

Canalopatías

Dr. Erduy J. Infante Velázquez,¹ Dra. Yardelis H. Pérez del Campo,²
Dr. Manuel de J. Díaz Pérez,³ Dr. José A. Barnet Domínguez,¹
Dr. Andrés García Cruz,¹ Dr. Mario Álvarez.¹

RESUMEN

Introducción: La función principal de los canales iónicos es la conducción, reconocimiento y la selección de iones específicos. Ellos se abren y cierran en relación a la respuesta a estímulo eléctrico, mecánico y químico, actuando en la excitación o transmisión de tejidos diversos. **Desarrollo.** Las manifestaciones clínicas y moleculares de las canalopatías son variadas y usualmente se evidencian en forma continua o paroxística. La alteración de los canales de Ca causan trastornos del músculo: la parálisis periódica con o sin cambios del potasio, miastenia o desórdenes miasténicos, la hipertermia maligna. Cl y Na producen alteraciones como: las enfermedades miotónicas: Thomsen, Becker y paramiotonias, la parálisis sensible al potasio, miotonía congénita fluctuante, el Síndrome de Andersen. Las Canalopatías también producen varios tipos de ataxia: episódica tipo 1, tipo 2, espinocerebelosa tipo 6 y la migraña hemipléjica familiar. Movimientos paroxísticos anormales están causados por canalopatías: la distonía nocturna episódica, la diskinesia paroxística. En algunas familias se asocian movimientos episódicos anormales y epilepsia. Varios síndromes epilépticos también están relacionados con los trastornos de los canales iónicos: la epilepsia nocturna del lóbulo frontal, coreoatetosis-epilepsia, las convulsiones benignas neonatales, etc. **Conclusiones.** El trastorno de los canales iónicos voltage-gated se relaciona a enfermedades con fenómenos episódicos o permanentes en el tejido muscular o nervioso con manifestaciones clínicas y genéticas heterogéneas.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(5): 291-295

Channelopathies

ABSTRACT

The main function of ionic channels are the conduction, recognition and selection of specifications. They open and close in response to electrical, mechanical and chemical stimulus, acting in the excitation or transmission of diverse tissues. Development. The clinical and molecular manifestations of channelopathies are varied and use to shown up in continuous or paroxystic ways. Alteration of Ca channels cause muscle dysfunction periodic paralysis with or without potassium changes, myasthenia or myasthenic disorders, malignant hyperthermia. Cl and Na channels alterations produce myotonic diseases: Thomsen, Becker and paramyotonia, potassium sensible paralysis, fluctuant congenital myotonic, Andersen's syndrome. Channelopathies also produce various episodic ataxia type 1, type 2, spinocerebellar 6 and familiar hemiplegic migraine. Abnormal paroxystic movements are present as channelopathies: episodic nocturnal dystonia, paroxystic dyskinesia. In some families are associated abnormal episodic movements and epilepsy. Several epileptic syndromes are also related with channels dysfunction: frontal lobe nocturnal epilepsy, choreoathetosis-epilepsy, benign neonatal convulsions. Conclusions. Voltage-gated channels dysfunction are related to diseases with episodic phenomena or permanent conditions on muscle or neuronal tissues, with clinical and genetic heterogeneous manifestations.

Rev Mex Neuroci 2002; 3(5): 291-295

INTRODUCCIÓN

Con los nuevos intentos de clasificación de las enfermedades musculares, se ha descrito recientemente una serie de entidades genéticamente determinadas que anteriormente eran consideradas miopatías metabólicas y que gracias a los avances de la genética molecular, se ha determinado que son causadas por mutaciones de los genes que codifican las proteínas constituyentes de

los canales iónicos de la membrana celular de la fibra muscular conocidas con el nombre de enfermedades de los canales iónicos o, más comúnmente, "canalopatías".¹

Clínicamente se caracterizan por provocar miotonías o parálisis periódicas, según correspondan al tipo de entidad. Dentro de éstas, tenemos las provocadas por defecto en los canales del cloro (Cl), del calcio (Ca) y del sodio (Na);² más recientemente se han reportado entidades epilépticas que se cree están relacionadas con trastornos de canales iónicos: las convulsiones neonatales benignas familiares (canales del K),³ la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (AD) (canal para receptor neural nicotínico de la acetilcolinesterasa)⁴ y una canalopatía epiléptica hereditaria (el cromosoma 20 en anillo),⁵ así como la existencia de un tipo de cefalea vascular (migraña hemipléjica familiar) que se debe a una mutación del gen de

¹ Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN). La Habana, Cuba.

² Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. La Habana, Cuba.

³ Hospital General Docente "Ernesto Guevara de la Serna". Las Tunas, Cuba.

Correspondencia: Dr. Erduy J. Infante Velázquez.
Ave. 25 núm. 15805 entre 158 y 160 Rpto. Cubanacán. Playa.
CP. 11300, La Habana.
e-mail: erduy@neuro.sld.cu

Tabla 1. Principales canalopatías

Canal iónico afectado	Entidad
Enfermedades de los canales iónicos del cloro (Cl)	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Miotonía congénita (enfermedad de Thomsen) ♣ Miotonía generalizada (enfermedad de Becker) ♣ Miotonía levior (enfermedad de John)
Enfermedades de los canales iónicos del sodio (Na)	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Parálisis periódica hipercaliémica primaria ♣ Paramiotonía congénita (enf. de Von Eulemborg) ♣ Parálisis hipercaliémica/paramiotonía ♣ Otras como: <ul style="list-style-type: none"> • Miotonía fluctuante • Miotonía Permanente • Miotonía que responde a la acetazolamida.
Enfermedades de los canales iónicos del calcio (Ca)	<ul style="list-style-type: none"> ♣ Parálisis periódica hipocaliémica ♣ Parálisis periódica hipocaliémica secundaria a: <ul style="list-style-type: none"> • Tirotoxicosis • Aldosteronismo primario • Hipertermia maligna • Síndrome neuroléptico maligno

la subunidad alfa-1A de un canal de calcio específico cerebral tipo P/Q, que tiene la función de mediar la liberación de serotonina,⁶ la ataxia episódica tipo 2 y la ataxia espinocerebelosa tipo 6 corresponden a la misma mutación.^{7,8}

Al tener en cuenta las diversas características clínicas de estas entidades y sus diferentes formas de presentación nos vemos motivados a realizar esta revisión, haciendo énfasis en las que afectan la fibra muscular y dejando las otras para futuras revisiones acerca de estos temas.

DESARROLLO

Los tipos más frecuentes atendiendo al canal iónico afectado y que involucran la fibra muscular, se observan en la tabla 1. Como expresamos anteriormente, clínicamente estas entidades se caracterizan por provocar miotonía o parálisis periódicas, según correspondan al tipo de entidad.

Si describimos brevemente cada una de ellas podemos dividir las en las que provocan síndromes miotónicos puros, es decir, sin distrofias ni parálisis musculares (mutaciones del canal del Cl), otros pueden ser mixtos (con miotonía y parálisis periódica, como los que se deben a mutaciones del canal del Na) y las que provocan parálisis periódicas (mutaciones del canal del Ca).² Seguidamente detallaremos lo más brevemente posible las principales características de cada una de estas patologías.

Miotonía congénita o enfermedad de Thomsen. Es una enfermedad del músculo esquelético poco común. Se caracteriza por miotonía o espasmo tónico del músculo después de una fuerte contracción hipertrofia muscular; su curso es no progresivo y la herencia es AD. Los es-

pasmos son dolorosos y ocurren generalmente en miembros inferiores (MI), puede también aunque afectar la cara y los miembros superiores (MS). El inicio puede ser muy precoz, generalmente en la primera década, incluso es posible detectarlo en la lactancia donde se ve que al niño los párpados se le quedan cerrados después de llorar o interfiere en los primeros pasos. La miotonía aumenta con el frío o al iniciar alguna actividad física después de un periodo de reposo. El defecto genético se encuentra localizado en el cromosoma 7q 35. La creatinfosfoquinasa (CPK) puede estar normal o ligeramente aumentada, el K es normal, en el electromiograma (EMG) se registra la miotonía o puede obtenerse por percusión y la biopsia muscular es inespecífica. En el tratamiento se usa sulfato de quinidina 300-600 mg, procainamida 250-500 mg, mexiletina 100-300 mg, acetazolamida y fenitoína.^{1,9}

Miotonía generalizada o enfermedad de Becker. Es más severa y frecuente que el Thompson. Tiene su inicio en la primera década o más tarde (4-12 años). La miotonía es más severa que en el Thompson y aparece primero en las piernas y luego afecta los MS, la cara y la lengua. Los pacientes afectados tienen mucha hipertrofia muscular y es frecuente que presenten limitación en la dorsiflexión de los pies. El defecto genético se encuentra localizado en el cromosoma 7q 35 y la herencia es autosómica recesiva (AR).^{1,10}

Miotonía Levior. Algunos autores consideran que se trata de una forma intermedia del Thompson. Tiene herencia AD y un comienzo después del Thompson.^{1,11}

Parálisis periódica hipercaliémica prima -
ria. Se han descrito tres variantes diferentes:

- ♣ Parálisis periódica hipercaliémica con miotonía.
- ♣ Parálisis periódica hipercaliémica sin miotonía.
- ♣ Parálisis periódica hipercaliémica con paramiotonía.

