

CANALOPATÍAS: TRASTORNOS EPISÓDICOS Y ELÉCTRICOS DEL SISTEMA NERVIOSO

*Geoffrey A. Kerchner, Robert A. Lenz
y Louis J. Ptáček*

Canales iónicos 1811

Trastornos genéticos de los canales iónicos musculares 1815

Parálisis periódica hipotasémica 1815

Parálisis periódica hiperpotasémica 1817

Paramiotonía congénita 1817

Miotonía congénita 1818

Miotonía agravada por potasio 1819

Síndrome de Andersen/Tawil (SAT) 1819

Hipertermia maligna 1820

Síndromes miasténicos congénitos 1820

Trastornos genéticos de los canales iónicos neuronales 1820

Migraña hemipléjica familiar 1820

Ataxias episódicas familiares 1822

Hiperecplexia hereditaria 1823

Eritermalgia primaria 1825

Epilepsia 1825

Epilepsias focales familiares 1825

Epilepsias generalizadas idiopáticas 1826

Consideraciones teóricas 1828

Canalopatías autoinmunes 1829

Miastenia gravis 1829

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton 1829

Neuromiotonía adquirida (síndrome de Isaacs) 1829

Degeneración cerebelosa paraneoplásica 1829

Encefalitis de Rasmussen 1830

Las canalopatías son trastornos causados por una disfunción de los canales iónicos. A causa de la gran diversidad de proteínas de los canales iónicos y de su expresión en diferentes tejidos, las canalopatías comprenden una amplia variedad de enfermedades clínicas (Tabla 68.1), cuyo descubrimiento ayuda a aclarar el funcionamiento de los canales iónicos en la salud y en la enfermedad. Las parálisis periódicas (el primer grupo de trastornos de los canales iónicos manifestados a nivel molecular) definieron el campo de las canalopatías, que ahora incluye enfermedades no sólo del músculo, sino también de riñón (síndrome de Bartter), del epitelio (fibrosis quística) y del corazón (síndrome de QT largo), además de las de las neuronas. Puesto que los músculos y las neuronas son órganos eléctricos, no sorprende que la mayoría de canalopatías se asocien a una enfermedad neurológica. A pesar de su significativa heterogeneidad, una característica dominante de las canalopatías neurológicas es un fenotipo paroxístico. Después de una breve introducción a los canales iónicos, en este capítulo se describen los trastornos causados por la disfunción congénita y adquirida de los canales iónicos expresados en el músculo esquelético y las neuronas.

CANALES IÓNICOS

Antes de estudiar las canalopatías y sus manifestaciones clínicas es preciso un conocimiento básico de la estructura y la función de los

canales. Los canales iónicos son poros de glucoproteínas transmembrana encargados de la excitabilidad celular por regulación del flujo de iones hacia dentro y fuera de las células. Un canal es un complejo proteico macromolecular, formado con frecuencia por subunidades proteicas distintas, cada una codificada por un gen diferente. La mayoría de los canales, según su medio de activación, se clasifican como dependiente de voltaje o de ligando. Los cambios en los potenciales de membrana activan e inactivan los canales iónicos dependientes de voltaje. El nombre que reciben se relaciona con el ión fisiológico conducido con preferencia (p. ej., Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-). Por el contrario, los canales iónicos dependientes de ligando responden a neurotransmisores químicos específicos (p. ej., acetilcolina, glutamato, ácido y-aminobutírico [GABA], glicina). Otros canales, que no se describen en este capítulo, son *dependientes de nucleótidos cíclicos*, *mecánicamente dependientes* o *dependientes de segundo mensajero*.

Distribuidos ampliamente en los tejidos excitables, los canales iónicos dependientes de voltaje son básicos para establecer un potencial de membrana en reposo y generar potenciales de acción. Estos canales constan de una o más subunidades formadoras de poro (conocidas generalmente como subunidades a) y un número variable de subunidades accesorias (con frecuencia denominadas (3, y, etc.). Mientras que las subunidades a normalmente determinan la selectividad iónica y participan en las funciones sensibles al voltaje del canal, las subunidades accesorias actúan de moduladoras. Los canales se encuentran en uno de tres estados: *abierto*, *cerrado* o *inactivado*. Los canales dependen-

TABLA 68.1 Canalopatías genéticas

ENFERMEDAD	CANAL IÓNICO	GEN	CROMOSOMA
CANALOPATÍAS MUSCULARES			
Síndrome de Andersen-Tawil	Potasio (rectificador de entrada)	<i>KCNJ2</i>	17q23.1-q24.2
Enfermedad de los núcleos centrales	Calcio (receptor de rianodina)	<i>RYR1</i>	19p13.1
Síndromes miasténicos congénitos	nAChR subunidad α , nAChR subunidad β , nAChR subunidad δ nAChR subunidad ϵ (nAChR proteína de anclaje; rapslna)	<i>CHRNA1</i> <i>CHRNA1</i> <i>CHRND</i> <i>CHRNE</i> <i>RAPSN</i>	2q24-q32 17p12-p11 2q33-q34 17p13-p12 11 p11.2-p11.1
Parálisis periódica hiperpotasémica	Sodio subunidad α_4	<i>SCN4A</i>	17q23.1-q25.3
Parálisis periódica hipopotasémica	Calcio (de tipo L) Sodio subunidad α_4	<i>CACNA1S</i> <i>SCN4A</i>	1q32 17q23.1-q25.3
Parálisis periódica hipo/hiperpotasémica	Potasio	<i>KCNE3'</i>	11q13-q14
Hipertermia maligna	Calcio (receptor de rianodina) Calcio (de tipo L) Calcio (de tipo L) Sodio Cloro	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i> <i>CACNL2A'</i> <i>SCN4A*</i> <i>CLCN1</i>	19q13.1 1q32 7q21-q22 17q23.1-q25.3 7q35
Miotonía congénita	Sodio subunidad α_4	<i>SCN4A</i>	17q23.1-q25.3
Paramiotonía congénita	Sodio subunidad α_4	<i>SCN4A</i>	17q23.1-q25.3
Miotonía agravada por potasio	Sodio subunidad α_4	<i>SCN4A</i>	17q23.1-q25.3
CANALOPATÍAS NEURONALES			
ELFNAD	nAChR subunidad α_4 nAChR subunidad β_4	<i>CHRNA4</i> <i>CHRNA2</i>	20q13.2-q13.3 1q21
EPSAAD	(Regulador del canal de potasio)	<i>LGI1</i>	10q24
Hemiplejía alternante de la infancia	(Na-K ATPasa)	<i>ATP1A2</i>	1q21-q23
CFBN	Potasio (canal M) Potasio (canal M)	<i>KCNQ2</i> <i>KCNQ3</i>	20q13.3 8q24
CFBNL, CFBL	Sodio subunidad α_2 (Na-K ATPasa)	<i>SCN2A</i> <i>ATP1A2</i>	2q23-q24.3 1q21-q23
Epilepsia de ausencia infantil	Receptor de GABA subunidad γ_2 Calcio (de tipo T) Calcio (de tipo P/Q) Calcio (de tipo L)	<i>GABRG2</i> <i>CACNA1H*</i> <i>CACNA1A</i> <i>CACNA1F</i>	5q31.1-q33.1 16p13.3 19p13 Xp11.23
Ceguera nocturna estacionaria congénita	Potasio	<i>KCNQ4</i>	1p34
Sordera (de tipo 2 no sindrómica)	Potasio	<i>KCNA1</i>	12p13
Ataxia episódica 1	Calcio (de tipo P/Q)	<i>CACNA1A</i>	19p13
Ataxia episódica 2	Calcio subunidad P_4	<i>CACNB4</i>	2q22-q23
Ataxia episódica 5	Calcio (de tipo P/Q)	<i>CACNA1A</i>	19p13
MHF 1	(Na-K ATPasa)	<i>ATP1A2</i>	1q21-q23
MHF 2	Sodio subunidad α , Sodio subunidad α , Sodio subunidad β , Sodio subunidad α_2	<i>SCN1A</i> <i>SCN1A</i> <i>SCN1B</i> <i>SCN2A</i>	2q24 2q24 19q13.1 2q23-q24.3
MHF 3	Receptor de GABA subunidad γ_2	<i>GABRG2</i>	5q31.1-q33.1
EGCF+	Receptor de glicina subunidad α , Receptor de glicina subunidad β	<i>GLRA1</i> <i>GLRB</i>	5q32 4q31.3
Hipereplexia hereditaria	Canal de cloro	<i>CLCN2</i>	3q26
EGi (varias)	Receptor de GABA subunidad α , Calcio subunidad P_4 (Regulador del canal de calcio de tipo R)	<i>GABRA1</i> <i>CACNB4*</i> <i>EFHCV</i>	5q34-q35 2q22-q23 6p12-p11
EMJ	Potasio (BK) Sodio subunidad α_9 Calcio (de tipo P/Q)	<i>KCNMA1</i> <i>SCN9A</i> <i>CACNA1A</i>	10q22.3 2q24 19p13
DPNC con epilepsia			
Eritemalgia primaria			
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6			
CANALOPATÍAS NO NEUROLÓGICAS			
Síndrome de Bartter antenatal 1	Cotransportador Na-K-2Cl	<i>SCL12A1</i>	15q15-q21.1
Síndrome de Bartter antenatal 2	Potasio (rectificador de entrada)	<i>ROMK1 (KCNJ1)</i>	11 q24
Síndrome de Bartter 3	Cloro	<i>CLCNKB</i>	1p36
Fibrosis quística	Cloro	<i>CFTR</i>	7q31.2
Enfermedad de Dent	Cloro	<i>CLCN5</i>	Xp11.22

TABLA 68.1 Canalopatías genéticas (cont.)

ENFERMEDAD	CANAL IÓNICO	GEN	CROMOSOMA
CANALOPATÍAS NO NEUROLÓGICAS (cont.)			
HHIFI	Potasio (rectificador de entrada)	<i>SUR1</i>	11 p15.1
	Potasio (rectificador de entrada)	<i>KCNJ11</i>	11 p15.1
Síndrome de Liddle 1	Sodio (no dependiente de voltaje)	<i>SCNN1A</i>	12p13
	Sodio (no dependiente de voltaje)	<i>SCNN1B</i>	16p13-p12
	Sodio (no dependiente de voltaje)	<i>SCNN1G</i>	16p13-p12
QTL1	Potasio	<i>KCNQ1</i>	11 p15.5
QTL2	Potasio	<i>KCNH2</i>	7q35-36
QTL3	Sodio subunidad α_s	<i>SCN5A</i>	3p21-24
QTL4	(proteína de anclaje ankirina B)	<i>ANK2</i>	4q25-q27
QTL5	Potasio	<i>KCNE1</i>	21q22.1-q22.2
QTL6	Potasio	<i>KCNE2</i>	21q22.1

*Asociación no demostrada.

