

Canalopatías hereditarias neuromusculares: miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas

V.L. Ruggieri^a, C.L. Arberas^b

NEUROMUSCULAR HEREDITARY CHANNELOPATHIES:
NON-DYSTROPHIC MYOTONIAS, PARAMYOTONIAS AND PERIODIC PARALYSIS

Summary. Introduction. *The ionic channels are complex glycoprotein structures, which cross the lipidic cellular membrane and allow the passage of electrically charged ions from one side of it to the other, thanks to the electrochemical gradient. A channelopathy is a disorder due to anomalous function of the ionic channels.* Development. *In this study we analyze particularly the hereditary channelopathies with neuromuscular involvement –non-dystrophic myotonia, paramyotonia and periodic paralysis–, and classify the clinical, physiopathological, molecular, genetic and therapeutic aspects. As far as possible we have divided the different conditions according to the channel involved, due to mutations which affect the sodium, calcium, chloride and potassium channels. We have also included neuromyotonic phenomena which are probably caused by channelopathies.* Conclusion. *Probably it will not be long before many of the conditions considered in this article have a better physiopathological explanation, more specific diagnostic procedures and a more rational approach to treatment.* [REV NEUROL 2002; 34: 150-6]

Key words. Hereditary channelopathies. Ionic channels. Myotonia. Paramyotonia. Periodic paralysis.

INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos son estructuras glicoproteicas complejas que atraviesan la membrana celular lipídica y permiten el paso de iones con carga eléctrica de un lado a otro de la misma gracias a un gradiente electroquímico. Se describen básicamente dos grandes grupos: los selectivos, que comprenden los canales de calcio (Ca^{++}), sodio (Na^+), cloro (Cl^-) y potasio (K^+), y los no selectivos. Todos ellos se abren y cierran en respuesta a señales específicas: eléctricas (voltaje dependiente), químicas (mediada por transmisores) y mecánicas (por presión o estiramiento).

Se denomina canalopatía a toda enfermedad producida por una anomalía en el funcionamiento de los canales iónicos. Estas enfermedades pueden ocurrir por modificaciones estructurales o funcionales de los canales debidos a cambios genéticamente determinados, o ser la consecuencia del bloqueo en su función por factores externos como toxinas, o sustancias endógenas como anticuerpos (fenómenos autoinmunes).

Existen canales en todos los tejidos y adoptan diferencias específicas en cada uno de ellos. En el sistema nervioso central (SNC) y en la placa de unión neuromuscular, estos canales adquieren el grado de sofisticación más alto. En consecuencia, se han descrito canalopatías que afectan distintas partes de la economía (respiratorias, renales, digestivas, neurológicas, musculares, etc.).

CANALOPATÍAS CON MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Desde 1989, momento en que se identificó la fibrosis quística [1] como consecuencia de una anomalía en el ámbito de los canales iónicos, en este caso de cloro, se han identificado más de 30 enfermedades genéticas relacionadas, por lo menos, con 25 genes diferentes que codifican para canales iónicos.

Recibido: 20.07.01. Aceptado: 01.10.01.

^a Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. ^b Sección de Genética Médica. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Víctor L. Ruggieri. Servicio de Neurología. Hospital J.P. Garrahan. Combate de los Pozos, 1881. (1245) Buenos Aires, Argentina. E-mail: vruggieri@intramed.net.ar

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Las primeras entidades neurológicas reconocidas como canalopatías fueron las voltaje dependientes, causantes de enfermedades musculares hereditarias: las miotonías no distróficas y las parálisis periódicas; justamente, las que analizaremos en este trabajo.

La afectación del canal puede incidir sobre las funciones en 'más' y producir hiperexcitabilidad de la membrana, lo que, desde el punto de vista clínico, se expresará como mioquimia, miotonía o epilepsia; o en 'menos', generando inexcitabilidad y desencadenando la pérdida de funciones como debilidad o parálisis.

Si bien las canalopatías pueden relacionarse con un gran grupo de enfermedades que afectan a diversos sistemas, en esta sección sólo realizaremos un breve análisis de las enfermedades neurológicas identificadas hasta el momento; asimismo, las dividiremos de acuerdo con los niveles del sistema nervioso afectado y el tipo de fenómeno desencadenado.

En la tabla las hemos dividido en fenómenos paroxísticos de origen en el SNC (epilépticos y no epilépticos) y fenómenos paroxísticos originados en la placa neuromuscular, caracterizados por debilidad, parálisis, miotonía, paramiotonía o miopatía.

En este capítulo analizaremos las enfermedades musculares –parálisis periódicas, miotonías no distróficas y paramiotonías– relacionadas con canalopatías genéticamente determinadas, y jerarquizaremos los aspectos clínicos, fisiopatológicos, hereditarios, moleculares y terapéuticos.

A modo orientador, en todos los casos señalaremos junto a cada entidad su modo de herencia, bases moleculares y número de inclusión en el *Mendelian Inheritance in Man* –Victor McKusick (MK).

Así como en la tabla hemos analizado la totalidad de las entidades neurológicas reconocidas como de origen canalopático, a continuación analizaremos puntualmente las que afectan a la placa neuromuscular y, en lo posible, las agruparemos de acuerdo con el canal afectado.

ENTIDADES PRODUCTO DE MUTACIONES QUE AFECTAN AL CANAL DEL Na^+ DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN LA SUBUNIDAD ALFA

- a) Parálisis periódica hiperkaliémica (PPHiperK) (AD-17q23.1q25-SCN4A) MK 170500 [23]:
– Con miotonía.

Tabla. Enfermedades neurológicas relacionadas con canalopatías.

