

Canalopatías en pediatría: hemiplejías episódicas

Dres. Jorge Grippo * y Tomás M. Grippo **

RESUMEN

Introducción. Los canales iónicos reconocen y seleccionan específicamente el intercambio iónico. Sus alteraciones (canalopatías) representan cuadros clínicos variados, continuos o progresivos. Hemiplejía alternante: de carácter progresivo se presenta en la infancia con hipotonía-distonía, movimientos anormales de los ojos y nistagmus. Está asociada a hemiplejía alternante y fenómenos autonómicos.

Los síntomas desaparecen con el sueño. Los períodos de latencia entre crisis son variables, pero hay peoría del cuadro con la edad. Existen alteraciones focales del flujo sanguíneo. A nivel molecular es probable una mutación del gen ATP1A2. La flunarizina y el topiramato pueden mejorar los ataques, aunque no evitan la progresión del cuadro.

Migraña hemipléjica familiar: se caracteriza por trastornos visuales y sensoriales, asociados a alteraciones motoras (hemiparesia) de duración variable y cefaleas. En el 80% hay restitución a la normalidad (MHF1) y en el 20% ataxia y deficiencia neurológica (MHF2). El gen involucrado es el CACNA1A, en el cromosoma 19 p13. La frecuencia e intensidad de los ataques mejoran con acetazolamida y antidepresivos β -bloqueantes.

Palabras clave: canalopatías paroxísticas, hemiplejía alternante, migraña hemipléjica familiar, bases moleculares.

SUMMARY

Introduction. Molecular advances are developed to study channels function and its alterations (channelopathies).

The last decade, several paroxysmal manifestations were described on this pathology. The occurrence of transient attacks of hemiplegia involving alternatively either side of the body is an uncommon event in infant and children. Transient hemiplegia is associated to tonic or dystonic attacks and paroxysmal nistagmus. The disease is progressive with delayed cognitive development or mental retardation. Alternating Hemiplegia probably is a result of a mutation in ATP1A2 gen. Treatment with flunarizine and other drugs remains improved whereas its effect on the duration and severity of attacks is not established.

Familial Hemiplegic Migraine, associated to ataxia (FHM2) or without ataxia (FHM1) depends on mutation of ATP1A2 and CACNA1A gene respectively. Migraine appears with visual aura (scotoma, photophobia, diplopia), language difficulty and hemiplegia of variable duration (hours or days) and headache. MRI spectrography shows modifications in aspartate glutamate and mioinositol on cerebellar vermis. Treatment is proved with acetazolamide, calcium channel blocking agents.

Key words: channelopathies, alternating hemiplegia, familial hemiplegic migraine, molecular basis.

INTRODUCCIÓN

En las membranas celulares del organismo existen poros, canales, bombas que permiten el intercambio iónico del protoplasma con el medio interno.

Los canales se caracterizan funcionalmente por conducir los distintos iones, reconocerlos y seleccionarlos de manera específica. Su actividad es constante, se abren o se cierran en respuesta a las variadas señales eléctricas, mecánicas y químicas.¹

Estas estructuras complejas intervienen en los aportes energéticos, excitan y transmiten los iones a través de las membranas celulares de diversos tejidos.^{2,3} Las alteraciones de los canales iónicos afectan a todo el organismo y producen diversos cuadros sindrómicos: trastornos neurológicos, renales, cardíacos, musculares, inmunológicos y vasculares. Sobre estos canales actúan diversas drogas, toxinas y venenos (arañas, serpientes).

Las manifestaciones clínicas son variables y aparecen en forma continua o paroxística, con progresión o sin ella. Las entidades clínicas surgidas por alteraciones de los canales iónicos (canalopatías) constituyen grupos heterogéneos genéticos. En su patogenia algunas entidades son producto de disfunciones en determinados y específicos canales iónicos.

En esta revisión consideraremos dos canalopatías paroxísticas, la hemipléjica alterna y la forma de migraña hemipléjica familiar. Estas entidades son de presentación infrecuente en neurología pediátrica, pero de importancia para los diagnósticos diferenciales y alternativas terapéuticas. Ambas poseen algunas semejanzas pero presentan heterogeneidad clínico-genética.