CFBL: convulsiones familiares benignas del lactante; CFBN: convulsiones familiares benignas neonatales; CFBNL: convulsiones familiares benignas neonatales y del lactante; DPNC: discinesia paroxística no cinesigénica; EGCF+: epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus; EGI: epilepsia generalizada idiopática; ELFNAD: epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante; EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; EPSAAD: epilepsia parcial con síntomas auditivos autosómica dominante; HHIFI: hipoglucemia hiperinsulinémica familiar de la infancia; MFIF: migraña hemipléjica familiar; nAChR: receptor nicotínico de acetilcolina; QTL: síndrome de QT largo.

tes de voltaje se abren o se activan mediante cambios de umbral en el potencial de membrana; después de un intervalo característico, pasan a un estado cerrado o inactivado. Desde el estado cerrado, un canal puede reabrirse con un cambio adecuado en el potencial de membrana. En un estado inactivado, un cambio en el potencial normalmente suficiente para abrir el canal es ineficaz y los canales no conducirán corriente. La inactivación depende del tiempo y del voltaje; numerosos canales muestran una inactivación rápida y lenta. Según la localización dentro del canal, las mutaciones podrían alterar la activación dependiente de voltaje, la selectividad de los iones o la dependencia de la inactivación del tiempo y del voltaje. Por tanto, dos mutaciones diferentes en el mismo gen pueden dar lugar a defectos fisiológicos muy diferentes. Por ejemplo, una mutación que evita o retrasa la inactivación podría causar una corriente iónica persistente. Por el contrario, una mutación en otra parte del gen que evita la activación disminuirá la corriente iónica. El concepto de que diferentes mutaciones en un gen pueden causar diferentes fenotipos se llama *heterogeneidad fenotípica*. El canal de sodio dependiente de voltaje en el músculo esquelético es un ejemplo de la heterogeneidad fenotípica: las mutaciones en este gen pueden producir parálisis periódica hiperpotasémica, parálisis periódica hipopotasémica, miotonía agravada por potasio o paramiotonía congénita (v. Tabla 68.1 y Fig. 68.1). En cambio, las mutaciones genéticas heterogéneas pueden producir el mismo fenotipo de enfermedad, como en la parálisis periódica hiperpotasémica, cuya causa son diferentes mutaciones en el canal de sodio del músculo esquelético.

Los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC) constan de 4 subunidades a homólogas (DI-DIV), cada una con seis segmentos transmembrana (SI a S6) unidos por lazos intra y extracelulares (Fig. 68.2). El lazo S5-S6 penetra profundamente en la parte central del canal y se alinea con el poro. El segmento S4 contiene aminoácidos cargados positivamente y actúa como sensor del voltaje. Estos canales tienen muchas funciones, sobre todo establecer el potencial de membrana en reposo y repolarizar las células después de un potencial de acción. Una clase singular de canal de potasio, el canal de potasio rectificador de entrada, es homólogo al segmento S5 a S6 del VGKC. Debido a la ausencia del dominio S4 sensible al voltaje, la dependencia del voltaje se debe a un bloqueo dependiente de voltaje por el magnesio y las poliaminas.

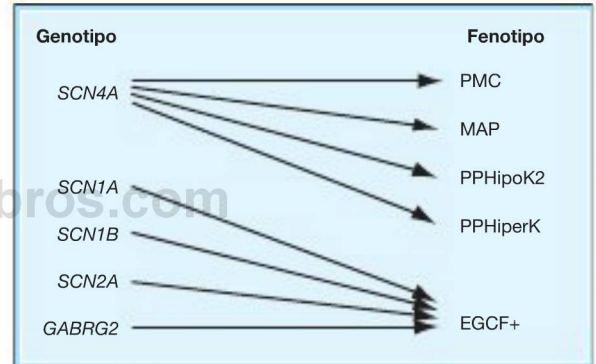
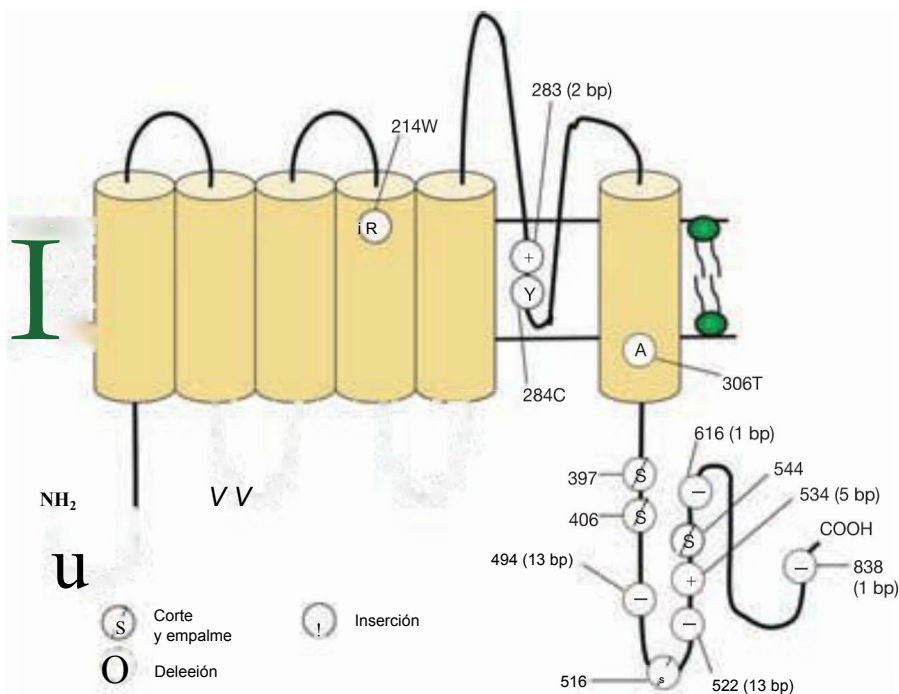


FIGURA 68.1 Ilustración del principio de que varias mutaciones en un único gen (como *SCN4A*) pueden causar distintos síndromes clínicos; por el contrario, las mutaciones en diferentes genes pueden causar una única entidad clínica. EGCF+: epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus; MAP: miotonía agravada por potasio; PMC: paramiotonía congénita; PPHiperK: parálisis periódica hiperpotasémica; PPHipoK2: parálisis periódica hipopotasémica de tipo 2.

Los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje son altamente homólogos y comparten homología con los VGKC, a partir de los que han evolucionado. Las subunidades a contienen cuatro dominios muy homólogos en tándem con un único transcrito (Fig. 68.3). Cada dominio se parece a una subunidad α del VGKC, con seis segmentos transmembrana, como los descritos anteriormente. Los canales de sodio y calcio difieren en varios aspectos, a pesar de sus muchas similitudes. La secuencia de aminoácidos que forman el filtro de selectividad y las subunidades auxiliares moduladoras son diferentes. El canal de sodio está formado por una subunidad α y otra (3, y el canal de calcio está formado por una subunidad α_1 formadora de poro, una subunidad β intracelular, una subunidad γ que abarca toda la membrana y una subunidad α_2 anclada en la membrana. Los

**FIGURA 68.2**

Estructura propuesta del canal KJ.1 (*KCNA1*) de potasio dependiente de voltaje que está implicado en la ataxia episódica tipo 1. Los canales de potasio dependientes de voltaje están compuestos de cuatro subunidades para formar el poro de un canal. Cada subunidad contiene seis dominios transmembrana, con el segmento S4 que contiene aminoácidos cargados positivamente y actúa como sensor de voltaje. Se muestran las mutaciones asociadas a la ataxia episódica de tipo 1. Las mutaciones que causan enfermedad están indicadas por la representación de aminoácidos con una letra. Los aminoácidos rodeados por círculos son los naturales y la mutación correspondiente se indica con una línea de conexión con la posición y el aminoácido correspondiente.

canales de sodio median en la despolarización rápida y son responsables del potencial de acción. Los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) median en la liberación de neurotransmisores y permiten la entrada de calcio que tiene efectos de segundo mensajero.

Los canales iónicos dependientes de ligando se activan al unirse con sus agonistas respectivos. Entre la serie diversa de canales dependientes de ligando, los receptores de GABA^A, glicina y nicotínicos de acetilcolina (nAChR) poseen las únicas mutaciones conocidas que causan enfermedad. Aunque distinguidos por su unión al ligando y la permeabilidad iónica, los canales dependientes de GABA, glicina

y acetilcolina comparten varias similitudes estructurales. Cinco subunidades intrínsecas de membrana se unen para formar heteropentámeros u homopentámeros. Cada subunidad contiene cuatro dominios transmembrana (M1-M4), el segundo de los cuales se alinea con el poro y determina la selectividad iónica (Fig. 68.4). Las subunidades que contribuyen a los nAChR en la unión neuromuscular difieren de las expresadas en el sistema nervioso central, y explican por qué la mutación de un gen causa convulsiones sin afectar la transmisión neuromuscular o viceversa. La unión de acetilcolina abre el canal, que conduce cationes monovalentes (Na⁺ y K⁺) con poca o ninguna

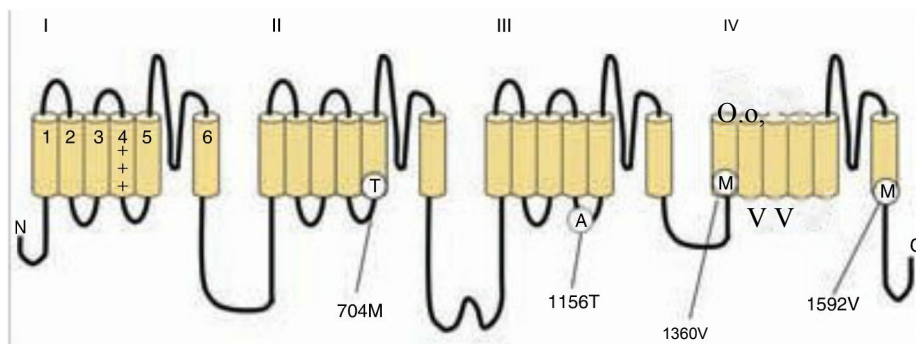


FIGURA 68.3 Diagrama del canal del sodio dependiente de voltaje y las cuatro mutaciones más frecuentes que producen parálisis periódica hiperpotasémica. La subunidad a consta de cuatro dominios altamente homólogos (I a IV), conteniendo cada uno de ellos seis segmentos transmembrana (S1-S6). Cuando se insertan en la membrana, cuatro repeticiones de proteínas se pliegan para producir un poro central, revistiendo las uniones S5-S6 el poro selectivo para el ion. Similar al canal de potasio (v. Fig. 68.2), los segmentos S4 contienen residuos cargados positivamente que confieren dependencia del voltaje en el canal. No se muestran las subunidades (3 auxiliares).

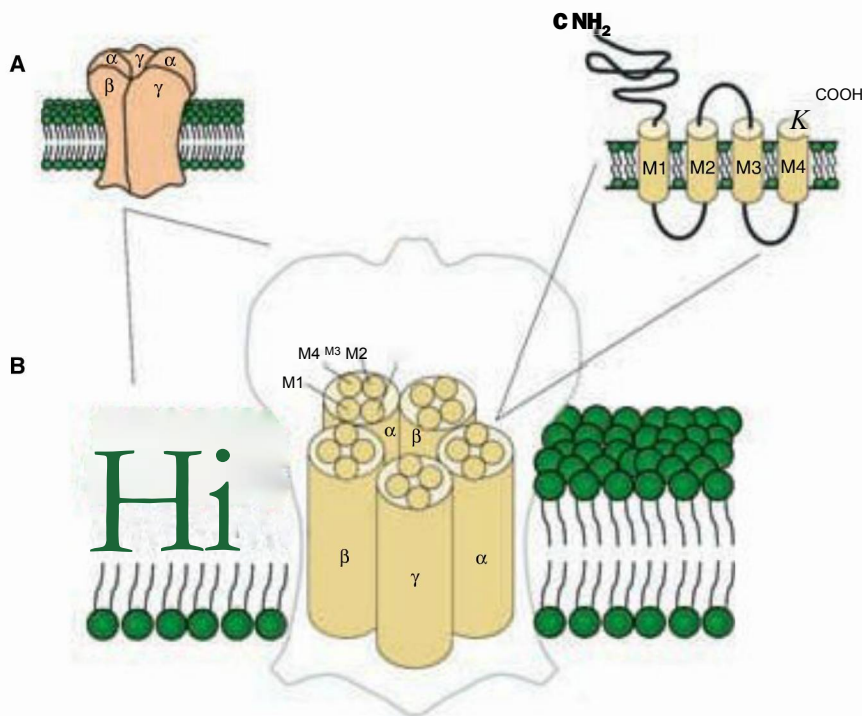


FIGURA 68.4 Estructura

molecular del receptor nicotínico de acetilcolina (nACh). A, Modelo en tres dimensiones mostrando una proteína pentamérica que forma un poro. Dos moléculas de ACh se unen a las subunidades α para abrir el canal. B, Cada subunidad contiene cuatro dominios α helicoidales marcados M1 a M4. El dominio M2 forma el poro del canal. C, Diagrama aumentado de la subunidad α que muestra las terminaciones N y C extracelulares y los cuatro dominios transmembrana. Los aminoácidos en los bordes del dominio M2 están cargados negativamente formando un filtro selectivo para cationes.

www.medilibros.com

selectividad y algunos además son permeables al calcio. La activación de los canales produce una despolarización de la membrana y una excitación de la fibra muscular o neurona postsináptica.