Fenómenos paroxísticos en el SNC
Epilépticos
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo I. AD -20q1E3.2-, receptor neuronal de acetilcolina (CHRNA4), MK 600513 [2]
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo II. AD -15q24- CHRNA3/A4/B4?, MK603204 [3]
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal tipo III. AD -1p21- CHRNB2, MK 605375 [4]
Convulsiones neonatales familiares benignas tipo 1. AD -20q13.3- KCNQ2, MK121201 [5]
Convulsiones neonatales familiares benignas tipo 2. AD -8q24- KCNQ3, MK121201 [6]
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS'). AD -19q13.1- SCN1B, MK 604233 [7]
Convulsiones familiares infantiles benignas y coreoatetosis. AD -16p11.2q12.1 [8]
No epilépticos
Enfermedad del sobresalto-hiperreflexia. AD/AR, 5q32, GLRA1, MK 149400 [9]
Ataxia episódica tipo 1 con mioquimias. AD -12q13- KCNA4, MK160120 [10]
Ataxia episódica tipo 2. AD -19p13- CACNL1A4, MK108500 [11]
Discinesia paroxística familiar. AD -16p11.2-q12.1- MK128200 [12]
Migraña hemipléjica familiar. AD -19p13- CACNL1A4, MK141500 [13]
Fenómenos paroxísticos neuromusculares
Parálisis
Parálisis periódica hiperkaliémica. AD -17q23.1-q25.3- SCN4A, MK 170500 [14]
Parálisis periódica hipoalémica. AD -1q32- CACNL1A3, MK 170400 [15]
Enfermedad de Andersen. AD, MK 170390
Miotonía
Paramiotonía congénita (Von Eulenbug). AD -17q.23.1- SCN4A, MK 168300 [16]
Miotonía congénita
Enfermedad de Thomsen. AD -7q35- CLCN1, MK 160800 [17]
Enfermedad de Becker. AR -7q35- CLCN1, MK255700 [18]
Miotonía agravada por el potasio. AD -17q23.1- SCN4A, MK603967
Enfermedad de Brody [19]. AR -16q12-, MK 601003
Debilidad
Síndrome miasténico del canal lento CHRNB1, CHRNE, MK601462 [20]
Hipertermia maligna
AD -19q13.1- RYR1, MK 180901/145600 [21]
AD -1q32- MHH5CACNL1A3, MK601887/114208
AD -7q35- CLCN1, MK 118425
Debilidad no episódica
Miopatía congénita: <i>central core</i> . AD -19q13.1- RYR1, MK 117000 [22]
Asociación con hipertermia maligna

- Sin miotonía.

- Con paramiotonía.

b) Paramiotonía congénita (Von Eulenbug) (PMC) (AD -17q23.1q25- SCN4A) MK 168300 [24].

c) Miotonía agravada por el potasio (AD -17q23.1q25- SCN4A) MK 603967 [25]:

- Miotonía fluctuante.

- Miotonía *permanens*.

- Miotonía sensible a acetazolamida.

Estas entidades son variantes alélicas causadas por mutaciones que codifican la subunidad alfa-1 del canal del sodio del músculo esquelético. Se caracterizan por sus manifestaciones episódicas, como la mayoría de los trastornos de los canales que afectan al músculo y al SNC. Si bien las tres son condiciones clínicamente definidas, en algunos casos puede haber superposición de síntomas entre una y otra.

Parálisis periódicas hiperkaliémicas

De comienzo en la primera década de la vida, se trata de una entidad autosómica dominante (AD), con un 100% de penetrancia, cuyo gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 17, con mutación en la subunidad alfa del canal del sodio del músculo esquelético [23].

Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la presencia de episodios agudos de parálisis muscular flácida, de 15 a 60 minutos de duración, de presentación frecuente y recuperación espontánea. Dicha parálisis es producida por una despolarización prolongada con inexcitabilidad.

Los episodios ocurren en general por la mañana, al despertar, y se reconocen como factores desencadenantes el ejercicio, el frío, el reposo poco después del ejercicio y el aporte de potasio; en uno de nuestros pacientes los ataques tuvieron relación directa con cuadros infecciosos banales (resfriados o catarro de las vías aéreas superiores).

La debilidad es generalizada, en especial de miembros, aunque no afecta a los músculos respiratorios, oculares ni bulbares. Algunos pacientes pueden recuperarse de los episodios moviéndose lenta y suavemente.

Entre los episodios, los niños pueden presentar miotonía en zona palpebral, cara, cuello, lengua e incluso en miembros. Estos fenómenos miotónicos pueden identificarse incluso en el electromiograma (EMG) y son producto de una pequeña despolarización y excitación repetitiva.

Fisiopatología

En 1992, McClatchey identificó dos mutaciones de punto en el dominio citoplasmático de la proteína que conforman los rulos (*loops*) III y IV de la misma. Estas mutaciones generan cambios en sitios claves especialmente vinculados con la sensibilidad a la temperatura. Normalmente, la glicina que allí se ubica confiere flexibilidad a la proteína, mientras que cuando se sustituye por valina, que es más rígida, se restringen los movimientos en respuesta al potencial transmembrana. A temperatura normal, la mutación puede mostrar cambios mínimos, mientras que frente al frío se dificultan los movimientos del rulo, inhibiendo o dificultando el normal flujo de sodio.

En general, la evolución es benigna y rara vez se acompaña de debilidad.

La asociación de esta enfermedad y paramiotonía en una misma familia indica que, probablemente, sean un espectro de la misma entidad [24]. Curiosamente, en 1993 se describió una ex-

tensa familia de origen sueco con paramiotonía, que residía en el mismo pueblo que Albert Eulenburg.

