

Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia: Un viejo síndrome bien definido.

Roberto Caraballo

Departamento de Neurología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

ABSTRACT

Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy (HHE) syndrome is characterized by the presence of hemiplegia following a prolonged unilateral clonic seizure with onset in the first two years of life. HHE may be difficult to identify at onset; however, the subsequent sequence of events allow for recognition of the syndrome. In the differential diagnosis, entities that present with acute hemiplegia should be considered.

Early and aggressive treatment with intravenous diazepam and/or phenytoin at the established doses is essential. In our experience, high-dose corticosteroids during a prolonged hemiconvulsion may avoid the development of post-seizure hemiplegia. In other words, progression of the syndrome with hemiplegia and subsequent epilepsy due to sequela-related hemispheric atrophy may be halted. In the management of this particular syndrome, thorough knowledge of the entity is necessary and rapid treatment initiation is a challenge so as to avoid neurologic sequelae including intellectual disability and refractory epilepsy.

Keywords: *Epilepsy, hemiconvulsion, hemiparesis, treatment.*

RESUMEN

El síndrome HHE es caracterizado por la presencia de una hemiplejía siguiendo a una convulsión febril prolongada clónica unilateral de inicio en los dos primeros años de edad. El síndrome HHE es un síndrome que resulta difícil su identificación al comienzo, pero la secuencia de eventos sucesivos, nos permiten su reconocimiento. Los diagnósticos diferenciales a considerar son aquellas entidades que debutan con hemiplejías agudas

Es crucial el uso de diazepam y/o difenilhidantoína intravenosa en dosis habituales de manera precoz y enérgica. En nuestra experiencia, el uso temprano de corticoides en dosis altas durante una hemiconvulsión prolongada puede evitar el desarrollo de la hemiplejía posconvulsión. Es decir que se puede impedir la instalación evolutiva de este síndrome, como la hemiplejía y la epilepsia ulterior como consecuencia de una hemiatrofia secular. En el manejo de este particular síndrome epiléptico es fundamental su conocimiento y un gran desafío para poner en marcha rápidamente el tratamiento agudo y evitar secuelas neurológicas como retardo mental y una epilepsia refractaria.

Palabras clave: Epilepsia, hemiconvulsión, hemiparesia, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Se trata de un viejo síndrome epiléptico descrito originalmente por Gastaut (1) que no se incluyó en la clasificación de 1989, aunque

Correspondencia a:

Roberto H. Caraballo
Combate de los Pozos 1881, Buenos Aires, Argentina.
rhcaraballo@arnet.com.ar
Cell phone 5491140230857
Recibido: 05-11-2020. Aceptado: 13-12-2020.

fue reconocido como síndrome epiléptico bien definido e incluido por el grupo de tarea de la ILAE (2). El tipo de crisis distintiva es focal y motora que surge como una posible consecuencia de una hemiconvulsión-hemiplejía (HH) (3). El síndrome HHE es caracterizado por la presencia de una hemiplejía siguiendo a una convulsión febril prolongada clónica unilateral, de inicio en los dos primeros años de edad (1). El síndrome HHE es un síndrome cuya identificación resulta difícil al comienzo, pero la secuencia de eventos permite su reconocimiento.

Las crisis unilaterales fueron no reconocidas inicialmente como un tipo de crisis, y se las consideraba una forma intermedia entre las formas convulsivas generalizadas y focales motoras. Por otro lado, considerando que cumplían los criterios de la definición de estado de mal -pues las crisis duraban desde 30 minutos a días- al síndrome HHE se lo incluía dentro del capítulo de estados de mal epilépticos (4). Varios años después, el pensamiento del Dr. Fejerman (1986) fue corroborado por la nueva definición de los estados de mal de reciente comienzo, en donde el síndrome HHE es incluido (5,6).

En la propuesta de la revisión de la terminología y conceptos de ILAE (7), el síndrome HHE fue considerado como una constelación clínica distintiva. Sin embargo, en la actual posición de una nueva terminología y clasificación, el término “constelación clínica distintiva” fue descartado, y el síndrome HHE no fue mencionado (8,9).

