

estos fármacos y van a ser sometidos a una intervención quirúrgica bajo anestesia general, sino también sería de interés practicarla en los pacientes con EA durante el período en que estén en tratamiento con AChEI o incluso con BuChEI, ya que este sencillo examen suponemos que podría ser de utilidad para revelar la posible asociación entre la actividad de esta enzima y los efectos terapéuticos y secundarios de estos fármacos.

Bibliografía

1. Gil-Néciga E, Gobart AL. Patrón de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores colinesterásicos (estudio TRAIN). *Rev Neurol*. 2008;46:461–4.
2. Sanchez Morillo J, Demartini FA, Roca de Togores LA. Interacción entre donepezilo y bloqueantes musculares en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2003;50:97–100.
3. Baruah J, Easby J, Kesell G. Effects of acetylcholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease on neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2008;100:420.
4. Mc Coy EP, Mirakhor RK. Comparison of the effects of neostigmine and edrophonium on the duration of action of suxamethonium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39:744–7.
5. Fleming NW, Macres S, Antognini JF, Vengco J. Neuromuscular blocking action of suxamethonium after antagonism of vecuronium by edrophonium, pyridostigmine or neostigmine. *Br J Anaesth*. 1996;77:492–5.
6. Heath ML. Donepezil, Alzheimer's disease and suxamethonium. *Anaesthesia*. 1997;52:1018.
7. Greig NH, Lahiri DK, Sambamurti K. Butyrylcholinesterase: an important new target in Alzheimer's disease therapy. *Int Psychogeriatr*. 2002;14 Suppl 1:77–91.
8. Ibebunjo C, Donati F, Fox GS, Eshelby D, Tchervenkov JI. The effects of chronic tacrine therapy on d-tubocurarine blockade in the soleus and tibialis muscles of the rat. *Anesth Analg*. 1997;85:431436.
9. Cacabelos R. Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:303–33.

J. Sánchez Morillo*, M.J. Estruch Pérez,
G. Barber Ballester, V. Pertusa Collado

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sanchezjormor@gva.es
(J. Sánchez Morillo).

doi:10.1016/j.nrl.2010.09.025

Síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia y epilepsia mioclónica grave de la infancia

Hyperinsulinism and hyperammonaemia syndrome and severe myoclonic epilepsy of infancy

Sr. Editor:

El síndrome de hiperinsulinismo-hiperamoniemia (HI-HA) es una causa rara de hiperinsulinismo congénito¹. La asociación de hipoglucemia e hiperamoniemia en un neonato es muy sugestiva de la enfermedad. Este síndrome es un error innato del metabolismo causado por mutaciones en el gen GLUD1, gen localizado en el cromosoma 10q23.3., que codifica la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH). El gen GLUD1 contiene 13 exones que codifican los 505 aminoácidos de la enzima GDH¹. Estas mutaciones conducen en último término a una hiperactividad de la GDH^{1,2}. Las mutaciones que causan el síndrome de HI-HA han sido detectadas en los exones 11 y 12, que codifican la región antena de la enzima GDH, y en los exones 6 y 7, implicados en la codificación del sitio de unión de la GDH a la guanosina trifosfato (GTP)^{3,4}. Las mutaciones pueden ocurrir *de novo* o asociadas a un patrón de herencia autosómico dominante.

El cuadro clínico en dicha entidad está constituido por hipoglucemias recurrentes sintomáticas en la infancia que se provocan por el ayuno o por una ingesta hiperproteica. La hiperamoniemia es típicamente moderada, y a diferencia de la secundaria a trastornos del ciclo de la urea,

curso de forma asintomática (es decir, sin crisis de letargia, vómitos ni cefaleas)⁵. El síndrome HI-HA se asocia a epilepsia⁶, característicamente un síndrome epiléptico generalizado de ausencias atípicas y mioclonías⁷, con frecuente fotosensibilidad. No es inhabitual que la epilepsia sea refractaria a la medicación antiepiléptica. Además, el síndrome se completa con otras complicaciones neurológicas como trastornos del aprendizaje, retraso mental o distonía^{6,8}. Presentamos un nuevo caso de síndrome HI-HA por mutación del gen GLUD1. Queremos hacer hincapié en la descripción de las características fenotípicas del síndrome epiléptico de nuestro caso con crisis de ausencias mioclónicas precipitadas por la hiperventilación, así como destacar la importancia del reconocimiento de este raro síndrome con vistas a un diagnóstico precoz y correcto que evite estudios innecesarios.