Clínicamente se caracteriza por presentar ataques después del ejercicio (20-30 min. después) o antes del desayuno. Comienza por MI, espalda baja, luego la mano, brazo y hombros. Sólo afecta los músculos craneales y del cuello en los ataques severos, aunque usualmente respeta los músculos respiratorios. Produce hipo/arreflexia osteotendinosa. Los ataques generalmente se alivian con el ejercicio y duran de 15-60 minutos y la debilidad dura aproximadamente de 1-2 días. La edad de inicio es en la primera década de la vida. Durante el ataque de debilidad el K sérico usualmente se encuentra entre 5-6 mmol/L, lo que se asocia con incremento de la amplitud de la onda T del electrocardiograma (EKG) y el Na sérico está disminuido por lo que incrementando la eliminación de K por la orina éste disminuye y cesa el ataque; entre los ataques el K es normal. Generalmente la miotonía es detectada sólo por EMG pero la paramiotonía puede ser inducida por el frío o el ejercicio. También la crisis puede ser provocada administrando 2 g de cloruro de potasio (KCl) en líquido sin azúcar cada dos horas, necesitándose para producir la crisis aproximadamente cuatro dosis y tiene una latencia de 1-2 horas después de administrado el KCl. El defecto genético se encuentra localizado en el cromosoma 17q 23-25. El tratamiento se realiza con medicamentos expoliadores de K como las tiazidas y la acetazolamida.^{1,12,13}

Paramiotonía congénita o enfermedad de Von Eulenberg. Es una enfermedad congénita no progresiva con herencia AD cuyo defecto genético se encuentra localizado en el cromosoma 17q 23-25 (donde se codifica la subunidad del canal del Na). Se inicia generalmente en la primera década y se caracteriza por producir una miotonía que paradójicamente se agrava con el ejercicio (paramiotonía), por el frío o por el ejercicio en un ambiente frío, aunque algunos pacientes tienen episodios de debilidad breves matutinos, independientemente de la temperatura, facilitados por la ingesta de K. El predominio de la miotonía es en la cara, cuello y músculos distales de los MS.

Fisiopatológicamente se ha planteado que la paramiotonía y los episodios de parálisis se deben a una alteración dependiente de la temperatura de la conductancia del Na en la membrana celular. La disminución de la temperatura aumenta la permeabilidad del Na y produce una despolarización progresiva de la membrana muscular.²

En el tratamiento de los casos severos se ha empleado el gluconato de calcio (1-2 g), glucosa, insulina, o ambas, hidroclorotiazida (500 mg/día), procainamida o tocainide (derivados de la Lidocaína) en dosis de 400-1200 mg/día y mexiletina 200 mg. Se ha visto que la acetazolamida puede empeorar los síntomas.^{1,2,13,14}

Miotonía fluctuante y miotonía permanente.

Son variantes de la miotonías y parálisis periódicas por mutaciones del canal del Na. Se deben a diferentes mutaciones del gen SCN4A que codifica la subunidad del canal de Na del músculo esquelético. Ambas tienen una localización en el cromosoma 17q 23-25 y se transmiten por herencia AD.

La miotonía fluctuante, tiene su inicio generalmente en la segunda década de la vida; como su nombre lo indica es fluctuante, se incrementa con el ejercicio y tiene mucha sensibilidad al K; es inducida por la acción.

La miotonía permanente, inicia en la primera década de vida, es muy severa, permanente y el ejercicio físico carece de efecto sobre ella.

Ambas pueden tratarse con mexiletina a igual dosis que la paramiotonía congénita.^{1,2,15}

Miotonía sensible a la acetazolamida. También tiene una herencia AD y su localización cromosómica es el 17q 23-25. Se inicia en la primera década, la miotonía es severa y dolorosa, se induce espontáneamente y el ejercicio no tiene ningún efecto sobre ella. Como su nombre lo indica, el tratamiento se realiza con acetazolamida (fármaco al que tiene muy buena respuesta con una dramática reducción de los síntomas en 24 horas), pero también se ha usado la glucosa.^{1,2,16}

Parálisis periódica hipocaliémica. Se debe a una mutación del gen que codifica la subunidad del canal L del Ca sensible a la dihidropiridina, situado en el cromosoma 1q 31-32. Tiene una herencia AD con penetrancia reducida en mujeres por lo que es más frecuente en los hombres.^{2,17,18} Se inicia en la primera década tardía o en la segunda década (niño mayor o adolescente).