OBJETIVO

Abordar la patología de los canales iónicos (canalopatías) y su influencia en la producción de alteraciones continuas o paroxísticas en el sistema nervioso cen-

* Hospital Alemán. Departamento de Pediatría.

** The New York Eye and Ear Infirmary.

tral. Se presentan entidades vinculadas y sus diagnósticos diferenciales. Poseen diversas expresiones génicas y moleculares en las formas clínicas de hemiplejía alternante y migraña hemipléjica familiar.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hemiplejía alternante

La hemiplejía alternante (HA) aparece en la infancia, aunque su comienzo ha sido descrito también en la adultez.⁴ Es una entidad rara de curso progresivo. El diagnóstico clínico es posible por sus características de presentación paroxística. Puede confundirse con crisis epilépticas (*Tabla 1*).

La HA fue descrita por primera vez por Verret y Stiele, en 1971. Ha sido estudiada por diversos autores en la monografía de Andermann, Aicardi y Vigevano, en 1995.

Los trastornos neurológicos aparecen en la infancia. Algunos pacientes manifiestan síntomas durante las primeras semanas de vida, sin dificultades previas durante el embarazo y parto. Ocasionalmente, han sido referidos movimientos fetales débiles.⁵ En el período neonatal algunos pacientes presentan trastornos de origen neurológico como hipotonía, dificultades en la succión o deglución y movimientos oculares anormales. Los ataques distónicos suelen aparecer en las formas precoces, antes de los cuatro meses de edad (caso personal). Al comienzo de la enfermedad los ataques impresionan como paroxísticos y son acompañados por fenómenos motores, hemiplejía o hemiparesia, en uno u

otro lado, asociados con frecuencia a crisis distónicas.

Los movimientos oculares son anormales, con aparición de nistagmo, que no suele ser constante. Los movimientos oculares varían durante las crisis. El nistagmo es pendular, sin sacudidas oculógiras. En otras ocasiones, se presenta en forma aislada, como en el estrabismo episódico.

Las manifestaciones motoras están acompañadas de disfunciones autonómicas asociadas a episodios de disnea y distermias (hipo-hipertermia).

Las crisis hemipléjicas se expresan en forma variable y diferente a la migraña hemipléjica.⁵ Los síntomas fluctúan y afectan a uno u otro hemisferio.⁶⁻⁸ La hemiparesia es variable en intensidad y duración, pero sin restitución ad integrum luego de cada crisis, lo que marca el carácter progresivo. Los episodios pueden aparecer luego de períodos asintomáticos prolongados. El elemento que define a la entidad son los ataques de hemiplejía. Es habitual el comienzo agudo pero puede establecerse en forma progresiva en algunos minutos. Durante el ataque, la hemiplejía fluctúa en intensidad y duración y varía en su topografía. El cuadro hemipléjico de una u otra localización no produce cambios en el lenguaje. Al comienzo de la enfermedad, o en su curso ulterior, las crisis cursan sin alteraciones del habla.

La hemiplejía sucede en intervalos variables. Con el transcurso de los años, los ataques son más frecuentes y de mayor duración, contrariamente a las manifestaciones oculares. Los disturbios autonómicos y fenómenos motores distónicos disminuyen en el curso de la enfermedad. La distonía se asocia a debilidad muscular, en especial, localizada en los miembros superiores, sin comprometer los músculos faciales.

Los episodios motores desaparecen durante el sueño, aun en circunstancias en que la hemiplejía es total. Sin embargo reaparecen minutos después del despertar. Las convulsiones no constituyen manifestaciones frecuentes de este proceso. Cuando aparecen, son de carácter clónico y no afectan la conciencia.

El deterioro cognitivo, de carácter progresivo, sucede en todos los pacientes.⁷⁻⁹

Los trastornos circulatorios afectan el sistema vertebrobasilar y es probable que produzcan compromiso del tronco cerebral (nistagmo, oftalmoplejía internuclear, movimientos distónicos) pero no explican en forma absoluta el deterioro cognitivo. Por su evolución, la HA es una encefalopatía progresiva con variantes en su expresión clínica (*Tabla 2*).