Mujer de 16 años; entre sus antecedentes familiares destaca un primo materno con epilepsia no tipificada y retraso psicomadurativo. En sus antecedentes personales: parto a término, sin complicaciones, con cesárea electiva por presentación en podálica y con peso de 3.200 g, APGAR 9. Al mes de vida ingresa en la UCI por crisis de apneas severas secundarias a hipoglucemias, precisando estancia prolongada hospitalaria para su adecuado control. Se realizó, por entonces, un estudio exhaustivo etiológico, sin un diagnóstico concluyente, si bien durante el mismo se detectó la existencia de una hiperamoniemia y se instauró tratamiento para el control de la hipoglucemia con diazóxido. A la edad de 4 años comienza con crisis mioclónicas y ausencias, descritas como sacudidas erráticas y multifocales de manos, párpados, axiales y de extremidades, asociadas o no a alteración de consciencia momentánea, de varios segundos de duración, y que

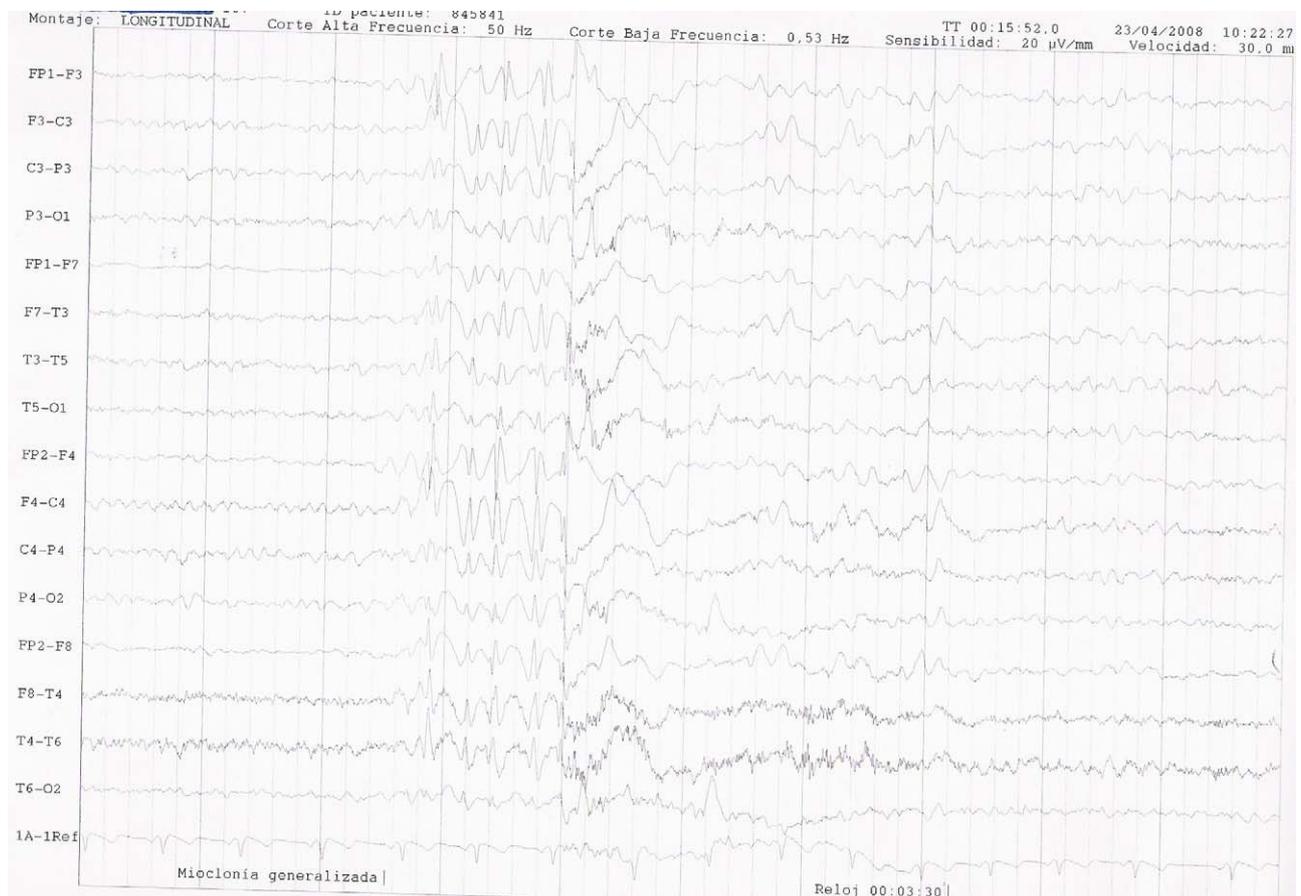


Figura 1 EEG de vigilia. Electrodo de superficie. Sistema Internacional 10-20. Sensibilidad: 15 microvolt/ mm. Velocidad de papel: 1 página/ 10 segundos. Corte alta frecuencia: 50 Hz. Corte baja frecuencia: 0,53 Hz. Montaje bipolar longitudinal. Se aprecia actividad epileptiforme con una descarga de punta-onda generalizada, irregular, a 3,5-4 Hz, de 1,5 segundos de duración y con enlentecimiento posterior de la actividad de base, coincidente con una mioclonía generalizada.

ocurrían de forma espontánea, tanto en vigilia como en sueño, y claramente precipitadas por la fotoestimulación y la actividad de comer. A la edad de 14 años presentó varias crisis generalizadas tonicoclónicas agrupadas en pocos días. Las crisis se han comportado durante la infancia y adolescencia como refractarias a la medicación antiepiléptica, a pesar de las distintas pautas de fármacos utilizadas (CZP, CZP + LTG, CZP + LTG + ESM, CZP + VGB, CZP + VGB + LEV, CZP + LEV, CZP + LEV + LTG, LEV + LTG + CLB). No se pautó VPA por la posibilidad de empeoramiento de la hiperamoniemia y aparición de encefalopatía asociada a la misma. Desde la edad de 16 años, y en tratamiento con la última pauta ensayada de triterapia con LEV + LTG + CLB, la paciente se encuentra razonablemente controlada de sus crisis (sin CGTC y muy ocasionales mioclonías no invalidantes). Desde el punto de vista cognitivo ha desarrollado un retraso mental *borderline*, con dificultades en el aprendizaje, precisando clases de apoyo, con dificultades en la integración social, baja autoestima e inestabilidad afectiva. A nivel motor destaca una leve distaxia de la marcha. En el estudio de pruebas complementarias llama la atención en la analítica una hiperamoniemia persistente con valores medios en torno a 170 micromol/l (rango 20-57). En el EEG de vigilia se aprecia una actividad fundamental ligeramente enlentecida,

junto a frecuentes anomalías epileptiformes constituidas por descargas generalizadas de punta-polipunta-onda a 3,5-4 Hz, breves, irregulares, de 1 a 3 segundos de duración. Este patrón se registra tanto de forma espontánea como inducido o facilitado con las maniobras de hiperventilación y con la fotoestimulación con una respuesta fotoparoxística generalizada. Dichas descargas ocasionalmente son coincidentes con mioclonías palpebrales o masivas, sin aparente afectación de consciencia (figs. 1 y 2). La RMN de cráneo no mostró alteraciones relevantes.

Reevaluando el caso y ante la sospecha clínica del síndrome HI-HA se realizó recientemente el estudio molecular del gen *GLUD1*, detectándose una mutación en el exón 11 (p.Ser498Leu) diagnóstica de la enfermedad. Se ha realizado posteriormente el estudio genético a los padres con negatividad del mismo, tratándose de una mutación *de novo*.