El ataque típico ocurre en la segunda mitad de la noche o temprano en la mañana, después de una sobrecarga de ejercicio, en el que el paciente siente gran debilidad en los miembros que puede afectar incluso hasta el tronco, siendo los músculos proximales los más susceptibles; generalmente comienza por los MI y no afecta los músculos de la cara, ojos, laringe, faringe, diafragma y esfínteres. Los reflejos osteotendinosos disminuyen o se abolen y puede durar desde varios minutos hasta horas. A veces existen síntomas prodrómicos como diarrea, nerviosismo, palpitaciones, sensación de

desmayo o fatiga. Durante las crisis no ocurren fenómenos miotónicos y si aparecieran en la EMG excluirían el diagnóstico. Las crisis también pueden ser facilitadas por las comidas ricas en carbohidratos y se alivian con la administración de K. En los estudios complementarios encontramos el K sérico menor de 1.8 meq/L durante el ataque, el cual retorna a la normalidad durante la recuperación. El tratamiento se realiza con la administración de KCL 5-10 g orales, el uso de tiacidas 5000 mg/día o la acetazolamida 250 mg 3 v/día.^{1,2,13,15}

Parálisis periódicas hipocaliémicas secundarias. *Tirotoxicosis.* Ocurre mayormente en adultos jóvenes del sexo masculino con una predilección en la población china y japonesa.¹⁹ La severidad no se relaciona con la severidad del hipertiroidismo y en pacientes con formas familiares de parálisis periódicas no incrementa la frecuencia o intensidad de las crisis. Los ataques son similares a los de las parálisis periódicas hipocaliémicas, excepto en la gran irregularidad de la actividad cardíaca. El tratamiento se realiza con KCL y el control del hipertiroidismo previene las recurrencias.^{1,2,20}

Aldosteronismo primario. Esta entidad es más frecuente en mujeres que en hombres y el ataque recuerda la parálisis periódica hipocaliémica.^{1,2,20,21}

Hipertermia maligna. Este síndrome se caracteriza por un rápido incremento de la temperatura corporal, rigidez muscular y alta mortalidad si no es tratado correctamente. Se produce al administrar ciertos fármacos, principalmente algunos usados durante la anestesia, a pacientes con predisposición genética. La transmisión de la susceptibilidad a esta enfermedad es AD en casi la totalidad de los casos idiopáticos y el gen anómalo se localiza en el cromosoma 19q12-13.2.²²

Es posible realizar estudios del ADN a los familiares y por la técnica de provocación *in vitro* demostrarse contracción patológica y secuestro del

Ca en una biopsia de músculo colocada en un baño de halotane y cafeína.

Fisiopatológicamente se cree que depende de un incremento muy importante del Ca libre intracelular en el músculo esquelético por alteración del receptor de rianodina en el retículo endoplásmico, por lo que se trata de un defecto del flujo del Ca de los organelos al citoplasma. El cuadro clínico tiene una incidencia de 1/50,000 anestesiados; fuera del episodio el individuo es normal. Este síndrome también puede verse en pacientes que presenten otras miopatías como: *central-core*, distrofia miotónica, miotonía congénita, etc. Se produce un aumento incontrolable de la temperatura, rigidez de toda la musculatura esquelética, hipotensión, taquicardia y taquipnea, cianosis, acidosis metabólica, hipocalcemia, hipercaliemia, aumento de la CPK sérica y mioglobulinuria con cierre renal. El comienzo puede ocurrir desde los primeros minutos de iniciada la anestesia o incluso demorar hasta que se haya terminado la intervención quirúrgica. La mortalidad se relaciona con el nivel de hipertermia (>39° C el 100% se salva, más de 44° C muerte casi inminente).

