

# Paramiotonía congénita una visión práctica

Sergio F. Ramírez, José F. Hernández, Enrique Urrea

## RESUMEN

En éste artículo se describen los diferentes tipos del miotonía, entidades relacionadas, fisiopatología y manejo, haciendo énfasis en la paramiotonía congénita (*Acta Neurol Colomb 2006;22:253-256*).

**PALABRAS CLAVES:** paramiotonía, miotonía.

## SUMMARY

In this article we described the different types of myotonia. Related diseases and possible physiopathology and treatment are described with emphasis in congenital paramyotonia (*Acta Neurol Colomb 2006;22:253-256*).

**KEY WORDS:** paramyotonia, myotonia.

## INTRODUCCIÓN

La miotonía es un síntoma y un signo descrito por Strunpell en 1891 (1). El fenómeno miotónico es desencadenado por la contracción muscular y se caracteriza por la dificultad para la relajación muscular, y aumenta con la percusión o la temperatura (conocido como “warm-up”), Los músculos miotónicos se identifican durante la exploración clínica mediante la inspección o por medio de la percusión, fenómeno llamado miotonía percutoria. La miotonía percutoria responde a bajos estímulos mecánicos y eléctricos produciendo una contracción muscular prolongada. La combinación de estímulos mecánicos y eléctricos que desencadenan el fenómeno miotónico se conoce como miotonía por reacción. El diagnóstico se confirma por la electromiografía que demuestra descargas repetitivas miotónicas. La miotonía produce sensación subjetiva de rigidez muscular. Desde el punto de vista clínico y fisiológico se diferencia de la rigidez de origen extrapiramidal, por ser segmentaria, de origen muscular y clínicamente evidenciable con la percusión, el estímulo calórico

y el eléctrico. Cuando la sensación de rigidez está ausente se denomina miotonía latente. El fenómeno miotónico es la característica clínica más importante en la miotonía congénita y la distrofia miotónica.

La diferencia con el fenómeno llamado paramiotonía está en el comportamiento ante el ejercicio muscular repetitivo y sostenido, que lleva a disminución de la hiperactividad muscular en la miotonía y a su aumento paradójico en la paramiotonía. La miotonía y paramiotonía se presentan en lesiones musculares, pero también se han descrito en lesiones neuropáticas crónicas. La diferencia entre miotonía, paramiotonía y la neuromiotonía, es la excitabilidad causada por las terminales de las ramas nerviosas en procesos de denervación neuropática crónica (2). El efecto de la temperatura y el ejercicio varía en la miotonías heredadas (3) (Tabla 1).

Las enfermedades relacionadas con el síntoma denominado miotonía son: la miotonía congénita, la paramiotonía congénita, la distrofia miotónica y de el síndrome de Shwartz-Jampel.

**Recibido: 03/02/06. Revisado: 07/02/06. Aceptado: 06/06/06.**

Sergio Francisco Ramírez García. Jefe del Servicio de Neurología. Departamento Médico. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Profesor Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario. Profesor Agregado Universidad Juan N Corpas. José Fernando Hernández. Neurólogo Clínico. Departamento Médico Hospital Universitario Clínica San Rafael. Profesor del Departamento de Neurociencias Universidad Católica. Enrique Urrea. Neurólogo Clínico. Jefe del Departamento de Medicina Laboral y Adaptación Física Hospital Universitario Clínica San Rafael

Correspondencia: Sergio Francisco Ramírez García. Transversal 40 # 123ª - 04. apto 301. Teléfono: 2187268-5301604. Celular: 310-8191855. Correo electrónico: sergiofra21@botmail.com

**TABLA 1.** EFECTO DE LA TEMPERATURA Y EL EJERCICIO EN LAS MIOTONÍAS HEREDADAS (3).

Enfermedad	Electromiografía (EMG)	Frio	Calor	Ejercicio
Paramiotonía Congénita	Clínica: siempre presente EMG: Descargas prolongadas	Aumenta +/- disminuye	Rápidamente disminuye	Aumenta o disminuye
Parálisis Periódica Hipercalemica	Clínica: mediana EMG: Descargas prolongadas	Aumenta	Rápidamente disminuye	Aumenta
Miotonía congénita	Clínica : prominente EMG: Descargas cortas	+/- incrementa	Disminuye	Disminuye
Distrofia Miotónica	Clínica: mediana EMG: descargas prolongadas	+/- incrementa	Rápidamente disminuye	Disminuye

La miotonía congénita obedece a dos tipos de desórdenes como son la enfermedad de Thomsen o miotonía congénita y la miotonía de Becker o miotonía generalizada. Ambas son lentamente progresivas, no causan distrofias y obedecen a mutaciones en la codificación de las proteínas de los canales de cloro (canalopatía por cloro).