Los receptores de GABA_A y glicina pertenecen a la superfamilia de nAChR, con una similitud de 5 subunidades. Los receptores de GABA_A se encuentran en un amplio margen de estequiometrias, pero el receptor de GABA_A más abundante probablemente contiene subunidades α , β , γ y δ . El receptor de glicina predominante es un heteropentámero de subunidades α y β en una relación de tres subunidades α y dos subunidades β . La unión agonista en cualquier caso abre el canal y permite la entrada de cloro (CL) en la célula, causando generalmente hiperpolarización y un descenso de la excitabilidad. Por tanto, el GABA y la glicina median en la transmisión sináptica inhibitoria.

TRASTORNOS GENÉTICOS DE LOS CANALES IÓNICOS MUSCULARES

Las parálisis periódicas y las miotonías no distróficas comprenden varios trastornos del músculo esquelético que se heredan como rasgos autosómicos dominantes. Estos trastornos incluyen la *parálisis periódica hipopotasémica*, la *parálisis periódica hiperpotasémica*, la *paramiotonía congénita*, la *miotonía congénita*, la *miotonía agravada por potasio* y el *síndrome de Andersen-Tawil (SAT)*. Las características generales incluyen debilidad episódica o rigidez con retornos entre las crisis a un estado asintomático y respuesta a la inhibición de la anhidrasa carbónica.

Parálisis periódica hipopotasémica

Clínica

La prevalencia de PPHoK es de 1:100.000. Habitualmente, los episodios de debilidad de las extremidades, acompañados de hipopotasemia, empiezan durante la adolescencia. Las crisis habitualmente tienen lugar por la mañana y a menudo se desencadenan por la ingestión de hidratos de carbono y una ingestión alta de sal la noche previa, o por reposo tras ejercicio extenuante. Son característicos la debilidad muscular generalizada y los reflejos tendinosos reducidos o inexistentes. La debilidad puede venir precedida de una sensación de pesadez o dolor en las piernas o en la espalda. El nivel de consciencia y la sensibilidad se mantienen, a pesar de la parálisis completa. Los músculos respiratorios no están afectados o sólo lo están ligeramente, haciendo que la intervención médica sea necesaria pocas veces. La frecuencia, duración e intensidad de las crisis son variables. Pueden ocurrir varias veces por semana, pero más a menudo ocurren a intervalos de semanas o meses. La duración de estos episodios puede ser de minutos a días, pero a menudo duran varias horas. Ocasionalmente las crisis son lo suficientemente breves como para dificultar la documentación de la hipopotasemia acompañante. Por lo general, los pacientes recuperan la fuerza completamente, aunque puede persistir algo de debilidad durante varios días o, con escasa frecuencia, de forma indefinida. El uso profiláctico de acetazolamida suele prevenir la crisis aguda. Más adelante puede desarrollarse una miopatía progresiva y permanente.

Fisiopatología

En hasta el 70% de los casos, la mutación responsable se ha ligado a un gen que codifica para un receptor de la hidropiridina en el cromosoma 1q (Venance et al, 2006). El gen, *CACNA1S*, codifica la subunidad α_1 , del VGCC de tipo L hallado en el músculo esquelético. Este canal funciona como un sensor de voltaje del receptor rianodina y desempeña un papel importante en el acoplamiento de excitación-contracción en el músculo esquelético. Cuatro mutaciones en los segmentos S4 son responsables de la sensibilidad al voltaje (v. el apartado anterior sobre «Canales iónicos»). La mayoría de casos se explican por dos mutaciones. Una es la que afecta a sustituciones de arginina a histidina en los segmentos S4 muy conservados de DII y DIV (Arg-528-His y Arg-1239-His). La otra incluye sustituciones de arginina a glicina en los mismos lugares. No se conocen totalmente los mecanismos moleculares por los que una mutación en el VGCC de tipo L causa una parálisis episódica, pero puede reflejar el retraso de la cinética de activación y una reducción leve de la densidad de corriente observados electrofisiológicamente. En otros estudios se ha documentado que las mutaciones también reducen las corrientes de K^{ATP} sarcoplémicas (Tricarico et al, 1999).

Del 10 al 20% de las familias con PPHipoK tienen mutaciones en el gen que codifica la subunidad α_1 del canal de sodio dependiente de voltaje en el músculo esquelético (*SCN4A*) en el cromosoma 17q. Es el mismo canal implicado en la PPHiperK y otros trastornos descritos más adelante (v. Fig. 68.1). Todas las mutaciones de *SCN4A* se producen en el segmento S4 sensible al voltaje del dominio II y parecen afectar a la inactivación rápida y lenta (Kuzmenkin et al, 2002). Existen pruebas de que esta mutación del canal de sodio es fenotípicamente diferente de la forma más común *CACNA1S*. La PPHipoK2, una entidad clínica distinta propuesta, puede distinguirse de la PPHipoK asociada a *CACNA1S* por la presencia de mialgias después de crisis paralíticas y por la presencia de agregados tubulares en vez de vacuolas en la biopsia muscular. La acetazolamida empeora los síntomas (Sternberg et al, 2001). En una gran serie retrospectiva, la PPHipoK2 se asocia a una edad de inicio mayor y con crisis de menor duración que la PPHipoK clásica (Miller et al, 2004). Todas las formas de parálisis periódica familiar incluyen una despolarización muscular aberrante, que da lugar a una inactivación e inexcitabilidad eléctrica de los canales de sodio. Sigue sin conocerse el mecanismo que relaciona las mutaciones de los canales de calcio o sodio con esta despolarización aberrante y la hipopotasemia.

Diagnóstico

Una historia médica precisa es esencial para el diagnóstico. Las crisis se observan pocas veces y los pacientes están normales entre ellas. Las características de la PPHipoK que la distinguen de la PPHiperK son que las crisis paralíticas son menos frecuentes, duran más, están precipitadas por sobrecarga de hidratos de carbono y ocurren durante el sueño (Tabla 68.2). Las concentraciones de potasio habitualmente son bajas durante una crisis, aunque las concentraciones menores de 2 mM deben sugerir una forma secundaria de parálisis periódica. Los cambios en el electrocardiograma (ECG), como el aumento de los intervalos PR y los QT, el aplanamiento de la onda T y las ondas U prominentes, sugieren una hipopotasemia subyacente. Las pruebas de provocación pueden ser peligrosas y no son habituales. La realización de las pruebas requiere un entorno hospitalario con monitorización cardíaca continua y debe realizarse sólo en pacientes sin enfermedad cardíaca o renal. Después de una carga oral de glucosa (2 a 5 mg/kg hasta un máximo de 100 g) sin o con menos frecuencia, con insulina subcutánea (0,1 U/kg), se realizan exámenes seriados de fuerza a la vez que se monitorizan las concentraciones séricas de glucosa y potasio. Otras pruebas diagnósticas incluyen el electromiograma (EMG), que puede mostrar un descenso de las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto durante las crisis en comparación con los valores interictales. La histología muscular revela cambios miopáticos inespecíficos de agregados tubulares o vacuolas en las fibras. Las pruebas genéticas deberían sustituir a la biopsia muscular y a las pruebas de provocación para el diagnóstico.

La parálisis periódica tirotóxica puede ser clínicamente indistinguible de la PPHipoK. Todos los pacientes con PPHipoK requieren la detección de hipertiroidismo. Deben excluirse otras formas secundarias de parálisis hipopotasémica cuando las concentraciones séricas de potasio siguen estando bajas entre las crisis. Las causas renales, suprarrenales y gastrointestinales de hipopotasemia persistente son comunes y deben considerarse el uso de diuréticos tiacídicos o la intoxicación por regaliz (ácido glicirricico).

Tratamiento

Un abordaje holístico eficaz del tratamiento incluye la modificación del estilo de vida y el tratamiento farmacológico agudo y crónico. La modificación en la dieta para evitar sobrecarga de hidratos de carbono y la restricción de ejercicio excesivo ayudan a prevenir las crisis.

TABLA 68.2 Manifestaciones clínicas de la parálisis periódica y de las miononías no distróficas					
	PPHIPOK	PPHIPERK	PMC	MC	MAP
Edad de comienzo	Segunda década	Primera década	Lactancia	Primera década	Primera-segunda décadas
Duración de la crisis	Horas/días	Minutos-2 horas	Horas	Minutos-horas	n.a.
Gravedad de la crisis	Moderado-grave	Leve-moderado	Leve-moderado	Leve-moderado	
Desencadenantes	Postejercicio, sobrecarga de hidratos de carbono	Postejercicio, ayunas, sobrecarga de K	Frio, postejercicio	Reposo	K
Miononía	Ausente	Presente	Presente	Presente	Presente
K ⁺ sérico	Habitualmente bajo	Normal o alto	Variable	Normal	Normal
Debilidad progresiva	Algunos pacientes	Algunos pacientes	Ausente	Presente en Becker	Ausente
Tratamiento de la debilidad	IAC	IAC	IAC	n.a.	n.a.
Tratamiento de la miononía	n.a.	Mexiletina	Mexiletina	Mexiletina, fenitoína	IAC

CHO: hidrato de carbono; IAC: inhibidor de la anhidrasa carbónica; K: potasio; MAP: miononía agravada por potasio; MC: miononía congénita; PMC: paramiononía congénita; PPHiperK: parálisis periódica hiperpotasémica; PPHipoK: parálisis periódica hipopotasémica.

El potasio oral (carga de 5-10 g) revierte la parálisis durante una crisis aguda. El uso profiláctico de acetazolamida disminuye la frecuencia y gravedad de las crisis. La diclorfenamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica más potente que la acetazolamida para prevenir las crisis, como se demostró en un ensayo clínico aleatorizado (Tawil et al, 2000) donde la dosis media fue de 100 mg por día. La diclorfenamida también puede ser útil cuando la eficacia de la acetazolamida empieza a fallar. Muchos creen, sin pruebas que lo apoyen, que reducir la frecuencia de crisis paralíticas proporciona una protección contra el desarrollo de miopatía.