Se reconoce un grupo con estado de mal epiléptico febril secundario a una lesión cerebral aguda, y un segundo grupo secundario a un estado de mal convulsivo durante un cuadro febril simple. Este último grupo corresponde al síndrome HHE, y representa el 80% de los casos con HHE. La secuencia clara de hemiconvulsión, hemiplejía y epilepsia posterior define este patrón clínico y lo caracteriza como un síndrome epiléptico (2).

EPIDEMIOLOGÍA

No conocemos aún la prevalencia e incidencia exacta del síndrome HHE. Los casos publicados en la literatura comprenden a series desde 29 a 150 casos. Se reconoce que la incidencia del síndrome HHE ha disminuido significativamente; en un reporte, la disminución fue del 7,7 a 1.6 por 10.000 niños (10). Esto se debe a su manejo terapéutico temprano, particularmente porque los pediatras de los servicios de emergencia -informados de la existencia del síndrome HHE- comenzaron en su práctica habitual a tratarlo precozmente y de forma enérgica (11,12). Esto explica la reducción de la incidencia, y los déficits motores y epilepsia secundarios a la convulsión unilateral prolongada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Síndrome HHE ocurre en niños menores de 2 años a través de crisis motoras unilaterales que derivan en un status motor refractario, con fiebre al inicio del cuadro; y alteraciones unilaterales agudas de la neuroimagen, seguidas de una hemiparesia de al menos 24 horas de evolución, en ausencia de encefalitis infecciosa (5,6). El síndrome HHE se encuentra dentro del concepto de estados de mal epilépticos de reciente comienzo en el grupo de NORSE (*New-onset refractory status epilepticus*, por sus siglas en inglés) (5,6).

La primera manifestación clínica es una hemiconvulsión, asociada generalmente a fiebre (4,12-14). La crisis son hemiclónicas prolongadas, por lo que cumplen el criterio de un estado de mal epiléptico unilateral. Las crisis pueden iniciarse entre los 5 meses y cuatro años de edad. La hemiconvulsiones no son raras en lactantes, aunque el ritmo de descargas puede ser variable. Puede manifestarse a través de otras formas de convulsiones focales, motoras o no motoras, con o sin compromiso de la conciencia, aunque en raras ocasiones. Si la hemiconvulsión no es tratada precozmente,

la convulsión unilateral puede prolongarse por horas o días y alternar de hemicuerpo.

Inmediatamente después de la hemiconvulsión, se presenta una hemiparesia flácida a predominio en miembros superiores y la cara. En los pacientes en donde la hemiconvulsión ha alternado de hemicuerpo, la hemiparesia ocurre en el último hemicuerpo afectado por la hemiconvulsión (14). En la mayoría de los casos, la hemiparesia persiste en forma permanente con signos de espasticidad, y rara vez desaparece completamente. Pueden permanecer signos piramidales mínimos.

Luego de uno a varios años siguiendo la hemiconvulsión-hemiparesia, el síndrome se confirma por el comienzo de convulsiones focales. El origen de las crisis focales puede ser frontal, temporal o multifocal (3,10,11,15). Las crisis focales pueden generalizar secundariamente; la aparición de nuevos episodios de estado de mal convulsivo es rara. La discapacidad intelectual se observa en un número significativo de casos..

CARACTERÍSTICAS DEL EEG

El EEG ictal típicamente muestra descargas de ondas lentas de elevado voltaje en el hemisferio contralateral a la convulsión, a 2-3 Hz, predominando en el área central. Las descargas pueden difundir rápidamente al hemisferio homólogo y, en ocasiones, al hemisferio contralateral, pero siempre se mantiene un claro predominio de las descargas en el hemisferio contralateral a la hemiparesia. El hemisferio más afectado descarga paroxismos de espigas u ondas agudas de elevada amplitud y ritmos reclutantes a 10 Hz, intercalados con las ondas lentas. Finalizando la crisis, las espigas y ondas lentas alternan con complejos de espiga-onda. Cuando la finalización de la crisis es abrupta, puede ser acompañada por una actividad lenta de elevada amplitud en el hemisferio comprometido, con períodos de supresión (Figuras 1 y 2) (12,14).