Las drogas que más lo producen son la succinilcolona y el halotane, aumentando el riesgo con la asociación de ambas. El tratamiento debe ser intenso y rápido. Se usa dantroleno 2.5 mg/Kg o más, el cual inhibe la liberación del Ca intracelular desde el retículo endoplásmico. También debe hacerse un tratamiento sintomático que consiste en interrumpir la anestesia, administrar oxígeno al 100%, bajar la temperatura con medios drásticos, corregir la acidosis y la hipercaliemia.^{1,2,23}

Síndrome neuroléptico maligno. Es un estado similar a la Hipertermia Maligna pero que ocurre por reacción idiosincrásica a los neurolépticos (antagonistas dopaminérgicos) y también ante la supresión brusca del tratamiento anticolinérgico o dopaminérgico.^{1,2,24,25,26}

REFERENCIAS

1. Adams RD, Victor M, Rooper AH. The Hereditary Myotonias and Periodic Paralysis en: Principles of Neurology, Cap 54. 6ta ed. EU, Mc Graw-Hill Interamericana 1999;1275-85.
2. Zarranz JJ. Enfermedades musculares y de la unión neuromuscular, en: Neurología, cap 25. 2da. ed, Madrid, Harcourt Brace de España 1998;744-47.
3. Blevert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy, Science 1998;279:403-96.
4. Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, Kobayashi K, Ito M, Wada K, et al. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, Neurology 1999;53:1749-53.
5. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergoeve MN, Frants RR, Ferrari MD. Familial hemiplegic migraine: involvement of a Calcium neuronal channel, Neurología 1997;12 (Supl. 5):31-37.
6. Serrano-Castro PJ, Aguilar-Castillo MJ, Olivares-Romero J, Jiménez-Machado R, Molina-Aparicio MJ. Cromosoma 20 en anillos: ¿Una canalopatía epiléptica?, Rev Neurol 2001;32(3):237-41.
7. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels- basic science and clinical disease (review), N Engl J Med 1997;336:1575 -1586.
8. Ptacek LJ. Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system, Neuromuscul Disord 1997;7:250-255.
9. Ptacek L. The familial periodic paralysis and nondystrophic myotonias, American Journal of Medicine 1998;105:58-70.
10. Moxley R., Carrell-Krusen. Myotonic disorders in childhood: diagnosis and treatment, J Child Neurol 1997;12:116-129.
11. Lehmann-Horn F, Mailander V, Heine R, George AL. Myotonia levior is a chloride channel disorder, Human Molecular Genetics 1995;4:1397-1402.
12. Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP. A sodium channel defect in hyperkalemic periodic paralysis: Potassium-induced failure of inactivation, Neuron 1991;6:619.
13. Lehmann-Horn F, Engel AG, Ricker K, Rüdel R. The periodic paralysis and paramyotonia congenita, en Engel AG, Fran-

- zini-Armstrong C (eds.) *Myology*, 2a ed. New York, McGraw-Hill 1994;1303-1334.
14. Fleischhauer R, Mitrovic N, Deymeer F, Lehmann-Horn F, Lerche H. Effects of temperature and mexiletine on the F1473S Na⁺ channel mutation causing paramyotonia congenita. *Pflügers Archiv, Europ J Physiol* 1998;436:757-765.
 15. Moxley III RT. Channelopathies. *Current Treatment Options in Neurology* 2000;2:31-47.
 16. Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, et al. Sodium channel mutation in acetazolamide-responsive myotonia congenita, paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Neurology* 1994;44:1500.
 17. Fouad G, Dalakas M, Gregg R, et al. Analysis of the DHP receptor 1 subunit gene for mutations causing hypokalemic periodic paralysis. *Neuromusc Disord* 1997;33-38.
 18. Tawil R, Griggs RC, Rose M. Channelopathies, Pulst SM (ed.) *Neurogenetics, Contemporary Neurology Series*, Oxford University Press 2000;45-60.
 19. McFadzean AJS, Yeung R. Periodic paralysis complicating thyrotoxicosis in Chinese. *Br Med J* 1967;1:451.
 20. Rose MR, Griggs RC (eds.) *Channelopathies of the nervous system*, Butterworth Heinemann, Oxford, England 2000 (en preparación).
 21. Conn JW, Knoff RF, Nesbit RM. Clinical characteristic of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. *Am J Surg* 1964;107:159-63.
 22. McCarthy TV, Healy JMS, Heffron JA, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to 19q12-13.2. *Nature* 1990;343:562-564.
 23. Isaacs H, Barlow MB. Malignant hyperpyrexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:228.
 24. Keyser DL, Rodnitzky RL. Neuroleptic malignant syndrome in Parkinson's disease after withdrawal or duration of dopaminergic therapy. *Arch Intern Med* 1991;14:794-796.
 25. Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1997;154:1156-1158.
 26. Balzan, MV. The neuroleptic malignant syndrome: a logical approach to the patient with temperature and rigidity. *Postgrad Med J* 1998;74:72-76.