Nuestro caso, por tanto, corresponde a un síndrome de HI-HA por mutación en el exón 11 del gen *GLUD1*. El síndrome de HI-HA por mutación del gen *GLUD1* es una causa rara de hiperinsulinismo congénito que se caracteriza por crisis de hipoglucemias recurrentes en la infancia e hiperamoniemia. La enfermedad se inicia en el primer año de vida en la mayoría de los casos, bien como crisis convulsiva sintomática a la hipoglucemia, bien como niño hipotónico. El control de las hipoglucemias puede retrasarse

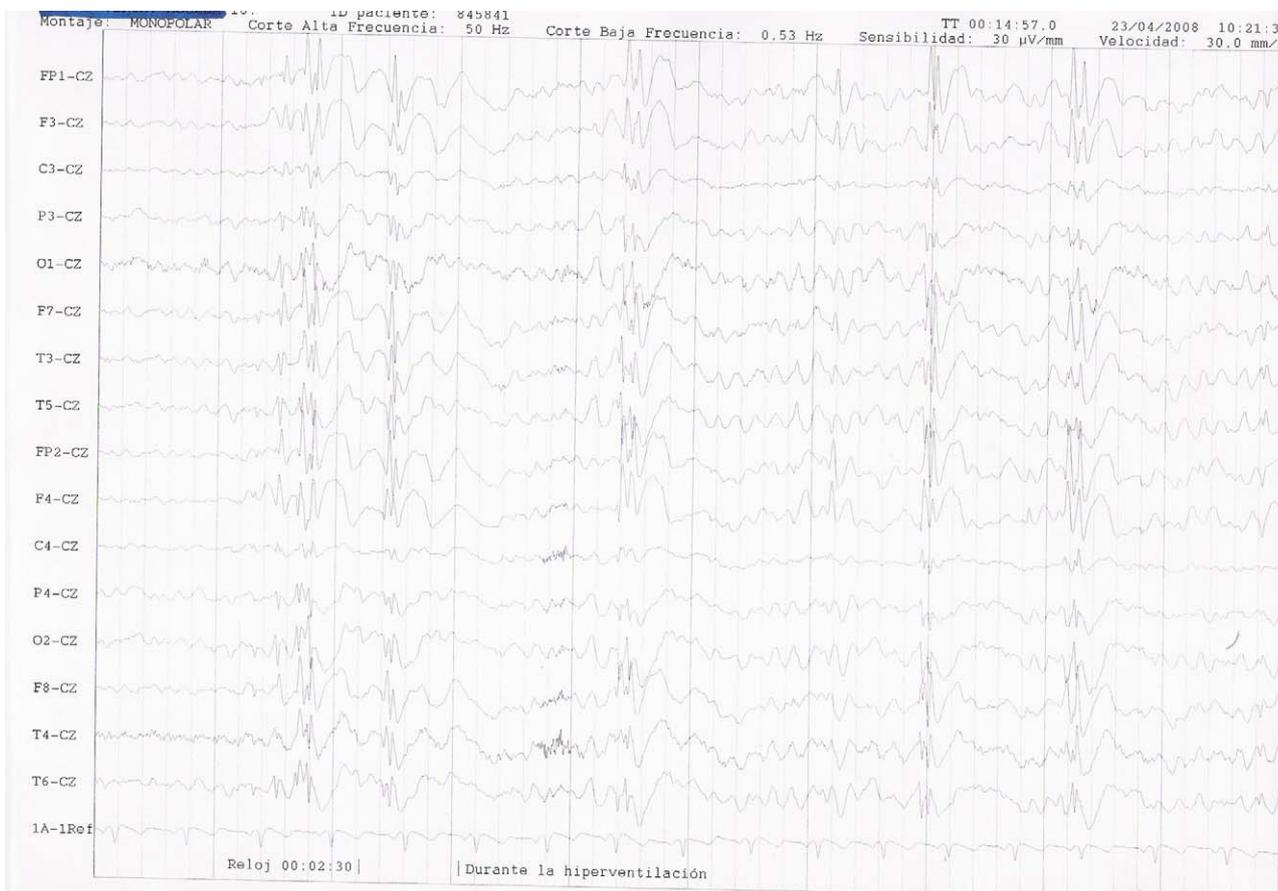


Figura 2 EEG de vigilia. Electrodo de superficie. Sistema Internacional 10-20. Sensibilidad: 30 microvolt/mm. Velocidad de papel: 1 página/ 10 segundos. Corte de alta frecuencia: 50 Hz. Corte de baja frecuencia: 0,53 Hz. Montaje monopolar referenciado a Cz. Se registran descargas breves de polipuntas y ondas lentas hipervoltadas generalizadas durante la hiperventilación, sobre una actividad de base ligeramente enlentecida y coincidente con una crisis clínica consistente en desconexión del medio y mioclonías palpebrales y periorales.

una media de 12 meses y el diagnóstico hasta 5 años⁶. El tratamiento de elección de las hipoglucemias es el diazóxido⁹ y la restricción proteica. El diazóxido actúa impidiendo el cierre de canales de K⁺-ATP dependiente, dificultando la despolarización de las células beta y con ello la liberación de insulina. Nuestra paciente comenzó en el periodo neonatal con crisis de apneas secundarias a hipoglucemias severas, siendo tratada desde entonces con diazóxido y precisando una estancia hospitalaria de varios meses hasta el control del cuadro. Se ha descrito el mecanismo fisiopatológico que genera el hiperinsulinismo y la hiperamonemia¹. La GDH es una enzima que media la acción reversible del glutamato a alfa-cetoglutarato dentro de la matriz mitocondrial. Esta acción es regulada positivamente por adenosindifosfato (ADP) y leucina y negativamente por guanosintrifosfato (GTP). En el síndrome HI-HA se incrementaría la actividad enzimática de la GDH al interferir con el efecto inhibidor de la GTP, aumentando de esta manera la producción de alfa-cetoglutarato, que a través del ciclo de Krebs aumentaría la producción de adenosintrifosfato (ATP). El aumento del cociente ATP/ADP provocaría un aumento de la liberación de insulina. Por otra parte, en el hígado, el incremento de la actividad de la GDH aumentaría la pro-

