

TORTICOLIS PAROXÍSTICA DE LA INFANCIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

Alberto Alcantud (1), Francisco Martínez (2), María Teresa Tormo (3), Laia Pedrola (2), María Jose Aparisi (2), Marina Martínez-Matilla (4), Marta Revert (5), Alejandro Fernández (3), Nelson Orta-Sibú (6)

Recibido: 4/4/2023
Aceptado: 25/10/2023

RESUMEN

La torticollis paroxística benigna de la infancia (TPBI) es un trastorno del movimiento edad-dependiente, del espectro de síndromes episódicos relacionados con migraña; se han encontrado mutaciones en CACNA1A y PRRT2 y predictores clínicos. Se presenta un caso de mutación “de novo”, por aparición de codón de stop prematuro (“nonsense”), en gen CACNA1A, en paciente con TPBI que evolucionó hacia vértigo paroxístico benigno (VPB), presentó descargas epileptiformes y ataxia episódica (EA-2) post-tratamiento con oxcarbazepina. Los pacientes con EA-2 presentan efectos secundarios al ser expuestos a bloqueantes del sodio y planteamos la hipótesis de que pueda ser biomarcador de mutaciones del gen CACNA1A. Proponemos el término Torticollis paroxística de la infancia “plus”, a este subfenotipo, y añadir al cuadro clínico típico, la historia familiar para trastornos paroxísticos u otros factores de riesgo de mutación; tiene pronóstico menos benigno (progresión a ataxia episódica tipo 2).

Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (2): 51 - 55

Palabra Clave: Torticollis, Torticollis infantil paroxística, migraña, ataxia

PAROXISTIC TORTICOLLIS OF CHILDHOOD. REPORT OF A CASE AND REVIEW

SUMMARY

Benign paroxysmal torticollis (BPT) is a movement alteration, age-related, and one of the episodic syndrome's migraine related. Mutations in CACNA1A and PRRT2 genes, and clinical predictors have been found. We report a “de novo” mutation, with “nonsense” because of the appearance of premature stop-codon in the CACNA1A, seen in patients with BPT, who developed benign paroxysmal vertigo (BPV), epileptiform manifestations, and episodic ataxia (EA-2) post-treatment with oxcarbazepine. Since patients with EA-2 can develop secondary effects when exposed to sodium blockers, it can be hypothesized that it could be a biomarker of the mutation. We propose the term “Paroxysmal torticollis of the infancy “plus,” for this identifiable subtype, and additionally to add a family history of paroxysmal episodes or another risk factors for gene mutations to the clinical picture. The prognosis is less benign with progression to Type2 episodic ataxia.

Arch Venez Puer Ped 2023; 86 (2): 51 - 55

Keywords: Torticollis, paroxysmal infantile torticollis, migraine, ataxia

INTRODUCCIÓN

La Torticollis Paroxística Benigna Infantil (TPBI), es un trastorno del movimiento, con episodios de desviación cefálica o rotación, del primer año de vida y resolución alrededor de los 3, pudiendo desarrollarse vértigo paroxístico benigno (VPB), vómitos cíclicos y migraña (1,2). Se sospechó que su base fisiopatológica era disfunción vestibular periférica (1), pero no está claro, y tampoco si la disfunción ocurre en los canales semicirculares, nervio vestibular, núcleo vestibular,

cerebelo o cerebro. Su poca frecuencia puede retrasar el diagnóstico y debe diferenciarse de otras causas de torticollis (2).

La clasificación internacional de cefaleas (3), la incluye bajo los síndromes episódicos, con el VPB y los trastornos gastrointestinales recurrentes, relacionados con migraña. Genéticamente, la subunidad alfa del canal de calcio voltaje-dependiente P/Q está codificada en el gen CACNA1A. Existen enfermedades alélicas por mutaciones en este: Ataxia espinocerebelosa Tipo6 (SCA6), Ataxia episódica Tipo2 (EA-2), Migraña hemipléjica familiar Tipo1 (FHM-1) y Encefalopatía epiléptica infantil temprana Tipo42 (EIEE-42)(4). Hay fenotipos intermedios, y existe heterogeneidad fenotípica (mutación produciendo fenotipo familiares, y en el mismo individuo), existiendo correlación fenotipo-genotipo (5): El SCA6 está causado por expansión intragénica del triplete CAG; Mutaciones de pérdida de función (incluyendo cambios en el marco de lectura, delecciones intragénicas o codones de stop prematuro) y las mutaciones que producen disrupción de la función del canal y un fenotipo de EA-2; Mutaciones puntuales que dan lugar a ganancia de función y producen fenotipo de migraña hemipléjica familiar Tipo1.