Parálisis periódica hiperpotasémica

Clínica

El trastorno se caracteriza por debilidad episódica precipitada por hiperpotasemia. Aunque la debilidad es por lo general más leve que en la PPHipoK, puede ser suficientemente intensa como para producir tetraparesia flácida. Como en la PPHipoK, los músculos respiratorios y oculares no se afectan y la consciencia está conservada. La frecuencia de las crisis varía desde varias por día hasta varias por año. Las crisis habitualmente son breves (15-60 min), pero también pueden durar días. A diferencia de la PPHipoK, entre las crisis está presente la miotonía. Habitualmente comienzan durante la lactancia o la infancia y las crisis características suceden en la adolescencia. Los desencadenantes incluyen reposo después de un ejercicio intenso, alimentos ricos en potasio, estrés y cansancio. A pesar del nombre, la PPHiperK con frecuencia se asocia a una concentración sérica normal de potasio durante una crisis (v. el apartado siguiente, «Diagnóstico»). La mayoría de los pacientes experimentan un comienzo agudo y algunos describen parestesias o una sensación de tensión muscular antes de las crisis. En estas situaciones, el ejercicio leve puede hacer desaparecer o disminuir la gravedad de la crisis. Tras los episodios puede persistir una debilidad leve y es frecuente el desarrollo posterior de una miopatía progresiva.

Fisiopatología

La PPHiperK es un trastorno autosómico dominante, con algunos casos esporádicos. El trastorno se relaciona con *SCN4A*, el mismo gen responsable de una mínima parte de casos de PPHipoK (v. apartado anterior, «Parálisis periódica hipopotasémica»). Entre varias mutaciones de sentido erróneo identificadas, cuatro explican unos dos tercios de los casos (v. Fig. 68.1). La expresión funcional de las mutaciones naturales demuestra un descenso de umbral de voltaje de la activación de los canales y/o una apertura anormalmente prolongada de los canales (Bendahhou et al, 2002; Hayward et al, 1999), que aumentan eficazmente la corriente despolarizante de entrada. Si se mantiene durante el tiempo suficiente, esto daría lugar a la inactivación de los canales de sodio y a la inexcitabilidad celular transitoria, que se manifiesta como debilidad.

Diagnóstico

A pesar de los avances en la definición de mutaciones genéticas subyacentes, el mejor instrumento diagnóstico sigue siendo una historia médica y familiar y una exploración física muy completas. Además, las pruebas genéticas no están disponibles de forma general y el gran número de mutaciones causales del canal del sodio hace poco probable el uso generalizado de estas pruebas en el futuro cercano. El potasio sérico está normal entre las crisis e incluso durante muchos episo-

dios. A diferencia de la PPHipoK, la administración de potasio puede desencadenar una crisis. En ausencia de pruebas de provocación, la base para el diagnóstico es la presentación clínica. La miotonía se encuentra en muchos pacientes entre las crisis, espontáneamente o después de la percusión muscular y la falta de producción de miotonía discrimina entre PPHipoK y la PPHiperK (v. Tabla 68.2). Se debe tener cuidado de no confundir la rigidez subjetiva del músculo con los cambios objetivos. Las ondas T picudas en el ECG sugieren hiperpotasemia y son una ayuda para el diagnóstico. En la PPHiperK, las concentraciones séricas de creatinina pueden ser normales o estar aumentadas. Los estudios electrodiagnósticos son útiles para demostrar las descargas miotónicas subclínicas que no se ven en la PPHipoK. En los estadios tardíos de la enfermedad se observan hallazgos inespecíficos, como potenciales de fibrilación y pequeños potenciales polifásicos de la unidad motora.

Las pruebas con carga de potasio causan una crisis, pero no suelen ser necesarias y pueden ser peligrosas. Se coloca un monitor cardíaco a los pacientes después del ejercicio y se administra una carga oral de potasio de 1 mEq/kg (4-10 g de KCl) en ayunas. Aparece debilidad 20-60 minutos después y el aumento de potasio acompañante se produce como un segundo pico 90-180 minutos después de la administración. El EMG concomitante muestra un descenso de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto.

Tratamiento

El objetivo de la terapia es abortar las crisis agudas y prevenir futuros episodios. A menudo las crisis agudas son lo suficientemente leves y breves como para no requerir intervención aguda. En crisis más graves, el objetivo del tratamiento es disminuir las concentraciones extracelulares de potasio. El ejercicio ligero o tomar una carga alta de azúcar (zumo o golosina en barra) suelen bastar, ya que la insulina dirige el potasio extracelular a las células. Los diuréticos tiazídicos y los agonistas β -adrenérgicos inhalados son beneficiosos en la fase aguda de una crisis intensa. El gluconato cálcico intravenoso puede ser útil cuando la debilidad es muy intensa. Para prevenir las crisis, una dieta baja en potasio y rica en hidratos de carbono puede obviar la necesidad de una terapia farmacológica profiláctica. Fue útil la diclorfenamida oral en la profilaxis en un ensayo controlado aleatorizado (Tawil et al, 2000). Habitualmente se utilizan la acetazolamida (dosis de 125-1.500 mg por día) y los diuréticos tiazídicos también son útiles. La profilaxis satisfactoria puede disminuir el inicio más tardío de la miopatía, aunque se carece de pruebas directas de esta hipótesis. Por último, los síntomas miotónicos son molestos en algunos pacientes, para los que, según la fisiopatología subyacente, los bloqueadores de los canales de sodio serían un tratamiento eficaz; con este fin suele usarse la mexiletina.

Paramiotonía congénita

Clínica

Las características de la PMC son la miotonía paradójica, la miotonía inducida por frío y la debilidad tras la exposición prolongada al frío. A diferencia de la miotonía clásica, que muestra un fenómeno de calentamiento (v. apartado siguiente sobre «Miotonía congénita»), los pacientes con PMC a menudo muestran exacerbación de la miotonía tras la contracción muscular repetida. Los síntomas están presentes desde el nacimiento y habitualmente permanecen inalterados durante toda la vida. Están afectados predominantemente los músculos de la cara, cuello y mano, con susceptibilidad particular del orbicular de

la boca. Con frecuencia la debilidad comienza durante el día, dura varias horas y se exagera con el frío, el estrés y el reposo durante el ejercicio. Muchos pacientes están asintomáticos cuando se calientan. Sin embargo, la rigidez inducida por frío puede persistir durante horas incluso después de calentar el cuerpo y la miotonía a la percusión persiste en la eminencia tenar y en la lengua.

Fisiopatología

La causa de la PMC son mutaciones puntuales en el gen *SCN4A* en el cromosoma 17q, el mismo gen mutado en PPHiperK, MAP, y con menor frecuencia, en PPHipoK. Las mutaciones del gen, que incluyen sustituciones en T1313 en el ligando D11 a D1V, y en R1448 en el segmento DIV-S4, causa defectos en la desactivación y una rápida inactivación de los canales de sodio. El potencial de membrana en reposo aumenta de -80 hasta -40mV cuando las fibras musculares intactas se enfrían. La despolarización leve causa descargas repetitivas (miotonia), mientras que una despolarización mayor causa una inactivación de los canales de sodio e inexcitabilidad muscular (debilidad).

Diagnóstico

Una historia familiar de miotonía inducida por el ejercicio y por el frío apoya claramente el diagnóstico. Sin embargo, debe tenerse cuidado en diferenciar cambios subjetivos y objetivos en la respuesta al frío. Cuando se les pide que cierren los ojos con fuerza y repetidamente, los individuos afectados muestran dificultad progresiva con la relajación y, al final, no pueden abrir los ojos. La concentración de potasio sérico puede ser alta, baja o normal durante las crisis, y la concentración de creatinina sérica puede estar elevada 5 a 10 veces por encima de lo normal. Los estudios electrodiagnósticos son útiles para establecer el diagnóstico. El EMG revela potenciales similares a la fibrilación y descargas miotónicas que se acentúan con la percusión muscular, el movimiento de la aguja y el enfriamiento del músculo. El enfriamiento muscular suscita un aumento inicial de la miotonía, seguido de una disminución progresiva de ésta y de una disminución en la amplitud del potencial de acción muscular compuesto, que se correlacionan, respectivamente, con rigidez y debilidad muscular. Una reducción en la fuerza isométrica del 50% o más y una prolongación del tiempo de relajación en varios segundos tras el enfriamiento muscular apoyan el diagnóstico. La patología muscular es inespecífica y la biopsia no es necesaria.

Tratamiento

Generalmente los síntomas son leves e infrecuentes. El tratamiento, cuando se requiere, se dirige a la miotonía, a la debilidad o a ambas. Los bloqueadores del canal del sodio, como la mexiletina, son eficaces en algunos pacientes y reducen la frecuencia y la intensidad de la miotonía. Los pacientes con debilidad responden a menudo a agentes utilizados para tratar la PPHiperK, como tiazidas y acetazolamida. La evitación del frío reduce la frecuencia de las crisis.

Miotonia congénita

Clínica

La MC puede heredarse con carácter autosómico dominante (enfermedad de Thomsen) o recesivo (miotonia de Becker). La principal característica es la miotonía o brotes de relajación muscular retrasados tras

la contracción. La rigidez miotónica es más pronunciada cuando se inicia abruptamente un movimiento forzado tras varios minutos de reposo. La miotonía muestra un *fenómeno de calentamiento*, en el que la miotonía disminuye o desaparece completamente cuando se repite varias veces el mismo movimiento, a diferencia de la miotonía que se observa en pacientes con PMC. La miotonía de Thomsen a menudo comienza en la primera década de la vida, mientras que el comienzo de la miotonía de Becker suele ser hacia los 10-14 años de edad. Aunque pueden afectarse todos los músculos esqueléticos, la miotonía es especialmente importante en las piernas. En ocasiones, la miotonía es lo suficientemente grave como para impedir que un paciente sea capaz de andar o correr. En casos infrecuentes, el ruido súbito es suficiente para producir rigidez generalizada y hacer que el paciente caiga al suelo y permanezca rígido durante varios segundos. Las formas recesiva y dominante comparten muchas similitudes, pero algunas características clínicas ayudan a distinguirlas. En general, los pacientes con miotonía de Becker experimentan brotes transitorios de debilidad tras períodos de falta de uso, pueden desarrollar miopatía progresiva y la hipertrofia muscular y la gravedad de las enfermedades son mayores que las que se ven en la forma dominante. La miotonía de Becker es más común que la enfermedad de Thomsen.

Fisiopatología

La rigidez muscular que se observa clínicamente está producida por inestabilidad eléctrica del sarcolema y causa descargas eléctricas repetitivas de las fibras musculares afectadas. Los estudios in vivo precoces revelaron una gran disminución de la conductibilidad sarcolémica del cloro en las fibras musculares afectadas en un modelo de cabra de esta enfermedad. Esto produce despolarización de la membrana sarcolémica y la hiperexcitabilidad muscular subsiguiente. Los análisis de ligamiento genético en las formas recesiva y dominante de la miotonía congénita mostraron que esos fenotipos estaban ligados a un *locus* en el cromosoma 7q, donde el gen implicado era *CLCN1*, que codifica para el principal canal de cloro del músculo esquelético. Se han identificado más de 70 mutaciones dentro del *CLCN1* y es interesante que algunas de estas mutaciones producen las dos formas, dominante y recesiva (Zhang et al, 2000). En los últimos años, el examen de los efectos funcionales de varias mutaciones *CLCN1* que causan miotonía en sistemas de expresión heteróloga muestran los efectos en la dependencia de los canales, normalmente causando un descenso de la conductancia del cloro (Zhang et al, 2000).