ducción neta de amonio. La GDH es un hexámero de 6 subunidades idénticas conformada por 3 dominios¹⁰. En los pacientes con síndrome de HI-HA habría una mezcla de heterohexámeros que contendrían en igual medida subunidades mutantes y normales¹. Las mutaciones más frecuentes se localizan en los exones 11 y 12⁴. En nuestra paciente la mutación se localiza en el exón 11. También se han descrito mutaciones en los exones 6 y 7¹¹, y comunicaciones aisladas en el exón 10¹². Algunos autores estiman que las mutaciones en los exones 6 y 7, que codifican el sitio de unión de la GDH a la GTP, se asocian con más frecuencia a epilepsia⁶. En las pocas series publicadas de casos con síndrome de HI-HA^{1,3,6,8,13} se ha establecido que este síndrome (además de las hipoglucemias recurrentes sintomáticas en el neonato) cursa principalmente con manifestaciones neurológicas, entre las que destaca la existencia de epilepsia en un 46-64% de los casos, el retraso mental y los trastornos de aprendizaje (51-77% según las series), siendo más raras otras manifestaciones como piramidismo, ataxia o distonía⁶. El fenotipo epiléptico clásico descrito es el de una epilepsia que aparece meses después del inicio de la enfermedad, durante los primeros años de vida (si bien se han descrito casos de inicio hasta los 12 años). Las crisis epilépticas son

de tipo ausencias atípicas y mioclonías palpebrales y generalizadas, aunque pueden aparecer otros tipos de crisis ya sean generalizadas (crisis generalizadas tonicoclónicas, crisis atónicas), incluso de forma mucho más rara, crisis focales. La epilepsia es refractaria a los antiepilepticos, aunque no es lo más frecuente⁶. Se desaconseja el uso de ácido valproico por la posibilidad de provocar resistencia a la insulina¹⁴ y empeoramiento de la amoniemia.