Luego de la finalización de la crisis, y coincidiendo con la aparición de la hemiparesia, comienzan en el hemisferio afectado ritmos fisiológicos, intercalados con ondas lentas. Durante la hemiconvulsión, el uso de benzodiazepinas y/o corticoides favorece el control de la crisis y la aparición de ritmos rápidos.

Luego de la aparición de la epilepsia, el registro interictal evidencia actividades focales y multifocales, consistentes con los lóbulos cerebrales involucrados.

ETIOLOGÍA

La etiología es aún no bien determinada, y se plantean diferentes causas: estructurales (como displasias corticales, lesiones destructivas, otras), insultos cerebrales agudos adquiridos (meningitis, infecciones virales, trauma cerebral, efusiones subdurales), al igual que otras etiologías, se han vinculado con el síndrome HHE.

También se ha planteado la existencia de casos idiopáticos, siendo la causa más común de síndrome HHE la presencia de antecedentes familiares de convulsiones febriles (16,17,18). Aquellos casos que tienen una mayor predisposición a desarrollar convulsiones unilaterales prolongadas son aún más susceptibles a desarrollar síndrome HHE, con o sin lesiones preexistentes de causa pre o perinatal (19,20). La posibilidad de un factor genético ha sido discutida, en tanto mutaciones del gen *CACNA1A* han sido identificadas en pacientes con el síndrome HHE (21,22).

FISIOPATOLOGÍA

Varios factores podrían contribuir en la patogénesis del síndrome HHE. Una convulsión febril prolongada debido a un proceso inflamatorio puede empeorar los niveles de injuria neuronal; la convulsión prolongada y el proceso inflamatorio pueden afectar la permeabilidad de la

barrera hematoencefálica: y factores genéticos o una lesión focal epileptogénica podrían favorecer una convulsión prolongada (3,22,23). Un mecanismo patogénico podría relacionarse con edema citotóxico, provocando injuria cerebral en un hemisferio y en el hipocampo (24). Sin embargo, para explicar el compromiso de un solo hemisferio, se ha planteado que alteraciones en la maduración de estructuras cerebrales -como el cuerpo calloso- y/o factores genéticos -como mutaciones del gen *CACNA1A*- explicarían la patogénesis del síndrome HHE (22).

PROCESO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial es casi exclusivamente clínico, asociado a un patrón EEG crítico característico que nos permite además evaluar la respuesta terapéutica (4,12,25). Otros estudios complementarios, como punción lumbar y examen de líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética (RM) de cerebro (y eventualmente médula) o angiografía cerebral son necesarios, y serán orientados de acuerdo con cada caso en particular. La RM presenta características que son de valor diagnóstico: se ha descrito una hemiatrofia uniforme posterior a la hemiconvulsión prolongada (10), y edema en el hemisferio afectado inmediatamente después del episodio convulsivo inicial (23,24,26). En algunos casos, la RM muestra una esclerosis hipocampal (14).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Pueden suceder confusiones con algunos síndromes epilépticos, tales como síndrome de Dravet, síndrome de Rasmussen, o estado de mal epiléptico relacionado con cuadros febriles; sin embargo, si bien el comienzo podría ser similar en cada uno de estos síndromes, el curso evolutivo respectivo nos permitirá definir el tipo preciso de epilepsia (12,27). En niños con hemiplejías congénitas leves, que presentan convulsiones unilaterales de inicio temprano, los estudios complementarios y la evolución aclaran el diagnóstico (12).

Con respecto a otros diagnósticos diferencia-

les, debemos tener en consideración los cuadros que comienzan con convulsiones focales y hemiplejía. Quedan excluidas las patologías con hemiplejía aguda sin convulsiones, que probablemente correspondan a patología vascular.