Diagnóstico

Golpeando el vientre de un músculo con un martillo de percusión se puede provocar la miotonía, que dura varios segundos. La miotonía es un signo inespecífico y se encuentra en otras enfermedades, entre ellas la distrofia miotónica 1, distrofia miotónica 2 (miopatía miotónica proximal), PMC y PPHiperK (v. apartado anterior). Los trastornos cardíacos, las cataratas, las enfermedades esqueléticas y la intolerancia a la glucosa no son componentes de la MC y su presencia debe sugerir una de las miotonías distróficas. La fuerza muscular y los reflejos tendinosos son normales, pero los pacientes muestran habitualmente hipertrofia muscular, que a menudo les confiere una apariencia atlética. La PMC se distingue de la miotonía congénita por el hallazgo electromiográfico de potenciales de acción muscular que disminuyen con el enfriamiento del músculo. En la miotonía congénita, la EMG generalmente revela estallidos de potenciales de acción repetitivos con modulación de la amplitud (10 jV-I mV) y la fre-

cuencia (50-150 Hz), las denominadas cargas de profundidad en el altavoz del EMG. Por lo general, la biopsia habitualmente no es reveladora y muestra alargamiento de las fibras cuando se toma la biopsia en un músculo hipertrofiado, aumento del número de núcleos internalizados y disminución de las fibras tipo 2B.

Tratamiento

Muchos pacientes tienen solamente síntomas leves y no requieren tratamiento. En los que tienen miotonía más grave, los agentes bloqueadores del canal del sodio siguen siendo el tratamiento fundamental. El que se utiliza con más frecuencia es la mexiletina, y en un estudio aleatorizado controlado con placebo, se demostró que era eficaz en el tratamiento de la miotonía. Otros bloqueadores del canal del sodio como la tocainida, la fenitoína, la procainamida y la quinina pueden mostrar diversos grados de eficacia.

Miotonía agravada por potasio

Clinica

La MAP es un trastorno infrecuente, autosómico dominante, cuyas características clínicas son similares a la MC excepto en que la miotonía fluctúa y se exacerba con la administración de potasio. Es importante distinguir la MAP de otras miopatías no distróficas porque los pacientes con MAP responden a los inhibidores de la anhidrasa carbónica. No se dan la debilidad episódica ni la miopatía progresiva. La gravedad de los síntomas varía: mientras que algunos pacientes tienen solamente rigidez leve y fluctuante, otros presentan una miotonía dolorosa más refractaria. Actualmente la MAP comprende las alteraciones conocidas previamente como *miotonía fluctuante*, *miotonía permanente* y *miotonía sensible a acetazolamida*. El ejercicio o el reposo tras el ejercicio, las sobrecargas de potasio y los agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes agravan la miotonía, mientras que la exposición al frío no tiene efecto sobre la misma. La miotonía evidente del orbicular de los ojos y la miotonía dolorosa son indicativas del diagnóstico.

Fisiopatología

La MAP se relaciona con el cromosoma 17q, donde las mutaciones en el gen *SCN4A* causan la enfermedad. Este canal de sodio es el mismo de PPHiperK, PMC y PPHipoK2 (v. discusión anterior y Fig. 68.1). Los estudios de expresión funcional revelan que las mutaciones causantes de la enfermedad dan lugar a una corriente de sodio grande y persistente secundaria a una tasa aumentada de recuperación tras la inactivación, y a una frecuencia aumentada de la apertura tardía de los canales (Wu et al, 2001). Este aumento de corriente hacia dentro produce miotonía y da lugar a una despolarización prolongada y a la subsiguiente hiperexcitabilidad de la membrana.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico porque no están disponibles de forma generalizada las pruebas de detección del gen mutado. Distinguir la MAP de otras miotonías episódicas no distróficas puede ser difícil. A diferencia de la PPHiperK y de la paramiotonía congénita, los pacientes con MAP no experimentan debilidad. Además, la MAP se distingue de la PMC por la falta de respuesta al enfriamiento de los músculos, ya sea clínica o electromiográficamente. Por otro lado, la miotonía en la MAP mejora con inhibidores de la anhidrasa carbónica, mientras

que la mexiletina es más eficaz en el alivio de la miotonía congénita y en la paramiotonía congénita.

Tratamiento

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica reducen la gravedad y frecuencia de las crisis de miotonía de forma acusada. La acetazolamida, con una dosis inicial de 125 mg (ajustada según la respuesta del paciente) y con un incremento hasta dosis de 1,5 g por día es el fármaco administrado con más frecuencia.

Síndrome de Andersen/Tawil (SAT)

Clinica

El SAT es un trastorno infrecuente autosómico dominante caracterizado por parálisis periódica, arritmias cardíacas y características dismórficas (incluido hipertelorismo, micrognatia, orejas de implantación baja, paladar ojival o hendido, estatura corta y clinodactilia) (Yoon et al, 2006a). La parálisis periódica, desencadenada con frecuencia por el reposo después del ejercicio, el reposo prolongado y el estrés, es con frecuencia el síntoma de presentación y puede ser hipo, normo o hiperpotasémica. El fenotipo cardíaco, descubierto con frecuencia más tarde, incluye una prolongación del intervalo QT, aunque la taicardia ventricular bidireccional es común. A pesar de la asociación conocida de las arritmias cardíacas en algunos pacientes con parálisis periódica, la triada del SAT no se identificó hasta 1971. En familias que segregan el alelo del SAT, la expresión fenotípica es muy variable. Los pacientes pueden manifestar una, dos o tres características de la triada, y la intensidad de cada una de ellas puede ser extremadamente variable. Pocos individuos son portadores asintomáticos del gen de la enfermedad. Por último, los pacientes con SAT pueden mostrar déficits neurocognitivos de la función ejecutiva y del razonamiento abstracto (Yoon et al, 2006b).

Fisiopatología

Las mutaciones en el gen *KCNJ2* en el cromosoma 17q explican aproximadamente dos tercios de los probandos de SAT. El *KCNJ2* codifica un canal de potasio rectificador de entrada de amplia expresión (Plaster et al, 2001). Es interesante señalar que, entre todos los probandos identificados, un 50% tiene un trastorno autosómico dominante, y es común identificar casos esporádicos con mutaciones de novo. Los mecanismos de disfunción de los canales son heterogéneos e incluyen una alteración de la unión fosfolipídica, de la función de los poros o del tráfico de proteínas.

Diagnóstico

Los estudios previos que tienen en cuenta la penetrancia variable del SAT han clasificado a los individuos como afectados si se alcanzaban dos de tres criterios: debilidad paroxística, QT prolongado con o sin arritmias ventriculares o características dismórficas típicas (Yoon et al, 2006a). El SAT debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier individuo con síndrome documentado de QT largo, incluso en ausencia de parálisis periódica o dismorfismo. Algunos familiares de los pacientes con la triada completa solamente muestran intervalos QT prolongados. De forma similar, deben hacerse ECG en todos los pacientes con sospecha de parálisis periódica para una medición cuidadosa del intervalo QT.

Con frecuencia se llega al diagnóstico de SAT cuando un individuo presenta debilidad paroxística con anomalías ECG en la fase aguda. Sin embargo, a menudo el diagnóstico es ignorado porque las anomalías cardíacas, lo mismo que ocurre en la debilidad muscular periódica, pueden ser transitorias y perderse en un ECG ordinario. Un monitor Holter puede captar arritmias episódicas o trazados largos en el análisis del intervalo QT cuando se sospecha SAT y el ECG estándar es normal. La monitorización cardíaca con maniobras de provocación, como inclinar la mesa de exploración o protocolos de ejercicio regulado, pueden hacer que las arritmias se manifiesten cuando el diagnóstico de SAT es altamente sospechoso y la valoración cardíaca previa es normal.

Las pruebas de laboratorio durante los episodios de debilidad con frecuencia revelan niveles normales de creatinina, aunque ocasionalmente los niveles son 1-2 veces superiores a los normales. Según la mutación concreta, las concentraciones de potasio durante una crisis suelen ser bajas, pero también pueden ser normales o altas. Las pruebas de provocación en cualquier caso de parálisis periódica pueden ser arriesgadas; en particular, las provocaciones hipotasémicas en el SAT pueden ser especialmente peligrosas por la posibilidad de exacerbar una prolongación QT preexistente y de desencadenar arritmias ventriculares potencialmente mortales.

Tratamiento

El tratamiento está dirigido al control de las arritmias cardíacas subyacentes, además de a la disminución de la frecuencia, gravedad y duración de las crisis de debilidad. Esto puede ser difícil porque algunos tratamientos de las arritmias pueden causar debilidad y los tratamientos de debilidad pueden exacerbar las arritmias cardíacas. La parálisis periódica responde habitualmente a los inhibidores de la anhidrasa carbónica. En el SAT con debilidad hipotasémica puede utilizarse la ingestión oral de potasio para tratar las crisis agudas. La profilaxis diaria con tabletas de potasio de liberación sostenida puede prevenir las crisis de debilidad. Mantener una concentración elevada de potasio sérico ($> 4,5$ mEq/l) tiene la ventaja adicional de acortar el intervalo QT y de reducir así la probabilidad de desarrollar arritmias ventriculares.

El tratamiento de las arritmias en el SAT puede ser difícil por la falta de respuesta ante los agentes antiarrítmicos, algunos de los cuales pueden exacerbar la debilidad muscular. El objetivo principal del tratamiento de las manifestaciones cardíacas del SAT es tratar el intervalo QT prolongado subyacente. Esta intervención depende de la gravedad de las arritmias subyacentes. Los betabloqueadores son uno de los pilares del tratamiento del QT largo y la experiencia clínica ha demostrado que los pacientes con SAT toleran bien estos fármacos. En presencia de síncope causado por una taquicardia ventricular sostenida, estos pacientes se benefician del tratamiento radical de la implantación de un desfibrilador.

Hipertermia maligna

La hipertermia maligna es un síndrome relativamente infrecuente que se manifiesta como una reacción hipermetabólica ante anestésicos volátiles y agentes bloqueadores de la despolarización neuromuscular. Habitualmente la herencia es autosómica dominante, pero también se ha observado una herencia multifactorial. Los intentos de definir la herencia y la incidencia se complican además por el hecho de que muchos individuos con hipertermia maligna no desarrollan síntomas en todas las exposiciones y algunos nunca están expuestos a los agentes desencadenantes. Las manifestaciones clínicas incluyen

el desarrollo de taquipnea, taquicardia, rigidez, acidosis, rabdomiólisis e hipertermia. Desgraciadamente, el diagnóstico de este síndrome se hace frecuentemente en el transcurso de una operación, que es cuando se desarrollan los síntomas. En los pacientes con una historia familiar sugestiva de este diagnóstico, o en los que han tenido un incidente durante la anestesia previa, la prueba de contractura con cafeína sigue siendo la mejor disponible para el diagnóstico. Esta prueba implica la estimulación eléctrica de una tira delgada de músculo para conseguir una contracción máxima y después exponerla a cafeína y medir la cantidad de contractura. Aunque esta prueba es útil (Heiman-Patterson, 2001), los resultados dependen en gran medida del operador. *Por tanto, el método de referencia es tratar previamente a todo paciente que tenga que anestesiarse con dantroleno, ante la posible existencia de este trastorno.* Aunque la hipertermia maligna siempre debe considerarse en pacientes que muestran debilidad al ser anestesiados, durante períodos de estrés puede descubrirse una parálisis periódica, distinguida más por la flacidez que por la rigidez.