CASO CLÍNICO:

Paciente femenina de 13 meses, evaluada por episodios de inclinación cefálica recurrentes, con duración entre pocos mi-

- 1- Neurólogo Pediátrico. Hospital de Sagunto. España
- 2- Biólogo. Unidad de Genética. Hospital Universitario y Politécnico, Instituto de Investigación de Medicina Genómica (IIS La Fe), Valencia, España.
- 3- Pediatra. Hospital Universitario “Francisco de Borja”. Gandia, Valencia España.
- 4- Farmacéutica. Instituto de Investigación de Medicina Genómica (IIS La Fe), Valencia, España.
- 5- Neuróloga Pediátrica. Hospital Universitario “Francisco de Borja”, Gandia, Valencia, España.
- 6- Profesor Visitante Hospital Universitario “Francisco de Borja” Gandia. Valencia, España y Profesor Titular Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela

Autor de correspondencia

Dr. Alberto Alcantud
Hospital de Sagunto. Comunidad Valenciana. España
Correo electrónico: albert.alcantud@gmail.com

nutos y una hora, inicio a los 8 meses, con frecuencia de 4-5 episodios/día (Figura 1); neurológicamente normal en intervalos. Durante los episodios, su actividad habitual se mantenía constante. Los padres refieren desencadenamiento por emociones intensas o por pródromos de enfermedad, nunca durante el sueño. Tras episodios prolongados, presentaba cansancio y sueño.

Estudio inicial: Potenciales evocados auditivos y Electroencefalografía, muestran puntas temporales izquierdas, sin episodios críticos, planteándose diagnóstico diferencial con Epilepsia parcial benigna. La edad, la peculiar fenomenología de los episodios y la no desconexión del medio hizo interpretar el hallazgo como trazado patológico no relacionado con los episodios (Figura2), realizándose diagnóstico de TPBI. A los 19 meses de edad, presenta mareos y decaimiento durante los episodios, apatía, y en ocasiones no respuesta a estímulos externos, movimientos oculares, midriasis, y ocasionalmente finalizaba con un vómito. La niña era capaz de “avisar” ocasionalmente inicio del episodio. Se planteó VPB de la infancia evolucionado desde una TPBI, aunque, por los hallazgos del electroencefalograma se realiza Registro EEG prolongado y Resonancia Magnética Nuclear para descartar crisis parciales.

En este EEG se registró un episodio en el que se observó la fenomenología reportada por los padres, desviación cefálica y desconexión del medio con síntomas autonómicos, y mayor frecuencia de puntas y polipuntas parieto-occipitales derechas (contralaterales al anterior registro), sin observarse inicio y fin abruptos de descargas, coincidiendo con los cambios clínicos observados (Figura 3). Se inició prueba terapéutica con oxcarbazepina, a pesar de sospecha de registro patológico no relacionado con la clínica. Tuvo buena respuesta clínica, desapareciendo los episodios de desviación cefálica, síntomas autonómicos y desconexión. Pero, tras varias semanas de tratamiento, aparecen síntomas nuevos: mareos, incoordinación, marcha inestable, aumento del área de sustentación, con preservación de conciencia, sin desviación cefálica ni síntomas autonómicos. Los síntomas aparecían y desaparecían abruptamente, sin relación con la administración del fármaco. Se redujo la dosis, pero los episodios persistieron.

Se realizó: natremia, niveles de oxcarbazepina, actividad de biotinidasa, aminoácidos séricos, ácidos orgánicos urinarios, purinas y pirimidinas y en LCR: glucorraquia, neurotransmisores, pterinas, lactato/piruvato y aminoácidos, resultados todos normales.