Las meningoencefalitis -tanto infecciosas como parainfecciosas- pueden comenzar con convulsiones y hemiplejía, asociándose con compromiso de la conciencia persistente y otros signos neurológicos, además de un EEG con compromiso difuso compatible con daño cerebral inespecífico.

También deben considerarse las oclusiones traumáticas de la carótida interna, o las lesiones por objetos punzante en la boca con lesión de la arteria cerca de la fosa amigdalina (4).

Las arteritis focales secundarias a abscesos retrofaríngeos, adenopatías cervicales severas, infecciones generalizadas como endocarditis bacterianas que provocan embolias sépticas otras pueden ser causa de hemiplejía y convulsiones focales.

Las oclusiones arteriales espontáneas generan hemiplejías, aunque las convulsiones focales no son frecuentes. El síndrome de Moya-Moya de comienzo temprano se puede manifestar con hemiplejía y convulsiones; la angiografía confirma el diagnóstico. Las oclusiones venosas, si bien pueden ser debidas a hiperviscosidad o policitemia, corresponden en su mayoría a tromboflebitis sépticas secundarias a afecciones focales en la región cefálica (como la trombosis purulenta del seno transversal en la otitis media, y la tromboflebitis del seno cavernoso en la amigdalitis o sinusitis). En estos casos se observa fiebre alta, cefaleas, vómitos y obnubilación de la conciencia, y pueden asociarse convulsiones.

Los procesos expansivos (como abscesos, tumores o colecciones sanguíneas) se manifiestan por un cuadro de hemiplejía brusca asociada a

convulsiones; no obstante, el examen minucioso permite reconocer signos de hipertensión endocraneana, mientras la neurorradiología ayuda en la identificación y la localización de la lesión.

Las enfermedades desmielinizantes agudas (y sus variantes) y la esclerosis múltiple deben ser consideradas como diagnósticos diferenciales; el examen neurológico detallado y los estudios complementarios (en particular, la imagen de RM cerebral y medular) confirman el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Es crucial el uso de diazepam y/o difenilhidantoína intravenosa en dosis habituales, de manera precoz y enérgica. En nuestra experiencia, el uso temprano de corticoides en dosis altas durante una hemiconvulsión prolongada puede evitar el desarrollo de la hemiplejía posconvulsión; es decir, puede impedir la instalación evolutiva de este síndrome, la hemiplejía y la epilepsia ulterior (25). El conocimiento de este particular síndrome epiléptico es fundamental en su manejo, para poner en marcha rápidamente el tratamiento agudo y así evitar las secuelas neurológicas o una epilepsia refractaria.

Con respecto al manejo terapéutico de la epilepsia secuelar como parte de la secuencia evolutiva del síndrome HHE, este dependerá del patrón clínico y EEG, que generalmente exhibe alteraciones focales o multifocales. En las formas focales refractarias, debemos considerar la cirugía, particularmente cuando se asocia a una esclerosis mesial temporal como secuela (28), y en los casos de epilepsias multifocales unilaterales o hemisféricas asociada a una hemiparesia evidente la desconexión funcional de un hemisferio total o subtotal debemos tener en cuenta. En los casos refractarios a los fármacos y cirugía o sin posibilidades quirúrgicas, la dieta cetógena y el estimulador del nervio vago pueden ser alternativas terapéuticas válidas (12,25,29,30).

PRONÓSTICO Y CURSO EVOLUTIVO

Dependerá de la etiología y del abordaje terapéutico en el período agudo. Durante el período agudo es fundamental actuar enérgicamente y lo más tempranamente posible, como ya aconsejamos, para evitar las secuelas motoras, intelectuales y el desarrollo posterior de epilepsia (13,31).