En los antecedentes familiares de estos pacientes

TABLA 1. *Diagnósticos diferenciales de hemiplejía alternante*

-
- Migraña hemipléjica
 - Trastornos metabólicos
 - Mitocondriales (Melas, Merf)
 - Síndrome de Leigh
 - Deficiencia piruvato-deshidrogenasa
 - Deficiencias enzimáticas del ciclo del amonio
 - Acidurias orgánicas
 - Homocistinuria
 - Trastornos vasculares y de la coagulación
 - Epilepsia
 - Crisis paroxísticas disquinéticas
 - Tortícolis paroxística
 - Ataxia intermitente-mioquimia
 - Enfermedades desmielinizantes
 - Esclerosis múltiple
 - Leucoencefalopatías
 - Encefalomielitis diseminada aguda
-

no se registran datos de trastornos similares; en ocasiones, existen referencias de migraña y epilepsia.⁶

Estudios auxiliares

El estudio de flujo encefálico (SPECT) ha permitido observar hiperperfusión contralateral, precedida por hipoperfusión.^{6,10-12}

Patogenia

La sintomatología de la HA depende de las funciones de los canales iónicos.^{13,14} Es probable que los genes alterados en esta entidad sean diferentes a los que actúan en la migraña hemipléjica. La intervención de los genes CACNA1A fue descartada. Es probable que otros genes influyan en la función de los canales de K⁺ y Na⁺. Ha sido descrita una nueva mutación del gen ATP1A2 en esta entidad.¹⁵

El diagnóstico diferencial debe realizarse con diversos procesos cuya sintomatología puede orientar a otras causas etiológicas o patogenias diferentes (Tabla 3).

Tratamiento

Ninguno de los tratamientos propuestos para la HA han demostrado ser efectivos.

La flunarizina (5mg/d) influye favorablemente sobre la duración e intensidad de los ataques, pero no incide sobre el curso de la enfermedad.^{16,17}

La flunarizina es un bloqueador no selectivo de los canales de Ca⁺⁺ y Na⁺, que depende del voltaje y reduce la corriente sináptica espontánea.¹⁸

El topiramato puede producir efectos favorables.¹⁹

Migraña hemipléjica familiar

La migraña hemipléjica familiar (MHF) descrita inicialmente por Clark, en 1910, es una forma particular de migraña con aura, de carácter autosómico dominante, que se manifiesta con variable grado de hemiparesia durante los ataques y cuyas áreas de localización son la corteza y el tronco cerebral.

El aura es prolongada e incluye trastornos visuales (escotoma, fotofobia, diplopía), alteraciones sensitivas-sensoriales y dificultades en el habla (afasia, disfasia). Estos últimos trastornos se pre-

sentan cuando se afecta el hemisferio dominante asociado a hemiparesia.

La deficiencia motora que caracteriza el trastorno (hemiparesia, hemiplejía) puede ser de duración variable (horas, días).

El aura se desarrolla gradualmente, en un lapso de 5-20 minutos, y se asocia a cefaleas (raramente es acefalálgica), náuseas, fotofobia.

Los trastornos de la atención y la memoria suelen ser más persistentes (semanas-meses).

La MHF es de aparición precoz, a diferencia de otros tipos de migraña, y sucede en la primera o segunda década de la vida (varía entre 1 año - 50 años de edad).

En el 80% de los afectados las alteraciones neurológicas remiten. Es la denominada MHF1. En el 20% restante, los enfermos presentan alteraciones neurológicas luego de algunos ataques; existe deficiencia neurológica progresiva que incluye nistagmo y ataxia, como expresión de alteraciones cerebelares. Este grupo pertenece a otra variante genética (la MHF2).

En la MHF los ataques decrecen en frecuencia e intensidad con la edad.

El carácter dominante familiar incluye a parientes de primero o de segundo grado.