Nuestra paciente se comporta como un caso típico, si se nos permite la terminología, de síndrome HI-HA. Ha desarrollado una epilepsia predominantemente mioclónica, con ausencias añadidas. Las crisis se caracterizan por mioclonías tanto palpebrales, periorales, como masivas o generalizadas, de aparición espontánea, pero también facilitadas por la hiperventilación y la fotoestimulación. Como dato peculiar de nuestro caso presenta junto a la respuesta fotoparoxística una activación de las mioclonías con la hiperventilación, dato este reseñado más raramente en la literatura consultada. Durante la infancia se observó una precipitación de las crisis con la actividad de comer, circunstancia que no hemos observado en la actualidad. La epilepsia que desarrolló durante la infancia y adolescencia fue refractaria a la medicación antiepileptica, a pesar de las distintas pautas ensayadas con fármacos a dosis óptima y eficaces tanto para crisis de ausencias como mioclónicas; posteriormente, desde los 15-16 años, presentó una mejoría en el control de las crisis, aunque actualmente precise triterapia. Pensamos que dicha mejoría está más en relación con la evolución natural de la enfermedad (mayor gravedad en la infancia y estabilización en la juventud-adulthood), más que a una pauta concreta o acertada de antiepilepticos. Anotar asimismo que la paciente a pesar del uso de LTG, que teóricamente podría haber empeorado sus mioclonías, se mantiene con dicho fármaco con adecuado control de las mismas, incluso en intento de retirada ha sufrido empeoramiento de las mismas. En los últimos años se han añadido al arsenal terapéutico nuevos FAE (zonisamida, rufinamida) que pudieran tener su utilidad en este síndrome; sin embargo, no hemos encontrado revisiones al respecto.

Por otro lado no se ha demostrado una asociación cierta entre los niveles de hiperamoniemia/hipoglucemia y el daño neurológico o la epilepsia^{6,15}. El mecanismo fisiopatológico del daño cerebral asociado al síndrome HI-HA es poco conocido, y posiblemente, complejo y multifactorial. No parece que sea debido a una lesión directa de la propia hipoglucemia. Si así fuera, esperaríamos encontrar déficits focales o epilepsia con crisis focales de forma predominante. La normalidad de la RMN craneal, sin lesiones focales, apoya esta observación. La hiperamoniemia tampoco parece desempeñar un papel primordial. En definitiva, el porqué se produce epilepsia no está claro, si bien algunos autores postulan que la mutación de la GDH produciría un defecto en el *pool* de glutamato, creando así un desequilibrio neurotransmisor glutamato/ GABA. Este desequilibrio podría contribuir a la epileptogénesis⁶. De esta forma, y en relación con la hipótesis previa, la deficiente actividad de la GDH con cúmulo de glutamato se ha implicado en el mecanismo epileptógeno de otras epilepsias, en concreto, de la epilepsia del lóbulo temporal¹⁶.

Por último, queremos resaltar la importancia de realizar un diagnóstico precoz y correcto, hoy día disponible a través del estudio genético, teniendo siempre en mente esta

entidad cuando nos enfrentemos a un caso de un niño con hipoglucemia/hiperamoniemia, retraso mental y epilepsia. El síndrome HI-HA puede imitar a otras entidades que se manifiestan como epilepsias mioclónicas graves de la infancia. Debemos sospechar, por tanto, siempre esta entidad ante una epilepsia mioclónica severa de la infancia en la que aparezca el antecedente de hipoglucemia/hiperamoniemia neonatal o infantil, evitando retrasos diagnósticos y la realización de estudios innecesarios.