CONCLUSIONES

El síndrome HHE es caracterizado por la presencia de una hemiplejía siguiendo a una convulsión febril prolongada clónica unilateral, de inicio en los dos primeros años de edad. El síndrome HHE es un síndrome cuya identificación resulta difícil al comienzo, pero la secuencia de eventos posteriores permite su reconocimiento. Rápidamente debemos poner en marcha el tratamiento agudo, para así evitar secuelas neurológicas y la evolución hacia una epilepsia refractaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gastaut H, Vigoroux M, Trevisan C, Regis H. Le síndrome "hemiconvulsion-hemiplegie-épilepsie" (syndrome HHE). *Rev Neurol* 1957; 97: 37-52.
2. Engel J (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 42: 796-803.
3. Chauvel P, Dravet C. The HHE syndrome, En: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al (Eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, Third Edition. John Libbey Eurotext, París, 2002. Pp. 247-263.
4. Fejerman N, Medina C. *Convulsiones en la infancia*, Segunda Edición. Editorial El Ateneo, Buenos Aires, 1986.
5. Hirsch L, Gaspard N, Van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection related epilepsy syndrome

- (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018; 59(4): 739-744.
6. Gaspard N, Hirsch L, Sculier C et al. New onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018; Volume 59(4): 745-752. <https://doi.org/10.1111/epi.14022>
 7. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
 8. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 522-530. doi:10.1111/epi.13670
 9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 512-521.
 10. Chauvel P, Dravet C, Di Leo M, et al. The HHE syndrome. En: Luders H (Ed). *Epilepsy surgery*. Raven Press, New York, 1991. Pp 183-196.
 11. Roger J, Dravet C, Bureau M. Unilateral seizures (hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; suppl 35: 211-221.
 12. Caraballo R, Cersósimo R. *Atlas de Electroencefalografía en Epilepsia*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2010.
 13. Aicardi J, Chevrie JJ. Consequences of status epilepticus in infants and children. En: Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Treiman DM, Porter RJ (Eds.). *Advances in Neurology*, Vol. 34. Raven Press, Nueva York, 1984. Pp 115-125.
 14. Arzimanoglou A. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. En: Panayiotopoulos CP (Ed.). *Atlas of epilepsies*. Springer-Verlag, Londres, 2010. Pp. 943-952.
 15. Roger J, Bureau M, Dravet C. et al. Les domes EEG et les manifestations épileptiques en relation avec l'hémiplégie cérébrale infantile. *Rev EEG Neurophysiol* 1972; 2: 5-28.
 16. Chevrie JJ, Aicardi J. Duration and lateralization of febrile convulsions. Etiological factors. *Epilepsia*. 1973; 16: 781-7789.
 17. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children*, Third Edition. LWW, Philadelphia. 2004.
 18. Arzimanoglou A, Dravet C, Chauvel P. Hemiconvulsion-hemiplegia epilepsy syndrome. En: Engel J, Pedley T (Eds). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Second Edition. LWW, Philadelphia, 2008. Pp. 2355-2360.
 19. Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA et al. Risk factors for complex partial seizures: a populations-based case-control study. *Ann Neurol* 1987; 21: 22-31.
 20. Holthausen H. Febrile convulsions, mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy. En: Wolf P (Ed). *Epileptic seizures and syndromes*. John Libbey, Londres, 1994. Pp. 449-467.
 21. Yamazaki S, Kanju K, Abe T, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation. *Pediatr Neurol*. 2011 Sep; 45(3): 193-6. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2011.04.010.
 22. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: current understandings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012 Sep; 16(5): 413-21. doi: 10.1016/j.ejpn.2012.01.007. Epub 2012 Feb 14.
 23. Freeman JL, Coleman LT, Smith LJ, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol* 2002; 17(1): 10-16.
 24. Auvin S, Devisme L, Maurage CA, Soto-Ares G, et al. Neuropathological and MRI findings in a acute presentation of hemiconvulsion-hemiplegia: a report with