La hipertermia maligna muestra heterogeneidad genética. Las mutaciones causantes de la enfermedad se han identificado en *RYR1*, el gen que codifica el receptor de rianodina en el músculo esquelético (un canal de calcio expresado por el retículo endoplásmico que interviene en la liberación de calcio en el acoplamiento excitación-contracción) y *CACNA1S*, el VGCC de tipo L que interviene en la PPHipoK. Otros genes contribuyentes son *SCN4A*, el canal de sodio dependiente de voltaje en el músculo esquelético explicado previamente en varios trastornos (v. Fig. 68.1) y *CACNL2A*, otro gen de VGCC de tipo L. Hasta ahora se han identificado más de 20 mutaciones puntuales causantes de enfermedad en *RYR1* en humanos, que explican la mitad de las familias afectadas. La finalización inmediata de la exposición a la anestesia, el enfriamiento central inmediato y eficaz y la administración de dantroleno sódico, un inhibidor de la liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico, son los fundamentos del tratamiento en esta enfermedad, que han reducido significativamente la mortalidad desde su introducción en la práctica clínica.

Síndromes miasténicos congénitos

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo de trastornos infrecuentes, heterogéneos y no inmunológicos de la transmisión neuromuscular. En el Capítulo 82 se describen estos trastornos con detalle.

TRASTORNOS GENÉTICOS DE LOS CANALES IÓNICOS NEURONALES

Los trastornos que se tratan en este apartado incluyen los defectos hereditarios de los canales iónicos en las neuronas. Al igual que las canalopatías musculares, estos defectos también dan lugar a fenotipos episódicos. Muchas de estas mutaciones causan epilepsia, que se consideran por separado más adelante.

Migraña hemipléjica familiar

Clínica

La migraña hemipléjica familiar (MHF) es un infrecuente subtipo autosómico dominante de migraña, caracterizada por debilidad motora lateralizada de gravedad variable (de hemiparesia a hemiplejía). Genéticamente pueden definirse al menos dos subtipos (v. más adelante) y distinguirse por las características clínicas: la MHF de tipo 1 (MHF1)

explica el 50-75% de los casos. Además de debilidad, las auras siempre incluyen otros síntomas, como alteraciones sensitivas, visuales y del lenguaje (Ducros et al, 2001). Las crisis de aura graves pueden durar días o semanas y pueden incluir fiebre, meningismo y alteración de la consciencia (que oscila entre confusión y coma). La recuperación entre las crisis suele ser completa, aunque el 30-50% de los pacientes con MHF1 muestran signos cerebelosos progresivos y permanentes, como nistagmo, ataxia de la marcha o de las extremidades o disartria; esta manifestación de la MHF1 se superpone con la ataxia episódica de tipo 2 (AE2) y la ataxia espinocerebelosa de tipo 6 (Fig. 68.5), causadas por mutaciones en el mismo gen (v. siguiente apartado). En cambio, las manifestaciones características de la MHF2 son la ausencia de signos cerebelosos, una tendencia de menor penetrancia que en la MHF1 y una tendencia de las crisis para incluir crisis epilépticas. Es importante señalar que los pacientes con MFIF muestran un espectro de la expresión de enfermedades y es probable que la clasificación de los subtipos evolucione con nuestro conocimiento de la genética subyacente.

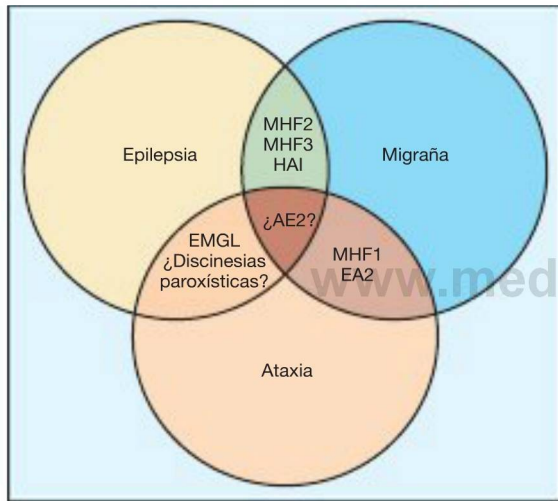


FIGURA 68.5 Diagrama de Venn que muestra la superposición fenotípica entre varias canalopatías. AE: ataxia episódica; EMGL: epilepsia mioclónica grave del lactante; HAI: hemiplejía alternante de la infancia; MHF: migraña hemipléjica familiar.

Fisiopatología

La MHF es un trastorno genéticamente heterogéneo que se relaciona con tres *locus* en los cromosomas 1q, 2q y 19p; puede haber otros *locus* (Ducros et al, 1997). La MHF1 incluye el 50-75% de las familias que muestran ligamiento genético en el cromosoma 19p13, donde las mutaciones en sentido erróneo en el gen *CACNA1A* causan la enfermedad (Ophoff et al, 1996). Este gen codifica la subunidad α_1 formadora de poro del VGCC de tipo P/Q, distribuido ampliamente por el cerebro. Se encuentra en las terminaciones nerviosas motoras y la unión neuromuscular y es el principal canal de calcio expresado por neuronas granulares y de Purkinje cerebelosas. Estos canales tienen un papel integral en el influjo de calcio presináptico desencadenado por el potencial de acción en las terminaciones nerviosas que desencadenan la fusión vesicular. Se han descrito al menos 17 mutaciones en sentido erróneo diferentes y una mutación sin sentido (Jen et al, 1999) en *CACNA1A* (Fig. 68.6). Causan varias alteraciones, pero no la pérdida de las funciones; se han descrito cambios en la conductancia, la cinética de inactivación y la densidad de corriente de los canales (Hans et al, 1999; Kraus et al, 2000). En efecto, estas mutaciones pueden conferir una ganancia de la función, porque puede parecer que causen un cambio de hiperpolarización en el voltaje de activación, lo que significa que los canales se abren y permiten la entrada de calcio a potenciales de membrana anormalmente bajos. En un caso extremo, la mutación de *S218L* confiere la tendencia a abrirse cerca del potencial de reposo de muchas neuronas (-60 a -50 mV) y un retraso y reducción global de la inactivación de los canales que causa acusados aumentos del influjo global de calcio. Junto con este perfil biofísico extremo, *S218L* produce un fenotipo clínico grave de crisis de aura desencadenadas por un traumatismo craneal menor y que causa un coma profundo y edema cerebral prolongado (Tottene et al, 2005). Por otro lado, algunas mutaciones de pérdida de función asociadas a la ataxia episódica de tipo 2 (AE2) también pueden causar síntomas de migraña (Jen et al, 2004), que sugieren que la relación directa entre la entrada de calcio presináptica mediada por VGCC y la gravedad de la enfermedad es demasiado simplista. Es importante señalar que el mecanismo que relaciona la biofísica de los canales alterados con la expresión de la enfermedad es controvertido y desafía un modelo simple.

Como se ha mencionado anteriormente, otras mutaciones en *CACNA1A* causan diferentes trastornos neurológicos de herencia dominante, como la AE2 y la ataxia espinocerebelosa de tipo 6 (SCA6). Aunque la mayoría de pacientes con MHF1 también sufren déficits cerebelosos persistentes, algunas mutaciones en *CACNA1A* sólo cau-

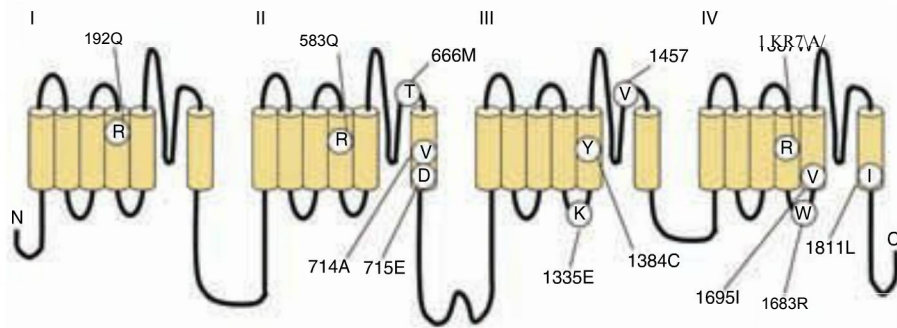


FIGURA 68.6 Canal del calcio tipo P/Q y las mutaciones que producen migraña hemipléjica familiar tipo 2. Los canales del calcio dependientes de voltaje se clasifican en transitorios (tipo T), de larga duración (tipo L), N (neuronal), P/Q (célula de Purkinje) y R (resistentes a toxina). Se muestra la subunidad α_{1A} de *CACNA1A* codificado, que forma el sensor de voltaje y el poro del canal. Se muestran las mutaciones de sentido erróneo que causan la enfermedad.

san migraña (Ducros et al, 2001), lo que sugiere que existe un espectro de la enfermedad, con ataxia pura en un extremo y migraña hemipléjica pura en el otro. Es más probable que las mutaciones que causan enfermedad localizadas en otros cromosomas den lugar a una migraña hemipléjica pura sin síntomas cerebelosos.

Los pacientes con MHF2, que son el 10-20% de todos los casos, muestran mutaciones en el gen *ATPIA2* que codifican la subunidad α_2 de la sodio potasio ATPasa, una proteína encargada de mantener el potencial de membrana en las neuronas y otras células (De Fusco et al, 2003). Esta bomba tiene un papel crítico en el establecimiento de gradientes iónicos transmembrana y, de esta forma, directamente integral a la función de numerosos canales iónicos y otras proteínas. Se han identificado numerosas mutaciones de sentido erróneo, que probablemente dan lugar a una pérdida de función, pero no a una pérdida de expresión en la superficie (De Fusco et al, 2003), posiblemente por una menor afinidad por el potasio (Segall et al, 2004). Aunque el mecanismo iónico es probable, sigue sin conocerse la conexión fisiopatológica exacta con el aura hemipléjica o la cefalea. Otras mutaciones en *ATPIA2* también pueden causar una forma de crisis epilépticas familiares benignas del lactante (v. siguiente apartado, «Epilepsia») (Vanmolkot et al, 2003) y hemiplejía alternante de la infancia (Swoboda et al, 2004). Se encontró una única mutación que causa migraña hemipléjica con hallazgos cerebelosos (Spadaro et al, 2004), desafiando el concepto de que esta asociación es específica de las mutaciones *CACNA1A*.

Más recientemente se ha identificado una mutación en sentido erróneo en el gen *SCN1A* en el cromosoma 2q24 que codifica la subunidad α_1 , del canal de sodio dependiente de voltaje neuronal en tres familias con MHF, pero sin mutación en *CACNA1A* o *ATPIA2* (Dichgans et al, 2005). La mutación parece conferir una recuperación más rápida desde la fase rápida de inactivación, que quizás permite una frecuencia de disparo más rápida. Otras mutaciones en *SCN1A* causan algunos casos de epilepsia mioclónica grave del lactante y epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (v. siguiente apartado, «Epilepsia»); además, algunos pacientes con MHF asociada a *SCN1A* tienen una historia de convulsiones en la infancia (Dichgans et al, 2005). Estas observaciones plantean la interesante posibilidad de una relación patogénica entre la epilepsia y la migraña.

Diagnóstico

Las pruebas genéticas diagnósticas para la mutación subyacente no están disponibles de forma generalizada. El diagnóstico se basa en una historia y una exploración física detalladas. La historia familiar es muy útil para demostrar la dominancia autosómica, pero es importante señalar que los síndromes de migraña típica también pueden mostrar un patrón familiar claro, aunque menos regular. Ciertos elementos clínicos de la MHF ayudan a distinguirla de las migrañas con aura más frecuentes. Aunque los síntomas de aura son similares a los síntomas de aura en las migrañas con aura, los pacientes con MHF presentan mayor probabilidad de tener síntomas motores, del lenguaje y sensoriales. Además, la duración de la cefalea y de los componentes visuales y sensoriales del aura generalmente son mayores en los pacientes con MHF (Thomsen et al, 2002). Aunque los pacientes con migraña con aura a menudo experimentan el aura de forma aislada de la cefalea, los pacientes con MHF sufren invariablemente una cefalea asociada. Rara vez los pacientes con MHF pueden experimentar debilidad bilateral, mientras que esto no se observa generalmente en los pacientes migrañosos con aura. Por último, las MFH1 y 2, aunque definidas genéticamente, deben sospecharse clínicamente a partir de una asociación con los hallazgos cerebelosos o las crisis epilépticas, respectivamente (v. Fig. 68.5).