Los episodios pueden ser provocados por disparadores o condicionantes típicos del síndrome migrañoso: alimentos, olores, estrés, traumatismos craneanos menores, bebidas, alcohol.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico exige la presencia de no menos de dos ataques, con síntomas reversibles en los que se incluye los de origen motor. Las manifestaciones neurológicas aparecen gradualmente (en alrededor de cinco minutos) y su duración habitual no

TABLA 2. *Variantes de la hemiplejía alternante*

1. Hemiplejía alternante autosómica dominante.
2. Hemiplejía alternante familiar benigna.
3. Hipotonía y distonía paroxística.
4. Hemiplejía alternante y livedo reticularis.

TABLA 3. *Diagnóstico diferencial de la migraña hemipléjica*

1. Migraña sin aura: sin mutación del CACNA1A.
2. Migraña con aura: sin mutación del CACNA1A.
3. Migraña hemipléjica esporádica: sin antecedentes familiares.
4. Trastornos mitocondriales: MELAS, MERF.
5. Arteriopatía con infartos cerebrales subcorticales y leucoencefalopatía autosómica dominante (CADASIL).
6. Telangiectasia hemorrágica hereditaria.
7. Temblor esencial.
8. Malformaciones cavernosas familiares.
9. Angiopatia amiloide cerebral hereditaria.

supera las 24 horas. Las cefaleas son habituales. Al menos un pariente, de primero o de segundo grado, padece migraña con síntomas similares.²⁰

Estudios auxiliares

El EEG puede registrar ondas de frecuencias más lentas, localizadas o generalizadas. En estudios por imágenes, mediante RMN con espectroscopia, se han descrito reducciones del N-acetil aspartato (NAA) y glutamato e incremento del mioinositol (mI) especialmente en el vermis cerebeloso superior.²¹

Estudios moleculares

La MHF corresponde a trastornos de los canales iónicos y es genéticamente heterogénea. El gen involucrado es el CACNA1A, ubicado en el cromosoma 19p13 que codifica el canal de calcio (VGCC) en la subunidad 1 A del tipo P/Q. En otras familias afectadas se han identificado mutaciones del gen ATP1A2, cromosoma 1q23, que codifica la subunidad $\alpha 2$ de los iones Na^+/K^+ , pero en otras familias comprometidas se excluyeron esos locus, lo que expresa heterogeneidad genética con variantes clínicas.

Los síntomas se manifiestan por crisis que fluctúan en intensidad, duración y prevalencia de algunas de las alteraciones neurológicas.

Es probable que en la MHF existan disfunciones del canal de Ca^{++} con diferentes efectos regionales en el encéfalo.²² Las mutaciones producen cambios en las membranas de diversos tipos de células: aumento del flujo o disminución del mismo o su densidad.²³ El conjunto de las características clínicas depende de las mutaciones del CACNA1A.²⁴ Sus variantes causan ataxia episódica progresiva,²⁵⁻²⁷ cuadro en el que existen mutaciones del CACNA1A que incluyen el C287Y y G293R que interfieren en el repliegue y tránsito de proteínas. Esta agregación altera el funcionamiento celular.²⁵

Las mutaciones del CACNA1A (MHF1) y ATP1A2 (MHF2) afectan la dinámica del neurotransmisor glutamato (aminoácido excitatorio). A través del gen SLC1A3 se codifica el transportador de glutamato excitatorio, su mutación afecta funcionalmente la remoción del glutamato (EAAT1) de la hendidura sináptica.

Como consecuencia de esa mutación se produce la sintomatología clínica, que incluye: ataxia episódica, convulsiones, migraña y hemiplejía alternante.²⁸ Otra de las mutaciones en la subunidad $\alpha 1A$ del tipo P/Q del canal dependiente del voltaje CACNA1A produce un cuadro de ataxia episódica tipo 2 (EA2), autosómico dominante.²⁶

En el 50% de los pacientes con MHF1 existe una

mutación identificable del gen CACNA1A y en ellos puede asociarse ataxia.^{29,30} En la MHF2 el gen ATP1A2 se relaciona con manifestaciones cerebelosas.³¹

Tratamiento

La MHF no tiene tratamiento efectivo, pero se puede disminuir la frecuencia de los ataques o su duración mediante el uso de acetazolamida y antidepresivos beta-bloqueantes, que modifican las funciones de los canales de calcio. Se debe evitar el uso de drogas vasoconstrictoras, por el riesgo de accidentes vasculares (hemorragias isquémicas) y la utilización de estudios angiográficos.