En la paramiotonía congénita la sensación subjetiva de rigidez muscular se incrementa con la actividad, mientras que en la miotonía clásica disminuye con la actividad física. El defecto se produce por mutaciones en las proteínas de los canales de sodio (canalopatía por sodio).

La distrofia miotónica o enfermedad de Steinert, es una enfermedad progresiva, distrófica con defecto en el cromosoma 19q13.3.

El síndrome de Schwartz-Japel es una entidad rara caracterizada por sensación subjetiva de rigidez muscular y lesión neurogénica (2).

## PARAMIOTONÍA CONGÉNITA

### CLÍNICA

Enfermedad autosómica dominante de alta penetrancia, parecida a la parálisis periódica hipercalemica, producida por una mutación ligada al gen SCN4A, codificada en la subunidad alfa de las proteínas de los canales de sodio, por lo cual se clasifica como una canalopatía (4). Fue descrita por Eulenburg en 1886 (5). La miotonía paradójica aparece durante el ejercicio y se incrementa con la contracción continua, se deteriora con la contracción sostenida y la exposición al frío. Compromete la cara, la nuca y las extremidades distalmente. La debilidad es el

único síntoma después de ejercicio prolongado, la exposición al frío y el embarazo también se manifiesta con ataques de debilidad muscular parecidos a los que ocurren con la parálisis periódica hipercalemica. La paramiotonía se presenta desde el nacimiento y persiste toda la vida. La sensación subjetiva de rigidez puede ser tan severa que produce amimia, no hay apertura ocular por algunos segundos, fenómeno de “lid-lag”. La paramiotonía y la debilidad comprometen con mayor frecuencia los músculos distales de los miembros superiores durante minutos, horas o días, pero puede ser generalizada, respetando el diafragma. Algunos pacientes el fenómeno paramiotónico está ausente. La atrofia, la hipertrofia muscular y las mialgias son raras. La debilidad frecuentemente es matutina. Algunos pacientes sólo presentan paramiotonía durante el trabajo o debilidad sin paramiotonía, también presenta parálisis generalizada inducida por la ingesta de potasio que responde a la acetazolamida (6,7).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se sospecha en pacientes con debilidad muscular, paramiotonía, desencadenada con ejercicio o temperaturas bajas e historia familiar. La electromiografía demuestra descargas miotónicas en todos los músculos, aún con temperatura normal, así como descargas repetitivas parecidas a las fibrilaciones. La creatina cinasa (CPK) está 5 - 10 veces aumentada del valor normal. Hay disminución con el frío de la amplitud del potencial motor compuesto, relajación lenta, fuerza de contracción muscular máxima, fuerza isométrica y el tiempo de

relajación antes y después de la inmersión de las manos en agua a 15° C por 30 minutos. Así mismo, la contractilidad se disminuye en un 50% con prolongación de la relajación de 0.5 a 50 segundos (2,6).

## PATOLOGÍA

Histológicamente se observa incremento de los núcleos centrales, anormalidad en el tamaño de las fibras, degeneración, necrosis y vacuolización o deficiencia de fibras 2B (6,7).

## FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo de las miotonías se determina por cambios de la estructura proteica de los receptores (Tablas 2 y 3). El potencial de membrana y la conductancia del sodio en reposo a 37°C es normal. Una vez se disminuye la temperatura a 27°C, la despolarización se torna lenta y con baja frecuencia de potenciales de acción disminuyendo a -40mv, hasta tornarse no excitables. Bloquea los canales de sodio, que en pruebas *in vitro* equivale a lo sucedido en la debilidad paramiotónica (6). Además, durante la despolarización prolongada, hay recaptación de potasio, haciendo lenta la repolarización.

La hiperexcitabilidad se explica por el aumento del número de canales de sodio no activados, el aumento del influjo de Na<sup>+</sup> por estímulo exagerado de Na<sup>+</sup> - Ca<sup>++</sup> que aumenta la concentración intracelular de Ca<sup>++</sup>, por lo tanto hay un defecto en la conductancia e inactivación rápida y lenta de los canales de Na<sup>+</sup> (8).