Tratamiento

Existe alguna prueba anecdótica de que la acetazolamida reduce la frecuencia de las crisis de migraña (Battistini et al, 1999; Jen et al, 2004). Como sugieren las corrientes de calcio funcionalmente aumentadas en muchos casos de MHF, el verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio, abortó una crisis cuando se administró por vía intravenosa (Yu y Horowitz, 2001). Hasta ahora, no se ha probado la eficacia de éste ni de otros agentes en la MHF en ningún estudio controlado.

Ataxias episódicas familiares

Las ataxias episódicas (AE) familiares son enfermedades infrecuentes, heredadas con carácter dominante, que se caracterizan por episodios de ataxia de comienzo precoz, a menudo con función cerebelosa completamente normal entre las crisis (Baloh, 2002). Se han identificado dos formas distintas con diferentes mutaciones patogénicas: ataxia episódica tipo 1 (AE1) y ataxia episódica tipo 2 (AE2). Se están conociendo datos que sugieren que existen otros trastornos similares, aunque genética y clínicamente distintos.

Clínica

La AE1 se caracteriza por crisis de incoordinación cerebelosa con movimientos de sacudida de los miembros, acompañados a menudo de un habla que parece arrastrar las palabras y que dura de segundos a minutos. Los episodios pueden ocurrir espontáneamente pero a menudo están desencadenados por ejercicio, infección, estrés o sobresalto. Entre las crisis los pacientes pueden mostrar *miocimia*, ondulación muscular resultado de hiperexcitabilidad motora nerviosa, especialmente en las manos y alrededor de los ojos. Los síntomas comienzan en la lactancia con resolución espontánea en la segunda a la tercera décadas. Con frecuencia la duración y la intensidad de las crisis varían con gran diferencia en los individuos afectados.

Los pacientes con AE2 experimentan episodios de ataxia troncal que duran desde horas a días y que se desencadenan por el ejercicio y el estrés. La edad de comienzo varía entre la infancia y la adolescencia, pero la mayoría se presenta en la segunda década de la vida. Más de la mitad de los pacientes tienen vértigo, náuseas y vómitos, y muchos tienen nistagmo espontáneo que no se observa entre las crisis. Entre los episodios, los pacientes vuelven a la normalidad, pero frecuentemente muestran nistagmo provocado por la mirada con características típicas del nistagmo de rebote (Baloh, 2002). Con menor frecuencia, se observa nistagmo posicional y más tarde, en el curso de la enfermedad, nistagmo espontáneo. Aproximadamente la mitad de los pacientes con AE2 refieren cefaleas que cumplen los criterios de migraña. Ello es esperable, dado que las mutaciones que causan la AE2 se encuentran en el mismo gen que en MHF1.

Fisiopatología

La mutación que causa la AE1 se encuentra en el cromosoma 12. Se han descrito 15 mutaciones de sentido erróneo como mínimo en el gen causal, *KCNV1*, que codifica un VGKC rectificador retrasado, con un retraso después de la despolarización de la membrana, que permite la salida de K^+ y la repolarización de la membrana (v. Fig. 68.2). La co-expresión de canales mutantes y naturales causa un retraso de la comente de salida de potasio y una alteración de la repolarización de la membrana después de un potencial de acción (Zerr et al, 1998), un efecto dominante negativo que podría causar un aumento de la excita-

bilidad neuronal y de la liberación de neurotransmisores. El canal de potasio rectificador retrasado se expresa ampliamente en el sistema nervioso, con niveles más altos en el cerebelo y los axones mielínicos de los nervios periféricos. En el cerebelo, un desequilibrio entre la inhibición y la excitación podría causar una incoordinación episódica grave. De forma similar, en los nervios motores periféricos la alteración de la repolarización podría dar lugar a una actividad neuronal repetitiva con la mioquimia resultante. La sugerencia de que estos dos efectos pueden ser mecánicamente distintos proviene de una mutación de sentido erróneo de *KCNA1* que causa una ataxia episódica más similar a AE2, sin mioquimia (Lee et al, 2004a) y otra mutación de sentido erróneo que causa mioquimia sin ataxia (Rea et al, 2002).

Las mutaciones en *CACNA1A* causan AE2 (Ophoff et al, 1996). Mientras que la MHF1 se asocia a mutaciones de sentido erróneo en el mismo gen, las alteraciones genéticas asociadas a AE2 parecen más espectaculares. De las aproximadamente 30 mutaciones descritas hasta ahora, la mayoría son truncadoras, algunas de sentido erróneo, una insercional y una por expansión de un dominio de triplete GAC. Los estudios de expresión funcional de algunas de estas mutaciones muestran una pérdida de sensibilidad al voltaje o una pérdida completa de la función de los canales (Guida et al, 2001), lo que sugiere que puede existir una haploinsuficiencia subyacente. Algunas mutaciones además pueden interferir en el plegamiento y el tráfico de proteínas (Wan et al, 2005).

La mutación de la subunidad P₄ del VGCC del gen *CACNB4*, que también interviene en la epilepsia generalizada idiopática (v. sección siguiente, «Epilepsia»), puede causar un síndrome similar a la AE2 (Escayg et al, 2000a). Otros genes aún no identificados pueden asociarse a algunos casos de ataxias episódicas, ya que se han descrito síndromes con fenotipos clínicamente distintos en pacientes sin ligamiento a locus de AE1 o AE2 (Steckley et al, 2001).

Diagnóstico

La historia familiar es útil para hacer el diagnóstico, a pesar de los casos infrecuentes de mutaciones de novo. La probabilidad de examinar a un paciente durante una crisis es baja, así que puede ser revelador el examen cuidadoso de signos intercríticos. Aunque la mitad de los pacientes con AE1 se quejan de diplopia, no tienen nistagmo, lo que ayuda a distinguirlos de los pacientes con AE2. La brevedad de las crisis y la mioquimia persistente entre los episodios que se ven en la AE1 también ayudan a distinguirla de la AE2. Los pacientes con AE2 pueden mostrar temblor distal o alteración de la supresión del reflejo oculo vestibular en las intercrisis. Tienden a tener signos cerebelosos intercríticos sutiles y lentamente progresivos, en particular nistagmo provocado por la mirada. Aunque a menudo se desarrolla ataxia progresiva, pocas veces es lo suficientemente grave como para impedir la deambulación sin ayuda. La RM puede detectar atrofia cerebelosa, especialmente del vermis anterior (Fig. 68.7), mientras que los pacientes con AE1 no tienen atrofia cerebelosa. Es interesante que parece haber una incidencia aumentada de epilepsia en los pacientes con AE1 y AE2, lo que subraya la superposición de síntomas posiblemente debida a mecanismos compartidos (v. Fig. 68.5).

Tratamiento

La acetazolamida reduce la gravedad de las crisis. La respuesta al tratamiento varía en las distintas familias pero, generalmente, los pacientes con AE2 tienen una mejor respuesta que aquellos con AE1. Se inicia una dosis (125 mg) que se va incrementando hasta una dosis

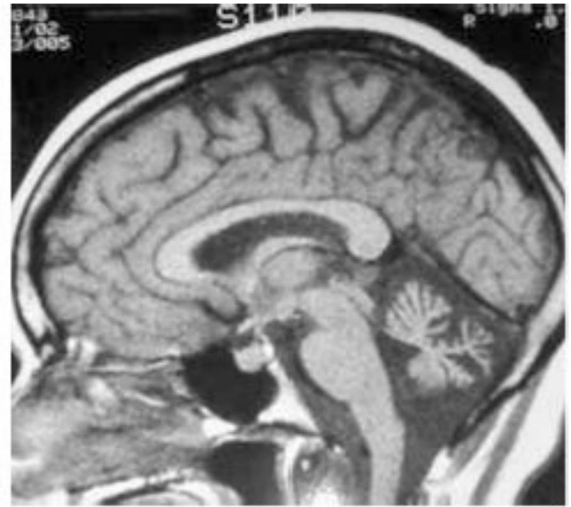


FIGURA 68.7 Resonancia magnética sagital de un paciente con AE2. Obsérvese la atrofia cerebelosa significativa, en este caso relativamente avanzada. Los pacientes tipo 1 no muestran atrofia cerebelosa (no se muestra en la imagen).

media eficaz de 500-750 mg por día. Pocas veces son necesarias dosis mayores de 500 mg dos veces al día. Debe aconsejarse el zumo de cítricos en pacientes que toman acetazolamida para ayudar a prevenir la formación de cálculos renales. La carbamazepina o la 4-aminopiridina (Strupp et al, 2004) pueden beneficiar a algunos pacientes. Dado que el estrés y el ejercicio extenuante a menudo exacerban las crisis, la modificación del estilo de vida puede resultar bastante eficaz en estos pacientes.

Hiperecplexia hereditaria

Clínica

La enfermedad humana del sobresalto o *hiperecplexia hereditaria* es una afectación hereditaria infrecuente que se caracteriza por un incremento del reflejo de sobresalto. Suele heredarse de forma autosómica dominante, pero existen varias mutaciones recesivas. La respuesta normal al sobresalto es un reflejo primitivo que se manifiesta como una secuencia estereotipada de parpadeo, muecas, flexión de cuello y abducción y flexión de los brazos. Los pacientes muestran una reacción exagerada ante los estímulos visuales, auditivos o táctiles, con sacudidas súbitas mioclónicas generalizadas seguidas de rigidez. La rigidez a menudo da lugar a caídas incontroladas mientras se está de pie o caminando. En consecuencia, los pacientes desarrollan a menudo una marcha lenta, de base amplia cautelosa. Se conserva la consciencia durante las crisis, lo cual ayuda a distinguir esta forma de la epilepsia con sobresalto. La frecuencia de las crisis puede aumentar en los momentos de estrés, temor, falta de sueño o expectativa de ser asustado. Los síntomas son perceptibles ya en el período neonatal, con rigidez o hipertonía generalizada, sacudida nocturna de los miembros y una respuesta de sobresalto exagerada. Estos episodios varían en gravedad y frecuencia, pero pueden ser tan graves como para producir episodios de apnea e incluso la muerte. El desa-

rollo puede estar ligeramente retrasado en los niños afectados. Una forma menor de hipereplexia, menos frecuente que la forma mayor, se manifiesta como una respuesta de sobresalto exagerada sin síntomas asociados, como rigidez neonatal.