Diagnóstico

Los antecedentes familiares y las características de los episodios permitirán la orientación diagnóstica [25].

Durante los episodios, los niveles séricos de potasio (K) y creatinfosfocinasa (CPK) suelen estar elevados. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar ondas T altas, mientras que en el electromiograma (EMG) la inexcitabilidad muscular será el hallazgo característico.

En el período intercrítico, ante la sospecha diagnóstica, podrán realizarse tests provocadores o desencadenantes, por ejemplo, reposo tras el ejercicio o aporte de cloruro de potasio (ClK). Finalmente en la biopsia muscular podrán observarse en la microscopía óptica hallazgos compatibles con miopatía vacuolar, mientras que en la electrónica podrán detectarse túbulos T dilatados.

Tratamiento

Durante los episodios, sólo en los casos agudos y prolongados, el tratamiento consistirá en el aporte de 2 g/kg de glucosa vía oral y de 10 a 20 unidades de insulina subcutánea [25]. Preventivo: evitar el frío.

Paramiotonía congénita (enfermedad de Von Eulenburg)

Es una entidad con herencia AD y alta penetrancia, con las características moleculares comunes previamente descritas [26]. De comienzo en la primera década de la vida, se caracteriza por la presencia de episodios de rigidez generalizada que comienzan y se intensifican con el ejercicio, fenómenos miotónicos paroxísticos o paramiotonía. Pueden acompañarse de episodios de debilidad generalizada o incluso debilidad focalizada relacionados con el frío o, en ambientes cálidos, desencadenados por el ejercicio; estos últimos pueden durar varias horas después de haber calentado el ambiente [27].

Entre los ataques, los afectados pueden presentar miotonía en los párpados, músculos faciales, boca, lengua y faringe.

Desde el punto de vista evolutivo, esta entidad no es progresiva y no afecta la calidad de vida ni la longevidad.

Diagnóstico

Los aspectos clínicos y los antecedentes familiares orientarán al reconocimiento de esta enfermedad. Durante los episodios pueden encontrarse niveles aumentados de potasio.

El EMG pone en evidencia el fenómeno miotónico y algunos potenciales de fibrilación con el frío [27]. Con la estimulación repetitiva, el potencial de acción muscular declina de forma constante [28]. El frío induce una caída importante de la amplitud de la respuesta evocada, empeora la tendencia decremental y produce abolición de las descargas miotónicas, así como el reclutamiento de los potenciales de unidad motora [29].

Tratamiento

La acetazolamida es una alternativa para reducir los fenómenos miotónicos [30], aunque se discute su administración porque puede desencadenar graves episodios de debilidad. Otros medicamentos que pueden mejorar la miotonía son los derivados de la lidocaína, la tocainida, aunque puede producir agranulocitosis, y la mexiletina [31].

Miotonía agravada por el potasio y variantes alélicas

Es una rara entidad AD, con la misma base molecular que las dos

enfermedades descritas. De comienzo en la infancia o adolescencia, es de gravedad variable y se caracteriza por presentar episodios de miotonía continua, fluctuante o paramiotonía, desencadenados por el ejercicio, la ingesta de potasio o de alimentos ricos en potasio [23-32].

Como vemos, muchos de estos hallazgos clínicos así como los factores desencadenantes son similares a los observados en las entidades previamente descritas, por lo que podría pensarse que se trata de variantes de un espectro de la misma enfermedad, como referíamos con anterioridad.

ENTIDADES PRODUCIDAS POR MUTACIONES EN LA SUBUNIDAD ALFA-1 DEL TÚBULO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO QUE AFECTAN LA ENTRADA DEL CALCIO

- Parálisis periódica hipokaliémica familiar (PPHipoK) (AD-1q31q32-CACNLIAB) MK170400 [33].
- *Central core* (CC) o miopatía congénita (AD-19q13.1-RYRI) MK117000 [34].
- Hipertermia maligna (HM) (AD-1q31q32-CACNLIA3) MK114208 [35], (AD-19q13.1-RYRI) MK180901, (AD-7q35-CLCN1) MK118425.
- Enfermedad de Brody (AR-16q12-ATP2A1) MK601003 [36].

Parálisis periódica hipokaliémica (PPHipoK)

Se trata de una entidad AD, más frecuente en varones y con menor penetrancia en mujeres, cuyo gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 1. De comienzo entre los 6 y 25 años, rara vez se presenta en edades superiores a los 30 años.

Se caracteriza por ataques agudos y espontáneos de debilidad que se producen, en general, por la noche. El paciente se despierta con debilidad de intensidad variable cuya duración puede abarcar desde pocas horas a varios días [33].

Generalmente, el episodio es precedido por una sensación de rigidez o pesadez y acompañado de diaforesis. La debilidad comienza a nivel proximal y en los miembros inferiores para luego generalizarse a todo el cuerpo y generar una cuádruplejía flácida. Habitualmente no afecta a los músculos respiratorios, oculares o bulbares. Un síntoma que puede presentarse durante los episodios es la bradicardia o arritmia sinusal, probablemente relacionada con el grado de hipokaliemia. Se ha comunicado que la ingesta de comidas ricas en carbohidratos, la exposición al frío, el estrés emocional y la ingesta de alcohol son factores desencadenantes [33].

En el examen neurológico puede evidenciarse un fenómeno miotónico en los párpados.

Respecto de la evolución, con la edad, los episodios disminuyen en número y va instalándose una debilidad progresiva a predominio proximal, que incluso puede ir fluctuando, aunque con persistencia de la misma [33].