Por sospecha de canalopatía del sistema nervioso central, se realiza exoma dirigido, encontrándose una variante sin sentido previamente no reportada, en heterocigosis, en gen CACNA1A(c.4261C>T; p.Arg1421Ter) con-



Figura 1: Caso Clínico.
Torticolis paroxística benigna del lactante

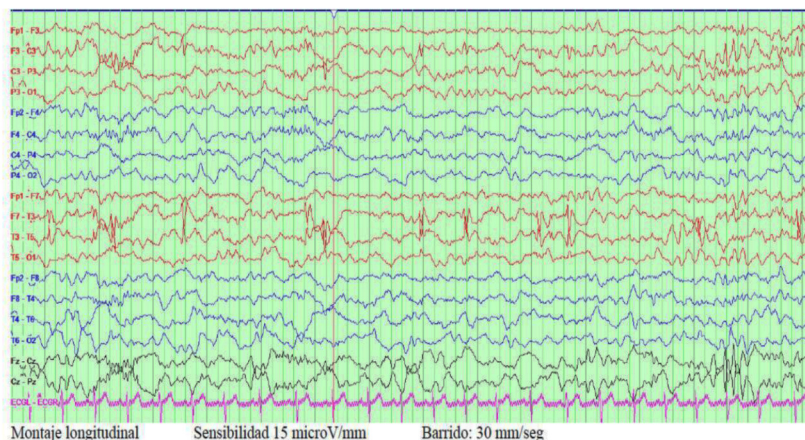


Figura 2. EEG interictal en el que se registraron puntas y punta-onda en región temporal izquierda.

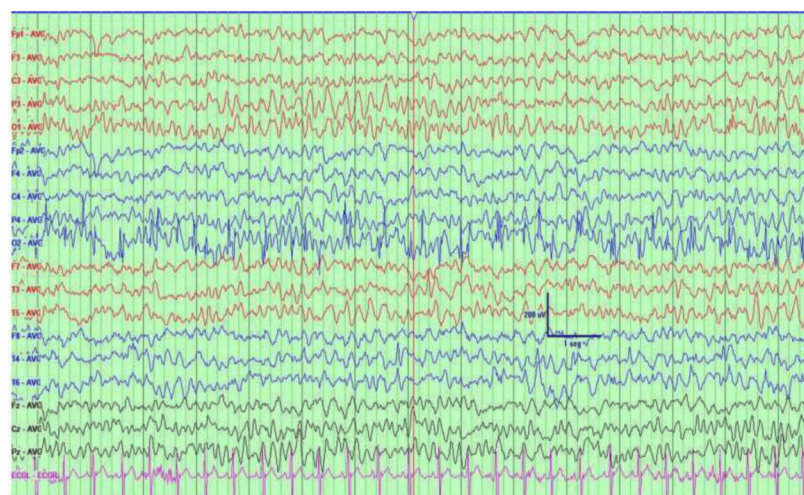


Figura 3: EEG ictal durante un episodio de torticolis derecho, en el que se registraron puntas y polipuntas parieto-occipitales derechas de mayor frecuencia.



**Figura 4: Estatus similar.
Síndrome vestibular felino.**

firmada por secuenciación Sanger, no identificada en ninguno de los progenitores.

Tras 1 año de tratamiento con valproato, y completado el proceso diagnóstico, se suspende, sin reaparecer episodios, persistiendo el registro EEG de puntas y polipuntas centro-temporales. No ha requerido uso de acetazolamida, y no han reaparecido episodios atáxicos.

DISCUSIÓN

Estudios respecto a la etiología de la TPBI (6–10), sugieren asociación con mutaciones del CACNA1A, pero la frecuencia de dichas mutaciones en la población infantil y distribución es desconocida. Shin et al (11) determinaron la frecuencia de mutaciones en el CACNA1A en 8 niños y sus familias, complementando su muestra con casos previamente publicados y encontraron proporción mayor en familias con historia de migraña hemipléjica familiar Tipo1, ataxia episódica Tipo2, o desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba, y en casos con distintos síndromes episódicos en el mismo niño, pero ninguna diferencia si existían sólo antecedentes de migraña común. Este hallazgo se repite en una serie mayor (12), pero no se ha descrito que la aparición de ataxia episódica tras exposición a oxcarbazepina sea factor de riesgo para mutaciones en CACNA1A, pese a que se conoce que este fármaco empeora los síntomas en la ataxia episódica Tipo2 (13).