Fisiopatología

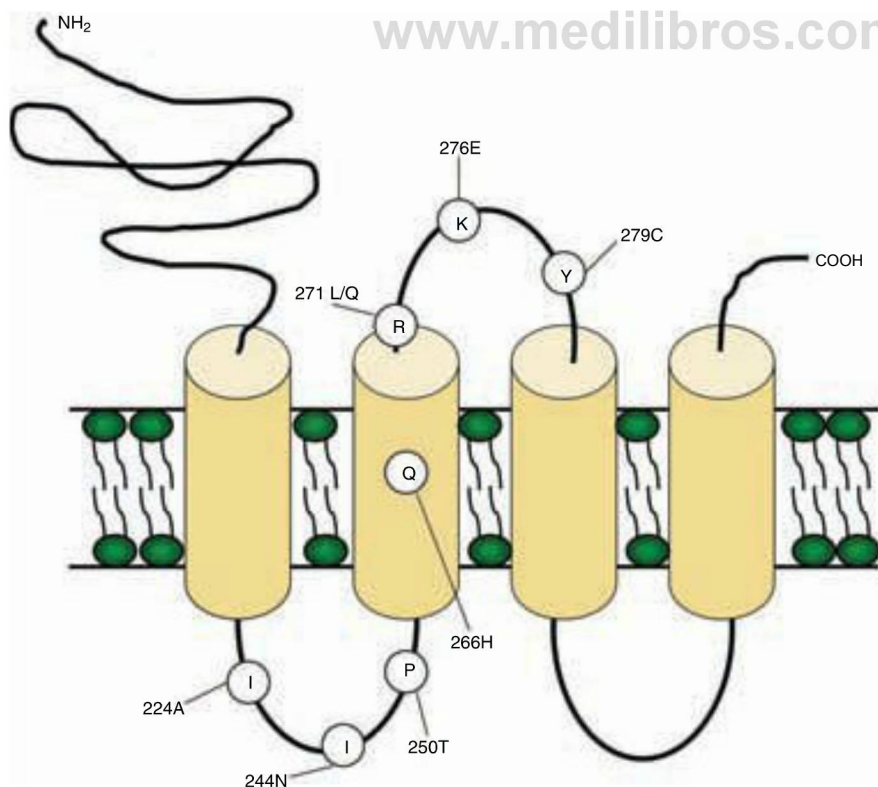
Los estudios de ligamiento en familias con herencia autosómica localizaron el gen mutado en el cromosoma 5q. Las mutaciones patogénicas incluyen el gen *GLRA1*, que codifica la subunidad *a*, del receptor de glicina. El receptor de glicina es un canal iónico dependiente de ligando, heteropentamérico formado por tres subunidades *a*, de unión al ligando y dos subunidades *p*, que interviene en la neurotransmisión inhibitoria rápida en el tronco encefálico y la médula espinal. En pacientes con hipereplexia familiar se han identificado varias mutaciones con cambio de aminoácido en el *GLRA1*, dominantes, recesivas y de novo. La mayoría de ellas flanquean al M2, un dominio formador de poros (Fig. 68.8). La consecuencia fisiológica de las mutaciones en la subunidad *a*, es la sensibilidad disminuida a la glicina con peor apertura de los canales y desacoplamiento de la unión con el agonista por activación del canal. Se espera que estos cambios conlleven una inhibición glicinérgica más dificultosa y un aumento de la excitabilidad neuronal.

Las mutaciones en el gen que codifica la subunidad (3 del receptor de glicina (*GLRB*) también son causa de trastornos. Un ejemplo es un paciente heterocigoto compuesto con hipereplexia espontánea con una mutación en sentido erróneo en un alelo y una mutación de

corte y empalme en el otro (Rees et al, 2002). Los estudios electrofisiológicos mostraban sensibilidad reducida del canal mutado al agonista, sugiriendo una unión dificultosa de la glicina al canal.

Diagnóstico

La exploración física puede revelar hiperreflexia difusa. La hipertonia difusa en la lactancia generalmente se resuelve con el tiempo. Los adultos tienen un tono normal entre las crisis. En estos pacientes es común encontrar un reflejo exagerado de retracción de la cabeza. Al golpear la frente o la raíz de la nariz hacia abajo con un martillo de reflejos, se produce una sacudida enérgica e involuntaria de la cabeza hacia atrás. Este reflejo generalmente está ausente en los individuos no afectados. Debe distinguirse esta patología de la epilepsia del sobresalto, un trastorno epiléptico raro caracterizado por un espasmo tónico inducido por el sobresalto de una extremidad, seguido de una crisis parcial compleja; se produce una postura tónica asimétrica durante las crisis y los pacientes con frecuencia tienen retraso del crecimiento y signos neurológicos focales. La neuroimagen de la epilepsia por sobresalto muestra displasia cortical, aunque un electroencefalograma interictal (EEG) pocas veces muestra un claro foco epiléptico. Por el contrario, los pacientes con hipereplexia familiar suelen tener un desarrollo normal y no muestran hallazgos EEG ictales para sugerir un trastorno epiléptico, las imágenes cerebrales son normales y mantienen la consciencia durante las crisis. La patología del tronco encefálico, como hemorragia o infarto pontino, esclerosis múltiple, compresión vascular del tronco encefálico y encefalitis del tronco encefálico, pue-



www.medilibros.com

FIGURA 68.8 Subunidad *a*, del receptor humano de la glicina y mutaciones patogénicas subyacentes a la hipereplexia. El receptor de glicina comparte homología significativa con el receptor nACh y posee cinco subunidades para formar un poro del canal.

den causar un síndrome similar a la hiperecplexia. Raramente se producen casos esporádicos de hiperecplexia; por tanto, no se debe excluir a los pacientes que carecen de antecedentes familiares.

Tratamiento

El tratamiento con benzodiazepinas ayuda a reducir la hipertonia neonatal y disminuye significativamente la gravedad y la frecuencia de las crisis inducidas por sobresaltos en algunos pacientes. Aunque el clonazepam es el tratamiento estándar, es eficaz la dosis baja de clobazam en el tratamiento de la hiperecplexia y los lactantes lo toleran bien. Las benzodiazepinas actúan aumentando la inhibición mediada por GABA y no tienen efecto sobre la transmisión glicinérgica. Esto sugiere que existen sinapsis GABAérgicas en la médula espinal y el bulbo raquídeo, y que aumentar la inhibición mediada por GABA puede compensar la disfunción glicinérgica.

Eritermalgia primaria

También conocida como eritromelalgia familiar o *enfermedad de Weir Mitchell*, la eritermalgia primaria es un trastorno autosómico dominante caracterizado por dolor urente y enrojecimiento de las extremidades en respuesta a calor o ejercicio moderado (Waxman y Dib-Hajj, 2005; Yang et al, 2004). Se debe a mutaciones en *SCN9A*, que codifica un canal de sodio dependiente de voltaje expresado selectivamente en neuronas del ganglio de la raíz dorsal de pequeño diámetro (principalmente nociceptores) y neuronas del ganglio simpático. Estas mutaciones aumentan la corriente por los canales, al disminuir el umbral de voltaje para la activación, entre otros efectos. El descubrimiento de que la expresión de este canal de sodio está muy limitado a una población de neuronas que median en el dolor, y que esta función aumentada puede causar dolor, plantea la interesante hipótesis de que un bloqueo selectivo de los canales puede originar el alivio del dolor crónico al menos en la eritermalgia primaria y quizás en otras patologías. Aún no existe ningún antagonista selectivo de este canal.

EPILEPSIA

La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente que afecta al 1-2% de la población general. En muchas de las epilepsias se encuentran componentes genéticos. Aunque en su mayoría tienen un complejo modo de herencia, algunas epilepsias idiopáticas infrecuentes son monogénicas, en su mayoría autosómicas dominantes. En este apartado se explican los síndromes asociados a un gen identificado. Como podría esperarse de las enfermedades caracterizadas por una actividad eléctrica anormal en el cerebro, los síndromes familiares de epilepsia con frecuencia se deben a una función aberrante de los canales iónicos.

Epilepsias focales familiares

A diferencia de los síndromes de epilepsia generalizada, con un claro patrón genético, algunos síndromes de epilepsia focal son genéticos. De éstos, sólo dos tienen mutaciones causales conocidas.

Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante

Un síndrome caracterizado por grupos de crisis parciales breves que se producen durante el sueño ligero, la epilepsia del lóbulo frontal

nocturna autosómica dominante (ELFNAD), es un trastorno monogénico con una penetrancia del 70-80%. Las crisis motoras, que se manifiestan como rigidez hipercinética tónica y movimientos clónicos de sacudida, pueden ocurrir varias veces en la noche, acaciendo habitualmente un poco después de dormirse o justo antes de despertarse. Las crisis pueden estar precedidas de un aura, que se manifiesta con diversos fenómenos somatosensoriales y psíquicos. Los episodios a menudo comienzan con una boqueada, ronquido o vocalización seguido de abertura de los ojos o de permanencia con la mirada fija. Es infrecuente la generalización secundaria y los individuos afectados permanecen conscientes durante las crisis. Los pacientes tienen síntomas en la primera o segunda décadas de la vida, aunque también se observa un comienzo más tardío. Generalmente, las crisis persisten en la vida adulta, haciéndose menos graves más allá de la quinta década de vida. La variabilidad en una misma familia de la frecuencia de crisis y su gravedad es significativa. Algunos pacientes sufren varias crisis durante la noche y otros están libres de ellas durante varios meses. El EEG es normal entre las crisis y en los episodios puede mostrar descargas epileptiformes bifrontales. Dadas las similitudes clínicas, con frecuencia la ELFNAD se diagnostica equivocadamente como parasomnia nocturna benigna o terrores nocturnos. Por lo tanto, es muy útil la videopolisomnografía para distinguir la ELFNAD de esas otras entidades.

Inicialmente, se observó que la ELFNAD estaba causada por una mutación puntual en la subunidad α_4 del nAChR del gen *CHRNA4* en el cromosoma 20q (Andermann et al, 2005; Steinlein et al, 1995). En varios grupos étnicos se identificaron cuatro mutaciones en *CHRNA4*. Más recientemente, se han identificado dos mutaciones en otro gen en el cromosoma 1q, que codifica la subunidad P_2 del nAChR (*CHRB2*). La subunidad p_2 se asocia estrechamente a la subunidad α_4 y la combinación α_4P_2 es el subtipo dominante de nAChR en el cerebro. Las mutaciones en *CHRNA4* y *CHRB2* incluyen M2, el segundo dominio transmembrana y la parte de la proteína que se piensa se alinea con el poro del canal. Dada la estrecha asociación de las subunidades α_4 y p_2 , no sorprende que las mutaciones en algún gen causen manifestaciones clínicas similares (McLellan et al, 2003). La caracterización funcional de varias mutaciones revela efectos muy diferentes, pero en recientes experimentos in vitro se demostró un aumento de la sensibilidad a la ACh, que causa un aumento de la función (Bertrand, 2002). La sensibilidad al bloqueo por carbamazepina es tres veces mayor en los nAChR mutantes, lo que sugiere una hiperactividad de los canales. Esta observación mecanística confirma el hallazgo anecdótico de que los pacientes con ELFNAD tienen una buena respuesta terapéutica a la carbamazepina. Dada la amplia distribución del nAChR en el cerebro, no está claro por qué la epilepsia es focal y por qué las crisis surgen selectivamente en el lóbulo frontal.

Las mutaciones en *CHRNA4* y *CHRB2* explican sólo una minoría de casos de ELFNAD. Aunque los estudios de ligamiento sugieren otro locus de ELFNAD en el cromosoma 15q que contiene un grupo de genes de la subunidad de nAChR, no se ha encontrado ninguna mutación. Los defectos en los canales iónicos u otras proteínas no relacionadas probablemente contribuyen en algunos casos (Bonati et al, 2002).

Epilepsias del lóbulo temporal familiares

Las epilepsias del lóbulo temporal existen de forma esporádica y hereditaria; sigue sin conocerse la genética de los síndromes familiares (Andermann et al, 2005). La epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar (o epilepsia parcial con síntomas auditivos autosómica dominante; EPSAAD), un síndrome benigno que se diferencia de la forma