Fisiopatología

La PPHipoK puede deberse a mutaciones en el gen que codifica para el canal de calcio (CACNL1A3, MK114208), pero se han descrito otras variantes como consecuencia de mutaciones en canales de sodio y potasio (SCN4A, MK603967 y KCNE3, MK604433).

El gen CACNL1A3 codifica para un receptor de dihidropiridina (DHP) que funciona como un canal de calcio voltaje sensible y desempeña una función crítica en el acoplamiento entre excita-

ción-contracción sensible al voltaje. Así, al generarse un potencial de acción en la superficie de la célula muscular, ésta se traduce en una señal que induce la liberación de calcio intracelular.

El canal está formado por dos subunidades de alto peso molecular (alfa-1 y alfa-2) y tres unidades pequeñas (beta, gamma y delta). Tanto el sitio de unión con la DHP como el sensor de voltaje se hallan en la subunidad alfa de dicha proteína, que, por otro lado, confiere las propiedades estructurales necesarias para su función como canal de calcio y contiene los sitios de unión con los bloqueadores de calcio. En la PPHipoK, las mutaciones se encuentran justamente en la subunidad alfa de la proteína.

Diagnóstico

Durante el episodio: detección de hipokaliemia, presente en dos tercios de los casos con historia familiar.

Test de provocación: aporte de glucosa por vía oral en dosis de 2 g/kg con 10-20 unidades de insulina subcutánea. En general, el ataque se produce tras dos o tres horas. Un test negativo no excluye el diagnóstico.

Estudios neurofisiológicos: significativa y sostenida caída brusca de las amplitudes del componente del potencial de acción muscular seguido al ejercicio isométrico. Este hallazgo es similar en todas las parálisis periódicas, por lo tanto, no es específico [33].

La presencia de miotonía en el EMG virtualmente descarta el diagnóstico de PPHipoK.

Tratamiento

Durante el ataque, la administración de potasio por vía oral puede ser útil. Por el contrario, no debe utilizarse el potasio por vía intravenosa debido a que muchos de los diluyentes contienen glucosa o sustancias salinas que pueden agravar la hipokaliemia. También se ha descrito que ejercicios suaves pueden mejorar los síntomas.

Prevención

Una manera fácil de disminuir el número de episodios es el tratamiento nutricional adecuado mediante dietas con bajo contenido en sodio y carbohidratos.

La acetazolamida (inhibidor de la anhidrasa carbónica) ha demostrado ser útil tanto para prevenir los ataques como para mejorar la debilidad persistente [33].

Miopatía congénita, central core

Esta miopatía, que tiene una herencia AD y cuyo gen afectado se encuentra en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.1), es causada por mutaciones en el receptor rianodina, el cual controla la liberación del calcio del retículo endoplásmico (RS) [34].

En general, se manifiesta clínicamente desde el nacimiento con hipotonía. El lactante hipotónico presenta debilidad generalizada con predominio proximal. Su evolución es generalmente benigna y estática.

Desde el punto de vista diagnóstico, la CPK y el EMG habitualmente son normales. Es esencial la orientación clínica para realizar la biopsia muscular, en la cual podrán observarse los característicos, aunque inespecíficos, *cores*, que pueden ser centrales o periféricos.

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna (HM) es un síndrome clínico con herencia AD que afecta al músculo esquelético [34,35]. Se caracteriza por presentar crisis de hipertermia, rigidez muscular, taquicardia, rabdomiólisis y acidosis ante la exposición a anestésicos volátiles

como el halotano y relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina.

Presenta gran heterogeneidad genética y se han reconocido diferentes variantes genotípicas y clínicas. *Locus* génicos candidatos: RYR1 (180901), CACNA1S (114208), CACNA2D1 (114204), MHS4 (600467), MHS6 (601888), LIPE (151750), DM1 (160900) y *Distrophin* (310200).

La tasa de incidencia es de un caso por cada 16.000 anestésias en las que estos agentes se han utilizado. La base biológica subyacente no se comprende aún bien en todas las formas.

El cuadro supone una pérdida aguda en el control del calcio intracelular, que, en condiciones normales, es liberado por el retículo endoplásmico de las células musculares al espacio intracelular cuando el túbulo T del músculo recibe la onda de despolarización. Endicho mecanismo interviene el receptor de rianodina (involucrado en algunas de las diferentes formas de HM (RYR1).

La liberación del calcio por el RS es la inductora en condiciones normales de la contracción muscular. Dicho calcio debe ser recapturado por la bomba específica, que lo transfiere rápidamente al interior del RS y lleva a la fibra muscular a su relajación.

La elevación durante el episodio de HM de los niveles de CPK, fosfatos y potasio en la sangre de los pacientes dan cuenta del grave daño de las células musculares, secundario al defecto funcional descrito.

Diagnóstico

Para determinar la susceptibilidad de una persona a padecer HM serán necesarios una anamnesis minuciosa, un análisis cuidadoso de la genealogía (dos generaciones hacia atrás), determinar la CPK en ayunas y reposo, y que no se hayan producido traumatismos recientes. La CPK estará aumentada en el 70% de las personas afectadas. Si la CPK es normal pero hay un familiar afectado cercano, éste debe ser considerado susceptible y deberán realizarse estudios de contractura.

Tratamiento

El dantroleno es el fármaco de elección en dosis de 1 a 2 mg/kg; la administración de esta sustancia puede repetirse cada 5 a 10 minutos hasta una dosis total de 10 mg/kg [25]. El dantroleno bloquea la liberación de calcio por el RS, sin alterar la bomba de recaptación. Para más información sobre aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos sugerimos consultar bibliografía especializada [35].