DISCUSIÓN

Las canalopatías que afectan al sistema nervioso y las funciones neuromusculares poseen variadas manifestaciones clínicas.³² La descripción de las alteraciones del canal del ion Ca^{2+} que activa la acetilcolina en la miastenia gravis ha permitido esclarecer parcialmente la complejidad de las canalopatías. Existen trastornos continuos (enfermedades de Thomsen y Becker) o formas paroxísticas cuyo ejemplo es la parálisis periódica familiar. Diversas formas de ataxia, episódicas y progresivas, son consecuencia de trastornos en los canales iónicos (Tabla 3). La migraña hemipléjica de origen familiar posee carácter dominante.²⁶ Comienza en la infancia y adolescencia y el síntoma destacable es la cefalea acompañada de hemiparesia, habitualmente transitoria (suele durar horas o días). Puede aparecer nistagmo e inestabilidad en la marcha. Las mutaciones afectan al gen CaCNL1A4 codificado en la subunidad $\alpha 1A$ del tipo P/Q en el canal de calcio. La alteración funcional de esa subunidad conduce a una liberación defectuosa de la serotonina.

La hemiplejía alternante que se presenta en la infancia, constituye una forma especial de alteración de los canales iónicos. Los movimientos anormales son episodios motores estereotipados que no evolucionan a descargas epilépticas. A veces responden a los antiepilépticos, motivo por el cual, es importante el diagnóstico precoz.

Es posible que los movimientos anormales paroxísticos y algunas formas de epilepsia exhiban el mismo espectro fenotípico. La distonía nocturna paroxística se asocia a la epilepsia nocturna del lóbulo frontal. Ciertas convulsiones de la infancia se presentan en familias afectadas por el síndrome paroxístico quinesigénico-disquinesia o convulsiones infantiles con coreoatetosis. Es posible que diversos fenotipos dependan de alteraciones en las subunidades de los canales sódicos.

La hemiplejía alternante, que es de carácter progresivo a pesar de su expresión paroxística, se caracteriza por movimientos anormales de los ojos y fenómenos distónicos. El síndrome se define por la aparición de hemiplejía, que puede manifestarse en uno u otro lado del cuerpo. La duración y la frecuencia de los fenómenos motores se incrementan en el curso de la enfermedad y su respuesta a los anticonvulsivantes y la flunarizina es limitada.

CONCLUSIONES

El intercambio energético en las membranas puede modificarse por canalopatías que pueden afectar a todos los tejidos.

La hemiplejía alternante de presentación en la infancia y de carácter progresivo, se manifiesta por movimientos anormales de los ojos y distonía, asociada a hemiplejía que alterna en su localización. Es posible que se deba a una mutación del gen ATP1A2.