Se debate sobre pronóstico del neurodesarrollo en niños con TPBI. Estudios recientes presentan resultados contradictorios, probablemente por heterogeneidad muestral: Danielson (14) reporta seguimiento de 10 niños concluyendo que no existen secuelas a largo plazo. Humbertclaude (12) publica estudio multicéntrico con 50 pacientes, con conclusión opuesta. Aunque Danielson et al realizaron un seguimiento más prolongado, la muestra fue menor y la prevalencia de casos con mutación CACNA1A fue baja (únicamente incluyeron 1 caso con esta mutación missense, de significado

incierto). El estudio de Humbertclaude et al, incluyó 4 casos con mutaciones en CACNA1A y antecedentes familiares. La presencia de estas mutaciones podría identificar pacientes con peor pronóstico. En reportes de casos aislados, la patogenicidad de la mutación es dudosa, complicando la interpretación. El significado clínico de las mutaciones sin sentido (“nonsense”), tipo codón-de stop o de cambio del marco de lectura, es fácilmente interpretable, ya que siempre producen pérdida de función, pero este no es el caso de las variantes de cambio de sentido o “missense”.

Para este reporte se hizo revisión bibliográfica y de correlación genotipo-fenotipo, así como de los factores pronósticos en las series de casos de TPBI secundaria a mutación en el gen CACNA1A publicadas (Tabla 1). Además, las variantes previamente asociadas con TPBI, y, utilizando los criterios de la ACMG(15), se han reclasificado. Variantes publicadas como patogénicas, deberían ser reclasificadas como probablemente no patogénicas (casos 1, 2, 3, 4 y 8 (p.E732A, p.E993V, p.E1015K)), basándose en la frecuencia poblacional de los alelos en gnomAD, que afectan a posiciones de aminoácidos evolutivamente poco preservadas. La variante p.M798T (caso 8) afecta a un aminoácido muy poco preservado y todos los predictores funcionales empleados sugieren que es probablemente una variante benigna. En cambio, se mantendrían como patogénicas en las variantes de los casos 5, 7, 13, 14 y 15(p.Y1853X, p.Q736X, p.Q50AfsX26). Las demás variantes sin sentido y de empalme (“splicing”) reportadas en los casos 6, 9, 10, 11 y 12(p.Y1245C, p.E533K, c.6783+3G>C) pueden considerarse variantes de significado incierto o probablemente patogénicas, de acuerdo a la predicción funcional, su ausencia en las bases de datos poblacionales y alto grado de conservación evolutiva de la posición.

Se propone el término “Torticollis Paroxística Infantil plus” (TPI+) para pacientes con historia familiar positiva (ataxia episódica Tipo2 o migraña hemipléjica familiar Tipo1) o marcadores clínicos (distintos síndromes episódicos en el mismo paciente y sensibilidad a bloqueadores de sodio) en los que estaría indicado estudio genético en busca de mutaciones en el gen CACNA1A y en los que el pronóstico posiblemente no sea tan benigno, ya que podría tratarse de una fase prodrómica de ataxia episódica Tipo2, pudiendo estar indicado tratamiento con acetazolamida. Este esquema ha sido utilizado para la desviación paroxística de la mirada hacia arriba, acuñándose el término Desviación Paroxística hacia arriba-plus (16), así como en otros trastornos del movimiento o en epilepsia. Es un concepto útil, que permite seleccionar una subpoblación con manejo diagnóstico, pronóstico y tratamiento distintos.

Mientras que la etiología de la TPBI ha experimentado avances, hay interrogantes: ¿Cuál es el mecanismo subyacente? ¿Por qué ocurre sólo en niños?, y ¿Por qué la presentación es edad-dependiente? En adultos, el síndrome vestibular agudo clásico no incluye la desviación cefálica como parte de los síntomas diagnósticos (17), aunque ocasionalmente puede presentarse. Sorprendentemente, es un signo en neurología

TABLA I: Casos publicados de torticolis paroxística benigna de la infancia asociados a una mutación en CACNA1A, y su revisión de patogenicidad según las guías de la ACMG. Todas las posiciones de aminoácidos se han referido a la isoforma NM_001127221.1.