Enfermedad de Brody

Se trata de una rara miopatía genéticamente determinada con herencia autosómico recesiva (AR), cuyo gen se ha identificado en el brazo largo del cromosoma 16 (16q12) (ATP2A1) MK 601003.

Se incluye en este grupo por tratarse de una alteración del canal del calcio debida a una mutación que produce modificaciones en la proteína SERCA1 (*Sarcoplasmic Reticulum Ca⁺⁺ ATPasa*), la cual actúa en el RS de las fibras musculares tipo 2 [36].

En el ciclo de contracción-relajación del músculo normal, el calcio es liberado por el RS al citoplasma de la célula; allí se une a la troponina y libera el freno entre la actina y la miosina, e induce la contracción. El calcio liberado debe regresar al RS mediante una bomba ATPasa dependiente, y de este modo inhibir la contracción muscular.

Brody demostró en sus pacientes una alteración en los mecanismos de recaptación del calcio. Así queda explicada la incapacidad en dichos enfermos para relajar los músculos después de una contracción; estos síntomas se agravan con el frío.

Esta enfermedad se caracteriza por presentar un fenómeno miotónico atípico que se manifiesta por la dificultad en la relajación con rigidez muscular; dicha rigidez se incrementa con el ejercicio, carece de expresión en el EMG y de desencadenamiento a la percusión muscular [36].

ENTIDADES PRODUCIDAS POR MUTACIONES DEL GEN QUE CODIFICA EL HOMODÍMERO DEL CANAL DEL CLORO DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

- Miotonía de Thomsen (AD-7q35-CLNI) MK 160800 [37].
- Miotonía de Becker (AR-7q35-CLNI) MK 255700 [38].

Si bien el origen biológico molecular y las características clínicas son similares, su modo de herencia es diferente. A continuación las analizaremos por separado con el objeto de marcar sus diferencias y facilitar su reconocimiento [18].

El fenómeno miotónico es el producto de una alteración de la relajación muscular tras una contracción voluntaria (descontracción miotónica), con una respuesta tónica lenta al estímulo mecánico o eléctrico.

Miotonía de Thomsen

Las manifestaciones clínicas pueden ser variables. El comienzo de la miotonía puede hacerse evidente desde la infancia, aunque en algunas ocasiones los pacientes no tienen conciencia de su problemática hasta la adolescencia. Los episodios de miotonía se caracterizan por fenómenos de rigidez de los músculos, desencadenados por movimientos tras un período de reposo [37].

La rigidez va desapareciendo con la actividad y mejora con el ejercicio hasta normalizarse. El frío es un claro facilitador del fenómeno miotónico.

Muchos pacientes presentan hipertrofia muscular generalizada (aspecto hercúleo), relacionada con la contracción muscular exagerada.

Si bien el cuadro clínico es claro, un adolescente concurrió a nuestra consulta por padecer trastornos para articular la palabra al comenzar a hablar, en especial por la mañana al despertar o tras varias horas sin hablar (p. ej., después de una siesta). El examen neurológico puso en evidencia un fenómeno miotónico a la percusión en la lengua, lo que explicaba el trastorno en la articulación de la palabra y en las manos, aunque leve, y por el cual el joven no había consultado. Debe tenerse en cuenta que estos fenómenos no son dolorosos.

Miotonía de Becker

Si bien es similar, la forma de Becker tiene una edad de comienzo en general más temprana, entre los 3 y 12 años, y, a diferencia de la miotonía de Thomsen, se asocia a debilidad. También se observa atrofia distal que puede coexistir con hipertrofia.

Desde el punto de vista evolutivo, esta entidad puede progresar a partir de los 30 años [38].

Diagnóstico

Frente a estas entidades, los aspectos clínicos, la detección del fenómeno miotónico, el desencadenamiento de miotonía a la percusión muscular, sumado a los antecedentes familiares, orientarán el diagnóstico.

El EMG mostrará el fenómeno miotónico característico observado al producirse la contracción muscular voluntaria. La biopsia muscular rara vez es necesaria y mostrará el predominio de fibras tipo 2B [39].

Frente a estas entidades debe tenerse en cuenta el riesgo de desarrollar HM, ya referido por Heiman en 1958 [40].

Tratamiento

La administración de carbamacepina o difenilhidantoína permitirá disminuir los fenómenos miotónicos y sólo estará justificada cuando dichos fenómenos afecten la calidad de vida.

Una paciente, afectada de enfermedad Thomsen, presentaba gran dificultad para iniciar sus movimientos por la mañana, en especial los días fríos, por lo cual fue medicada con difenilhidantoína. Con dicha sustancia se obtuvo una mejoría importante de los síntomas, pero además obtuvimos un beneficio inesperado: esta niña padecía diarrea crónica y desde el momento en que comenzó con el tratamiento dichas diarreas desaparecieron.

ENTIDAD PRODUCIDA POR MUTACIONES EN EL CANAL DEL POTASIO

Enfermedad de Andersen (AD-17q23- KCNJ2) MK170390

Se trata de una rara entidad con herencia AD, cuyo defecto genético se ubicó recientemente en el brazo largo del cromosoma 17 (17q23), lugar donde se encuentra el gen del canal de potasio KCNJ2; y se han hallado diferentes mutaciones en el mismo. Parece que estas mutaciones ocasionan la pérdida de la función del canal y provocan la pérdida del control en la excitabilidad del músculo esquelético y cardíaco [25]. Los pacientes presentan numerosas dismorfias (baja estatura, clinodactilia y orejas de implantación baja), episodios de parálisis periódicas e intervalo QT prolongado.