Bibliografía

1. Stanley CA, Lieu YK, Hsu BYL, Burlina AB, Greenberg CR, Hopwood NJ, et al. Hyperinsulinism and hyperammonemia in infants with regulatory mutations of the glutamate dehydrogenase gene. *N Engl J Med*. 1998;338:1352–7.
2. De Lonlay P, Benelli C, Fouque F. Hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome: report of twelve unrelated patients. *Pediatr Res*. 2001;50:353–7.
3. Miki Y, Taki T, Ohura T, Kato H, Yanagisawa M, Hayashi Y. Novel missense mutations, in the glutamate dehydrogenase gene in the congenital hyperinsulinism–hyperammonemia syndrome. *J Pediatr*. 2000;136:69–72.
4. Stanley CA, Fang J, Kutina K, Hsu BY, Ming JE, Glaser B, et al. Molecular basis and characterization of the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: Predominance of mutations in exons 11 and 12 of the glutamate dehydrogenase gene. *Diabetes*. 2000;49:667–73.
5. El Gharbawy AH. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: a synopsis. *Mol Gen Metab*. 2005;84:101–3.
6. Bahi-Buisson N, Roze E, Dionisi C, Escande F, Valayannopoulos V, Feillet F, et al. Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:945–9.
7. Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, Escande F, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure*. 2008;17:658–64.
8. Raizen DM, Brooks-Kayal A, Steinkrauss L, Tennkoon GI, Stanley CA, Kelly A. Central nervous system hyperexcitability associated with glutamate dehydrogenase gain of function mutations. *J Pediatr*. 2005;146:388–94.
9. Aynsley-Green A, Hussain K, Hall J, Saudubray JM, Nihoul-Fekété C, de Lonlay-Debeney P, et al. Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;82:F98–107.
10. Smith TJ, Scmidt T, Fang J, Wu J, Siuzdak G, Stanley CA. The structure of apo human glutamate dehydrogenase details subunit communication and allostery. *Mol Biol*. 2002;318:765–77.
11. MacMullen C, Fang J, Hsu BYL, Kelly A, De Lonlay-Debeney P, Saudubray JM, et al. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate binding domain of glutamate dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1782–7.
12. Yorifugi T, Muroi J, Uematsu A, Hiramatsu H, Momio T. Hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome caused by mutant glutamate dehydrogenase accompanied by novel enzyme kinetics. *Hum Genet*. 1999;104:476–9.
13. Santer R, Kinner M, Passarge M. Novel missense mutations outside the allosteric domain of glutamate dehydrogenase are prevalent in European patients with the congenital hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome. *Hum Genet*. 2001;108:66–71.

14. Pylvanem V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi J. Characterization of insulin secretion in Valproate treated patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:1460–4.
15. Menni F, de Lonlay P, Sevin C. Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*. 2001;107:476–9.
16. Malthankar-Phatak GH, de Lanerolle N, Eid T, Spencer DD, Behar KL, Spencer SS, et al. Differential glutamate dehydrogenase (GDH) activity profile in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:1292–9.

F. Pérez Errazquin*, J. Sempere Fernández, G. García Martín, M.I. Chamorro Muñoz, M. Romero Acebal

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pacoerrazquin@hotmail.com (F. Pérez Errazquin).

doi:10.1016/j.nrl.2010.09.024

Paresia del VI par tras anestesia epidural

VI cranial nerve paralysis after epidural anaesthesia

Sr. Editor:

La punción lumbar (PL) es una técnica ampliamente usada por distintos especialistas (anestesiólogos, intensivistas, internistas, oncólogos, médicos de urgencias, de medicina nuclear y por supuesto neurólogos) con fines diagnósticos y/o terapéuticos. A pesar de ser un procedimiento invasivo es bastante seguro, pero no está exento de posibles complicaciones, como cefalea, dolor lumbar o parestesia transitoria de un miembro inferior por irritación radicular ipsilateral. Mucho menos comunes son las complicaciones infecciosas, hemorrágicas o la afectación de nervios craneales (NC). Presentamos un caso tras una anestesia epidural y revisamos la bibliografía.