Caso	Autor	Mutación	Tipo	ClinVar	gnomAD	Preservación	Cosegregación	Otros factores de riesgo para PTI+	Reclasificación tras la revisión bibliográfica
1	Shin et al. (2016)	p.E732A	Cambio de sentido	Benigna	0.0106	Si	Padre portador asintomático	No	No patogénica
2	Shin et al. (2016)	p.E993V	Cambio de sentido	Benigna	0.1354	No	Madre portadora asintomática	Primo materno con TPBI	No patogénica
3	Shin et al. (2016)	p.E993V	Cambio de sentido	Benigna	0.1354	No	Padre portador asintomático	No	No patogénica
4	Shin et al. (2016)	p.E1015K	Cambio de sentido	Benigna / probablemente benigna	0.0034	No	Madre portadora asintomática	No	No patogénica
5	Giffin et al. (2002)	p.Y1853X	Codon de stop	-	0.0000	Si	Padre portador sintomático	Padre con TPBI	Patogénica
6	Cuenca-León et al. (2008)	p.Y1245C	Cambio de sentido	-	0.0000	Si	Desconocida	TPBI y MHF en el paciente, madre con MHF	Probablemente patogénica
7	Roubertie et al (2008)	p.Q736X	Codon de stop	-	0.0000	Si	5 miembros de la familia portadores sintomáticos	5 miembros de la familia con desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba, ataxia episódica tipo 2 o ambas.	Patogénica
8	Mantuano et al (2010)	p.M798T	Cambio de sentido	-	0.000004	No	Madre y hermano portadores.	Distonía episódica en el paciente. Migraña común en la madre y el hermano.	No patogénica
9	Vila Pueyo et al. (2014)	p.E533K	Cambio de sentido	Probablemente patogénica	0.0000	Si	Madre portadora asintomática. Hermana (caso 10)	Desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba, vértigo paroxístico benigno en el paciente. Hermana con TPBI.	Probablemente patogénica
10	Vila Pueyo et al. (2014)	p.E533K	Cambio de sentido	Probablemente patogénica	0.0000	Si	Madre portadora. Hermana (caso 9).	Desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba. TPBI. Hermana con TPBI.	Probablemente patogénica
11	Danielsson et al. (2018)	p.V1721M	Cambio de sentido	-	0.0002	Si	Desconocida	No	Probablemente patogénica
12	Humbertclaude et al. (2018)	c.6783 +3G>C	Splicing	-	0.0000	Si	Desconocida	Madre con MHF	Probablemente patogénica
13	Humbertclaude et al. (2018)	p.Q50A fsX26	Cambio del marco de lectura	-	0.0000	Si	Desconocida	Madre con MHF	Patogénica
14	Humbertclaude et al. (2018)	p.Q736X	Codon de stop	-	0.0000	Si	Seis miembros de la familia portadores sintomáticos (hermano caso 15)	Madre con ataxia episódica. Primo por parte de madre con desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba. Otro primo materno con desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba y ataxia episódica; Tío materno con ataxia episódica.	Patogénica
15	Humbertclaude et al. (2018)	p.Q736X	Codon de stop	-	0.0000	Si	Seis miembros de la familia portadores sintomáticos (hermana caso 14)	Madre con ataxia episódica. Primo por parte de madre con desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba. Otro primo materno con desviación tónica paroxística de la mirada hacia arriba y ataxia episódica; Tío materno con ataxia episódica.	Patogénica

veterinaria (18) muy característico del síndrome vestibular felino (Fig 4). Esta desviación es consecuencia del desequilibrio en el reflejo vestibulo-cervical, componente del reflejo de enderezamiento, y recuerda clínicamente a la TPBI. En humanos, el reflejo vestibulo-cervical es inhibido a lo largo del neurodesarrollo, en la transición de postura cuadrúpeda a bípeda (19). Esta hipótesis no tiene aún comprobación, y no existen modelos animales de TPBI por mutación del CACNA1A, ya que los modelos disponibles presentan fenotipo de ataxia exclusivamente (20). Es conocido que las canalopatías pueden presentar fenotipo de superposición entre la migraña, la ataxia y la epilepsia. Este caso es un ejemplo ilustrativo de ello. Es pertinente acotar que este tipo de casos pueden ser mixtos o duales y coexistir comorbilidades, por ejemplo con epilepsia, -incluyendo la autolimitada- u otra patología, sin embargo el tiempo de evolución, sin nuevos episodios después de más de un año de suspensión de tratamiento orientan más hacia no coexistencia.