PROBABLE ORIGEN CANALOPÁTICO GENÉTICAMENTE DETERMINADO

Neuromiotonía, síndrome de Schwartz-Jampel (AR, 1p36.1) MK255800

Hasta aquí hemos analizado enfermedades neuromusculares genéticamente determinadas con claro origen canalopático. Creemos importante incluir este síndrome por tratarse de una entidad genéticamente determinada con fenómeno neuromiotónico cuyo origen canalopático es probable. La neuromiotonía es el producto de descargas espontáneas del nervio periférico exacerbadas por el movimiento y, a diferencia de la miotonía, una actividad muscular anormal que ocurre sólo ante la contracción muscular voluntaria.

El síndrome de Schwartz-Jampel, descrito en 1962 [41], es una entidad con herencia AR, cuyo gen se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1 (1p36.1). Se caracteriza por presentar neuromiotonía congénita expresada en el paciente con hipertonía generalizada, rigidez de miembros, fenotipo peculiar con blefarofimosis, boca fruncida y mentón de duendecillo. La contracción de los músculos faríngeos genera en los niños una voz especial [42]. Otros hallazgos clínicos son: baja talla debido a una displasia esquelética, coxa vara o valga, *pectum canariatum* y aplastamiento vertebral.

El defecto responsable de la contracción continua no está claro; presumiblemente podría relacionarse con las terminales axonales y afectar a componentes de la unión neuromuscular. Se postula la existencia en la membrana con la incapacidad de mantener un adecuado gradiente de sodio y potasio.

Se han identificado distintas variantes clínicas, que han permitido su clasificación en subgrupos diferentes, en función de presentar mayor o menor afectación esquelética o miotónica, así como su tasa de mortalidad.

Estudios

La CPK puede ser normal o estar levemente aumentada. El EMG expresa el fenómeno neuromiotónico o descargas complejas repetitivas. A diferencia de la miotonía, las descargas repetitivas de alta frecuencia se mantienen sin aumento ni decremento. Persisten incluso después de un bloqueo nervioso. La administración de curare o succinilcolina puede hacer que esta actividad desaparezca en la mayoría de los casos [31]. La biopsia muscular puede revelar cambios miopáticos o neuropáticos, o incluso puede ser normal.

Desde el punto de vista terapéutico, la carbamacepina y la difenilhidantoína han demostrado escasa efectividad [43].

ENFERMEDAD MUSCULAR DE ONDULAMIENTO LOCALIZADO

Esta rara y peculiar entidad con herencia AD, cuyo gen se identificó en el brazo largo del cromosoma 1 (1q41) y de la que aún no se ha hallado su defecto molecular, se caracteriza por presentar una ondulación o edema localizado, transitorio e inducido por el ejercicio o percusión. La percusión muscular genera un fenómeno de elevación muscular transitoria localizada.

Los pacientes pueden quejarse de dolor muscular y rigidez tras el ejercicio, aunque se trata de una condición generalmente benigna. No obstante, Aicardi [25] describió una familia que presentaba un ligero aumento de la CPK y cuyos miembros desarrollaron debilidad y algunos de ellos, una ligera atrofia; uno de los integrantes presentó hipertermia relacionada con anestesia y masiva elevación de la CPK.

CANALOPATÍAS ADQUIRIDAS

En este capítulo centramos la atención en las canalopatías hereditarias con manifestaciones neuromusculares. Creemos interesante comentar brevemente diversas canalopatías adquiridas autoinmunes, tóxicas y otras de probable origen canalopático, que también generan afectación neuromuscular.

Autoinmunes

- *Síndrome de Isaac*. Síndrome de contracción continua o neuromiotonía, anticuerpos contra los canales del potasio del nervio periférico [44]. Este síndrome se caracteriza por presentarse con rigidez progresiva de miembros y tronco. En general su comienzo se relaciona con un cuadro vírico

a cualquier edad, persiste durante el sueño y puede mejorar con carbamacepina o difenilhidantoína. Su carácter inmune fue considerado por presentar bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo y la mejoría con plasmaféresis. Se han identificado anticuerpos específicos contra los canales de potasio del nervio periférico, los cuales generarían un fenómeno neuromiotónico.

- *Síndrome de Lambert-Eaton*. Se trata de un síndrome miasteniiforme asociado en el 60% de los casos a carcinoma de células pequeñas de pulmón. Se genera por anticuerpos dirigidos contra el canal del calcio presináptico a la unión neuromuscular [45].

Tóxica

- *Intoxicación por ciguatoxina*. Esta toxina, que contamina balvos y peces marinos, es un potente bloqueador del canal del calcio [46]. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por comenzar con parestesias, disestesias y debilidad progresiva que llega a ser grave [46].

Probables canalopatías adquiridas

- Síndrome de Guillain-Barré.
- Polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica.

Estas entidades, tradicionalmente aceptadas como resultantes de desmielinización, podrían también ser explicadas por una disfunción en el canal del sodio. Justamente muchos de los trastornos transitorios y la recuperación rápida en pacientes con el síndrome de Guillain-Barré podrían explicarse mejor como secundarios a canalopatías autoinmunes transitorias mediadas por anticuerpos, más que a largos procesos de desmielinización y remielinización. Se ha observado que el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ambas entidades genera una disminución transitoria de las corrientes de sodio neuronal [47,48].

CONCLUSIONES

Hasta aquí hemos analizado entidades desencadenadas por trastornos en los canales iónicos, en especial las de origen genético y con sintomatología neuromuscular. Los constantes avances en el terreno molecular y la gran variabilidad de expresión hacen de éste uno de los temas más apasionantes y complejos de la neurología.