La migraña hemipléjica familiar se caracteriza por cefaleas y fenómenos motores deficitarios. La hemiparesia/hemiplejía tiene duración variable, pero sin alteraciones neurológicas de carácter progresivo. Es de presentación familiar y se debe a trastornos del canal de calcio. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. Nueva York: Mc Graw-Hill Co. 2000.
- Cooper EC, Jan LY. Ion channel genes and human neurological disease: recent progress, prospect and challenges. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:4755-4766.
- Eisenberg RS. Channels as enzymes. *J Membr Biol* 1990; 115:1-2.
- Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N. Alternating hemiplegia of childhood: report of a case having a long history. *Brain & Development* 1997; 19:217-221.
- Krägeloh I, Aicardi J. Alternating hemiplegia in infants. Report of five cases. *Dev Med Neurol* 1980; 22:784-791.
- Aicardi J, Bourgeois M, Goutières F. Alternating hemiplegia of childhood: Clinical Findings and Diagnosis Criteria. In *Alternating Hemiplegia of Childhood*. Ed. F. Andermann, J. Aicardi and F. Vigeveno. New York: Raven Press Ltd. 1995.
- Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F. Alternating hemiplegia of childhood. *Int Review Child Neurol*. New York: Series Raven Press Ltd 1995.
- Rho JM, Chugani HT. Alternating hemiplegia of childhood: Insights into its pathophysiology. *J Child Neurol* 1998; 13:39-45.
- Shafer ME, Mayfield JW, McDonald F. Alternating hemiplegia of childhood: a study of neuropsychological functioning. *Appl Neuropsychol* 2005; 12(1):49-56.
- Aminian A, Strashun A, Rose A. Alternating hemiplegia of childhood: Studies of regional cerebral blood flow using 99 mTc-hexamethyl propylene amine oxime single-photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 1993; 33:42-47.
- Dangond F, Garada B, Murawski BJ y col. Focal brain dysfunction in a 41-year old man with familial alternating hemiplegia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 247:35-41.
- Yamashita S, Hamano S, Tanaka M. Single photon emission computed tomography findings in a case of alternating hemiplegia of childhood in relation to migraine. *No To Hattatsu* 2005; 37(5):413-8.
- Auvin S, Joriot-Chekaf S, Cuvellier JC. Familial alternating hemiplegia of childhood or channelopathy? A report with valuable pathophysiological implications. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46(7):500, author reply 501.
- Swoboda KJ, Kanavakis LJ, Xaidara A y col. Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine? A novel ATP1A2 mutation. *Ann Neurol* 2004; 55(6):884-7.
- Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J. Alternating hemiplegia of childhood: no mutation in the second familial hemiplegic migraine gene ATP1A2. *Neuropediatrics* 2004; 35(5):293-6.
- Silver K, Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: A study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 1993; 43:36-41.
- Guevara-Campos J, González-de Guevara L, Urbáez-Cano J y col. Alternating hemiplegia of childhood treated as epilepsy. Two new cases. *Rev Neurol* 2005 mar 16-31; 40(6):351-3.
- Golumbek PT, Rho JM, Spain WJ y col. Effects of flunarizine on spontaneous synaptic currents in rat neocortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 370(3):176-82.
- Di Rosa G, Spano M, Pustorino G y col. Alternating hemiplegia of childhood successfully treated with topiramate: 18 months of follow-up. *Neurology* 2006; 66:148.
- Thomsen L, Eriksen M, Roemer S y col. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 2002; 125:1379-1391.
- Dichigans M, Herzog J, Freilinger T y col. Metabolic alterations in the cerebellum of patients with FHM type I: a ¹H-MR spectroscopy study. *Neurology* 2005; 64:608-613.
- Benatar M y col. Familial hemiplegic migraine. More than just a headache. *Neurology* 2005; 64:592-593.
- Tottene A, Fellin T, Pagnutti S y col. Familial hemiplegic migraine mutations increase Ca(2⁺) influx through single human CaV2.1 channels and decrease maximal CaV2.1 current density in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(20):13284-9 [Medline]
- Ducros A, Denir C, Joutel A, et al. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 345(1):17-24.
- Wan J, Khanna R, Sandusky y col. CACNA1A mutations causing episodic and progressive ataxia alter channel trafficking and kinetics. *Neurology* 2005; 64:2090-2097.
- Eunson IH, Graves TD, Hanna MG. New calcium channel mutations predict aberrant RNA splicing in episodic ataxia. *Neurology* 2005; 65:308-310.
- Cader MZ, Steckley JL, Dyment DA y col. A Genome-wide screen and linkage mapping for a large pedigree with episodic ataxia. *Neurology* 2005; 65:156-158.
- Jen JC, Wan J, Palos TP y col. Mutationing the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia hemiplegia and seizures. *Neurology* 2005; 65:529-534.
- Joutel A, Bousser MG, Biouesse V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993; 5:40-45.
- Ducros A, Denir C, Joutel A, et al. Recurrence of the T666M calcium channel CACNA1A gene mutation in familial hemiplegic migraine with progressive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 1999; 64:89-98.
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33:192-196.
- Grippo J, Grippo TM. Canalopatías en neurología. *Rev Neurol* 2001; 33(7):643-647.