- pathophysiological implications. *Seizure* 2007; 16: 371-376.
25. Caraballo R, Fejerman N. Tratamiento de las Epilepsias. Editorial Panamericana. Buenos Aires, 2009.
 26. Bhat RY, Shruti Kakkar S, Prakashini K. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: clinical course and neuroradiological features in a 20-month-old girl. *BMJ Case Rep.* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-203482
 27. Caraballo RH, Fortini S, Cersósimo R, et al. Rasmussen syndrome: an Argentinean experience in 32 patients. *Seizure* 2013; 22(5): 360-367. doi:10.1016/j.seizure.2013.02.003
 28. Kim DW, Kim K, Chu K, et al. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology* 2008. doi:10.1212/01.wnl.0000289192.50924.93
 29. Caraballo R, Bartuluchi M, Cersósimo R, Soraru A, Pomata H. Hemispherectomy in pediatric patients with epilepsy: A study of 45 cases with special emphasis on epileptic syndromes. *Childs Nerv Syst* 2011 Dec; 27(12): 2131-6. doi: 10.1007/s00381-011-1596-5.
 30. Caraballo R. Estimulador de nervio vago en el tratamiento de las epilepsias. Ediciones Journal, Buenos Aires, 2018.
 31. Aicardi J. Febrile convulsions and other occasional seizures. En: *Diseases of the Nervous System in Childhood*, Second Edition. University Press, Cambridge, 1998. Pp. 605-607.

ANEXOS

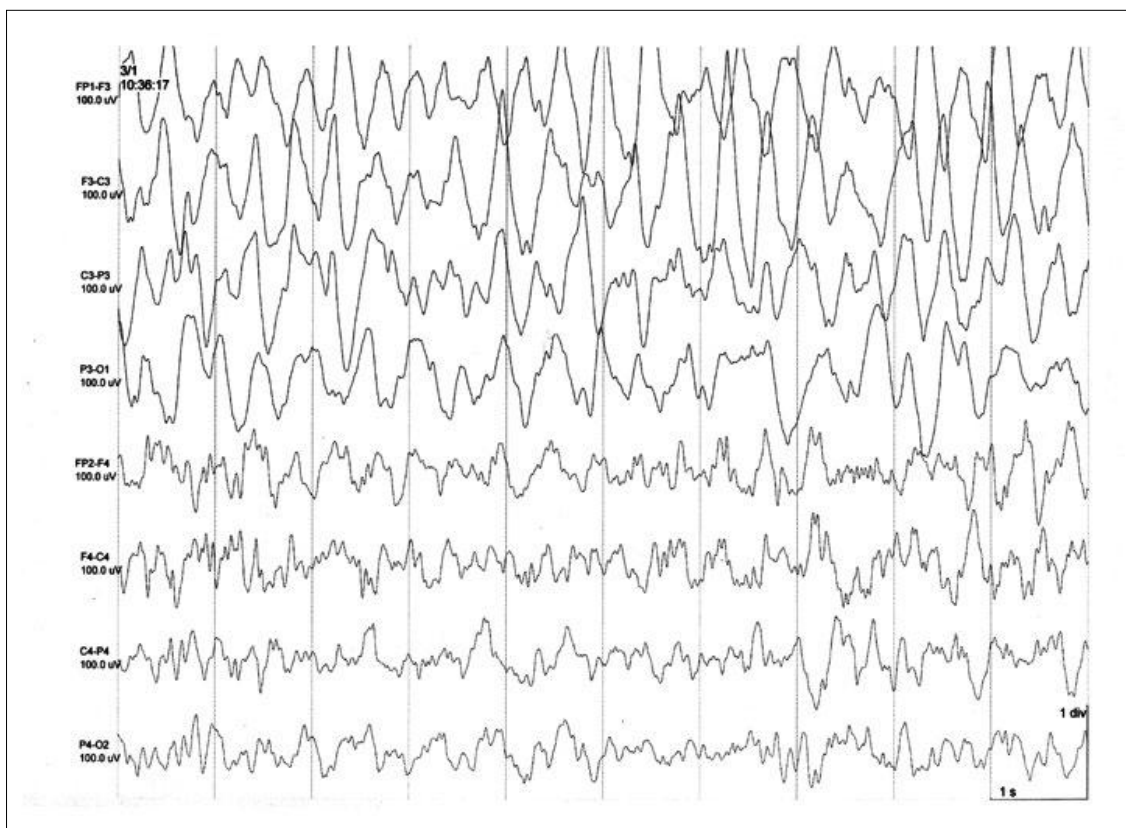


Figura 1. Paciente de sexo femenino de 18 meses que inicia con una convulsión prolongada en el hemicuerpo derecho. El EEG muestra ondas lentas delta en hemisferio izquierdo. La niña recibió corticoides y tratamiento del estado de mal epiléptico con el esquema habitual.