Mujer de 35 años de edad sin antecedentes de interés que acude a urgencias por diplopía 6 días después de una anestesia epidural con una aguja de 18 Gauge por su primer parto que discurrió sin complicaciones. Nunca se había realizado una PL. Desde el día siguiente del procedimiento anestésico refería una cefalea de intensidad leve, opresiva, de localización nucal que no se modificaba con los cambios posturales. No presentó vértigo, náuseas o vómitos ni ningún otro síntoma añadido. La cefalea le pareció trivial y probablemente relacionada con las pocas horas de sueño y con el estrés propio de la situación de madre primeriza, por lo que no consultó.

La exploración general fue normal y neurológicamente tan sólo se detectó una paresia del VI par craneal derecho, siendo el resto de la exploración normal.

La analítica general (hemograma, bioquímica, coagulación), ECG, radiografía de tórax y escáner craneal fueron normales. Una semana después de comenzar con la clínica se realiza una resonancia magnética (RM) craneal que muestra una pequeña colección de líquido cefalorraquídeo (LCR) en el espacio subdural supra e infratentorial (fig. 1A). Se decide tratamiento conservador y 16 días después de comenzar la diplopía había desaparecido. Dos meses después de la primera se realiza una nueva RM que muestra resolución *ad integrum* de la colección subdural (fig. 1B), por lo que la paciente fue dada de alta.

En 1891 Quincke realizó la primera PL para tratar una hipertensión intracraneal asociada a una meningitis

tuberculosa. La primera complicación de esta técnica la describió tras sufrirla el mismo Bier en 1898 y fue la cefalea post-PL¹. Posteriormente se han descrito otras complicaciones. Una de las muy poco habituales es la afectación de NC², sobre todo los oculomotores que se manifiestan con diplopía.

Nishio et al³ han recogido en una excelente revisión los casos descritos, incluido el primero documentado en 1930. El NC que más frecuentemente se afecta es el VI par (motor ocular externo o *abducens*) como ocurrió en nuestro caso,

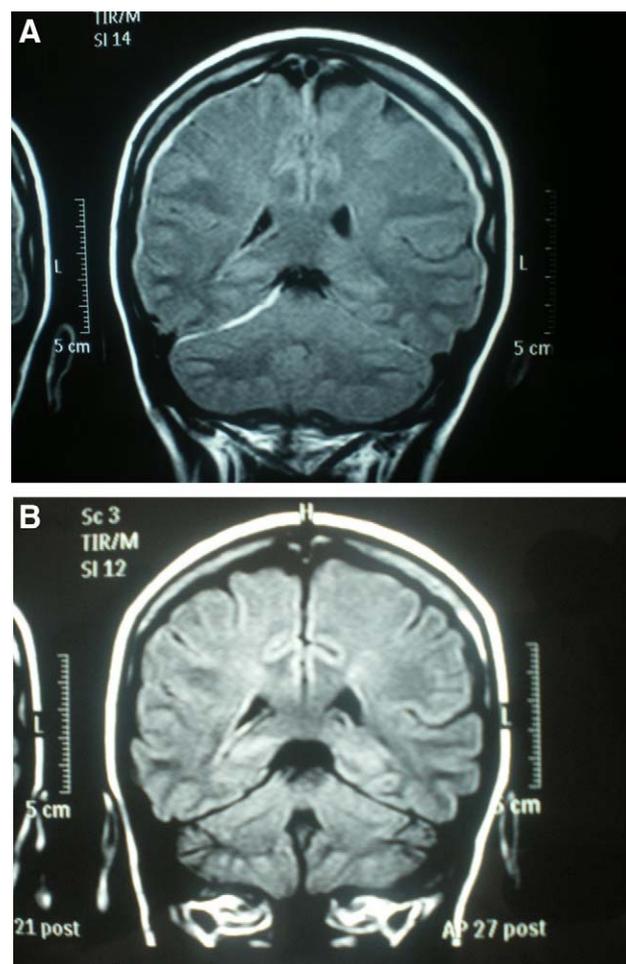


Figura 1 A) RM craneal. Corte coronal en secuencia FLAIR en el que se aprecia una colección de LCR en el espacio subdural infra y supratentorial. B) Mismo corte en RM practicada 2 meses después donde se aprecia la resolución de dicha colección.