## GENÉTICA

Es una enfermedad autosómica dominante, que hace parte de las canalopatías cuya estructura molecular demuestra una mutación en la subunidad alfa de las proteínas de los canales de Na<sup>+</sup>, en la cual hay cambios de la transcripción de la

**TABLA 2.** MECANISMOS DE LAS MIOTONÍAS DISTRÓFICAS Y NO DISTRÓFICAS.

Enfermedad	Mecanismo
Distrofia Miotónica	Desconocido
Miotonía Congénita	Canal Cloro
Paramiotonía Congénita	Canal Na <sup>+</sup>
Miotonía Fluctuante	Canal Na <sup>+</sup>
Miopatía Miotónica Proximal	Canal Na <sup>+</sup>
Parálisis Periódica Hipercalemica	Canal Na <sup>+</sup>
Astatainas	Desconocido
Polimiositis	Desconocido

**TABLA 3.** FENOTIPOS Y GENOTIPOS DE LAS CANALOPATÍAS DE Na<sup>+</sup> (6)

Expresión clínica: Fenotipo*	Genotipo **	Parte del	Exon	Mutación canal
Paramiotonía Congénita	C3938	III/IV	22	Thr1313Met
Paramiotonía Congénita	T4298G	IVS3	24	Leu1433Arg
Paramiotonía Congénita	C4342T	IV-S4	22	Arg1448Cys
Paramiotonía Congénita	C4343A	IV-S4	24	Arg1448His
Parálisis Periódica Hipercalemica	C2188T	II-S5	13	Thr704Met
Parálisis Periódica Hipercalemica	G4366A	III-S4/5	19	Ala1156Thr
Parálisis Periódica Hipercalemica	A4078G	IV-S1	23	Met1360Val
Parálisis Periódica Hipercalemica	A4774G	IV-S6	24	Met1592Val
Miotonía	C2411T	II-S6	14	Ser804Phe
Miotonía	G3917	III-IV	22	GLY1306Val
Miotonía	G4765A	IV-S6	24	Val1589Met
Miotonía Fluctuante	G3917C	III/IV	22	Gly1306Ala
Miotonía permanente	G3917	III-IV	22	Gly1306Glu

\*Se refiere a la fenomenología clínica de la enfermedad

\*\*Se refiere a la conformación molecular de los genes y las mutaciones

metionina a treonina en la posición 1313, así como, anticuerpos dirigidos sobre la mutación. La mutación involucra el segmento S4 del canal de sodio y el S3 mediado por arginina. Se han descrito 12 mutaciones y ocasionalmente polimorfismo. Estas mutaciones determinan el fenotipo y genotipo de expresión (8 - 15) y recientemente se han descrito nuevas mutaciones asociadas a parálisis periódica hipercalemica, en donde se cambia leucina por arginina en el segmento S3 dominante 4 (L1433R) (16-18).

Las mutaciones más frecuentes de los diferentes fenotipos y genotipos de las canalopatías de Na<sup>+</sup> en las miotonías están identificadas (6,19-25) (Tabla 2).

## TRATAMIENTO

El tratamiento es con medicamentos antiarrítmicos como la tocainida y la mexiletina que disminuyen la rigidez muscular y la debilidad inducida por el frío. La acetazolamida mejora la rigidez, pero puede también inducir debilidad en pacientes susceptibles a parálisis por frío. Cuando se asocia a parálisis periódica hipercalemica hay respuesta con mexiletina e hidroclorotiazida (26).