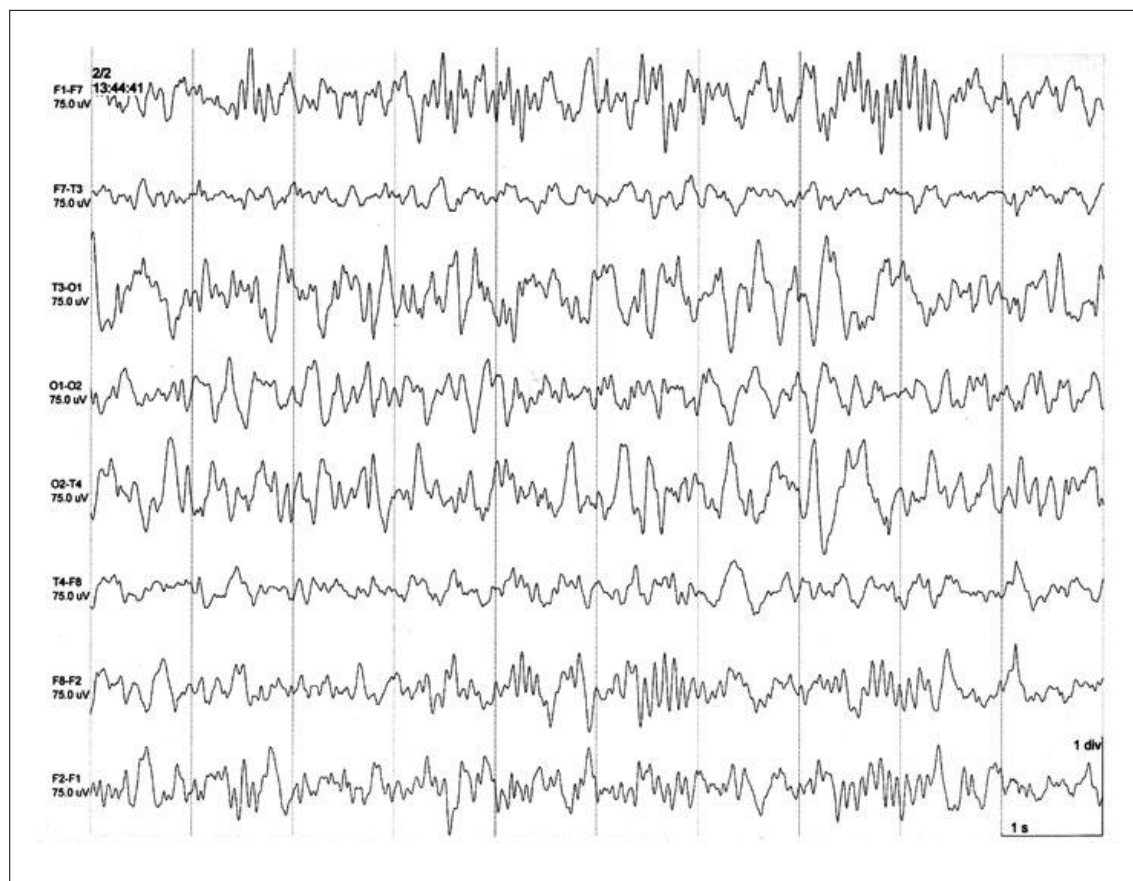


Figura 2. El EEG de la niña de la figura 1, 72 horas después del comienzo del cuadro hemiconvulsivo, es normal.