empeorar el nivel de le-

sión celular y actuar sobre la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La infección del sistema nervioso central por virus neurotrópicos puede actuar como un factor precipitante al inducir fiebre o puede causar una lesión cerebral focal que origine un edema unilateral. Factores predisponentes, como los genéticos y la lesión epileptógena focal, también pueden facilitar el daño neuronal [2]. Otra teoría que se ha propuesto es una activación excesiva de los receptores de glutamato de N-metil-D-aspartato (NMDA). Esto podría conducir a una cascada de incremento del calcio intracelular que cause edema citotóxico, seguido de una eventual necrosis. Lo más probable es que exista una relación sinérgica entre la inflamación y las crisis que potencia el daño celular [2,6]. El tratamiento durante la fase aguda temprana de la enfermedad es principalmente de apoyo. Sin embargo, algunos autores han propuesto que el uso de antagonistas del receptor de NMDA durante el período agudo podría ayudar a frenar el daño neuronal [2,6].

El caso clínico presentado es de interés por varias razones. Primero, se describe un síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía en una niña de 9 años, cuando generalmente ocurre en menores de 4 años y la prevalencia más allá de esta edad es muy baja (1,4%) [2]. En segundo lugar, se produjo un empeoramiento inicial del curso clínico debido a una hernia del lóbulo temporal izquierdo. La incidencia de casos de síndrome de HHE que genera una hernia cerebral no se conoce, pero hasta la fecha, hay sólo unos pocos casos pediátricos publicados que requirieron tratamiento quirúrgico con hemicraniectomía descompresiva, como se describió en este caso [7]. En tercer lugar, más allá del tratamiento de apoyo, los autores administraron dextrometorfano en la fase aguda de la enfermedad. El dextrometorfano es un antagonista no competitivo del receptor de NMDA que se

usa ampliamente como agente antitusígeno; también es eficaz para la neurotoxicidad por metotrexato y para el tratamiento de la hiperglicemia no cetósica [8].

En conclusión, el síndrome de HHE es un trastorno raro, pero grave, y su diagnóstico temprano puede ayudar a proporcionar un tratamiento más preciso. En este caso, los autores informan de un buen resultado. Dado que se utilizó un antagonista del receptor de NMDA en la fase aguda, esto puede corroborar la importancia del bloqueo de la activación del receptor de NMDA y su función para prevenir la apoptosis neuronal.

Bibliografía

1. Gastaut H, Poirier F, Payan H, Salamon G, Toga M, Vigouroux M. H.H.E. syndrome; hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia* 1960; 1: 418-47.
2. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, Delanoë C, Elmaleh-Bergès M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: current understandings. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 413-21.
3. Freeman JL, Coleman LT, Smith LJ, Shield LK. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2002; 17: 10-6.
4. Franzoni E, Garone C, Marchiani V, Brunetto D, Tonon C, Lodi R, et al. A new case of idiopathic hemiplegia hemiconvulsion syndrome. *Neurol Sci* 2010; 31: 799-805.
5. Mirsattari SM, Wilde NJ, Pigott SE. Long-term cognitive outcome of hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome affecting the left cerebral hemisphere. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 678-80.
6. Tenney JR, Schapiro MB. Child neurology: hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2012; 79: e1-4.
7. Beier AD, Jannotta GE, Sandler ED, Abram HS, Sheth RD, Aldana PR. Survival following decompressive hemicraniectomy for hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: case report. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18: 344-9.
8. Matsuo M, Maeda T, Ono N, Sugihara S, Kobayashi I, Koga D, et al. Efficacy of dextromethorphan and cyclosporine A for acute encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 200-5.