En conclusión, se presenta el caso de mutación “de novo”, sin sentido, por aparición de codón de stop prematuro (“nonsense”), en el gen CACNA1A encontrada en paciente con TPBI. Se realizó revisión bibliográfica y se plantean propuestas.

REFERENCIAS

- López Lafuente A, Duat Rodríguez A, Cáceres Marzal C, Abeledo Gómez A. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Protoc Diagnost Pediatr*. 2022;1:305-317.
- Hadjipanayis A, Efstathiou E, Neubauer D. Benign paroxysmal torticollis of infancy: An underdiagnosed condition. *J Paediatr Child Health* 2015;51(7):674-678.
- ICHHD-3 The International Classification of Headache Disorders 3rd edition Cephalalgia 2018, Vol. 38(1) 1-211 [Internet]. Disponible en: <https://www.ichd-3.org/>
- OMIM Entry - 601011 - Calcium channel, voltage-dependent, p/qtype, alpha-1asubunit; cacna1a [Internet 2019]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/601011> . Citado 29/7/2023.
- Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(2):86-96.
- Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol*. 2007;44(7):490-493.
- Cuenca-León E, Corominas R, Fernández-Castillo N, Volpini V, del Toro M, Roig M et al. Genetic Analysis of 27 Spanish Patients with Hemiplegic Migraine, Basilar-Type Migraine and Childhood Periodic Syndromes. *Cephalalgia* 2008;28(10):1039-1047.
- Roubertie A, Echenne B, Leydet J, Soete S, Krams B, Rivier F, et al. Benign paroxysmal tonic upgaze, benign paroxysmal torticollis, episodic ataxia and CACNA1A mutation in a family. *J Neurol*. 2008;255(10):1600-1602.
- Mantuano E, Romano S, Veneziano L, Gellera C, Castellotti B, Caimi S, et al. Identification of novel and recurrent CACNA1A gene mutations in fifteen patients with episodic ataxia type 2. *J Neurol Sci*. 2010;291(1-2):30-36.
- Vila-Pueyo M, Gené GG, Flotats-Bastardes M, Elorza X, Sintas C, Valverde MA, et al. A loss of-function CACNA1A mutation causing benign paroxysmal torticollis of infancy. *J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2014;18(3):430-433.
- Shin M, Douglass LM, Milunsky JM, Rosman NP. The Genetics of Benign Paroxysmal Torticollis of Infancy: Is There an Association with Mutations in the CACNA1A Gene? *J Child Neurol* 2016;31(8):1057-1061.
- Humbertclaude V, Krams B, Nogue E, Nagot N, Annequin D, Tourniaire B, et al. Benign paroxysmal torticollis, benign paroxysmal vertigo, and benign tonic upward gaze are not benign disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(12):1256-1263.
- Spacey S. Episodic Ataxia Type 2 In: *Gene Reviews*. University of Washington, Seattle; 2015. Pp 32-9. Edit: Pagon RA et al. Citado 29/7/2023: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1501/>
- Danielsson A, Anderlid B-M, Stöberg T, Lagerstedt-Robinson K, Arrhenius EK, Tedroff K. Benign paroxysmal torticollis of infancy does not lead to neurological sequelae. *Dev Med Child Neurol* 2018;60(12):1251-1255.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* 2015;17(5):405-424.
- Zafeiriou DI. Paroxysmal tonic upward gaze of childhood “plus”: An oculomotor channelopathy? *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(3):278-279.
- Kattah JC. Use of HINTS in the acute vestibular syndrome. *An Overview. Stroke Vasc Neurol*. 2018;3(4):190-196.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Chapter 2 - Localization of Lesions in the Nervous System. En: Lorenz MD, Coates JR, Kent M, editores. *Handbook of Veterinary Neurology* (Fifth Edition) [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011 pp: 37-57. [citado 19 de marzo de 2019]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437706512100025>
- Kaga K. Vertigo and Balance Disorders in Children [Internet]. Ed. Springer Japan 2014 [Citado 29/7/2023: <http://link.springer.com/10.1007/978-4-431-54761-7>
- Ortiz González L, Ortiz Peces L, Ortiz Peces C. Tortícolis como forma de presentación de quiste de la bolsa de Blake. *Arch Argent Pediatr* 2020;118 (5):e495-e498.