Es probable que, a corto plazo, muchas de las entidades aquí analizadas tengan una mejor explicación fisiopatológica, métodos diagnósticos más específicos y abordajes terapéuticos más racionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Riordan YR, Rommens JM, Kerem B, Rozman R, Grzelda KZ, Zielenski J, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-72.
- Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with AD nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11: 201-3.
- Phillips HA, Hulley YE. SSCP variants within the alpha 4 subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene. *Clin Genet* 1997; 52: 135-6.
- De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2, subunit in mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000; 26: 275-6.
- Singh NA, Charlier C, Stauffer D, Dupont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene KCNQ2 is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18: 25-9.
- Charlier C, Singh NA, Ryan SB, Lewis TB, Reus BE, Leach RY, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998; 18: 53-5.
- Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL Jr, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺ channel B1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-70.
- Szepietowski P, Rochette Y, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and choreoathetosis (ICCA): a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Genet* 1997; 61: 889-99.
- Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Hahn AF, O'Connell P, Wasmuth JJ. Mutations in the alpha 1 of the inhibitory glycine receptor cause the dominant neurologic disorder, hyperekplexia. *Nat Genet* 1993; 5: 351-8.
- Brocune DL, Ganchar ST, Nutt JG, Brunt CRP, Smith EA, Kramer P, et al. Episodic ataxia/hypokimia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene KCNA1. *Nat Genet* 1994; 8: 136-40.
- Jodice C, Mantuano E, Veneziano L, Trettei F, Sabbadini G, Calandriello L, et al. Episodic ataxia type 2 (EA2) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA-6) due to CAG repeat expansion in the CACNA1A gene chromosome 19p. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1973-8.
- Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM. A locus for paroxysmal kinesigenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000; 54: 125-30.
- Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, Van Eijk R, Defner PJ, Hoff-

- man SMH, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.
14. Ptacek LJ, George AL, Griggs RC, Tawil R, Kallen RG, Barchi RL, et al. Identification of a mutation in the gene causing hyperkalemic periodic paralysis. *Cell* 1991; 67: 1021-7.
 15. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layser RB, Kwiecinski H, et al. Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. *Cell* 1994; 77: 863-8.
 16. Ptacek LJ, George AL, Barchi RL, Griggs RG, Riggs JE, Robertson M, et al. Mutations in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel gene paramyotonia congenita. *Neuron* 1992; 8: 891-7.
 17. George AL, Crackower MA, Abdala YA, Hudson AY, Ebers GC. Molecular basis of Thomsen's disease (AD myotonia congenita). *Nat Genet* 1993; 3: 305-10.
 18. Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C, Ricker K, Wolf F, Otto M, et al. The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. *Science* 1992; 257: 797-800.
 19. Brody IA. Muscle contractura induced by exercise: a syndrome attributable to decreased relaxing factor. *N Engl J Med* 1969; 281: 187-92.
 20. Engel AG, Ohno K, Milone M, Cuane HL, Nakano S, Bouzart C, et al. New mutations in acetyl choline receptor subunit gene reveal heterogeneity in the slow channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1217-22.
 21. Brandt A, Scheithoff L, Jurkat-Rott K, Klingler W, Baur C, Lenhann-Horn F. Screening of ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in vitro contracture. *Hum Mol Genet* 1994; 8: 2055-62.
 22. Quane KA, Healy JMS, Keating KE, Manning BM, Couch FY, Palmucci LM, et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nat Genet* 1993; 5: 51-5.
 23. Cannon SC. Sodium channel defects in myotonia and periodic paralysis. *Ann Rev Neurosci* 1996; 19: 147-64.
 24. De Silva SM, Kunel RW, Griffin JW, Cornblath DR, Chavoustie S. Paramyotonia congenital or hyperkalemic periodic paralysis? Clinical and electrophysiological features of each entity in one family. *Muscle Nerve* 1993; 13: 21-6.
 25. Aicardi J. Primary muscle disease. In Aicardi J, ed. *Disease of the nervous system in childhood*. 2 ed. London: MacKeith Press; 1998. p. 761-7.
 26. Von Eulenburg A. Über eine familiäre durch G Generation verholte bare. From congenital paramyotonia. *Neurol Centralblatt* 1886; 5: 265-72.
 27. Haas A, Ricker K, Rudel R, Lhemann-Horn F, Bohlen R, Dengler R, et al. Clinical study of paramyotonia congenital with and without myotonia in a warm environment. *Muscle Nerve* 1981; 4: 388-95.
 28. Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. Contractile properties of the abductor digiti minimi muscle in paramyotonia congenital. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 894-9.
 29. Subramony SH, Malhotra CP, Mishra SK. Distinguishing paramyotonia congenita and myotonia congenita by EMG. *Muscle Nerve* 1993; 6: 374-9.
 30. Benstead TJ, Camfield PR, King DB. Treatment of paramyotonia congenita with acetazolamide. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 156-8.
 31. Kimura J. Disorders of the muscle and neuromuscular junction. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. 3 ed. Oxford University Press; p. 821-85.
 32. Jurkat RK, Lerche H, Mitrovic N, Lehmann HF. Teaching course: ion channelopathies in neurology. *J Neurol* 1999; 246: 758-63.
 33. Griggs RC. Neuromuscular panorama: the past, present and prologue to the future: muscle channelopathies causes and cures. In *52 Annual Meeting. AAN Course 2000, San Diego 2FC.005-28-35*.
 34. Quane KA, Healy JM, Keating KE, Manning BM, Couch FJ, Palmucci LM, et al. Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. *Nat Genet* 1993; 5: 51-5.
 35. Gronert GA, Antognini JF. *Hipertermia maligna. Anestesia*. Vol. 1. 4 ed. Madrid: EAS Harcourt Brace; 1998. p. 1047-65.
 36. Karpati G, Charuk J, Carpenter S. Myopathy caused by a deficiency of Ca^{2+} adenosine triphosphatase in sarcoplasmic reticulum (Brody's disease). *Ann Neurol* 1986; 30: 38-49.
 37. Harel S, Chui AL, Shapira Y. Myotonia congenital (Thomsen's disease): early diagnosis in infancy. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 225-7.
 38. Sun SF, Streib EW. Autosomal recessive generalized myotonia. *Muscle Nerve* 1983; 6: 143-8.
 39. Crews J, Kaiser KK, Brooke MH. Muscle pathology of myotonia congenita. *J Neurol Sci* 1976; 28: 449-57.
 40. Heiman-Patterson T, Martino C, Rosenberg H, Fletcher J, Tahmouh A. Malignant hyperthermia in myotonia congenita. *Neurology* 1988; 38: 810-2.
 41. Schwartz O, Jampel RS. Congenital blepharophimosis associated with a unique generalized myopathy. *Arch Ophthalmol* 1962; 68: 52-7.
 42. Fowler WM Jr, Laver RB, Taylor RG, Eberle ED, Sims GE, Munsat TL, et al. The Schwartz-Jampel syndrome. Its clinical, physiological and histological expression. *J Neurol Sci* 1974; 22: 127-46.
 43. Cao A, Cianchetti C, Calisti L, De Virgili S, Ferrelli A, Tangheroni W. Schwartz-Jampel syndrome: clinical electrophysiological and histopathological study of severe variant. *J Neurol Sci* 1978; 35: 175-87.
 44. Arimura K, Watanabe O, Kitajima I, Suchara M, Minato S, Sonada Y, et al. Antibodies to potassium channels of PC12 in serum of Isaacs syndrome: Western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve* 1997; 20: 299-305.
 45. Meriney SD, Hulsizer SC, Lenon VA, Grinnell AD. Lamber-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small cell lung carcinoma. *Ann Neurol* 1996; 40: 739-49.
 46. Di Nubile MJ, Hokama Y. The ciguatera poisoning syndrome from farm-raised salmon. *Ann Intern Med* 1995; 122: 113-4.
 47. Brinkmeier H, Wollinsky KH, Hülser PJ, Seewala MJ, Mehrkens HH, Rudel R. The acute paralysis in Guillain-Barré syndrome is related to a Na^{+} channel blocking factor in the cerebrospinal fluid. *Pflugers Arch* 1992; 421: 552-7.
 48. Rose MR. Neurological channelopathies. *Br Med J* 1998; 316: 104-5.