## REFERENCIAS

1. **Strümpell A.** Tonische Krämpfe in willkürlich bewegten Muskeln (miotonía Congenita). *Berl Klin Wochenschr* 9:119.1891.
2. **Rüdel R, Lehmann-Horn F, Ricker K.** Altered excitability of the muscle cell membrane. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. New York: McGraw-Hill; 1994:1291-1334.
3. **Harper C M.** Myopathies. In: Jones H.R, Bolton C F, Harper C M. *Pediatric Clinical Electromyography*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: 387-443.
4. **Lehmann-Horn F, Rüdel R.** Hereditary nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 402-410.
5. **Eulenberg A.** Über eine familiäre, durch Generationen verfolgbare Form congenitaler Paramyotonie. *Neurol Zentralbl* 1886; 5: 265-72.
6. **Lehmann-Horn F, Engel AG, Ricker K, Rüdel R.** The periodic paralyses and paramyotonia congenita. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 1994:1303-1334.
7. **Borg K, Hövmöller M, Larsson L, et al.** Paramyotonia congenita (Eulenburg): clinical, neurophysiological and muscle biopsy observations in a Swedish family. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:37-42.
8. **Richmond JE, Featherstone DE, Ruben PC.** Human Na<sup>+</sup> channel fast and slow inactivation in paramyotonia congenita mutants expressed in *Xenopus laevis*. *J Physiol* 1997;499:589-600.
9. **Lehmann-Horn F, Rüdel R.** Hereditary nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Curr Opin Neurol* 1995;8:402-410.
10. **Ptacek IJ, Gouw L, Kwiecinski H, et al.** Sodium channel mutations in paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Ann Neurol* 1993; 33:300-307.
11. **Hudson AJ.** Progressive neurological disorder and myotonia congenita associated with paramyotonia. *Brain* 1963; 86: 811-826.
12. **Rojas CV, Wang JZ, Schwartz LS et al.** A Met-to-Val mutation in the skeletal muscle Na<sup>+</sup> channel alpha-subunit in hyperkalemic periodic paralysis. *Nature* 1991; 354: 387-389.
13. **Ptacek IJ, Tawil R, Griggs RC, et al.** Sodium channel mutations in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita, and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1994; 44:1500-1503.
14. **Ptacek IJ, George AL, Barchi RL, et al.** Mutations in an S4 Segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia-congenita. *Neuron* 1992; 8: 891-897.
15. **Yang N, Ji S, Zhou M, et al.** Sodium channel mutations in paramyotonia congenita exhibit similar biophysical phenotypes in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 12785-12789.
16. **Plassart E, Eymard B, Maurs L, et al.** Paramyotonia congenita: genotype to phenotype correlations in two families and report of a new mutation in the sodium channel gene. *J Neurol Sci* 1996; 142:126-13.
17. **Wagner S, Lerche H, Mitrovic N et al.** A novel sodium channel mutation causing a hyperkalemic paralytic and paramyotonic syndrome with variable clinical expressivity. *Neurology* 1997; 49: 1018-1025.
18. **Ptacek IJ, George AL, Barchi RL, et al.** Mutations in an S4 Segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia-congenita. *Neuron* 1992; 8: 891-897.
19. **Yang N, Ji S, Zhou M, et al.** Sodium channel mutations in paramyotonia congenita exhibit similar biophysical phenotypes in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 12785-12789.
20. **Sugiera Y, Auki T, Sugiyama Y, et al.** Temperature-sensitive sodium channelopathy with heat-induced myotonia and cold-induced paralysis. *Neurology* 2000; 54: 2179 - 2181.
21. **Sugiyama Y, et al.** Periodic paralysis mutation MiRP2-R83H in controls: Interpretations and general recommendation. *Neurology* 2004; 62: 1012 - 1015.
22. **Sasaki R, Takano H, Kamakura K, et al.** A Novel Mutation in the Gene for the Adult Skeletal Muscle Sodium Channel {alpha}-Subunit (SCN4A) That Causes Paramyotonia Congenita of von Eulenburg *Arch Neurol* 1999; 56: 692 - 696.
23. **Sampaolo S, Puca A. A., Nigro AA, et al.** Lack of sodium channel mutation in an Italian family with paramyotonia congenita. *Neurology* 1999; 53: 1549 - 1549.
24. **Bendahhou S, Cummins TR, Kwiecinski H, Waxman SG, et al.** Characterization of a new sodium channel mutation at arginine 1448 associated with moderate paramyotonia congenita in humans. *J Physiol* 1999; 518: 337 - 344.
25. **Orrell RW, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, et al.** Familial cramp due to potassium-aggravated myotonia *J Neurol Neurosurg Psych* 1998; 65: 569 - 572.
26. **Mohammadi B, Mitrovic N, Lehmann-Horn F, et al.** Mechanisms of cold sensitivity of paramyotonia congenita mutation R1448H and overlap syndrome mutation M1360V *J Physiol* 2003; 547: 691 - 698.