CANALOPATÍAS HEREDITARIAS NEUROMUSCULARES: MIOTONÍAS NO DISTRÓFICAS, PARAMIOTONÍAS Y PARÁLISIS PERIÓDICAS

Resumen. Introducción. Los canales iónicos son estructuras glicoproteicas complejas, que atraviesan la membrana celular lipídica y que permiten el pasaje de iones con carga eléctrica, de un lado a otro de la misma, gracias a un gradiente electroquímico. Se denomina canalopatía a toda enfermedad producida por una anomalía en el funcionamiento de los canales iónicos. Desarrollo. En este trabajo analizaremos especialmente las canalopatías hereditarias con afectación neuromuscular-miotonías no distróficas, paramiotonías y parálisis periódicas, y jerarquizaremos sus aspectos clínicos, fisiopatológicos, moleculares, genéticos y terapéuticos. En la medida de lo posible, hemos dividido las distintas entidades, de acuerdo con el canal afectado, producto de mutaciones que afectan el canal del sodio, calcio, cloro y potasio. También hemos incluido a fenómenos neuromiotónicos como de probable origen canalopático. Conclusión. Es probable que a corto plazo muchas de las entidades aquí analizadas tengan una mejor explicación fisiopatológica, métodos diagnósticos más específicos y abordajes terapéuticos más racionales. [REV NEUROL 2002; 34: 150-6]

Palabras clave. Canales iónicos. Canalopatías hereditarias. Miotonía. Paramiotonía. Parálisis periódica

CANALOPATIAS HEREDITÁRIAS NEUROMUSCULARES: MIOTONIAS NÃO DISTRÓFICAS, PARAMIOTONIAS E PARALISIAS PERIÓDICAS

Resumo. Introdução. Os canais iónicos são estruturas glicoprotéicas complexas, que atravessam a membrana celular lipídica, e que permitem a passagem de íons com carga eléctrica, de um lado para outro da mesma, graças a um gradiente electroquímico. Denomina-se canalopatía toda a doença produzida por uma anomalia do funcionamento dos canais iónicos. Desenvolvimento. Neste trabalho analisaremos especialmente as canalopatías hereditárias com envolvimento neuromuscular –miotonias não distróficas, paramiotonias e paralisias periódicas–, e hierarquizaremos os seus aspectos clínicos, fisiopatológicos, moleculares, genéticos e terapéuticos. Na medida do possível, dividimos as entidades distintas de acordo com o canal comprometido, produto de mutações que afectam os canais de sódio, cálcio, cloro e potássio. Também incluímos fenómenos neuromiotónicos, como de provável origem canalopática. Conclusão. É provável que a curto prazo muitas das entidades aqui analisadas tenham uma melhor explicação fisiopatológica, métodos de diagnóstico mais específicos e abordagens terapéuticas mais racionais. [REV NEUROL 2002; 34: 150-6]

Palavras chave. Canais iónicos. Canalopatías hereditárias. Miotonía. Paramiotonía. Parálisis periódica.